

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**САВИЧЕВА ЕВГЕНИЯ СТЕПАНОВНА**

**ВОЗМОЖНОСТИ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ  
ВМЕШАТЕЛЬСТВ  
В ЛЕЧЕНИИ РАННЕГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ**

14.01.12 – Онкология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Васильев Сергей Васильевич

Санкт-Петербург 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. Ранний рак прямой кишки: современное состояние проблемы (Обзор литературы)</b>	
1.1. Эпидемиология рака прямой кишки.....	11
1.2. Определение раннего рака прямой кишки и прогностических факторов риска.....	12
1.3. Особенности диагностики ранних форм рака прямой кишки.....	19
1.4. Варианты хирургического лечения.....	23
<b>ГЛАВА 2. Материалы и методы</b>	
2.1. Характеристика клинического материала и методов исследования.....	42
2.2 Характеристика хирургических методов лечения.....	52
2.2.1 Метод трансанальной эндоскопической микрохирургии.....	54
2.2.2 Метод трансанального иссечения.....	56
2.2.3 Особенности используемых методов резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией.....	58
2.3 Статистическая обработка данных.....	60
<b>ГЛАВА 3. Непосредственные результаты хирургического лечения пациентов с ранним раком прямой кишки</b>	
3.1 Анализ непосредственных результатов лечения пациентов в исследуемых группах.....	61
3.2 Анализ диагностической ценности эндоректального ультразвукового исследования (ЭРУЗИ) в	

предоперационном обследовании.....	70
3.2.1. Оценка диагностической эффективности ЭРУЗИ в определении опухоли, ограниченной слизистым слоем кишки (uT0).....	72
3.2.2. Оценка диагностической эффективности ЭРУЗИ в определении опухоли, ограниченной подслизистым слоем кишки (uT1).....	73
<b>ГЛАВА 4.    Отдаленные результаты лечения пациентов с ранними     формами рака прямой кишки.....</b>	<b>76</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>84</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>93</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>94</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>96</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>97</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность**

Рак прямой кишки (РПК) представляет собой важную проблему современной онкологии и в последние годы по частоте возникновения занимает лидирующие позиции наряду с раком кожи, молочной железы, легкого, желудка, ободочной кишки. В России в 2016 году в структуре общей онкологической заболеваемости рак прямой кишки составил 4,4% от общего количества онкологических заболеваний: 5,3% у мужчин (6-е место) и 4,5% у женщин (8-е место) [6, 7]. Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом РПК – 66,6 лет [7].

Из 28064 случаев рака прямой кишки, выявленных впервые и зарегистрированных в 2016 году в РФ, на долю I стадии пришлось лишь 11%, в то время как II стадия была выявлена в 40%, III – 23,6%, IV – 23,3% [6]. С каждым годом отмечается неуклонный рост удельного веса больных, выявленных активно, в 2016 году этот показатель составил 15,9% от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом РПК (для сравнения, в 2015 году – 14,6%) [6]. Внедрение скрининговых программ среди людей из групп риска безусловно способствует увеличению этого показателя.

Понятие «ранний рак прямой кишки» было сформулировано в 1983 году японским сообществом по изучению колоректального рака как аденокарцинома прямой кишки, ограниченная слизистым и подслизистым слоем, без наличия регионарных и отдаленных метастазов (Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum, 1983) [70]. С течением времени становилось очевидным, что не только глубина инвазии, но и ряд других факторов играет роль в степени злокачественности опухоли. И, соответственно, даже опухоли, ограниченные подслизистым слоем, могут обладать признаками запущенного заболевания. В 2014 году на заседании 14 международного конгресса по эндоскопической хирургии консенсусом специалистов из ведущих научно-медицинских учреждений мира было принято клиническое определение раннего РПК как рака с

благоприятными прогностическими факторами, в лечении которого малоинвазивные трансанальные вмешательства являются безопасными, и риск развития локорегионарного рецидива (ЛРР) минимален [99].

Резекция прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ) является «золотым» стандартом в лечении рака прямой кишки [59]. Тем не менее, местный рецидив может развиваться даже после радикальной операции с ТМЭ [93, 114]. Более того, абдоминальная хирургия рака прямой кишки сопряжена со значительным уровнем периоперационной летальности (2-7%) [79, 102, 110], высоким риском возникновения осложнений в послеоперационном периоде (20-30%) [45, 65, 134], а также с ухудшением качества жизни, что обуславливает социальную значимость проблемы [87, 101]. Несмотря на то, что последние достижения в хирургии рака прямой кишки позволяют расширить показания к выполнению сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств, тем не менее, в 10-30% случаях выполняется обструктивная резекция прямой кишки с формированием концевой колостомы.

Неуклонный рост выявления ранних форм РПК, а также стремление хирургов к выполнению так называемых «малотравматичных» операций усилили интерес к малоинвазивным методам лечения, среди которых широкое применение нашли трансанальные локальные иссечения (ЛИ) опухолей [140]. Такие методы хирургического лечения несомненно легче переносятся пациентами по сравнению с традиционными интраабдоминальными операциями, позволяют избежать многих осложнений, снижают риски летальности в послеоперационном периоде, уменьшают длительность пребывания в стационаре, и, соответственно, меньше отражаются на временной потере трудоспособности [158].

Первоначально трансанальные локальные иссечения позиционировались как операции, направленные на радикальное удаление доброкачественных новообразований прямой кишки [140]. Однако при правильной предоперационной диагностике и определении необходимых показаний у больных ранним раком прямой кишки такие методы не только способны позволить избежать возможных осложнений, связанных с традиционным хирургическим вмешательством, свести

к минимуму послеоперационную летальность, уменьшить сроки реабилитации, улучшить качество жизни, но также позволяют обеспечить прецизионность вмешательства.

Из-за отсутствия возможности выполнения лимфаденэктомии, роль малоинвазивных методов в лечении раннего рака прямой кишки остается противоречивой [36]. Данные множества исследований свидетельствуют об успешном опыте выполнения трансанальных операций у пациентов с ранними формами рака прямой кишки в плане непосредственных результатов лечения, а также показателей общей и канцерспецифической выживаемости. Что касается безрецидивной выживаемости, то в этом случае частота развития локорегионарных рецидивов варьирует от 4 до 18%, а по некоторым данным достигает 20-23% [11, 103, 154].

В то же время, нередко возникающие технические трудности при выполнении радикальных абдоминальных операций, высокая частота осложнений, тяжелая послеоперационная реабилитация, выполнение отсроченных реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств заставляют искать альтернативные подходы к лечению пациентов с ранними формами рака прямой кишки.

С учетом вышесказанного представляется актуальным изучение вопроса применения малоинвазивных трансанальных методов лечения у данной категории пациентов.

### **Цель исследования**

Улучшить результаты лечения пациентов с ранними формами рака прямой кишки.

### **Задачи исследования**

1. Оптимизировать современные диагностические предоперационные протоколы пациентов с ранними формами рака прямой кишки с применением методики эндоректального ультразвукового исследования;

2. Изучить и сравнить непосредственные результаты лечения пациентов с ранними формами рака прямой кишки после малоинвазивных трансанальных вмешательств и тотальной мезоректумэктомии;
3. Выполнить анализ диагностической эффективности эндоректального ультразвукового исследования в предоперационном стадировании раннего рака прямой кишки;
4. Изучить и сравнить отдаленные онкологические результаты лечения пациентов с ранним раком прямой кишки после трансанального иссечения и тотальной мезоректумэктомии.

### **Научная новизна исследования**

На достаточном клиническом материале продемонстрированы результаты лечения пациентов с ранним раком прямой кишки с помощью малоинвазивных трансанальных операций; выполнен сравнительный анализ малоинвазивных методов лечения пациентов с ранними формами рака прямой кишки со стандартными интраабдоминальными вмешательствами, а также определены преимущества и недостатки выполнения малоинвазивных вмешательств у данной группы пациентов. С целью более точного стадирования и оценки распространенности опухоли в пределах кишечной стенки использовался метод эндоректального ультразвукового исследования (ЭРУЗИ), в том числе в режимах цветного доплеровского картирования и соноэластографии. Выполнен анализ диагностической эффективности этого метода у пациентов с ранними формами рака прямой кишки.

### **Практическая значимость**

Показана практическая ценность метода трансанального локального иссечения у пациентов с ранними формами рака прямой кишки. Показана необходимость получения полнослойного гистологического препарата в ходе локального иссечения по причине адекватного окончательного

патоморфологического ответа. Продемонстрирована значимость проведения ЭРУЗИ в оценке дооперационного стадирования рака прямой кишки.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Предоперационные диагностические методы исследования (видеоколоноскопия, МРТ, ЭРУЗИ) играют определяющую роль в стадировании ранних форм рака прямой кишки.
2. ЭРУЗИ обеспечивает высокую разрешающую способность визуализации слоев кишечной стенки и позволяет дать наиболее точную оценку глубины инвазии опухоли (uT0 и uT1).
3. У правильно отобранных пациентов с ранними формами рака прямой кишки выполнение малоинвазивных трансанальных операций является методом выбора, обеспечивая прецизионность вмешательства, благоприятные непосредственные и отдаленные результаты, однако такие операции не во всех случаях являются окончательным этапом лечения.
4. Окончательная патоморфологическая оценка удаленного препарата после выполненного локального иссечения определяет тактику дальнейшего динамического контроля или лечения.

### **Апробация работы и реализация результатов**

Основные положения диссертационной работы были представлены на:

- Международном объединенном конгрессе Ассоциации колопроктологов России и первого ESCP/ECCO регионального мастер-класса, Москва, 16-18 апреля 2015 г.
- 10-м Международном съезде Ассоциации Европейских колопроктологов, Дублин (Ирландия), 22-25 сентября 2015 г.
- 9-м Европейском конгрессе колопроктологов, Санкт-Галлен (Швейцария), 1-4 декабря 2015 г.
- IX Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Минск (республика Беларусь), 15-17 июня 2016 г.



- 11 Конгрессе Международного клуба специалистов по колоректальному раку, Санкт-Петербург, 25-26 июня 2016 г.
- Всероссийском Съезде колопроктологов с международным участием «Оперативная и консервативная колопроктология: современные технологии для высокого качества жизни пациента» и Объединенном Каспийском и Байкальском форуме по проблемам ВЗК, Астрахань, 25-27 августа 2016 г.
- 11-м Международном съезде Ассоциации Европейских колопроктологов, Милан (Италия), 27-30 сентября 2016 г.
- III Конгрессе Общества специалистов по онкологической колопроктологии, Москва, 19-21 октября 2016 г.
- III Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2017», Санкт-Петербург, 23-25 июня 2017 г.
- Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы колопроктологии», Воронеж, 26-28 октября 2017 г.
- 2499 заседании Хирургического общества Пирогова, посвященном 100-летию со дня рождения профессора А.М. Ганичкина, Санкт-Петербург, 22 ноября 2017 г.
- X Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии памяти академика Н.Н. Трапезникова, Сочи, 23-25 апреля 2018 г.

Диссертационная работа обсуждена и одобрена совместным заседанием кафедры хирургических болезней стоматфакультета с курсом колопроктологии и проблемной комиссии №6 «Инвазивные технологии с секциями хирургии и онкохирургии, травматологии и ортопедии и трансплантологии» ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (23.03.2018, г. Санкт-Петербург).

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в которых нашли отражение теоретические принципы и результаты исследования. Из них 2 оригинальные статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Результаты выполненного исследования нашли применение в практической работе в онкологическом отделении СПб ГБУЗ «Городская больница №9», а

также в педагогической практике кафедры хирургических болезней стоматфакультета с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ.

### **Личный вклад автора**

Все разделы представленной работы выполнены лично автором. Произведена формулировка цели и задач исследования, разработана структура научной работы. Лечение всех пациентов с ранними формами рака прямой кишки малоинвазивными методами и их дальнейшее динамическое наблюдение проведено с непосредственным участием автора в отделении онкологии СПбГБУЗ «Городская больница №9» (клиническая база кафедры хирургических болезней стоматфакультета с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России).

Самостоятельно выполнено 16 операций методом трансанальной эндоскопической микрохирургии и 8 операций методом трансанального иссечения. Принято участие в 36 подобных операциях. Автором разработан дизайн исследования, проведен анализ полученных данных результатов лечения пациентов ранним раком прямой кишки с использованием современных статистических программ и выполнено их оформление в виде диссертационной работы.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста в редакторе Microsoft Word, шрифтом Times New Roman, размером шрифта 14 пунктов. Работа состоит из оглавления, введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 160 источников: 10 – отечественных, 150 – зарубежных. Диссертация содержит 9 таблиц и иллюстрирована 14 рисунками.

**Глава 1.**  
**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**  
**РАННИЙ РАК ПРЯМОЙ КИШКИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ**  
**ПРОБЛЕМЫ**

**1.1. Эпидемиология рака прямой кишки.**

В структуре онкологической заболеваемости и смертности в мире колоректальный рак (КРР) устойчиво занимает третье место [47, 136]. По данным международного агентства по изучению рака (IARC) в 28% всех случаев колоректального рака локализацией является прямая кишка. Заболеваемость раком прямой кишки (РПК) высока повсеместно, однако, наиболее высокие показатели характерны для Австралии, Новой Зеландии, США, а также стран Западной Европы [14, 47].

В России в 2016 году в структуре общей онкологической заболеваемости рак прямой кишки составил 4,4% от общего количества онкологических заболеваний: 5,3% у мужчин (6-е место) и 4,5% у женщин (8-е место) [6, 7]. Средний возраст пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом РПК – 66,6 лет [7].

Из 28064 зарегистрированных в РФ случаев рака прямой кишки, выявленных впервые в 2016 году, на долю I стадии пришлось лишь 11%, II стадия была выявлена в 40% случаев, III – 23,6%, IV – 23,3% [6]. В 2016 году летальность на первом году с момента установления диагноза составила 23,1% [7]. Такой высокий показатель летальности во многом обусловлен выявлением заболевания на поздних стадиях.

С каждым годом отмечается неуклонный рост удельного веса больных, выявленных активно, в 2016 году этот показатель составил 15,9% от всего числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом РПК (для сравнения, в 2015 году – 14,6%) [6].

Уровень заболеваемости раком прямой кишки с каждым годом

увеличивается, среднегодовой темп прироста в течение последнего десятилетия составил 1,85% на 100000 населения, а за 10 лет – 20,61%. В Санкт-Петербурге в 2016 году абсолютное число впервые заболевших раком прямой кишки составило 1158 случаев [7].

Выживаемость больных напрямую зависит от стадии опухоли. Так, при диагностике колоректального рака в I-II стадии выживаемость больных составляет 80-90%, а в III-IV стадии не превышает 50% [1, 8].

Проблема диагностики и лечения раннего рака прямой кишки является одной из актуальных в современной клинической онкологии. Во многих развитых странах мира принята национальная организованная программа скрининга. Большинство скрининговых программ включает применение неинвазивных тестов на обнаружение скрытой крови в кале: FIT (fecal immunochemical test или фекальный иммунохимический тест) или G-FOBT (guaiac fecal occult blood test или гваяковый фекальный тест на скрытую кровь); однако в некоторых странах программы позволяют в качестве скрининга проведение видеокколоноскопии без первоначального использования тестов. Эффективность скрининга КРР определяется степенью возможности участия пациентов, финансовыми затратами государства и диагностической ценностью теста. Данные множества исследований показали, что в этих аспектах FIT тест превосходит G-FOBT [3, 84].

## **1.2. Определение раннего рака прямой кишки и прогностических факторов риска.**

Руководствуясь рекомендациями Европейского общества онкологов ESMO, все опухоли, дистальный край которых находится на расстоянии не больше 15 см от входа в анальный канал (это определяется ригидным ректоскопом), классифицируются как опухоли прямой кишки [53].

Вариабельность хирургического подхода в лечении рака прямой кишки представляется наиболее широкой и охватывает традиционное хирургическое вмешательство – удаление прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией

(ТМЭ) и малоинвазивные трансанальные методы, иногда в сочетании с химиолучевой терапией (ХЛТ) [2, 104, 125].

Определение раннего рака прямой кишки было сформулировано в 1983 году японским сообществом по изучению колоректального рака как аденокарцинома прямой кишки, ограниченная подслизистым слоем, без регионарных и отдаленных метастазов [70]. С течением времени становилось очевидным, что не только уровень инфильтрации опухолью кишечной стенки, но и ряд других факторов играет роль в степени ее злокачественности. И, соответственно, даже опухоли, ограниченные подслизистым слоем, могут обладать признаками запущенного заболевания. На пленарном заседании 14 международного конгресса по эндоскопической хирургии, который прошел в Париже летом 2014 года, где была собрана мультидисциплинарная команда экспертов и специалистов из ведущих медицинских учреждений мира, общим консенсусом было принято клиническое определение раннего РПК как рака с благоприятными прогностическими факторами, в лечении которого малоинвазивные трансанальные вмешательства являются безопасными, и риск развития локорегионарного рецидива (ЛРР) минимален [99].

Широкое внедрение скрининговых программ среди людей из групп риска привело к существенному росту выявления колоректального рака на его ранних стадиях, в том числе и раннего рака прямой кишки [105]. Это, в свою очередь, привело к усилению внимания и обсуждения потенциальной роли малоинвазивных трансанальных методов хирургического лечения. Эти методы первоначально позиционировались как операции, направленные на радикальное удаление доброкачественных новообразований прямой кишки. Однако при правильной предоперационной диагностике и определении необходимых показаний у пациентов с ранними формами РПК такие методы не только способны обеспечить прецизионность вмешательства, но также позволяют избежать возможных осложнений, связанных с традиционным хирургическим вмешательством, свести к минимуму послеоперационную летальность, уменьшить сроки реабилитации, улучшить качество жизни.

Согласно принятым клиническим рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network), рекомендациям Европейской Ассоциации клинических онкологов (ESMO Clinical practice guidelines), практическим рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO, 2016) по лечению раннего рака прямой кишки решающую роль в определении тактики лечения играет дооперационное стадирование по критерию «Т» – определение степени инфильтрации – то есть распространения опухоли в пределах кишечной стенки, а также наличие или отсутствие метастазов в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) – стадирование по критерию «N» [53, 104, 125]. Однако достоверно определить вовлеченность лимфатических узлов является довольно сложной задачей по причине относительной субъективности данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) и эндоректального ультразвукового исследования (ЭРУЗИ).

Существует ряд факторов, которые рассматриваются в качестве возможных предикторов метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при раннем инвазивном раке. Совокупность нескольких таких факторов существенно повышает риски развития локорегионарных рецидивов после местного лечения.

Оценка опухоли начинается с ее макроскопического описания при выполнении видеокколоноскопии. Современные технологии видеоэндоскопической визуализации позволяют дать достаточно точную характеристику структуры выявленного образования при его осмотре в различных режимах: увеличивающей хромоэндоскопии (magnification chromoendoscopy – MCE) и осмотре в узком спектре (Narrow Band Imaging – NBI). В настоящее время широко используется Парижская классификация для определения формы неопластического роста. Также макроскопически оцениваются категория ямочного рисунка (pit pattern, S.Kudo), микрососудистая архитектура слизистой оболочки (capillary pattern, Y.Sano) [77, 113, 128]. Общая диагностическая точность, чувствительность и специфичность метода эндоскопической визуализации на основании классификации Sano при дифференцировке между собой внутриэпителиального и инвазивного рака составляют 95,5%, 90,3% и

97,1%, соответственно [72].

Некоторые авторы придерживаются мнения, что плоские формы ранних карцином, в отличие от полиповидных образований, связаны с большим риском метастазирования в лимфатические узлы [96]. Однако по данным других авторов такая взаимосвязь отсутствует [135].

Глубина инвазии подслизистого слоя является одним из наиболее важных предикторов вовлечения регионарных лимфатических узлов [74, 145]. Для плоских неполиповидных образований на сегодняшний день широко применяется гистологическая классификация, разработанная японскими морфологами (Kikuchi R. и соавт., 1995): sm1 – инвазия опухоли верхней трети подслизистого слоя на глубину до 200-300 мкм от собственной мышечной пластинки, sm2 – до середины (в среднюю треть), sm3 – в нижнюю треть на всю толщину подслизистого слоя [73]. Вероятность метастазов в регионарные лимфатические узлы составляет 1-3% при инвазии sm1, 2-8% – при sm2, и достигает 23% при sm3 [103].

Akasu T. и соавт. в своем исследовании не обнаружили метастазы в регионарные лимфатические узлы в случаях внутриэпителиальной аденокарциномы и рака T1sm1, в то время как в группе пациентов с T1sm2-sm3 лимфогенная диссеминация была выявлена в 22% случаев [11]. На основании полученных результатов проведенного исследования авторы предложили собственную классификацию раннего рака прямой кишки, где карциномы T1sm1 обозначены как sm-slight (sm-s) – нулевой риск метастазирования в регионарные лимфатические узлы; карциномы T1sm2 и T1sm3 объединены в группу sm-massive (sm-m), для которых определен высокий риск регионарного метастазирования, и наилучшей тактикой лечения в этих случаях признается объем хирургической операции с выполнением тотальной мезоректумэктомии. Однако по данным результатов исследования Tanaka S. и соавт., даже с sm-s типом инфильтрации у некоторых пациентов в 4% случаев были выявлены метастазы в лимфатические узлы [143].

В нашей стране, напротив, на основании результатов проведенного исследования в ГНЦК им. А.Н. Рыжих в 2017 году было установлено, что инвазия

опухоли T1sm3 не является статистически значимым независимым фактором негативного прогноза в плане развития ЛРР [9].

В случае полиповидных образований на ножке степень инфильтрации опухоли определяется согласно классификации Haggitt R.C. (1985), где уровню 0 соответствует интраэпителиальная аденокарцинома, уровню 1 – инвазия подслизистого слоя, ограниченная головкой полипа, уровню 2 – инвазия шейки, уровню 3 – инвазия ножки (любой ее части), уровню 4 – инвазия субмукозы в месте основания ножки или выход за ее пределы, но без распространения на мышечный слой [55].

Классификация Haggitt может быть сопоставлена классификации Kikuchi следующим образом: уровни инвазии по Haggitt 1, 2 и 3 соответствуют sm1, в то время как уровню 4 может соответствовать любая степень инвазии субмукозы sm1-sm3 [145].

Глубина подслизистой инвазии определяется вертикальным расстоянием между собственной мышечной пластинкой слизистой оболочки и самым глубоким уровнем инвазии подслизистого слоя. Но патоморфологи нередко сталкиваются с определенными трудностями в оценке степени прорастания, когда собственная мышечная пластинка слизистой четко не дифференцируется из-за того, что полностью разрушена инвазивной опухолью. В таких случаях некоторые исследователи предлагают определять степень подслизистой инфильтрации измерением вертикального расстояния от поверхности опухоли до самого глубокого уровня инвазии, другие, напротив, считают, что измерение нужно производить от предположительного места остаточной собственной мышечной пластинки слизистой оболочки для того, чтобы избежать возможных ошибок, обусловленных развитием ишемической эрозии или деформацией наиболее поверхностных участков опухоли после выполнения биопсии [74, 139]. Но на сегодняшний день убедительных доказательств правильности того или иного взгляда не хватает.

Многими авторами было отмечено, что точная количественная оценка подслизистой инвазии может позволить идентифицировать опухоли без или с



минимальным риском вовлечения лимфатических узлов независимо от статуса качественных гистологических факторов риска [74]. К сожалению, глубина подслизистой инвазии, зарегистрированная при ранних аденокарциномах без наличия метастазов в лимфатические узлы, составляет лишь 200-500 мкм [107, 157]. Несмотря на то, что японскими исследователями Kitajima и соавт. [74] был обозначен «безопасный» порог степени прорастания опухоли до 1000 мкм, в некоторых исследованиях сообщается о единичных случаях обнаружения метастазов в ЛУ при минимальной подслизистой инфильтрации. Но ни одного такого случая не наблюдалось в опухолях с инвазией pT1 менее 500 мкм, хотя, следует отметить, что доля таких опухолей слишком мала, чтобы обозначать эти критерии определяющими в тактике дальнейшего лечения [147].

В настоящее время гистологическая характеристика опухоли является определяющим в оценке степени низкого (7%) или высокого (35%) риска регионарных и отдаленных метастазов [29, 39, 52].

Низкодифференцированные и муцинозные аденокарциномы общепризнанно являются независимыми факторами негативного прогноза в плане риска лимфогенной и гематогенной диссеминации [9, 29, 52]. Однако по некоторым данным такие низкие степени гистологической злокачественности опухоли встречаются в менее 10 % всех случаев раннего РПК и чаще всего сочетаются с другими факторами риска [147]. Основную роль играет степень дифференцировки опухоли в месте переднего края опухоли, а также в месте наиболее глубокой подслизистой инфильтрации [74, 131, 145].

Несмотря на то, что большинство аденокарцином pT1 являются высоко-/умереннодифференцированными (G1-G2), в 5-10% случаев, связанных с неблагоприятными клиническими исходами, выявляются низко- или даже недифференцированные опухоли (G3-G4). В подавляющем большинстве случаев карциномы гетерогенны, и в этих ситуациях оценка степени злокачественности определяется в сторону более низкой степени дифференцировки [12, 139, 146].

Определение инвазии в венозные и/или лимфатические сосуды, наличие периневральной инвазии является еще одним независимым прогностически

неблагоприятным фактором риска [88, 99].

Некоторые ученые придерживаются мнения, что фактором негативного прогноза может являться сам факт наличия сосудистой инвазии в целом, независимо от того, является ли она венозной и/или лимфатической [156]. Однако японские исследователи в своих работах доказали, что наличие изолированной лимфатической инвазии без других факторов риска имеет прямую связь с неблагоприятными исходами, прежде всего с метастазами в лимфатические узлы [147].

В случае венозной инвазии повышается риск гематогенного диссемирования, поэтому наличие этого фактора следует оценивать как неблагоприятный прогноз. В ходе патоморфологического исследования окрашивание эластичных волокон сосудистой стенки способствует индикации венозной инвазии [142].

Сравнительно недавно стали говорить еще об одном немаловажном прогностически неудовлетворительном факторе – опухолевая диссеминация («tumor budding») – присутствие изолированных одиночных или небольших кластеров неопластических клеток, рассеянных в строме за пределами опухолевой инвазии, наличие которого достоверно подтверждает высокую степень агрессивности опухолевого процесса [15, 52, 120].

Что касается локализации опухоли в прямой кишке, то Nascimbeni и соавт. в проведенном исследовании, анализируя результаты лечения 353 пациентов с аденокарциномами T1, сообщили, что наличие новообразования в самой прямой кишке не явилось значимым фактором риска по сравнению с расположением опухолей в других сегментах толстой кишки [103]. Однако опухоли, локализованные в нижней трети прямой кишки, являются более агрессивными в плане риска метастазирования в параректальные ЛУ по сравнению с расположением в проксимальных отделах прямой кишки. Кроме того, при локализации опухоли в интраперитонеальной части существует риск перфорации в свободную брюшную полость во время выполнения локального иссечения. Тем не менее наличие такого риска не ведет к возможной конверсии в

интраабдоминальное вмешательство, что отразили в своем исследовании Шельгин и соавт., продемонстрировавшие возможность трансректального ушивания дефекта кишечной стенки [10].

Существует мнение, что размер опухоли не коррелирует с риском метастазирования в регионарные ЛУ [103]. По другим данным вероятность обнаружения метастазов в параректальные ЛУ выше в случае опухолей более 5 см в диаметре. Несмотря на этот факт, многие авторы пришли к выводу, что размер новообразования не является достоверно значимым фактором негативного прогноза [73, 160].

Другие авторы, напротив, придерживаются мнения о предпочтительном для выполнения локального иссечения диаметре опухоли не более 3 см, что в большей степени вероятности позволяет выполнить полнослойное иссечение без фрагментации опухоли, снизив, тем самым, механическое рассеивание опухолевых клеток [42, 150, 154].

В настоящее время не существует достоверных молекулярных маркеров для оценки метастатического риска РПК, но возможности биомолекулярных технологий метилирования выбранных генов-мишеней в будущем представляются перспективными для оценки степени агрессии онкологического процесса [80].

### **1.3. Особенности диагностики ранних форм рака прямой кишки.**

Учитывая все вышесказанное, становится очевидным, что предоперационные методы диагностики и стадирования являются основополагающими в подходах к лечению пациентов с ранними формами РПК. Местное распространение опухоли в пределах кишечной стенки, ее связь со сфинктерным аппаратом, вовлеченность параректальных лимфатических узлов, экстрамуральная опухолевая инвазия, диссоциация опухолевых клеток вокруг фронта роста первичной опухоли, – все эти факторы влияют на прогноз и на стратегию лечения.

На сегодняшний день магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза и прямой кишки является основным исследованием в диагностике РПК. В международных практических рекомендациях выполнение МРТ показано для оценки местной распространенности новообразования, оценки регионарных лимфатических узлов, а также определения наличия лимфоваскулярной и перинеуральной инвазии. Необходимо отметить, что при МРТ исследовании довольно трудно дифференцировать между собой слизистый и подслизистый слои. Более четкую визуализацию слоев кишечной стенки позволяет получить метод эндоректального ультразвукового исследования (ЭРУЗИ), который включен в программу обследования больных ранним раком прямой кишки в некоторых странах [21, 24].

Эндоректальное ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография прямой кишки и малого таза в настоящий момент являются необходимыми методами стадирования рака прямой кишки; у каждого из этих методов есть сильные и слабые стороны в оценке первичной опухоли и определении вовлеченности регионарных ЛУ, поэтому их следует считать взаимодополняющими.

ЭРУЗИ обладает высокой диагностической эффективностью в предоперационной диагностике раннего РПК, обеспечивая высокое разрешение изображения слоистой структуры стенки прямой кишки и наиболее точную оценку степени опухолевой инфильтрации [11, 51]. В проведенном мета-анализе оценки диагностической точности ЭРУЗИ в определении степени распространения опухоли в пределах кишечной стенки чувствительность метода для T1 составила 87,8% (96% ДИ, СИ – 85,3-90%), специфичность – 98,3% (95% ДИ, СИ – 97,8-98,7%); показатель диагностической точности варьировал от 64,7% (95% ДИ, СИ – 63,6-65,8%) до 69-97% [22, 90, 117].

Частота гиподиагностики для T1 опухолей составляет от 15% до 20%, гипердиагностики – 12,5% [99, 129].

Применение современных технологий с построением 3D-изображения предоставляет возможность наиболее точно определить степень распространения

опухоли в пределах подслизистого слоя: uT1sm1, uT1sm2 и uT1sm3 [129].

Одним из основных ограничений ЭРУЗИ является низкая точность в определении степени прорастания в пределах подслизистого слоя по его условному делению на 3 уровня (sm1-2-3), хотя некоторые недавние сообщения свидетельствуют о том, что высокочастотное ультразвуковое исследование с мини-зондом может значительно повысить точность определения локализации раннего рака [57].

В последнее время обсуждается новый подход в оценке опухолей прямой кишки – соноэластография [9, 148, 149]. Ультразвуковая эластография применяется для цветового картирования и оценки плотности и жесткости тканей в реальном времени. Первые результаты применения соноэластографии были опубликованы Ophir J. и соавт. в 1991 году [109]. В основе данной технологии лежит способность мягких тканей сопротивляться сжатию или деформации при оказании компрессионного давления. При этом ткани окрашиваются в различные цвета, соответствующие цветовой шкале, по которой определяется степень их жесткости. В стандартном режиме синему цвету соответствуют наиболее плотные ткани, что характерно для злокачественных новообразований, зеленому и красному цвету – мягкие ткани.

Наибольшее применение эта технология получила в области диагностики новообразований печени, щитовидной железы, молочных желез, предстательной железы – то есть при исследовании поверхностных органов, где возможно контролировать и изменять степень компрессии ультразвуковым датчиком. При внутрипросветном исследовании прямой кишки определенным датчиком также возможно контролировать степень компрессии. Таким образом, применение эндоректальной соноэластографии дает возможность с высокой точностью дифференцировать между собой карциному и доброкачественную аденому прямой кишки. Исследователи сообщают также, что сочетание стандартного ЭРУЗИ и компрессионной соноэластографии является взаимодополняющим в аспектах диагностической эффективности, а также визуализации и оценки состояния параректальных лимфатических узлов [9, 148, 149].

В нашей стране Чернышев С.В. в своем исследовании на большом клиническом материале провел оценку диагностической ценности компрессионной соноэластографии у 152 пациентов с аденомами и ранними формами рака прямой кишки на основании сопоставления данных дооперационного обследования и результатов патоморфологического исследования полученных после операций гистопрепаратов. На основании выполненного анализа с построением ROC-кривой был выявлен коэффициент жесткости 2,9, при котором чувствительность эластографии составила 82%, специфичность – 62%; ложноотрицательные результаты в группе с аденомами были получены в 32% наблюдений, в группе с инвазивным раком – в 17% случаев [9].

Чувствительность МРТ в стадировании по критерию T по данным разных исследователей варьирует от 42% до 94%, специфичность – от 69% до 98,3%; диагностическая точность составляет от 59% до 92% с использованием абдоминальной катушки и от 71% до 91% с внутрисосудистой катушкой [22, 24, 94].

Что касается оценки параректальных лимфатических узлов с целью дооперационного стадирования по критерию N, то в этом отношении ни ЭРУЗИ, ни МРТ не обладают достаточной степенью диагностической эффективности. По некоторым данным чувствительность ЭРУЗИ в оценке ЛУ достигает 73,2%, а специфичность – 75,8%, а диагностическая точность варьирует от 62% до 83% [17, 119].

Чувствительность и специфичность МРТ в определении вовлеченности ЛУ колеблется от 66% до 75-77% и от 75% до 98%, соответственно [24, 32, 88]. Показатели диагностической точности также варьируют по разным данным от 60-65% до 39-95% [22, 119].

И ЭРУЗИ, и МРТ имеют низкую чувствительность и специфичность в обнаружении метастазов в лимфатических узлах. Однако в этом отношении МРТ является более предпочтительным методом диагностики из-за более широкого охвата зоны интереса, позволяющего визуализировать ЛУ во всем

параректальном пространстве, а также латерально расположенные ЛУ вне мезоректума [78]. Доказано, что размер ЛУ не имеет диагностического значения, в то время как характерные специфические МР-признаки морфологической структуры, такие как гетерогенность интенсивности сигнала и неровные границы, являются специфичными при прогнозировании вторичных изменений ЛУ [32].

#### **1.4. Варианты хирургического лечения.**

Вопрос выбора метода хирургического лечения при раке прямой кишки определяется TNM-стадированием, но в целом зависит от совокупности множества обстоятельств: локализации новообразования, распространенности опухолевого процесса, гистологической структуры и типа роста опухоли, наличия или отсутствия регионарных и отдаленных метастазов, топографо-анатомических особенностей строения вышележащих отделов толстой кишки, общего состояния пациента, квалификации оперирующего хирурга, а также материально-технического оснащения медицинского учреждения [138].

«Золотым» стандартом лечения рака прямой кишки в настоящее время является резекция прямой кишки с выполнением тотальной мезоректумэктомии [59]. Выполнение операции в таком объеме является радикальным, при этом частота развития локорегионарных рецидивов не достигает 5% [60]. Тем не менее, локорегионарный рецидив может развиваться даже после ТМЭ в случае аденокарциномы прямой кишки T1N0 [114]. Кроме того, интраабдоминальные вмешательства сопряжены со значимым уровнем летальности (2-7%) [79, 102, 110], а также с высоким риском возникновения периоперационных осложнений (20-30%), в том числе несостоятельности анастомоза, мочеполовой дисфункции, анальной инконтиненции, дисфункции кишечника, возникающей, например, в результате развития спаечной болезни или стриктуры в области анастомоза [61, 75, 134].

Согласно определению раннего рака прямой кишки, принятому на 14-м международном конгрессе по эндоскопической хирургии в 2014 году, местное

(локальное) иссечение (Local Excision – LE) является допустимым вариантом лечения для раннего РПК с благоприятными прогностическими факторами [99].

Термин «локальное иссечение» (ЛИ) включает в себя различные варианты органосберегающих операций: от мукозектомии до местного полнослойного иссечения с частичной резекцией подлежащей параректальной клетчатки [99].

Исторически локальные трансанальные иссечения опухолей прямой кишки нашли применение раньше интраабдоминальных хирургических вмешательств [140]. Локальное иссечение ранних форм РПК – метод хирургического лечения, который несомненно легче переносится пациентами по сравнению с традиционными полостными операциями, позволяет избежать многих осложнений, снижает риск летального исхода в послеоперационном периоде, уменьшает длительность пребывания в стационаре, меньше отражается на временной потере трудоспособности [158]. Однако роль ЛИ в лечении аденокарцином прямой кишки все еще противоречива, главным образом, из-за отсутствия адекватной лимфаденэктомии и, как следствие, высокого риска местного рецидива и не совсем ясного прогноза по сравнению с радикальной резекцией. В то время как частота метастазов в ЛУ очень мала для T1sm1 (0-3%), она увеличивается до 15 и 25% для T1sm2-3 и T2, соответственно [130, 137, 156]. В связи с этим показания к применению данного метода стали весьма дискуссионными вопросами [49, 158]. Поэтому важной задачей остается правильная оценка показаний и возможности выполнения одной из методик локального иссечения у пациентов с ранними формами РПК.

Одним из малоинвазивных подходов к удалению эпителиальных новообразований толстой кишки стала эндоскопическая резекция опухоли в пределах слизистой (Endomucosal resection, EMR), выполняемая через колоноскоп. С внедрением в практику видеоскопического оборудования данный способ явился методом выбора лечения предраковых заболеваний толстой кишки. Но также он может применяться и в отношении внутриэпителиальной карциномы *in situ*, когда выполнение удаления образования в пределах здоровых тканей может являться радикальным. Лимфатические сосуды анатомически



локализованы в подслизистом и мышечном слоях толстой кишки и не распространяются на слизистый слой [46]. Таким образом, в случае неинвазивного (т. е. не распространяющегося на собственную мышечную пластинку слизистой) рака *in situ* в регионарных лимфатических узлах не могут появляться метастазы, следовательно, в данном случае эндоскопическое удаление в пределах слизистой можно считать радикальным (при условии, что новообразование иссечено в пределах здоровых тканей – резекция R0).

Важным критерием в оценке полноты местного иссечения опухоли является расстояние от границы резекции до края опухоли. Разные авторы придерживаются различных мнений о минимальном расстоянии в 1-2 мм, а некоторые исследователи считают главным отсутствие опухолевых клеток на границе коагуляционного повреждения тканей [38, 147, 153].

Традиционная эндоскопическая резекция слизистой далеко не всегда может обеспечить получение негативного края резекции (R0) и иссечение новообразования единым блоком (в особенности это касается латерально стелющихся опухолей – LST – более 20 мм), таким образом, фрагментированная или неполная резекция имеет место у каждого второго оперированного пациента [118]. После удаления фрагментированной опухоли в пределах слизистой довольно сложно исследовать морфологию препарата для оценки степени инвазии опухоли (критерий «Т»); к тому же после таких операций увеличивается риск возникновения местного рецидива [68].

Несколько позже, для того, чтобы преодолеть эти трудности и иметь возможность выполнять иссечение единым блоком, была разработана новая техника – эндоскопическая подслизистая диссекция (Endoscopic submucosal dissection, ESD) [155]. После выполнения ряда эндоскопических подслизистых диссекций была зарегистрирована низкая частота локальных рецидивов, а также развития осложнений [108, 116]. Тем не менее, в сравнении с EMR, техника подслизистой диссекции является более трудной, требующей проведения различных дополнительных тренингов [71, 116].

Подслизистая диссекция получила широкое признание как метод выбора

для лечения новообразований толстой кишки не только в Японии, но и в западных странах. В некоторых исследованиях эндоскопическая подслизистая диссекция позиционировалась как метод лечения ранних форм колоректального рака. Например, Saito и соавт. в рамках проведенного перспективного многоцентрового исследования сообщили кратковременные результаты лечения 1111 пациентов, которым выполнялась подслизистая диссекция опухолей толстой кишки [127]. Резекции единым блоком были выполнены в 88% случаев; в послеоперационном периоде перфорация развилась в 4,9% случаях (у 54 пациентов), в то время, как кровотечение было зарегистрировано лишь в 1,5% случаях (17 человек). Во всех случаях кровотечения были остановлены эндоскопическим клипированием. Экстренное хирургическое вмешательство потребовалось только 5 пациентам: показанием являлись перфорации в свободную брюшную полость – у двух пациентов непосредственно во время эндоскопической манипуляции, и в трех случаях развившихся отсрочено в послеоперационном периоде. Было отмечено, что риски развития осложнений возрастают при удалении стелющихся образований более 5 см в диаметре.

И все-таки выполнение операции в объеме подслизистой диссекции остается спорным в случае инвазивной карциномы T1 преимущественно ввиду отсутствия возможности адекватного патоморфологического исследования удаленного препарата и, в большинстве случаев, оценки степени прорастания, что несомненно является определяющим в вопросе дальнейшей тактики ведения пациента.

Поэтому методом выбора в случае раннего рака прямой кишки остается трансанальное полнослойное иссечение до мезоректальной клетчатки.

Полнослойное локальное иссечение или местное трансанальное иссечение (ТАИ) может быть предложено в качестве единственного метода лечения только в случае внутриэпителиального рака и некоторых аденокарцином T1 без факторов негативного прогноза, о которых упоминалось ранее [4, 34, 141]. При этом макроскопически расстояние от края опухоли до границы резекции должно быть не менее 10 мм [97]. Еще в 1973 году Parks и Stuart описали методику ТАИ для

удаления ворсинчатых аденом прямой кишки [112].

На сегодняшний день во всех ведущих клинических рекомендациях мира по лечению РПК сформулированы показания к выполнению местного иссечения.

В практических рекомендациях Американского общества колоректальных хирургов, опубликованных в 2013 году, местное иссечение рекомендовано в качестве подходящего метода лечения для тщательно отобранных пациентов с Tis-T1 раком прямой кишки без наличия факторов негативного прогноза [97]. Критериями для местного лечения раннего РПК являются: высоко- или умереннодифференцированная аденокарцинома, не прорастающая за пределы слизистого слоя, отсутствие данных о наличии лимфоваскулярной или перинеуральной инвазии, а также размер опухоли диаметром менее 3 см и занимающей менее одной трети окружности просвета кишечника [97, 104]. Согласно NCCN Guidelines Version 3.2017 Rectal Cancer критериями для проведения местного иссечения при РПК являются: распространение опухоли по окружности просвета кишки не более 30%, размер опухоли менее 3 см в диаметре, наличие свободного края больше 3 мм, подвижные, нефиксированные новообразования, локализованные не далее 8 см от входа в анальный канал; опухоли T in situ, T1 и T2 (в случае T2 – с особой осторожностью ввиду высокого риска развития ЛРР), эндоскопически удаленные полипы с выявленным раком, отсутствие лимфоваскулярной или перинеуральной инвазии, а также высоко- или умеренная степень дифференцировки аденокарциномы, отсутствие признаков лимфаденопатии при выполнении дооперационной диагностики [104].

В европейских клиничко-практических рекомендациях местное иссечение рекомендовано в лечении самых ранних форм рака – в случае малигнизированных полипов (Haggitt 1–3, T1sm1(-2?) N0), с отсутствием признаков лимфоваскулярной инвазии и низкой степени дифференцировки; важным является обязательное стремление выполнения резекции R0 [53].

Ассоциация колопроктологов Великобритании и Ирландии (2012), Национальная Федерация по борьбе с раком («Federation Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer», FNCLC, первая публикация в 1999 г.) и Французская

Ассоциация Хирургов («Association Francaise de Chirurgie», AFC, пересмотрено в 2005 г.) выдвинули аналогичные рекомендации для трансанального хирургического вмешательства, отметив, что местное иссечение для лечения рака прямой кишки должно быть ограничено опухолями T1 с хорошей или умеренной степенью дифференцировки и диаметром менее 3 см [30].

Экспертная группа из Американского общества радиологов подчеркнула, что оптимальными кандидатами на местное иссечение являются пациенты с небольшими (менее 4 см в диаметре), низкорасположенные опухоли прямой кишки T1 без наличия факторов риска [25].

С другой стороны, в руководствах, предложенных Японскими специалистами по изучению колоректального рака (Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, JSCCR), критерии для выполнения локального иссечения при РПК описаны весьма лаконично: предоперационно диагностированные аденокарциномы T in situ и инвазивные опухоли T1sm-slight, расположенные в дистальных отделах прямой кишки. Местное иссечение высокорасположенных опухолей возможно с применением техники трансанальной эндоскопической микрохирургии [69].

При этом имеется подробное описание критериев включения и для эндоскопической подслизистой резекции: карциномы, стадированные как Tis и T1 с поверхностной инвазией (sm-slight), размер опухоли менее 2 см в диаметре и опухоли с неопределенной морфологией. Кроме того, включены макроскопические признаки инвазивных опухолей, такие как: эрозии, изъязвления, жесткость и деформация опухолей [69, 126].

Гайдлайны также рекомендуют выполнять оценку опухоли в различных режимах визуализации при выполнении видеоэндоскопического исследования, а также проведение ЭРУЗИ для оценки степени инвазии [58, 144, 151].

В практических рекомендациях Российского Общества Клинической Онкологии (RUSSCO) в 2016 году были опубликованы следующие показания к местному иссечению РПК: подвижные опухоли с TisN0, pT1sm1–2, размером не более 3 см в диаметре, занимающие не более 30% окружности просвета кишки, с

высокой или умеренной степенью дифференцировки аденокарциномы [125]. Иссечение должно быть обязательно полнослойным с удалением прилежащей мезоректальной клетчатки и дальнейшим ушиванием дефекта кишечной стенки. После удаления при выявлении по результатам патоморфологического исследования неблагоприятных прогностических факторов рекомендовано выполнение стандартной абдоминальной операции с ТМЭ.

Что касается аденокарцином Т1 с наличием факторов негативного прогноза или Т2, то существуют строгие ограничения среди больных, у которых было бы возможно провести лечение в данном объеме, поскольку частота метастазирования в регионарные ЛУ в этих случаях достигает 20-25% [26, 31, 103]. Поэтому локальное иссечение не является подходящим в качестве единственного и окончательного метода лечения у таких пациентов.

Peng J. и соавт. по результатам своих исследований пришли к выводу, что при наличии у больного ранним раком прямой кишки хотя бы одного прогностически неблагоприятного фактора риска после выполнения местного иссечения вероятность развития локорегионарного рецидива в течение 5 лет достигает 21,2% [115].

Необходимо помнить о группе пациентов, для которых ввиду имеющихся тяжелых сопутствующих заболеваний радикальное интраабдоминальное вмешательство само по себе является риском. Компромиссом в таких ситуациях может выступать выполнение трансанального полнослойного иссечения [19, 54, 100]. В последние годы все больше стал расти интерес для проведения неoadьювантной лучевой или химиолучевой терапии у больных с Т1, Т2 и даже в ряде случаев с Т3 карциномами перед локальным иссечением; многие исследователи сообщают о положительных результатах лечения и перспективных возможностях комплексного подхода, а также о возможности расширения показаний к уменьшению объема операций у отдельных больных с карциномой Т3 с полным или почти полным ответом на предоперационную терапию [23, 28, 50, 82]. Тем не менее, имеется множество сообщений, где описаны ограничения или даже непредполагаемые эффекты после адьювантной химиотерапии, которые

были проведены после локального иссечения у больных с T2 и T1 «высокого риска развития рецидива» [25, 95]. Требуется больше клинических данных, предпочтительно из рандомизированных контролируемых исследований, прежде чем рекомендовать эту стратегию лечения в качестве действительной альтернативы резекции прямой кишки с ТМЭ.

Возвращаясь к вопросу лечения раннего рака прямой кишки, следует отметить, что традиционному трансанальному иссечению доступно удаление опухолей, расположенных преимущественно в нижне-, реже в среднеампулярном отделах прямой кишки. Кроме того, данный метод имеет достаточно строгие ограничения, связанные с недостаточно четкой визуализацией в просвете прямой кишки, что снижает возможности выполнения прецизионных онкологических иссечений, увеличивая вероятность фрагментаций, резекций R1 и, как следствие, риски развития локорегионарного рецидива.

В 1988 году немецкий хирург, профессор Gerhard Buess, в качестве альтернативы интраабдоминальных вмешательств и обычных трансанальных методов для удаления крупных эпителиальных образований прямой кишки, не поддающихся эндоскопической резекции, разработал технику нового малоинвазивного метода – трансанальную эндоскопическую микрохирургию (ТЭМ) [33]. Такой тип операции проводится с помощью тубуса операционного ректоскопа длиной 12 или 20 см, который крепится к мультиартикулярной стойке для его устойчивой фиксации в просвете кишки, в условиях газовой инсуффляции. Крышка тубуса имеет несколько рабочих каналов, через которые в просвет кишки вводятся инструменты, инсуффлятор и стереоскопическая оптика, позволяющая получить увеличенное 3D изображение. Такие условия обеспечивают прецизионность хирургического вмешательства: стабилизацию операционного поля, четкую визуализацию, чрезвычайно четкую диссекцию с минимальной вероятностью фрагментации и адекватной негативной границей резекции (R0).

Sgourakis G. и соавт. проанализировали 11 различных исследований среди больных ранним раком прямой кишки T1 и T2, которым выполнялись операции с

помощью ТЭМ и трансанального иссечения, на основании чего были сделаны выводы, что ТЭМ по сравнению с ТАИ является более эффективным способом в получении негативной границы резекции и превосходит в показателе уровня безрецидивной выживаемости больных [133].

Yu Н.Н., Liu В. и соавт. представили данные проведенного ретроспективного исследования среди 60 больных ранним раком прямой кишки (pTis – 12, pT1 – 38, pT2 – 10 случаев) после ТЭМ с целью выявить факторы риска возникновения рецидива, а также определить показания для ТЭМ при лечении раннего РПК. Во всех случаях производилось полнослойное иссечение блока, ни в одном из препаратов не было позитивной границы резекции. Не было зафиксировано ни одного случая периоперационных летальности и осложнений [159].

В случае pTis рецидивов не возникло. Наблюдалась значительная разница в частоте возникновения ЛРР между T1 и T2 (2,6% и 40,0%,  $p < 0,05$ ). Так же была отмечена корреляция между средним диаметром опухоли более 3 см и частотой возникновения ЛРР (19%); при диаметре опухоли менее 3 см возникновение ЛРР отмечалось значительно реже (2,6%). Таким образом, исследователи подтвердили тот факт, что глубина прорастания опухоли и размер опухоли являются независимыми факторами негативного прогноза в плане развития локорегионарного рецидива после ТЭМ.

Опубликованное Ramirez J.M. и соавт. проспективное исследование применения методики ТЭМ для лечения пациентов с высоко-/умереннодифференцированными аденокарциномами прямой кишки T1 и T2 и долгосрочные наблюдения за пациентами лишь подтвердили эффективность ТЭМ для лечения T1 и неблагоприятные показатели частоты ЛРР при T2 [123].

С целью определения значения глубины прорастания опухоли в подслизистый слой как фактора неблагоприятного прогноза после ТЭМ для рака прямой кишки T1 Morino M. и соавт. провели исследование, в котором представили данные лечения 48 пациентов с раком pT1. В течение среднего периода наблюдения 54 месяцев общая частота рецидивов составила 10,4%. Ни у

одного из 26 пациентов с T1sm1 не было зарегистрировано развития ЛРР, в то время как в 5 случаях из 22 (22,7%) с T1sm2-3 развились местные рецидивы ( $p=0,036$ ). Группа с T1sm1 показала 100% излечение от болезни на 60 месяцев. Таким образом авторы подтвердили значение sm-стадирования в прогнозе возникновения ЛРР [100].

В последние десятилетия в связи со стремлением хирургов к выполнению органосохраняющих операций в зарубежной литературе появляется все больше публикаций результатов проведения сравнительных исследований лечения раннего рака прямой кишки малоинвазивными методами и стандартной радикальной операцией с ТМЭ.

По сравнению с традиционным интраабдоминальным хирургическим вмешательством, ТЭМ предлагает преимущества объединения органосберегающего подхода со снижением количества интраоперационных осложнений, быстрой реабилитации больных и благоприятными долгосрочными функциональными исходами, с улучшением качества жизни [13].

ТЭМ является сфинктеросохраняющей операцией и даже при низкой локализации опухоли не предполагает формирование стомы, характеризуется благополучными непосредственными и отдаленными результатами лечения, низкой частотой послеоперационных осложнений (менее 10%) и летальности (0-1%), а риск возникновения функциональных расстройств и мочеполовой дисфункции минимален и сводится к нулю [37].

Wu Y. и соавт. проанализировали непосредственные и отдаленные онкологические результаты одного рандомизированного клинического исследования и четырех ретроспективных сравнительных нерандомизированных исследований, опубликованных в период с 1984 по 2010 год, в которых сравнивались результаты лечения больных ранним РПК (Tis, T1) методом ТЭМ с традиционным хирургическим вмешательством с ТМЭ [154]. После ТЭМ отмечался низкий уровень частоты осложнений в послеоперационном периоде по сравнению с ТМЭ (8,2% и 47,2%,  $p=0,01$ ), полное отсутствие летальных исходов. Значительно выше был определен уровень частоты развития местных рецидивов



после ТЭМ по сравнению с ТМЭ (12% и 0,5%, соответственно,  $p=0,0004$ ). Полученный широкий диапазон частоты развития локальных рецидивов (от 4 до 18%), наблюдаемых после ТЭМ, в этих исследованиях можно объяснить несколькими факторами: а) неоднородность исследований и совершенно разные временные периоды наблюдений, б) различные критерии оценки, в) в большинстве исследований не было представлено информации о степени дифференцировки удаленных аденокарцином.

В 2015 году Lu J.Y. и соавт. опубликовали результаты проведенного мета-анализа одного рандомизированного контролируемого и шести нерандомизированных исследований, в которых было выполнено сравнительное исследование отдаленных онкологических результатов среди 860 пациентов с T1 аденокарциномами прямой кишки. В 557 случаях было выполнено интраабдоминальное вмешательство с ТМЭ, а в 303 – ТЭМ. Было выявлено статистически значимое различие в частоте развития локорегионарных рецидивов после ТЭМ по сравнению с ТМЭ ( $p=0,0003$ ). В сравнительной оценке показателей общей и канцерспецифической выживаемости, а также возникновения отдаленных метастазов различия в двух группах не были статистически значимыми ( $p=0,55$ ,  $p=0,86$ ,  $p=0,49$ , соответственно) [86].

Группа исследователей из Китая провели мета-анализ 3 рандомизированных контролируемых исследований (Winde et al. 1996, Lezoche et al. 2012, Chen et al. 2013), где были представлены непосредственные и отдаленные результаты лечения 210 пациентов с I стадией РПК, распределенных на 2 группы соответственно объему оперативного вмешательства: ТЭМ или ТМЭ. Периоперационной летальности не было ни в одной группе. Во всех случаях была выполнена резекция R0. Показатели частоты формирования колостомы, длительности операции, степени интраоперационной кровопотери, дозы анальгезии в послеоперационном периоде, а также количества койко-дней были достоверно ниже в группе ТЭМ ( $p=0,0005$ ,  $p<0,00001$ ,  $p<0,00004$ ,  $p=0,0039$ ,  $p<0,00001$ , соответственно). Что касается частоты развития послеоперационных осложнений, то различия в группах были статистически незначимыми, но

отмечалась тенденция к увеличению развития осложнений после ТМЭ ( $p=0,08$ ) [36].

В отношении оценки отдаленных онкологических результатов, а именно показателей общей и канцерспецифической выживаемости, развития отдаленных метастазов и местных рецидивов через 1 год и 5 лет наблюдений различия были признаны статистически не значимыми, хотя в группе ТЭМ через 1 год число ЛРР превышало соответствующий показатель контрольной группы ( $p=0,15$ ) [36].

На основании данных, описанных в мировой литературе, становится очевидным, что наиболее точная предоперационная оценка степени инвазии опухоли имеет решающее значение в определении тактики лечения, в том числе выбора ТЭМ.

Имея в виду тот факт, что на дооперационном этапе не всегда возможно выполнить точную оценку уровня прорастания, ТЭМ с полнослойным иссечением можно применять в качестве макробиопсии для оценки степени распространенности опухоли в пределах стенки прямой кишки [99]. Если окончательное патоморфологическое исследование иссеченного препарата предоставит информацию о присутствии негативных прогностических факторов, то в этом случае рекомендуется так называемая «спасительная» операция («salvage surgery») в объеме ТМЭ. Существует все больше подтверждений того, что ТЭМ, выполненная в качестве макробиопсии не поставит под угрозу долгосрочную выживаемость больных, перенесших дальнейшее радикальное интраабдоминальное вмешательство. Количество научных публикаций, посвященных изучению «спасительной» хирургии после местного лечения РПК ограничено. В имеющихся исследованиях количества изученных пациентов не достаточно для выполнения адекватного анализа полученных данных [48, 152]. Показатели канцерспецифической выживаемости после выполненных «спасительных» операций варьируют от 30 до 58%. Более того, для выполнения R0 резекции требуется расширение границ резекции иногда до выполнения мультивисцеральных резекций. Таким образом, результаты «спасительной» операции, выполненной в отдаленном периоде по факту выявления ЛРР более

неудовлетворительны, чем результаты операции, выполненной сразу после локального иссечения при наличии неблагоприятных гистопатологических характеристик в удаленной опухоли [20, 27, 56]. Тем не менее, и при развившемся ЛРР «спасительная» операция с резекцией R0 оказывается в большинстве случаев технически выполнимой. Levis др. в своем исследовании, посвященном анализу результатов лечения пациентов, перенесших ТМЭ после ТЭМ при РПК, сообщили о небольшом количестве послеоперационных осложнений, отсутствии развития ЛРР и одном случае выявленного отдаленного метастаза (4%) при медиане наблюдения 25 месяцев [81].

На начальных этапах внедрения ТЭМ высказывались предположения о возможном послеоперационном нарушении функции запирающего аппарата ввиду длительного нахождения ректоскопа в прямой кишке и растяжения анального сфинктера [41, 62, 76]. Kreis M.E. и соавт. в своем исследовании действительно отметили снижение тонуса и сократимости сфинктера, однако эти результаты они связали исключительно с пожилым возрастом исследуемых больных [76]. Cataldo P.A. и соавт. в своем исследовании, напротив, не выявили у пациентов функциональных нарушений после ТЭМ [35]. На основании имеющихся данных можно предположить, что, нарушение функции запирающего аппарата после ТЭМ в подавляющем большинстве случаев имеет место у лиц преклонного возраста или носит временный характер.

Заслуживает внимания рентабельность ТЭМ. Исследователями Maslekar S. и соавт. был выполнен сравнительный анализ финансовых затрат на ТЭМ (124 пациента) и стандартную абдоминальную операцию в объеме открытой резекции прямой кишки с ТМЭ (52 пациента). Обе группы были сопоставимы. Учитывали такие критерии, как экономические расходы на предоперационное обследование, проведение и расходный материал на операции, лечение периоперационных осложнений (1% после ТЭМ и 29,5% после стандартных операций), сроки пребывания пациентов в стационаре. В среднем экономические затраты для ТМЭ составили 4135 фунтов стерлингов, для ТЭМ — 567 фунтов стерлингов. Суммарно экономия составила 525 576 фунтов стерлингов. Таким образом, была

доказана высокая рентабельность ТЭМ. Несмотря на высокую стоимость оборудования, применение этого метода окупает финансовые затраты в течение короткого времени [91].

В то время как ТЭМ обеспечивает благоприятные результаты лечения, эта методика все равно остается не повсеместно применяемой ввиду значительной стоимости оригинального оборудования (Richard Wolf GmbH, Knittlingen, Germany) преимущественно за счет стереоскопической оптики, позволяющей получить увеличенное объемное 3D изображение, а также специального набора инструментов.

Но возможно и применение альтернативного оборудования, например, производства компании Olympus (Olympus KeyMed, Саутенд, Великобритания) или Karl Storz (Тутлинген, Германия).

Трансанальные эндоскопические операции (ТЭО – transanal endoscopic operation ТЕО) отличаются от ТЭМ применением двухмерной оптики высокого разрешения и трансляцией изображения на экран, что визуально обеспечивает эффект практически трехмерного изображения [131, 132]. Кроме того, возможность получения изображения на мониторе облегчает процесс обучения хирургов данной методике. В стандартном наборе для ТЭО также имеется набор из трех ригидных ректоскопов Olympus KeyMed, Саутенд, Великобритания диаметром 4 см и длиной 7, 5, 15 и 22 см.

В проведенных сравнительных исследованиях опыта выполнения трансанальных иссечений с использованием двух видов оборудования – для выполнения ТЭО и классической ТЭМ – полученные результаты в отношении техники выполнения хирургических вмешательств, показателей послеоперационных осложнений, качества проведенных резекций были схожими, но экономическая составляющая была ниже в случае ТЭО [106, 132].

Несмотря на доступность специально предназначенных инструментов для ТЭМ, в рутинной практике нередко применяют стандартные лапароскопические инструменты.

В 2009 году в качестве альтернативы ТЭМ был внедрен метод TAMIS

(Transanal minimally invasive surgery) – трансанальная миниинвазивная хирургия [18]. Модификация трансанального мультиканального порта позволила выполнять операции с применением стандартных лапароскопических инструментов, лапароскопической камеры (предпочтительно применение 5-мм линзы, изогнутой под 30 или 45 градусов), стандартным лапароскопическим CO<sub>2</sub> инсуффлятором. В США в настоящее время имеются 2 порта, одобренных к применению в TAMIS: SILS-порт (Covidien, Mansfield, MA, USA) и GelPoint Path (applied medical, Rancho Santa Margarita, CA, USA). Последний является многоканальным портом, специально разработанным для TAMIS.

Недавние исследования продемонстрировали в качестве альтернативы использование лапароскопического порта Single Port [85]. Техника выполнения операции осталась такой же, как и для ТЭМ [12]. Но по сравнению с многократным оборудованием для ТЭМ, стоимость для одноразового оборудования SILS ниже.

С момента создания TAMIS в 2009 году были опубликованы данные 33 ретроспективных исследований и описаний клинических случаев, а также 3 статьи, посвященных применению TAMIS в выполнении локального иссечения новообразований прямой кишки, в том числе с использованием 8 различных подтипов методик, основанных на TAMIS [89]. Всего было иссечено 152 вида доброкачественных эпителиальных новообразований, включая аденомы и дисплазии высокой степени (39%), 209 злокачественных карцином in situ и аденокарцином (53,5%). 29 (7,5%) образований были иной природы, среди которых большинство (23 из 29) было представлено нейроэндокринными опухолями.

За последние 5 лет был накоплен значительный международный опыт применения TAMIS. Результаты крупнейшего клинического ретроспективного исследования, которое в 2013 году представили Albert и соавт., включали анализ лечения 50 пациентов (25 аденом, 23 аденокарциномы прямой кишки и 2 нейроэндокринных опухоли) с использованием TAMIS. Фрагментация опухоли произошла в 2 (4%) случаях. Позитивные края резекции (R1) были получены в

трех образцах удаленных опухолей (6%). Осложнения в раннем послеоперационном периоде развились у 3 (6%) пациентов. Локорегионарные рецидивы возникли в 2 случаях через 6 и 18 месяцев после операции. В отдаленном послеоперационном периоде при медиане наблюдения 20 месяцев осложнений не было [12].

Чаще всего в имеющихся публикациях уделяют внимание TAMIS в выполнении локального иссечения доброкачественных неоплазий, а также ранних карцином прямой кишки нижеампулярного и среднеампулярного отделов. Но есть и другие важные стороны, такие как возможность выполнения трансанальной тотальной трансанальной мезоректумэктомии (ТА-ТМЕ) при раке прямой кишки. Также в некоторых исследованиях сообщалось о применении TAMIS в хирургическом лечении мукоцеле, гастроинтестинальных стромальных опухолей, меланомах, фиброзах.

Одним из условий выбора TAMIS в качестве метода лечения является предпочтительная локализация опухоли в ниже- и среднеампулярном отделе прямой кишки, что объясняется техническими трудностями при высоком расположении опухоли и, как следствие, повышением риска развития осложнений. Тем не менее, ученые Hussein Q. и Artinyan A. в 2014 году представили данные результата лечения пациента с новообразованием верхнеампулярного отдела прямой кишки, стадированным как TisN0M0. Данный вид лечения был выбран ввиду нескольких неудачных попыток эндоскопического иссечения и категорического отказа больного от радикальной резекции. Таким образом, исследователи продемонстрировали успешный результат лечения, хотя и подчеркнули значительные технические трудности, обусловленные высокой локализацией опухоли [67].

На сегодняшний день нет клинических проспективных исследований, сравнивающих ТЭМ и TAMIS. Для оценки качества TAMIS и сравнения с работой на оборудовании, предназначенном для ТЭМ, Rimonda R. и соавт. провели небольшое экспериментальное исследование, в котором хирургам, не имеющим опыт в трансанальных вмешательствах, было предложено выполнить

операцию одной из методик на специальных макетах. На этапе иссечения новообразований в обоих случаях были продемонстрированы удовлетворительные результаты; технические трудности возникли при ушивании дефекта кишечной стенки в случае TAMIS. Кроме того, ТЭМ была отмечена участниками большим удобством выполнения и связанной с этим меньшей длительностью операции [124].

Недостатком использования оборудования для TAMIS является необходимость помощи ассистента для удерживания камеры. Кроме того, технически введение порта (single port) в анальный канал – более трудоемкая процедура, чем введение операционного ректоскопа, при этом мобилизация порта в кишке, в отличие от ректоскопа для ТЭМ/ТЭО, невозможна [131].

В проведенном сравнительном анализе финансовых затрат, необходимых для реализации выполнения трансанального вмешательства различными существующими методиками (ТЭО, TAMIS, ТЭМ) было установлено, что наиболее дорогостоящей является ТЭМ, наиболее бюджетным вариантом является ТЭО [131].

С целью снижения финансовых расходов на оборудование, а также технического облегчения выполнения методик трансанальных иссечений, Воробьевым Г.И. и соавт. в 1999 году был запатентован метод открытой безгазовой трансанальной эндомикрохирургии [5]. Суть техники иссечения не изменилась, но такие операции выполняются в условиях отсутствия пневморектум и системы стереоскопического увеличения. Преимуществом данного метода является меньшая стоимость оборудования, возможность применения стандартных лапароскопических инструментов, большая свобода манипуляций через открытый канал тубуса операционного ректоскопа. С другой стороны – отсутствие пневморектума и увеличительной оптики снижает возможности четкой визуализации границ опухоли, что может отражаться на прецизионности хирургического вмешательства.

В 2003 году японские ученые Araki Y. и соавт. также сообщили об опыте применения безгазовой видео-ассистированной ТЭО в лечении 217 больных с

эпителиальными новообразованиями прямой кишки [16]. Исследователи использовали открытый ректоскоп, стандартный набор лапароскопических инструментов и, для улучшения визуализации, лапароскоп, изогнутый под углом 20 градусов. Всего было прооперировано 102 аденомы, 83 аденокарциномы *in situ*, 28 аденокарцином с инфильтрацией в пределах подслизистого слоя T1, 4 – с инвазией в мышечный слой T2. Всем пациентам, у которых в результате окончательного патоморфологического заключения была выявлена глубокая инвазия в T1 или прорастание в T2 (таких было 7 случаев), следующим этапом было выполнено интраабдоминальное хирургическое вмешательство с ТМЭ. Локорегионарные рецидивы после безгазовой ТЭО возникли у 2 (0,9%) пациентов.

Естественной эволюцией трансанальных видеоскопических операций является роботизированная трансанальная хирургия. Nompes R. и соавт. проанализировали данные, полученные при использовании в выполнении оперативных вмешательств роботизированной техники [66]. Преимущества роботизированной хирургии – улучшенное качество изображения, а также возможность более прецизионного выполнения операции. Тем не менее, эти преимущества над ТЭМ/ТЭО/TAMIS нивелируются высокими финансовыми затратами, которые необходимы для использования роботизированной техники.

Несмотря на широкий выбор способов малоинвазивного органосберегающего хирургического лечения, радикальное оперативное вмешательство с тотальной мезоректумэктомией на сегодняшний день остается «золотым» стандартом в лечении рака прямой кишки. Но для тщательно отобранной и подходящей по всем критериям группы пациентов малоинвазивные трансанальные вмешательства в объеме локального полнослойного иссечения также могут являться радикальными, позволив при этом значительно снизить частоту периоперационных осложнений и сроки реабилитации, а также призваны улучшить качество жизни. Важным аспектом в определении тактики лечения является грамотная предоперационная диагностика и стадирование для определения показаний к выполнению трансанальных операций при ранних



формах рака прямой кишки. Учитывая современные возможности диагностических исследований, возрастающий интерес к скрининговым программам по раннему выявлению рака толстой кишки, вопросы о роли малоинвазивных хирургических вмешательств в лечении раннего рака прямой кишки активно обсуждаются и остаются в центре внимания специалистов колоректальной хирургии.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

#### 2.1 Характеристика клинического материала и методов исследования

Представленная работа выполнена на кафедре хирургических болезней стоматфакультета с курсом колопроктологии ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова (ректор – академик РАН, д.м.н., профессор С.Ф. Багненко, заведующий кафедрой – д.м.н., профессор С.В. Васильев).

В основу работы включены данные результатов лечения 81 пациента с ранними формами рака прямой кишки, которые были прооперированы в период с января 2008 по декабрь 2016 года включительно в городском колопроктологическом центре, расположенном в городской больнице №9 города Санкт-Петербург (главный врач – С.В. Васильев), являющейся клинической базой ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова.

Сформированы две группы исследования: основная – проспективная группа, включающая 42 (51,8%) человека, которым выполнялись малоинвазивные трансанальные операции в объеме полнослойного локального иссечения (трансанальное иссечение, трансанальная эндоскопическая микрохирургия), и контрольная группа, изученная ретроспективно, включающая 39 (48,2%) человек, которым выполнялось хирургическое вмешательство в объеме резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ). Пациенты ретроспективной группы оперированы в период с 2009 года по 2012 год включительно, пациенты проспективной группы – с начала 2013 по декабрь 2016 года.

Критерии включения пациентов в проспективную группу:

- лица (достигшие совершеннолетнего возраста) без ограничения по полу и возрасту;
- высоко-, умереннодифференцированная аденокарцинома (G1-2) дистального отдела прямой кишки, ограниченная слизистым или подслизистым слоем (u, mT0-T1);

- расположение опухоли в прямой кишке не выше 11,0 см от зубчатой линии;
- отсутствие признаков метастазов в регионарные лимфатические узлы (u, mrN0);
- отсутствие отдаленных метастазов (ctM0);
- размер опухоли не более 4,0 см в диаметре.

Также в исследование были включены 2 пациента, у которых на дооперационном этапе при стадировании была определена инвазия опухоли в мышечной слой (uT2) без данных за наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы (u, mrN0), но после проведенного лечения в объеме трансанального иссечения ввиду категорического отказа от радикальной операции полученные результаты окончательного патоморфологического исследования соответствовали критериям включения.

Группа исторического контроля была набрана также соответственно требованиям критериев включения (pTis-T1N0M0).

Анализ предоперационной диагностики, непосредственных и отдаленных результатов лечения проводился у всех больных основной группы, даже при получении после окончательного патоморфологического исследования результатов, не соответствующих критериям включения (например, инвазия в мышечный слой pT2, низкая степень дифференцировки аденокарциномы), и требующих дальнейшего лечения в объеме ТМЭ или химиолучевой терапии (ХЛТ).

В основной группе, состоящей из 42 человек, выполнялись трансанальные органосохраняющие операции: у 26 (61,9%) пациентов выполнено иссечение методом трансанальной эндоскопической микрохирургической операции (ТЭМ), у 16 (38,1%) пациентов выполнено трансанальное иссечение (ТАИ) без использования стереоскопической оптики. В контрольную группу было набрано 39 пациентов, которым выполняли открытые или лапароскопически-ассистированные оперативные вмешательства в объеме резекции или экстирпации прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией (Рис. 1).

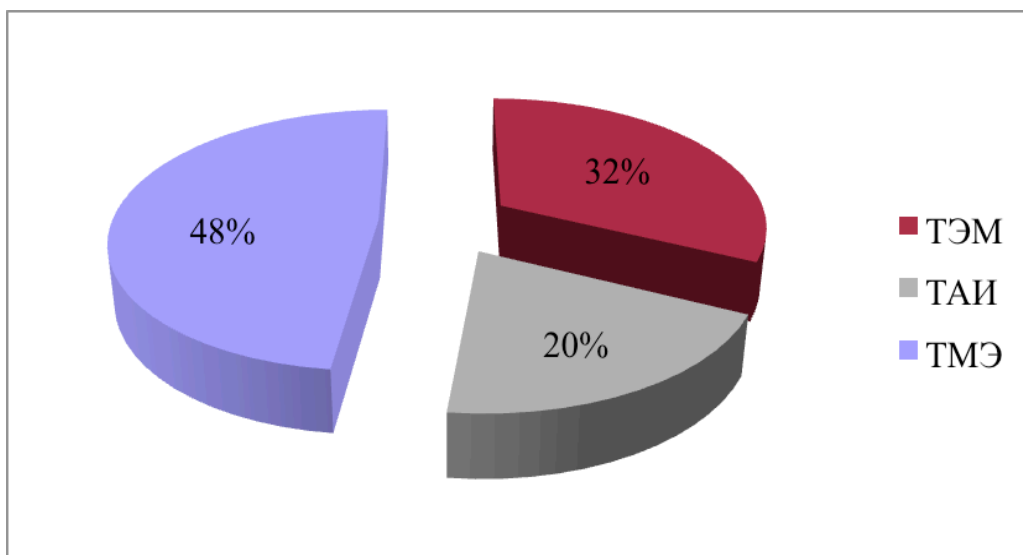


Рисунок 1. Структура выполненных операций у всех исследуемых пациентов.

Распределение пациентов основной группы представлено на рис.2, из них было 19 (45%) мужчин и 23 (55%) женщины. Медиана возраста пациентов основной группы составила 66 лет (от 42 до 89) (Рис. 3).

В контрольной группе пациентов, состоящей из 39 человек, которым выполнялась ТМЭ, было 17 (44%) мужчин и 22 (56%) женщины (Рис. 2). Медиана возраста пациентов составила 63 года (от 34 до 77) (Рис. 3).

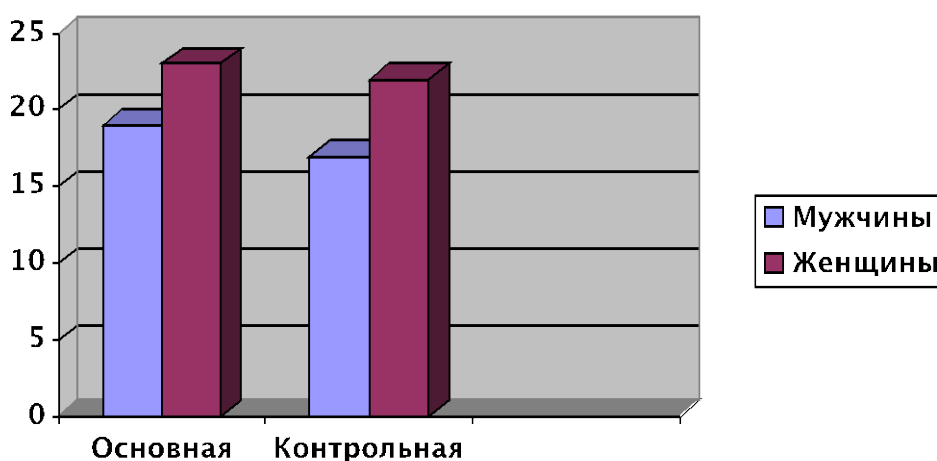


Рисунок 2. Распределение пациентов по полу.

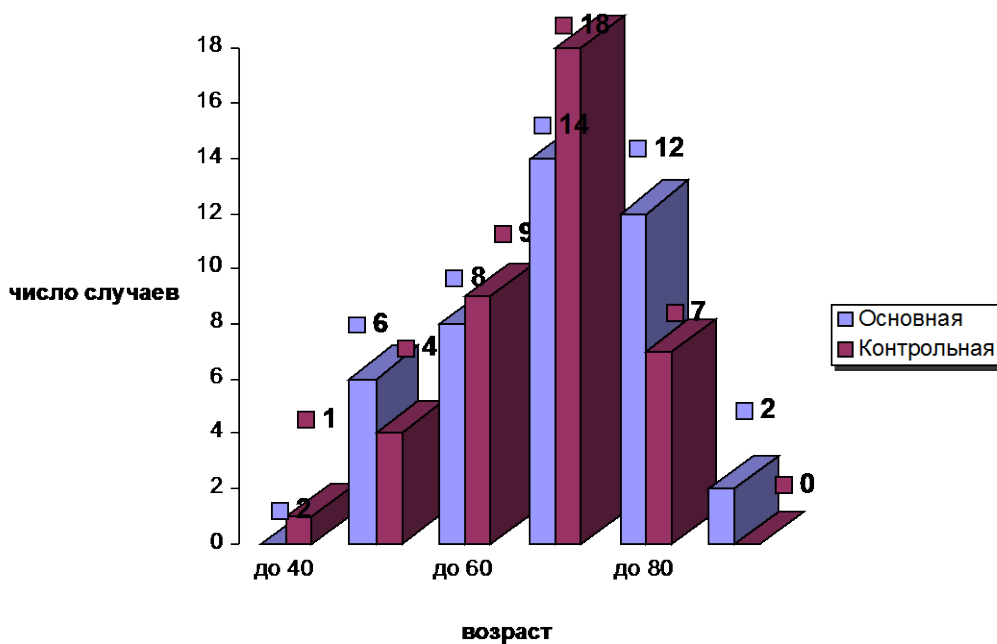


Рисунок 3. Распределение пациентов по возрасту.

Обе группы были сопоставимы по возрасту ( $p=0,88$ ) и полу ( $p=0,23$ ).

Средний диаметр опухоли в основной группе составили  $2,4 \pm 0,3$  см, среднее расстояние от анокутанной линии до нижнего полюса опухоли было  $6,4 \pm 0,4$  см. В контрольной группе эти значения составили  $2,7 \pm 0,2$  см и  $5,7 \pm 0,6$  см, соответственно, и не имели статистически значимых различий с основной группой ( $p=0,57$ ,  $p=0,66$ ).

Таким образом, сформированные группы пациентов были однородны и сопоставимы не только по демографическим признакам, но также по характеру и локализации новообразований в прямой кишке.

Предоперационное обследование пациентов включало сбор анамнеза и общий физикальный осмотр, пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопию с биопсией и дальнейшим гистологическим исследованием полученных биоптатов, тотальную видеоколоноскопию (ВКС), общее клинико-лабораторное исследование, определение в крови уровня онкомаркеров РЭА и Са-19.9, эндоректальное ультразвуковое исследование (выполнялось и оценивалось у пациентов проспективной группы исследования), магнитно-резонансную

томографию малого таза, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости.

При сборе анамнеза учитывали характер жалоб пациентов. В подавляющем большинстве случаев – у 22 (52%) пациентов проспективной группы жалобы отсутствовали, а опухоли были выявлены при плановом диспансерном обследовании после выполнения иммунохимического теста FIT на скрытую кровь в кале в рамках пилотного проекта скрининга колоректального рака в отдельных районах города Санкт-Петербурга. Остальные пациенты преимущественно предъявляли жалобы на эпизоды выделения крови и/или слизи из заднего прохода.

Лабораторные исследования включали клинический и биохимический анализ крови с исследованием функций почек, печени, а также определение в крови уровня онкомаркеров РЭА и Са-19.9.

Физикальный осмотр включал общий осмотр с пальпацией периферических лимфатических узлов, осмотр перианальной области, пальцевой ректальный осмотр с оценкой локализации новообразования, его консистенции и подвижности. У женщин осмотр дополнялся бимануальным вагинальным исследованием.

Ректороманоскопия выполнялась у всех пациентов для оценки локализации, размеров и формы опухоли, а также для осуществления биопсии из 3-4 участков. Гистологическое исследование биопсийного и окончательного операционного материала проводили в патоморфологической лаборатории городской больницы №9 города Санкт-Петербурга.

В проспективной группе все удаленные после операции препараты фиксировали в расплавленном виде на пробковой пластине в 10 % буферном растворе формалина для сохранения границ нормальной слизистой оболочки и в таком виде отправляли в лабораторию (Рис. 4). Макроскопически оценивали его целостность, размеры, границы резекции. При микроскопическом исследовании срезов определяли степень гистологической злокачественности (Grade), степень инвазии кишечной стенки опухолью (критерий T), наличие лимфоваскулярной и

периневральной инвазии и диссеминации стромы свободными неопластическими клетками вокруг фронта роста первичной опухоли.



Рисунок 4. Макропрепарат опухоли прямой кишки (аденокарцинома in situ) после полнослойного иссечения методом ТЭМ.

Для определения степени инвазии применяли классификацию TNM (7-ая редакция) [43], при инфильтрации подслизистого слоя pT1 ее уровень определяли соответственно классификации Kikuchi [73]: sm1 – поверхностная инвазия подслизистого слоя в пределах его верхней трети, sm2 – инвазия в среднюю треть, sm3 – инфильтрация на всю толщину подслизистого до мышечного слоя.

При исследовании препаратов после радикальной резекции кишки с ТМЭ измеряли длину удаленного отрезка кишки, оценивали границы резекции и расстояние до дистального полюса опухоли, выделяли не менее 12 регионарных лимфатических узлов с их дальнейшим гистологическим исследованием.

Видеоэндоскопическое обследование толстой кишки выполнялось с помощью колоноскопа «Olympus Evis Exera III» (Япония) (Рис. 5). Обследовались все отделы толстой кишки, при осмотре опухоли в различных режимах (zoom-эндоскопия, осмотр в узком спектре – NBI) макроскопически оценивались форма

неопластического роста по Парижской классификации [113], категория ямочного рисунка (pit pattern, S.Kudo) [77], микрососудистая архитектура (Y.Sano) [128] (Рис. 6 а, б).

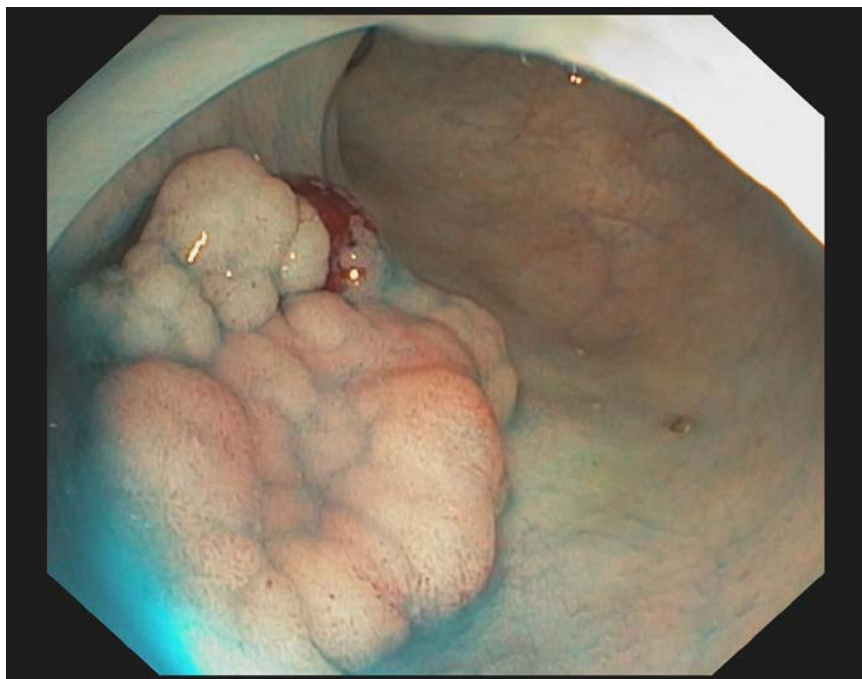
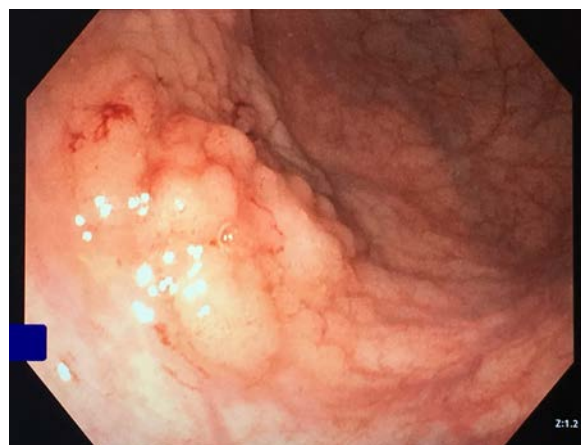


Рисунок 5. Новообразование среднеампулярного отдела прямой кишки.

а)



б)



Рисунок 6. Осмотр опухоли нижеампулярного отдела прямой кишки в обычном режиме (а) и режиме NBI (б).

С целью предоперационного стадирования раннего рака прямой кишки по критериям T и N – оценки степени инвазии опухоли в кишечную стенку и



вовлеченности лимфатических узлов – выполнялось эндоректальное ультразвуковое исследование на аппарате Hitachi Hi Vision Avius (Япония) с использованием микроконвексного и радиального датчиков частотой 10 МГц, в том числе в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) и соноэластографии. ЭРУЗИ выполняли в Центре высоких технологий УЗД, расположенном на базе отделения лучевой диагностики клинической больницы №122 имени Л.Г. Соколова (руководитель центра – д.м.н. Л.А. Строкова).

Исследование проводилось в положении пациента лежа на левом боку с приведенными к животу коленями с предварительной подготовкой кишечника – использованием очистительной клизмы.

Как отмечалось выше, для исследования применяется ректальный датчик, выполняющий радиальное сканирование, и таким образом позволяющий получить 360°-изображение кишечной стенки и окружающих структур. На датчике имеется специальная насадка – латексный баллон, который, заполняясь водой, плотно соприкасается с кишечной стенкой, создавая акустическое окно. С помощью ЭРУЗИ оценивали структуру кишечной стенки, степень ее инфильтрации опухолью, размеры и характер кровоснабжения опухоли в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК), состояние лимфатических узлов, расположенных в параректальной клетчатке. Оценка диагностической точности, чувствительности и специфичности метода проводилась путем сравнительного анализа после получения данных окончательного патоморфологического исследования макропрепаратов.

Следует отметить, что, несмотря на длину датчика (около 20 см), возможность исследования была ограничена топографо-анатомическими особенностями прямой кишки и составляла 10-11 см.

В норме ультразвуковая картина кишечной стенки представлена пятислойной структурой. Первый внутренний гиперэхогенный слой является границей соприкосновения баллона со слизистой оболочкой. Вторым гипоэхогенным слоем представлен слой слизистой оболочки с собственной мышечной пластинкой. Следующий гиперэхогенный слой соответствует подслизистому

слою. Затем определяется гипоехогенный мышечный слой, реже – отчетливо визуализируются отдельно внутренний и наружный мышечные слои. Пятый гиперэхогенный слой соответствует переходу на параректальную клетчатку.

Основными критериями инвазивного роста новообразования является нарушение пятислойной структуры (Рис. 7). Однако, сонограмма с признаками инфильтрации в пределах слизистого слоя с сохраненной структурой подслизистой оболочки – uT0 – может соответствовать как доброкачественной ворсинчатой опухоли, так и малигнизированному новообразованию с участками внутриэпителиальной аденокарциномы – рак *in situ*. С целью уточнения характера опухолевого процесса применялись дополнительные режимы – ЦДК, а также соноэластография.

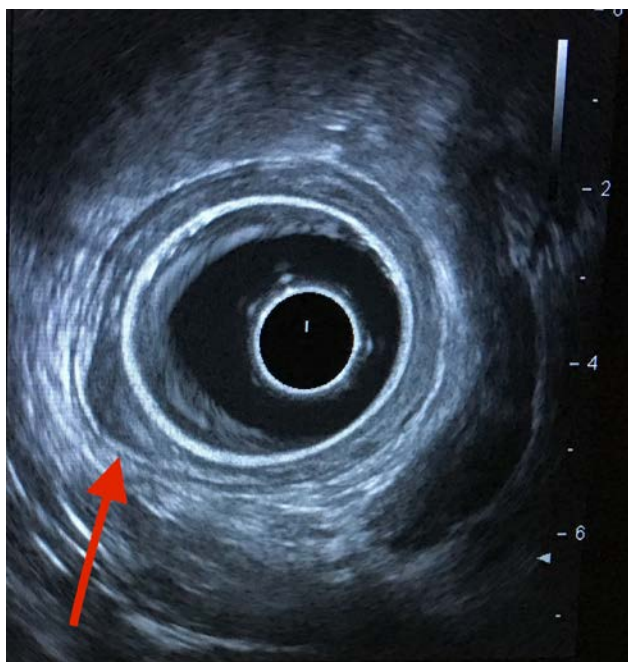


Рисунок 7. Ультразвуковое изображение опухоли прямой кишки с признаками инфильтрации подслизистого слоя uT1 (стрелкой указан участок нарушения структуры подслизистого слоя, мышечный слой интактен).

Цветовое доплеровское картирование позволяет визуализировать и оценить в режиме реального времени васкуляризацию опухоли, которую отличают характерные особенности, как правило, представленные множеством хаотично

расположенных мелких, изветвленных сосудов, лоцирующихся прерывисто. Кровоток в таких сосудах характеризуется высокой скоростью, низким сосудистым сопротивлением и беспорядочным направлением.

Соноэластография является методом оценки жесткости тканей при компрессии за счет определения степени их деформации. При этом ткани окрашиваются в различные цвета, соответствующие цветовой шкале, по которой определяется степень жесткости. В стандартном режиме зеленому и красному цвету соответствуют мягкие ткани, синему – наиболее плотные, характерные для злокачественных новообразований (Рис. 8).

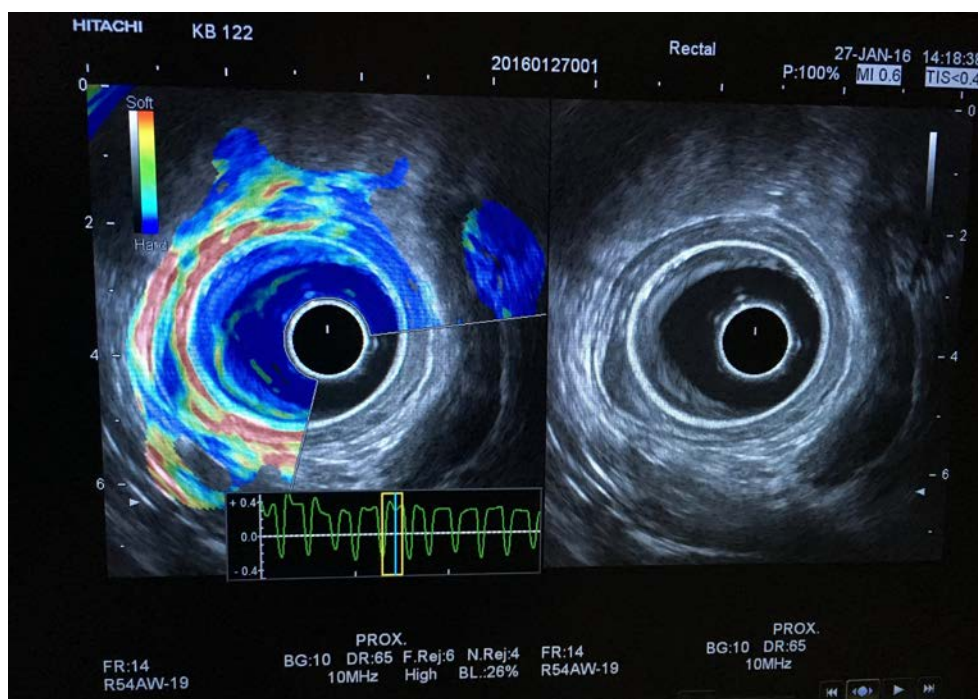


Рисунок 8. ЭРУЗИ в режиме соноэластографии злокачественной опухоли прямой кишки с участками синего окрашивания.

Оценить состояние параректальных лимфатических узлов с помощью ЭРУЗИ труднее ввиду рассеивания ультразвуковых волн. Соответственно, чем дальше от кишечной стенки расположены узлы, тем труднее их обнаружить. Однако, при визуализации близко расположенных пристеночных узлов косвенными критериями злокачественности являются их округлая форма, неровные контуры и сниженная эхогенность.

С целью дополнительной визуализации и оценки вовлеченности лимфатических узлов, а также определения глубины инвазии, лимфоваскулярной и периневральной инвазии опухоли у всех пациентов применялась магнитно-резонансная томография малого таза и прямой кишки (без контрастирования). Обследование проводилось на МР-томографе GE Optima (General Electric, США) с использованием поверхностной катушки и напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Протокол обследования включал T2 ВИ в трех плоскостях (толщина среза 3 мм, FOV 16–18 мм). Лимфатические узлы считали вторично измененными, если они имели неровные контуры или неоднородную интенсивность МР-сигнала, вне зависимости от их формы и размеров.

Необходимо отметить, что у всех пациентов, включенных в исследование, регионарные лимфатические узлы были расценены как неизмененные (u, mr N0).

Для выявления косвенных или прямых признаков наличия отдаленных метастазов применялась компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием. Обследование проводилось на томографе Optima CT660 (General Electric, США).

## **2.2 Характеристика хирургических методов лечения**

В лечении пациентов, вошедших в настоящее исследование, применялись 2 хирургических метода: малоинвазивные органосохраняющие трансанальные операции в проспективной группе (n=42) и резекция кишки с тотальной мезоректумэктомией (n=39) в группе исторического контроля.

Трансанальные операции выполнялись в двух вариантах: трансанальная эндоскопическая микрохирургия (ТЭМ) (n=26 (62%)) и трансанальное иссечение (ТАИ) (n=16 (38%)). Выбор метода лечения в каждом случае рассматривался индивидуально и был обусловлен техническими возможностями применения конкретной методики. Определяющим в выборе являлась локализация новообразования в ниже- или среднеампулярном отделе кишки и визуализация всех границ опухоли по периферии. При низком расположении опухоли и

анатомических особенностях анального канала установка и фиксация тубуса операционного ректоскопа сопровождалась определенными техническими трудностями.

Все пациенты проспективной группы были информированы об объеме предстоящего лечения, а также о решении дальнейшей тактики после патоморфологического исследования операционного материала и возможной необходимости последующего лечения в объеме резекции или экстирпации прямой кишки или проведении химиолучевой терапии.

Предоперационная подготовка включала очистку кишечника в виде антеградного лаважа (препаратами Эндофальк/Мовипреп/Фортранс) или с применением очистительных клизм (Микролакс/Энема Клин).

У всех пациентов применяли периоперационную антибиотикопрофилактику: внутривенно вводили цефазолин 1,0 г в комбинации с метронидазолом 500,0 мг за 30 мин до операции, далее – введение 3 раза в сутки каждые 8 часов, при гладком течении послеоперационного периода препараты отменяли через 48-72 часа.

Положение пациента на операционном столе для выполнения трансанальных операций различалось в зависимости от локализации опухоли по окружности прямой кишки: для удобства выполнения операции оптимально сохранить, на сколько это возможно, локализацию опухоли на 6 часах по условному циферблату для лучшей визуализации и удобства работы инструментами через операционный ректоскоп. При расположении новообразования на задней полуокружности стенки кишки пациентов укладывали на операционный стол в литотомическое положение – на спину под наклоном с приподнятым тазом (позиция Тренделенбурга), с согнутыми и разведенными на специальных подставках ногами. Пациентов с боковой локализацией новообразований, как правило, также укладывали в положение лежа на спине, за исключением если новообразование не располагалось преимущественно в правом или левом верхнем квадранте – в этом случае пациента укладывали на соответствующий бок с приведенными к животу согнутыми ногами. При локализации по передней полуокружности

пациента укладывали на живот с разведенными в сторону прямыми ногами. Все операции проводились в условиях эндотрахеального наркоза.

### **2.2.1 Метод трансанальной эндоскопической микрохирургии**

ТЭМ выполнялась классической техникой, описанной профессором Gerhard Buess, с использованием оригинального устройства компании Richard Wolf GmbH, Knittlingen, Германия [33]. Применяется один из 2 типов операционных ригидных ректоскопов (Richard Wolf) диаметром 4,0 см и длиной 12 или 20 см, который устанавливается в прямую кишку и после извлечения obturatora и идентификации локализации образования фиксируется по средством специального многосуставного U-образного штатива. Таким образом его положение отрегулировано на протяжении всей операции с целью обеспечения стабилизации, оптимальной визуализации и доступа ко всем границам новообразования. Далее ректоскоп закрывается герметичной крышкой, имеющей 4 порта, через которые проводятся оптическое оборудование (камера с бинокулярным оптическим прибором, обеспечивающим объемное трехмерное изображение с шестикратным увеличением) и рабочие инструменты. Для создания необходимых условий – расправления кишечной стенки – по средством инсуффлятора (Richard Wolf) в просвет подается высокоскоростной поток углекислого газа. Внутрипросветное давление обычно поддерживают на уровне 10-12 мм рт. ст., но оно может быть увеличено до 15 мм рт. ст.

Операция начинается с выполнения точечной маркировки границ резекции высокочастотным игольчатым монополярным коагулятором (Richard Wolf) с отступлением от краев опухоли по периферии не менее 10,0 мм (Рис. 9а). После типирования выполняется полнослойное иссечение до параректальной клетчатки с правой нижней границы опухоли при помощи высокочастотного биполярного электрокоагулятора (Erbe, Германия) и/или гармонического скальпеля (Ultra Cision, Ethicon Endosurgery, Cincinnati, OH, США) (Рис. 9б). Во всех случаях иссечение выполнялось единым блоком без фрагментации макропрепарата,

который затем извлекали через ректоскоп, фиксировали на пробковой пластине и отправляли в патоморфологическую лабораторию. Послеоперационную рану промывали раствором антисептика (использовали 0,02% водный раствор фурациллина), осуществляли гемостаз.

Раневой дефект во всех случаях ушивали в поперечном направлении непрерывным швом (Vicryl 3-0, Monocryl 3-0) (Рис. 9в). На данном этапе для улучшения податливости кишечной стенки внутрипросветное давление, как правило, снижали. Фиксацию швов осуществляли серебряными клипсами (Richard Wolf). При ушивании больших дефектов сначала накладывался отдельный наводящий шов приблизительно по центру раны на одинаковом расстоянии от латеральных краев раны.

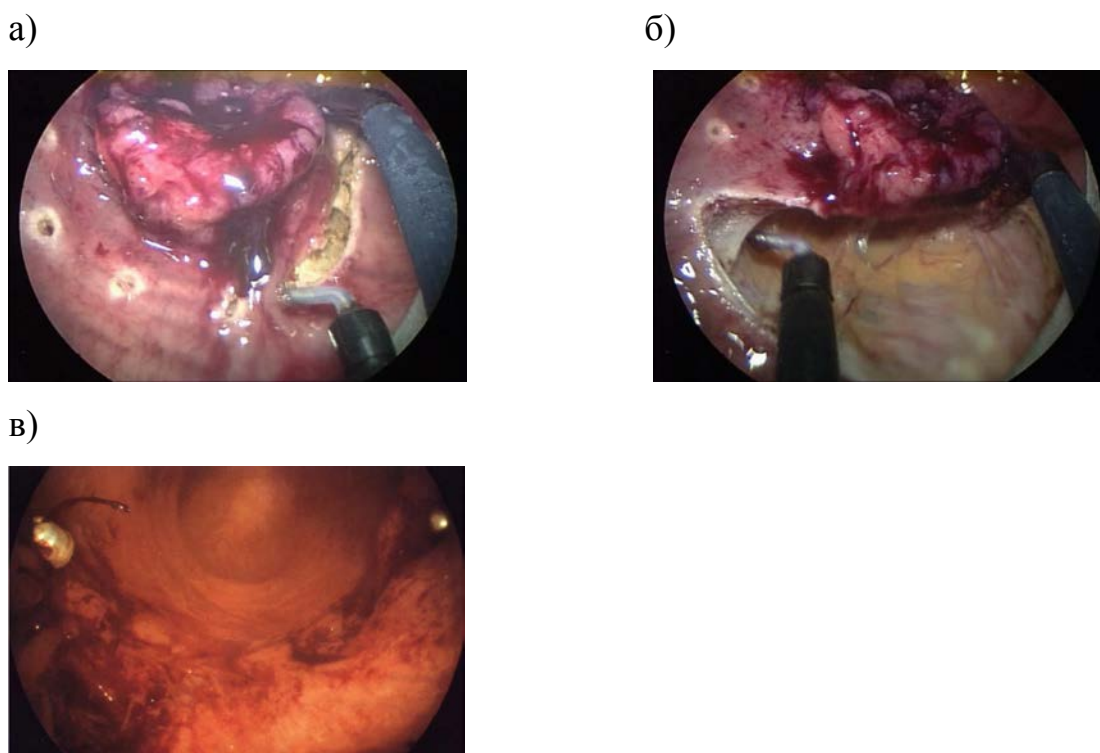


Рисунок 9. Этапы выполнения ТЭМ: а) типирование границ резекции и начало выполнения иссечения; б) продолжение выполнения полнослойного иссечения – дном раны представлена мезоректальная клетчатка; в) сформированный непрерывный шов, фиксированный клипсами.



По окончании операции после извлечения операционного ректоскопа в некоторых случаях в анальный канал устанавливали гемостатическую губку, которую удаляли на следующий день.

### 2.2.2 Метод трансанального иссечения

Трансанальное иссечение (ТАИ) опухоли прямой кишки было выполнено 16 (38%) пациентам. Во всех случаях проводилась спинномозговая или эпидуральная анестезия. Учитывая дистальную локализацию опухолей и технические особенности выполнения операции, пациентов укладывали на столе преимущественно в литотомическом положении. Для доступа к новообразованию и визуализации всех его границ применялся ретрактор Parks (Рис. 10 б), иногда в сочетании с анальным ретрактором «Longstar» с самоудерживающимися крючками (Рис. 10 а).

а)



б)

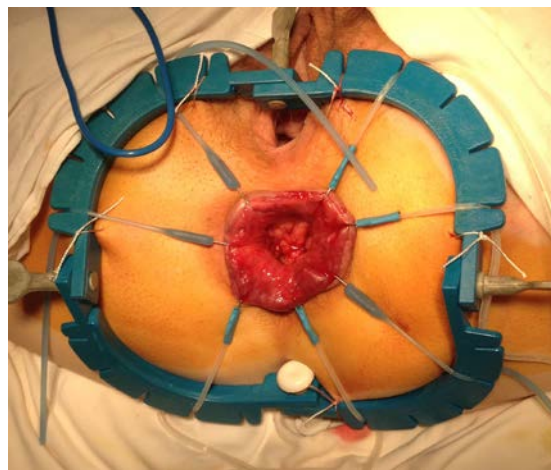


Рисунок 10. Внешний вид операционного поля с установленным ретрактором Parks (а) и анальным ретрактором «Longstar» (б) с самоудерживающимися крючками.



Для фиксации опухоли накладывались швы-держалки на слизистую по периферии. После маркировки границ резекции высокочастотным биполярным электрокоагулятором (Erbe, Германия) с отступлением от видимого края опухоли не менее 10,0 мм выполняли полнослойное иссечение при помощи гармонического скальпеля (Ultra Cision, Ethicon Endosurgery, США). После выполнения гемостаза и обработки послеоперационной раны раствором антисептика дефект слизистой ушивался в поперечном направлении узловым или непрерывным швом (Vicryl 3-0, Monocryl 3-0, V-loc 3-0).

**Ведение пациентов в послеоперационном периоде.** В послеоперационном периоде пациентам было рекомендовано соблюдение постельного режима и диеты (лечебный стол №3 по М.И. Певзнеру начиная со вторых суток).

Обезболивание проводилось нестероидными противовоспалительными препаратами (кетонал 2,0 мл внутримышечно), при близком расположении швов к анальному каналу дополнительно назначались опиоидные препараты центрального действия (5% раствор трамадола 2,0 мл внутримышечно с интервалом 6 часов в течение первых суток послеоперационного периода).

Пациенты находились в стационаре под наблюдением в среднем 4-6 суток. После выписки пациентам было рекомендовано динамическое наблюдение. В течение первого года после трансанальных вмешательств у пациентов каждые 3 месяца проводился осмотр с ректороманоскопией, а также контроль уровня онкомаркеров в крови (РЭА, Са 19.9) выполнялись каждые 3 месяца; через 6 месяцев выполняли ЭРУЗИ, видеоколоноскопию, МРТ малого таза. В дальнейшем при благоприятном течении ЭРУЗИ выполняли 1 раз в 6 месяцев на протяжении двух лет, далее 1 раз в год. Начиная со второго года колоноскопия, МРТ малого таза, КТ органов грудной клетки и брюшной полости проводились 1 раз в год (Табл. 1).

Максимальный период наблюдения за данной группой пациентов составил 60 месяцев.

Протокол динамического наблюдения

<b>Вид исследования (периодичность)</b>	<b>Время после операции</b>	<b>1 год</b>	<b>2 год</b>	<b>3-5 год</b>
Пальцевое ректальное исследование, ректороманоскопия (мес.)		3	6	6
ЭРУЗИ (мес.)		6	6	12
Видеоколоноскопия (мес.)		6	12	12
МРТ малого таза / прямой кишки (мес.)		6	12	12
КТ органов грудной / брюшной полости (мес.)		6	12	12
Анализ крови на РЭА, Са 19.9 (мес.)		3 (впервые через 21 день)	6	6

### 2.2.3 Особенности используемых методов резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией

Контрольная группа пациентов, которым была выполнена ТМЭ, была сформирована из 39 человек. 25 пациентам (64,1%) было выполнено лапароскопически-ассистированное вмешательство, у 14 (35,9%) человек применяли открытый доступ. В качестве предоперационной подготовки кишечника применялись препараты полиэтиленгликоля (препараты Фортранс/Флит/Лавакол).

Все оперативные вмешательства выполнялись в условиях эндотрахеального наркоза с миорелаксацией. На дооперационном этапе у всех пациентов по данным биопсии была выявлена аденокарцинома.

В подавляющем большинстве случаев – у 35 (89,7%) пациентов – выполнялись сфинктеросохраняющие операции: передняя резекция прямой кишки (ПРПК) (включая низкую переднюю резекцию) с тотальной

мезоректумэктомией с формированием аппаратного анастомоза с помощью циркулярного сшивающего аппарата (ILS-29, Ethicon и CEEA-31, AutoSuture, Covidien, США). У 31 (88,5%) пациента анастомоз формировали «конец-в-конец». В 4 (11,5%) случаях формировали J-образный толстокишечный резервуар. После формирования анастомоза выполняли пробу на его герметичность и затем проводили интраоперационный лаваж прямой кишки до чистых вод.

Во всех случаях ПРПК операции заканчивали формированием превентивной стомы: у 28 (80%) человек была сформирована двуствольная трансверзостома в эпигастральной области, в 7 (20%) случаях – илеостома по Торнболл. Через 6-8 недель выполнялась повторная операция – закрытие стомы и восстановление кишечной непрерывности.

В группу контроля также были включены 4 (10,3%) случая выполнения брюшно-промежностной экстирпации (БПЭ) с формированием концевой одноствольной колостомы.

В послеоперационном периоде пациенты в течение суток находились в отделении реанимации и интенсивной терапии, после чего при благоприятном течении раннего послеоперационного периода были переведены в общую палату. В течение 4-5 суток придерживались диеты (лечебный стол №3 по М.И. Певзнеру).

Проводилась профилактика венозных тромбозмболических осложнений: применение компрессионного трикотажа, ранняя активизация пациентов, обеспечение активности мышц нижних конечностей при длительном постельном режиме, антикоагулянтная терапия.

Антикоагулянтная терапия проводилась препаратами низкомолекулярного гепарина в профилактических дозах (фраксипарин 0,3 мл в сутки подкожно) продолжительностью не менее 10 дней.

Обезболивание проводилось нестероидными противовоспалительными препаратами (кетонал 2,0 мл внутримышечно 2-3 раза в сутки), опиоидными препаратами центрального действия (трамадол 5% 2,0 мл внутримышечно с интервалом 6 часов) в течение 2-3 суток.

При гладком течении послеоперационного периода койко-день в среднем составлял  $14 \pm 2$ .

### 2.3 Статистическая обработка данных

Полученные данные были внесены в электронную базу данных в формате Excel. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с применением компьютерной программы «SAS 9.4» для Windows. Средние значения числовых переменных рассчитывались на основании оценки распределения выборок по критерию Шапиро-Уилка. При нормальном распределении вариационного ряда параметры оценивали с помощью среднего и стандартного отклонения от среднего. В остальных случаях применяли медиану, минимальное и максимальное значения. Для оценки однородности сравниваемых групп применяли  $\chi^2$  критерий и коэффициент сопряженности Пирсона – С. Оценка средних величин осуществлялась с помощью двухвыборочного t-критерия Стьюдента. Для сравнения медиан применяли тест Манна-Уитни. Оценку различий выполняли при помощи точного двухстороннего критерия Фишера. Различия признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для оценки диагностической эффективности ЭРУЗИ вычисляли диагностическую точность (Ac), чувствительность (SE), специфичность (SP), положительное прогностическое значение (PPV), отрицательное прогностическое значение (NPV).

### Глава 3

## НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

### 3.1 Анализ непосредственных результатов лечения пациентов в исследуемых группах

В настоящее исследование включены результаты лечения 81 пациента, которые были распределены на 2 группы в зависимости от объема выполненного оперативного вмешательства: малоинвазивные трансанальные операции и тотальная мезоректумэктомия. Общая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Общая характеристика исследуемых групп пациентов

	<b>Основная группа (ТЭМ, ТАИ)</b>	<b>Контрольная группа (ТМЭ)</b>	<b>P</b>
Количество пациентов, n	42	39	
Возраст (лет), медиана	66 (42-89)	64 (48-78)	0,23
Пол (мужчины : женщины)	19 : 23	17 : 22	0,88
Диаметр опухоли (см)	2,4±0,3	2,7±0,2	0,57
Расположение опухоли (см)	7,0 (0-11)	6,0 (0-12)	0,65
0-5 см	16	11	
5-10 см	26	28	
Длительность операции (мин), медиана	55 (30-120)	180 (70-300)	<0,0001
Кровопотеря (мл), медиана	5,0 (0-20,0)	40,0 (20,0-90,0)	<0,0001
Койко-дни, n	5±1	14±2	<0,0001
Осложнения, n (%)	2 (4,8%)	7 (17,9%)	0,04

В обеих группах исследования проводилась оценка непосредственных результатов лечения на основании анализа структуры периоперационных осложнений, сроков пребывания в стационаре, результатов патоморфологического исследования удаленных препаратов. Также в проспективной группе выполнялся анализ диагностической эффективности метода ЭРУЗИ в стадировании раннего рака прямой кишки по критерию T.

Медиана длительности органосохраняющих трансанальных операций составила 55 (30-120) минут, в контрольной группе это значение составило 180 (70-300) минут (Рис. 11).

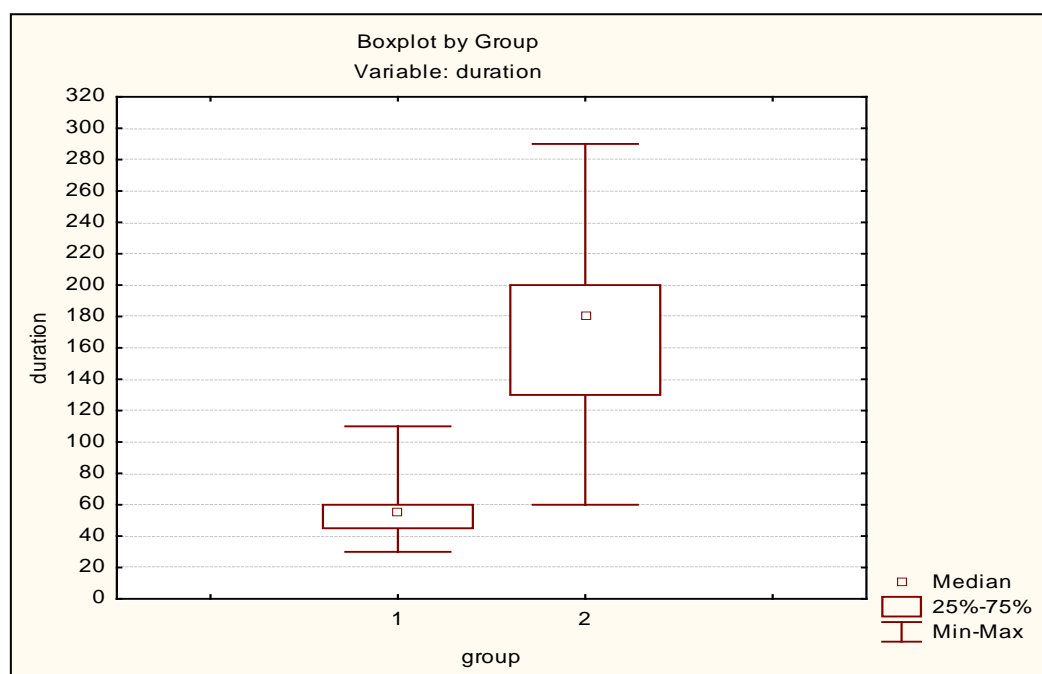


Рисунок 11. Диаграммы «размаха» продолжительности операций в исследуемых группах: 1 – основная группа, 2 – контрольная группа.

Различие во времени, затраченном на выполнение оперативных вмешательств в двух исследуемых группах, имеет статистически значимую величину  $p < 0,0001$  (тест Манна-Уитни). Наличие выявленной наглядной степени разброса между минимальным и максимальным значениями в обеих группах ожидаемо и объясняется тем, что в каждую группу исследования включены две техники выполнения операции: открытые и видеоэндоскопические.

Ни в одном случае из обеих групп нами не было отмечено интраоперационных осложнений. Кровопотеря во время операций была клинически незначимой во всех наблюдениях, но, тем не менее, статистически различна в двух группах исследований ( $p < 0,0001$ ). Однако, выполнив анализ внутри подгрупп контрольной группы ТМЭ, было установлено, что в подгруппе лапароскопических резекций степень интраоперационной кровопотери была статистически достоверно ниже, чем в подгруппе открытых операций ( $p = 0,03$ , тест Манна-Уитни).

Характер и степень тяжести осложнений в послеоперационном периоде оценивали по шкале Clavien-Dindo [40] (Табл. 3).

Таблица 3

Структура и характер послеоперационных осложнений у пациентов в исследуемых группах

<b>Осложнения</b>	<b>Основная группа (ТЭМ, ТАИ)</b>	<b>Контрольная группа (ТМЭ)</b>	<b>Степень тяжести (Clavien-Dindo)</b>
Кровотечение	2 (4,8%)	0	II
Несостоятельность анастомоза	0	1 (2,56%)	IIIb
ОКН	0	1 (2,56%)	IIIb
Дизурические расстройства	0	1 (2,56%)	II
Перистомальный дерматит	0	1 (2,56%)	II
Инфекция послеоперационной раны	0	1 (2,56%)	IIIa
Фиксированная подкожная эвентрация	0	1 (2,56%)	IIIb
Пневмония	0	1 (2,56%)	II
Всего:	2 (4,8%)	7 (17,9%)	

Общая частота послеоперационных осложнений в основной группе составила 4,8% (Рис. 12). Возникшие в двух случаях (4,8%) кровотечения из области послеоперационных швов на четвертые сутки после ТЭМ и третьи сутки после трансанального иссечения были остановлены консервативно тампонированием прямой кишки гемостатической губкой. В обоих случаях кровопотеря была клинически незначимой, проведение дополнительной гемостатической терапии не потребовалось.

В контрольной группе осложнения в послеоперационном периоде были отмечены у 7 (17,9%) пациентов (Рис. 12).

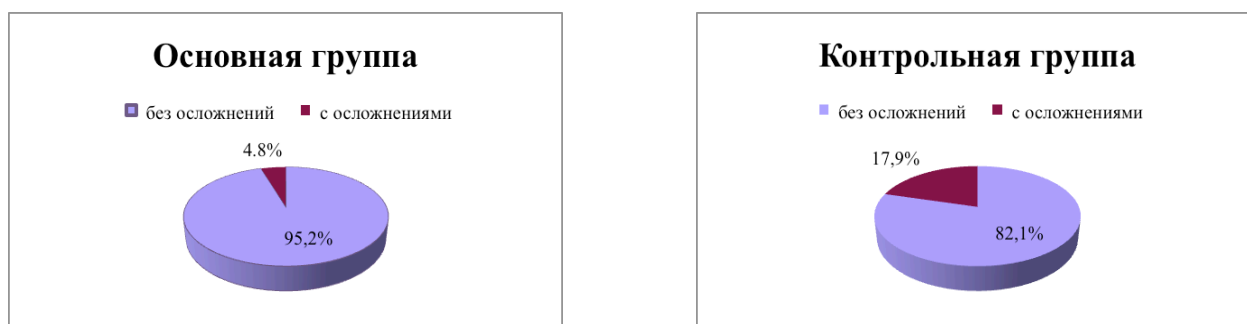


Рисунок 12. Частота возникновения осложнений в послеоперационном периоде в группах исследования.

После выполнения лапароскопически-ассистированной передней резекции прямой кишки в одном случае послеоперационный период на 5-ые сутки осложнился несостоятельностью колоректального анастомоза, формированием гематомы в малом тазу и серозно-фибринозным перитонитом, по поводу чего пациенту была выполнена релапаротомия и операция по разобщению анастомоза, санация и дренирование брюшной полости; сформирована одноствольная проксимальная колостома.

В двух случаях после выполнения резекции прямой кишки осложнения были связаны с формированием гематомы и последующим нагноением срединной послеоперационной раны. У одного пациента картина воспалительных явлений сформировалась к 6-ым суткам послеоперационного периода. При этом по



данным ультразвукового исследования мягких тканей области послеоперационной раны гематома определялась над апоневрозом, в условиях перевязочной было снято несколько швов с последующим выполнением ревизии и санации раны, далее рана заживала вторичным натяжением. У второго пациента в связи с нагноением срединной послеоперационной раны возникла фиксированная подкожная эвентрация, что привело к повторному хирургическому вмешательству в объеме санации и дренирования срединной раны с последующим наложением вторичных отсроченных швов на рану.

Еще один случай осложнения связан с развитием ранней спаечной острой кишечной непроходимости (ОКН) у пациента на 4-ые сутки после низкой передней резекции прямой кишки. Пациенту в экстренном порядке была выполнена релапаротомия с устранением кишечной непроходимости и назогастроинтестинальной интубацией зондом Мюллера-Эббота.

В одном наблюдении после БПЭ в послеоперационном периоде отмечались дизурические расстройства: имело место послеоперационное нарушение отхождения мочи. Симптомы были купированы в течение нескольких дней после назначения уросептиков и препаратов  $\alpha_1$ -адреноблокаторов («Омник»).

Одним из осложнений илеостомии после лапароскопически-ассистированной резекции прямой кишки был перистомальный дерматит в виде циркулярно образовавшихся мацераций, развитие которых в таких ситуациях обусловлено агрессивным воздействием на кожу тонкокишечного отделяемого. Лечение описанного осложнения было ограничено консервативными мероприятиями.

В одном случае после выполнения лапароскопически-ассистированной резекции прямой кишки на 6-ые сутки послеоперационного периода у пациентки была диагностирована правосторонняя пневмония. Применялась антибактериальная, симптоматическая, инфузионная терапия.

Таким образом, необходимость выполнения повторных хирургических вмешательств в группе контроля была в 4 (10,2%) случаях всех развившихся осложнений.

На основании оценки послеоперационного периода у отобранных групп пациентов можно утверждать, что выполнение трансанальных операций связано с более низким числом осложнений, различие в количестве осложнений достигает статистически значимого значения ( $p=0,04$ , точный двухсторонний критерий Фишера).

Периоперационной летальности не было ни в одном случае исследуемых групп пациентов.

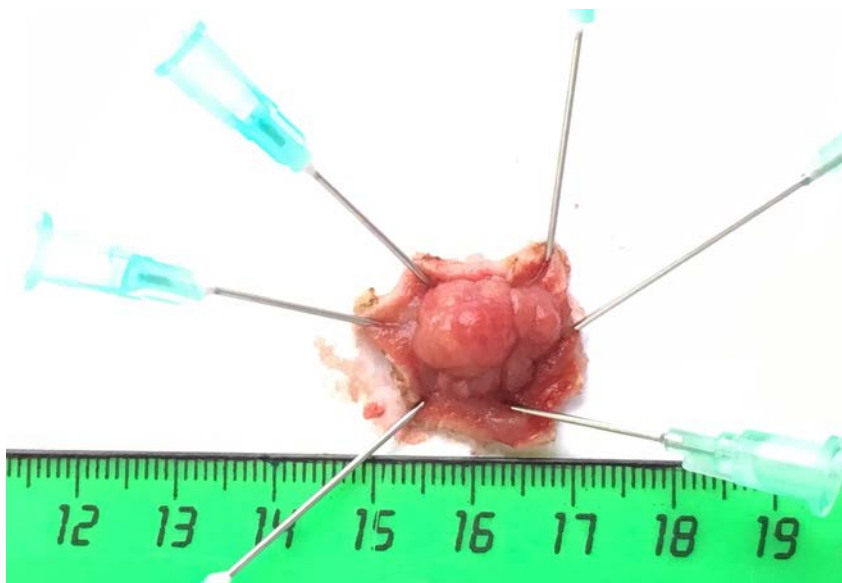
Средняя продолжительность пребывания в стационаре проспективной группы была значительно ниже и составила  $5\pm 1$  койко-дней, в то время как в группе контроля средний койко-день составил  $14\pm 2$ . Таким образом, различия по данному критерию в группах являются статистически значимыми ( $p<0,0001$ , критерий Манна-Уитни).

Во всех случаях локального иссечения была выполнена R0 резекция, препараты были удалены единым блоком. Средний диаметр новообразований составил  $2,4\pm 0,3$  см, расстояние до латерального края резекции в среднем составило  $10,0\pm 1,0$  мм (минимальным было расстояние 7,0 мм). В группе контроля также во всех случаях была выполнена R0 резекция, средний диаметр опухоли составил  $2,7\pm 0,2$  см (Рис 13 а, б).

По результатам патоморфологического исследования операционного материала аденокарцинома была подтверждена во всех случаях.

Анализ распределения окончательных заключений морфологического исследования удаленных препаратов по степени распространенности опухоли в кишечной стенке (критерий pT) представлен в таблице 4. Различия в группах являлись статистически незначимыми.

а)



б)

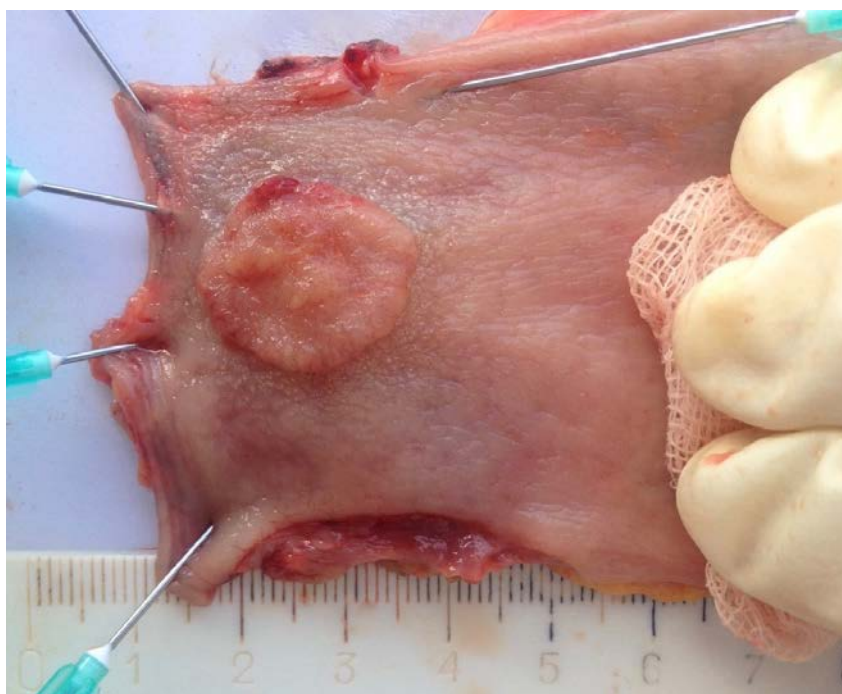


Рисунок 13. а) Макропрепарат удаленной опухоли у пациента проспективной группы; б) Макропрепарат резецированного участка кишки с опухолью у пациента из группы контроля.

Распределение результатов гистологического исследования удаленных новообразований прямой кишки по степени инвазии в кишечную стенку

<b>Гистологическое заключение</b>	<b>Основная группа (ТЭМ, ТАИ)</b>	<b>Контрольная группа (ТМЭ)</b>	<b>P</b>
Инвазии нет, аденокарцинома in situ	12 (28,6%)	15 (38,5%)	0,64
Инвазия в подслизистый слой pT1	28 (66,6%)	24 (61,5%)	0,82
pT1sm1	10 (23,8%)	4 (10,2%)	
pT1sm2	13 (30,9%)	12 (30,8%)	
pT1sm3	5 (11,9%)	8 (20,5%)	
Инвазия в мышечный слой pT2	2 (4,8%)	0	0,87
Итого:	42 (100%)	39 (100%)	

Одним из критериев включения в исследования была гистологическая верификация опухоли как аденокарцинома высокой- и/или умеренной степени дифференцировки (G1-2). Однако в немногочисленных случаях при патоморфологическом исследовании удаленного препарата были выявлены участки аденокарциномы низкой степени дифференцировки (G3). В таблице 5 представлено распределение результатов патоморфологического исследования удаленных препаратов по степени гистологической злокачественности (Grade). Как в основной, так и в контрольной группах преимущественно были определены аденокарциномы высокой и умеренной степени дифференцировки; доля низкодифференцированных аденокарцином составила лишь 2,4% в основной группе и 5,1% в группе контроля ( $p=0,84$ ).

Анализ гистологической степени злокачественности аденокарциномы в удаленных препаратах

Гистологическая структура опухоли	Основная группа		Группа контроля		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Высокодифференцированная аденокарцинома	22	52,4	17	43,6	0,75
Умереннодифференцированная аденокарцинома	19	45,2	20	51,3	0,92
Низкодифференцированная аденокарцинома	1	2,4	2	5,1	0,84

Ни в одном из удаленных препаратов не были выявлены такие факторы негативного прогноза, как периневральная и лимфоваскулярная инвазия и диссоциация опухолевых клеток вокруг фронта роста первичной опухоли. По данным окончательного патоморфологического исследования в основной группе исследования в 7 (16,7%) случаях были определены прогностически неблагоприятные факторы: в 5 (11,9%) случаях выявлена инфильтрация подслизистого слоя на всю его толщину (sm3 инвазия), кроме того, в одном из этих препаратов определялся фокус клеток низкодифференцированной аденокарциномы (G3). В 2 (4,8%) случаях определялась инвазия в мышечный слой (со степенью гистологической злокачественности G1 и G2, соответственно). Во всех описанных случаях пациенты были подробно информированы об имеющихся рисках дальнейшего прогрессирования онкозаболевания, целесообразности дальнейшего лечения и необходимости выполнения хирургического вмешательства в объеме ТМЭ и возможных негативных последствиях при отказе от него.

### 3.2 Анализ диагностической эффективности метода ЭРУЗИ в предоперационном обследовании

В проспективной группе исследования на основании сопоставления предоперационного стадирования инвазии опухоли в кишечную стенку (uT) по данным ЭРУЗИ и результатов патоморфологического исследования операционного материала (pT) проводилась оценка диагностической эффективности ЭРУЗИ у всех пациентов (Табл. 6).

Таблица 6

Сопоставление глубины инвазии опухоли (критерий T) по данным эндоректального ультразвукового и патоморфологического исследований

<b>uT</b>	<b>pTis</b>	<b>pT1</b>	<b>pT2</b>
<b>uT0</b>	83,3% (10/12)	10,7% (3/28)	-
<b>uT1</b>	16,7% (2/12)	82,2% (23/28)	100% (2/2)
<b>uT2</b>	-	7,1% (2/28)	-

Показатели эффективности (чувствительность (Se), специфичность (Sp), диагностическая точность (Ac), положительное прогностическое значение (PPV), отрицательное прогностическое значение (NPV) рассчитывались отдельно для Tis и T1 (Табл. 7).

Таблица 7

Диагностическая эффективность ЭРУЗИ по критерию T в диагностике раннего рака прямой кишки

	<b>Se</b>	<b>Sp</b>	<b>Ac</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>
<b>Tis</b>	83,3%	90%	88,1%	76,9%	93,1%
<b>T1</b>	82,1%	71,4%	78,6%	85,2%	66,7%

По данным ЭРУЗИ признаки инвазии в кишечную стенку отсутствовали (uT0) у 13 (30,9%) пациентов, в 27 (64,3%) случаях определялась инвазия в подслизистый слой (uT1), в 2 (4,8%) – в мышечный слой (uT2). При выявлении инфильтрации субмукозы давали предварительную оценку степени прорастания по классификации Kikuchi: в 6 новообразованиях определялась инфильтрация верхней трети (sm1); в 8 – sm2; в 4 – sm3 инвазия; в 10 случаях ультразвуковая картина не давала четкой визуализации и, соответственно, не представляла возможности однозначной оценки, ввиду чего у таких пациентов была дана оценка степени инфильтрации подслизистого слоя как sm1-2 (6 случаев) и sm2-3 (4 случая).

По данным окончательного патоморфологического исследования препаратов (pT) распределение пациентов было следующим: аденокарцинома *in situ* (pTis) – 12 (28,6%) случаев, инфильтрация в подслизистый слой в его верхнюю треть (pT1sm1) – 10 (23,8%), в среднюю треть (pT1sm2) – 13 (30,9%), на всю толщину до мышечного слоя (pT1sm3) – 5 (11,9%) пациентов. Прорастание опухоли в мышечный слой (pT2) было выявлено в 2 (4,8%) случаях.

Анализ диагностической эффективности метода ЭРУЗИ проводился на основании сопоставления данных предоперационного и гистологического заключений степени инфильтрации кишечной стенки для опухолей T0-T1 (Рис. 14).

Всего было выявлено 4 (9,5%) случая гипердиагностики и 5 (11,9%) случаев гиподиагностики по критерию «Т» на этапе диагностики при выполнении ЭРУЗИ. Таким образом, примерно у каждого пятого пациента отмечался случай расхождения диагноза в сторону занижения или завышения дооперационного стадирования по критерию «Т».

С учетом незначительного числа случаев, полученных в результате статистического анализа по степени инвазии опухоли в подслизистый слой (pT1 sm1-2-3), провести оценку диагностической эффективности метода ЭРУЗИ отдельно для каждого уровня инвазии, не представилось возможным.

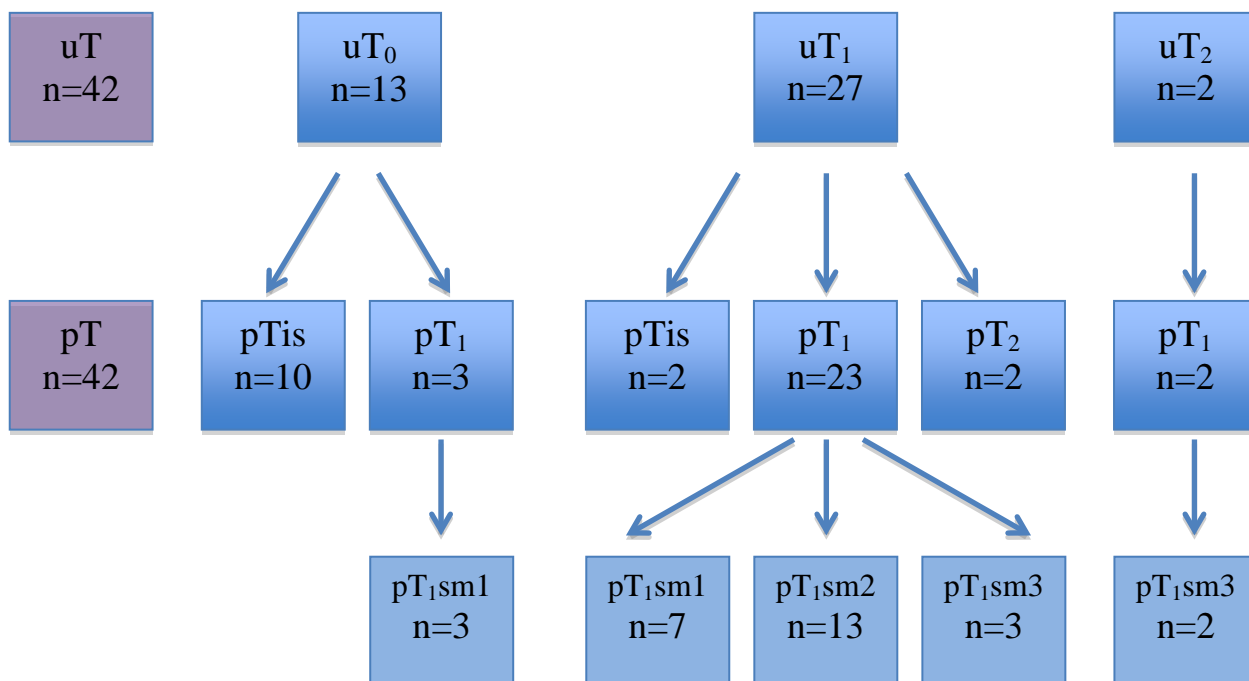


Рисунок 14. Сопоставление данных эндоректального ультразвукового и патоморфологического исследований по критерию T.

### 3.2.1. Оценка диагностической эффективности ЭРУЗИ в определении неинвазивной опухоли, ограниченной слизистым слоем кишки (uT0)

Из 13 (100%) случаев ультразвуковых признаков опухолей, ограниченных слизистой кишки (uT0) этот результат подтвердился в процессе патоморфологического исследования в 10 (76,9%) операционных препаратах (истинно положительные результаты). При этом в остальных 3 (23,1%) случаях имела место гиподиагностика (ложноположительные результаты).

Из 29 (100%) пациентов с ультразвуковыми признаками инвазивного характера новообразований (uT1-2) в 27 (93,1%) удаленных препаратах патоморфологически было подтверждено прорастание опухоли за пределы слизистой (истинно отрицательные результаты). А в 2 (6,9%) случаях было выявлено расхождение результатов исследования с данными гистологического исследования операционного материала в форме гипердиагностики (ложноотрицательные результаты).



Таким образом, чувствительность метода в диагностике неинвазивных новообразований, то есть доля истинно положительных результатов среди всех морфологически подтвержденных случаев локализации опухоли в пределах слизистого слоя, составила 83,3%. Специфичность (доля истинно отрицательных результатов среди всех морфологически подтвержденных случаев прорастания опухоли за пределы слизистого слоя) достигает 90%.

Диагностическая точность ЭРУЗИ – доля всех истинных результатов (истинно положительные + истинно отрицательные) среди обследуемых в определении неинвазивного характера роста опухоли составила 88,1%.

Доля пациентов с истинно положительными результатами (10 случаев) среди всех случаев отсутствия ультразвукографических признаков прорастания (13 случаев) составила 76,9% – то есть положительное прогностическое значение метода ЭРУЗИ составило 76,9%.

Доля пациентов с истинно отрицательными результатами (27 случаев) среди всех случаев ультразвукографических признаков инфильтрации опухоли в кишечную стенку (29 случаев) составила 93,1% – отрицательное прогностическое значение.

При ультразвуковой картине образования, локализованного в пределах слизистого слоя и не прорастающего за его границы вероятность подтверждения этого диагноза при сопоставлении с патоморфологическим заключением – 83,3%. При признаках инвазивного характера опухоли вероятность достоверно определить это по данным ЭРУЗИ – 90%.

### **3.2.2. Оценка диагностической эффективности ЭРУЗИ в определении опухоли, ограниченной подслизистым слоем кишки (uT1)**

Из 28 (100%) случаев инфильтрации опухоли в подслизистый слой, диагностированных по патоморфологическому исследованию удаленных препаратов, на дооперационном этапе было выявлено 23 (82,1%) (истинно положительные результаты). При этом в остальных 5 (17,9%) случаях по данным

ультразвуковых признаков прорастание опухоли в подслизистый слой не определялось (ложноотрицательные результаты). Таким образом, доля истинно положительных результатов при аденокарциноме T1 составила 82,1% – то есть чувствительность метода для T1 составила 82,1%.

Из 27 (100%) пациентов с ультразвуковыми признаками инвазии в подслизистый слой в 4 (14,8%) случаях было выявлено расхождение результатов исследования с данными гистологического исследования операционного материала (ложноположительные результаты). А из 15 (100%) случаев отсутствия ультразвуковых признаков инфильтрации T1 результат был подтвержден в 10 (66,7%) удаленных препаратах (истинно отрицательные результаты). Соответственно, специфичность метода для T1 (доля истинно отрицательных результатов) составила 71,4%.

Диагностическая точность ЭРУЗИ в определении инвазивного роста опухоли в пределах подслизистого слоя составила 78,6%.

Положительное прогностическое значение ЭРУЗИ в оценке инвазии новообразования в подслизистый слой T1 (то есть доля пациентов с истинно положительными результатами (23 случая) среди всех случаев ультрасонографических признаков инвазии T1 (27 случаев) составило 85,2%.

Отрицательное прогностическое значение составило 66,7% – доля пациентов с истинно отрицательными результатами (10 случаев) среди всех случаев отсутствия ультрасонографических признаков прорастания опухоли в подслизистый слой (15 случаев).

При ультразвуковой картине новообразования прямой кишки с глубиной прорастания до мышечного слоя вероятность подтверждения этого диагноза при сопоставлении результатов с патоморфологическим заключением – 85,2%.

Анализ компрессионной соноэластографии и ангиоархитектоники опухоли в режиме цветного доплеровского картирования проводился во всех случаях, однако полученные данные не позволили выявить характерную закономерность, а лишь в отдельных случаях дополняли общую картину, полученную в В-режиме, поэтому оценить диагностическую эффективность этих методов в оценке степени

инфильтрации опухоли кишечной стенки не представилось возможным. Однако, несомненно, при накопленном опыте выполнения эндоректальных ультразвуковых исследований, такие дополнительные режимы визуализации новообразований позволяют дифференцировать между собой доброкачественные и злокачественные опухоли.

## Глава 4

### ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАННИМИ ФОРМАМИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Отдаленные результаты были изучены у всех пациентов исследуемых групп и оценивались на основании анализа общей, канцерспецифической и безрецидивной выживаемости, выполненном в ходе динамического 3-летнего наблюдения за проспективной группой по установленному протоколу (табл.1) и по данным группы ретроспективного контроля, полученным на момент начала исследования. Медиана наблюдения в основной группе составила 41 (от 9 до 60) месяц.

В проспективной группе исследования в 7 (16,7%) случаях патоморфологического исследования удаленного препарата были выявлены факторы негативного прогноза: в 5 (11,9%) случаях в удаленных препаратах была выявлена глубокая инвазия опухоли – инфильтрация подслизистого слоя на его полную толщину (pT1sm3), в одном из этих препаратов в опухоли определялся фокус клеток низкодифференцированной аденокарциномы (G3). В 2 (4,8%) случаях определялась инвазия в мышечный слой (pT2) со степенью гистологической злокачественности G1 и G2, соответственно.

Учитывая высокий риск развития рецидива, всем пациентам проспективной группы при наличии глубокой инвазии опухоли и степени гистологической злокачественности G3, было предложено радикальное хирургическое вмешательство: ТМЭ. В случае отказа от операции – проведение химиолучевой терапии (Табл. 8).

Радикальная операция была выполнена у двух (4,7%) пациентов в объеме низкой резекции прямой кишки с ТМЭ и формированием превентивной двуствольной трансверзостомы. По результатам патоморфологического исследования удаленных препаратов регионарных метастазов в лимфатические узлы мезоректальной клетчатки выявлено не было. У одного (2,4%) пациента ввиду его отказа от оперативного вмешательства была проведена ХЛТ (РОД 2 Гр,

СОД 50 Гр на ложе удаленной опухоли и зону возможного регионарного метастазирования; капецитабин 1650 мг/м<sup>2</sup>/сут per os в дни лучевой терапии). Несмотря на то, что эти пациенты после проведенного дополнительного лечения выбыли из основной группы исследования, наблюдение за ними было продолжено, на сегодняшний день признаков рецидива заболевания нет, что отражено в таблице 8. Остальные пациенты – 4 (9,5%) – с имеющимися прогностически неблагоприятными факторами риска от предложенного лечения в объеме ТМЭ или ХЛТ категорически отказались, приняв решение о динамическом наблюдении.

Таблица 8

Тактика и исходы лечения  
при инфильтрации опухолью кишечной стенки pT1sm3 – pT2

<b>pT</b>	<b>Grade</b>	<b>Дальнейшее лечение</b>	<b>Исход</b>
<b>pT1sm3</b>	G1	отказ от операции и ХЛТ	наблюдение 4,5 года
<b>pT1sm3</b>	G2	отказ от операции и ХЛТ	наблюдение 2,0 года
<b>pT1sm3</b>	G3	отказ от операции и ХЛТ	рецидив через 6 месяцев, выполнена ТМЭ, наблюдение 1,5 года
<b>pT1sm3</b>	G1	отказ от операции, проведение ХЛТ	наблюдение 2,5 года
<b>pT1sm3</b>	G2	передняя резекция с ТМЭ	наблюдение 2 года
<b>pT2</b>	G1	отказ от операции и ХЛТ	наблюдение 3,5 года
<b>pT2</b>	G2	низкая передняя резекция с ТМЭ	наблюдение 1 год

Ни у одного пациента не было получено данных о возникновении отдаленных метастазов.

Один случай локорегионарного рецидива (2,4%) был выявлен через 6 месяцев после выполнения трансанального иссечения опухоли у пациентки с

аденокарциномой нижнеампулярного отдела прямой кишки pT1sm3, ранее отказавшейся от радикальной операции. Пациентка была оперирована сразу после верификации возникшего рецидива заболевания – выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией.

Данный случай приводим в качестве клинического примера.

Пациентка К., 60 лет, находилась на лечении в СПб ГБУЗ Городская больница №9 с 24.02.2017 по 01.03.2017. Обратилась по поводу положительного результата иммунохимического теста (FIT – определение гемоглобин/гаптоглобинового комплекса) – анализа кала на скрытую кровь. Активно жалоб не предъявляла, видимой крови, а также патологических примесей в каловых массах не отмечала. При пальцевом исследовании прямой кишки по передней стенке определялось мягкотканое образование ворсинчатой структуры на широком основании. При выполнении ректороманоскопии осмотрено 25 см: на расстоянии 4 см от аноректальной линии по передней стенке определялся нижний полюс данного образования, диаметром около 2,5 см, контактно незначительно кровоточит. Другой органической патологии выявлено не было. Выполнена биопсия №3, по данным гистологического исследования в двух биоптатах выявлены очаги умереннодифференцированной аденокарциномы (G2). При выполнении видеокOLONОСКОПИИ эндоскоп проведен в купол слепой кишки: в сигмовидной кишке выявлены единичные дивертикулы в диаметре до 0,4 см; в нижнеампулярном отделе прямой кишки – образование диаметром 2,6-2,8 см на широком основании с депрессией в центре – макроскопическими признаками малигнизации. Заключение ЭРУЗИ: УЗ-картина новообразования передней стенки нижнеампулярного отдела прямой кишки протяженностью 2,5 см, с инфильтрацией слизистого слоя, подслизистого слоя с максимальной инвазией на 2/3 его толщины (uT1). В режиме ЦДК – умеренное усиление сосудистого рисунка, его разветвление и прерывистость. В режиме соноэластографии образование имеет преимущественно синий цвет окрашивания, коэффициент жесткости 2,9. Параректальная клетчатка структурно не изменена, регионарные лимфатические узлы не лоцируются. По результатам выполнения МРТ малого

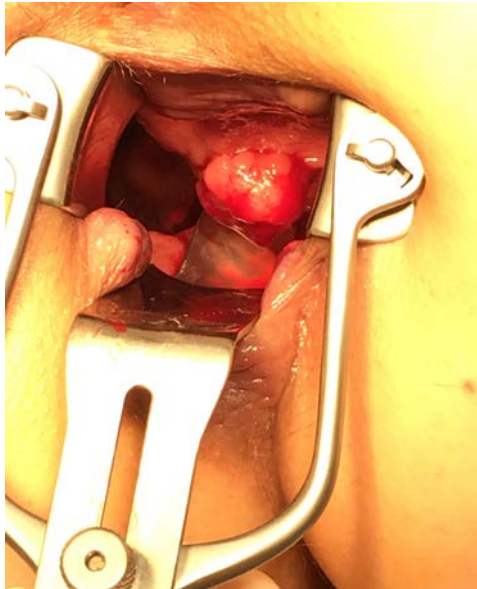
таза и прямой кишки по стандартному протоколу: опухоль располагается на 5 см от ануса, размеры его 2,0 см, преимущественно занимает переднюю стенку прямой кишки; прорастает до мышечного слоя кишечной стенки (mrT1); признаков метастазов в регионарные лимфатические узлы нет (mrN0); признаков лимфоваскулярной/периневральной инвазии нет (mrEMVI-). По данным КТ органов грудной клетки и брюшной полости: без отдаленных депозитов (ctM0).

Заключение протокола №16 от 24.02.2017 заседания мультидисциплинарной комиссии СПб ГБУЗ «Городская больница №9»: Пациентка К., 60 лет. Основной диагноз: Рак нижнеампулярного отдела прямой кишки mr, uT1sm2N0M0 G2 EMVI-. Сопутствующий диагноз: Ишемическая болезнь сердца. Гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия 1 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 2. Пациентке рекомендовано проведение малоинвазивного трансанального оперативного вмешательства.

25.02.2017 выполнена операция в объеме трансанального иссечения образования прямой кишки (ТАИ) (рис. 14 а). Препарат был иссечен единым блоком, без фрагментации, с видимым свободным латеральным краем резекции; размер препарата составил 2,5x2,2 см (Рис. 14 б).

Заключение патоморфологического исследования удаленного препарата: преимущественно низкой степени дифференцировки аденокарцинома толстой кишки (G3), инфильтрирующая подслизистый слой, местами на его полную толщину до мышечного слоя (pT1sm3), мышечный слой – интактен. Края резекции – без роста опухолевой ткани (R0); минимальное расстояние от края резекции до края опухоли – 7,0 мм, отсутствие периневральной и лимфоваскулярной инвазии, отсутствие диссоциации опухолевых клеток вокруг фронта роста первичной опухоли.

а)



б)

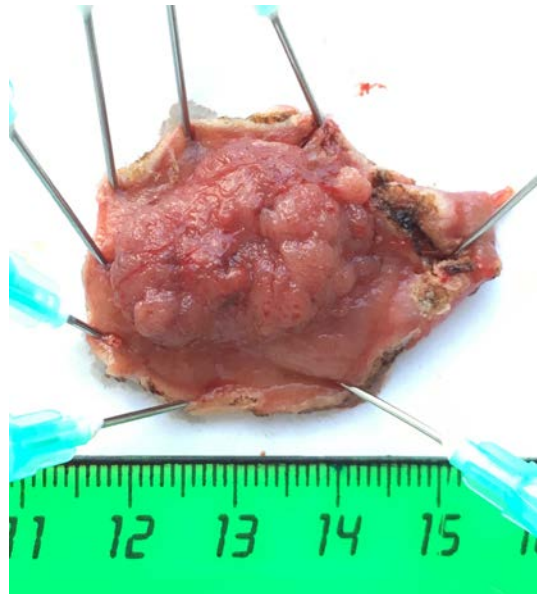


Рисунок 14. а) Подготовка к трансанальному иссечению опухоли прямой кишки; б) удаленный препарат

Послеоперационный период протекал гладко. Проводилась стандартная периоперационная антибиотикопрофилактика (по схеме, описанной в главе II). В удовлетворительном состоянии пациентка выписана на 5 сутки после операции.

Как отмечалось ранее, после окончательного патоморфологического исследования удаленной опухоли, учитывая наличие неблагоприятных факторов (глубокая инфильтрация подслизистого слоя, низкая степень гистологической дифференцировки, наличие лимфоваскулярной инвазии), пациентка была подробно проинформирована о результатах выполненной операции и необходимости дальнейшего лечения. Тем не менее, от предложенного хирургического лечения с ТМЭ она категорически отказалась, отдав предпочтение динамическому наблюдению.

Через 6 месяцев наблюдения по результатам ректороманоскопии выявлен рецидив образования в области послеоперационного рубца. Выполнена биопсия. При морфологическом исследовании выявлены клетки аденокарциномы. При этом уровень специфических онкомаркеров РЭА и Са-19.9 был 4 нг/мл и 32 ед/мл, соответственно (верхние границы нормы); по результатам КТ органов грудной и



брюшной полости данных за отдаленные метастазы не было; при выполнении ЭРУЗИ определялось утолщение кишечной стенки; по МРТ – измененных лимфатических узлов выявлено не было. Вероятнее всего возникновение локорегионарного рецидива было обусловлено совокупностью двух факторов негативного прогноза (глубокая инвазия, G3 степень гистологической злокачественности). Пациентка была вновь прооперирована – выполнено хирургическое лечение в объеме брюшнопромежностной экстирпации прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией. При патоморфологическом исследовании удаленного препарата в области послеоперационного рубца выявлена аденокарцинома низкой степени дифференцировки с участками слизееобразования; в 14 исследуемых лимфатических узлах параректальной клетчатки метастазов не выявлено. С момента выполнения ТМЭ пациентка наблюдается 16 месяцев без признаков рецидива и прогрессирования онкозаболевания.

Еще один случай подозрения на местный рецидив был выявлен у пациента после трансанального иссечения через 6 месяцев после трансанального иссечения аденокарциномы нижнеампулярного отдела прямой кишки pT1sm2 mrN0 ctM0 G2 EMVI-. При пальцевом ректальном осмотре в области послеоперационного рубца пальпировалось округлое образование мягко-эластичной консистенции около 0,6 см в диаметре. При этом уровни онкомаркеров в крови были в пределах допустимых значений, по данным КТ, МРТ, ЭРУЗИ, выполненным через 6 месяцев после операции – без признаков рецидива и прогрессирования заболевания. Пациенту была выполнена видеокколоноскопия: в зоне послеоперационного рубца определялось образование с ровной гладкой поверхностью, контактно не ранимое, без каких-либо макроскопических признаков малигнизации. После выполнения биопсии морфологически была определена грануляционная и соединительная ткань. Учитывая данные всех имеющихся обследований, было принято решение о выполнении трансанальной тотальной биопсии в виде полнослойного иссечения данного образования с отступлением от его границ не менее 10,0 мм и ушиванием дефекта кишечной

стенки. Окончательное патоморфологическое исследование подтвердило наличие в удаленном препарате участка стенки толстой кишки с соединительной и грануляционной тканью; опухолевых клеток выявлено не было. После повторной операции рубец сформировался без особенностей. Пациент наблюдается 26 месяцев после первичной операции – без признаков рецидива заболевания.

У всех остальных пациентов признаков рецидива и/или развития отдаленных метастазов при общей медиане наблюдения 41 (от 6 до 60) месяцев выявлено не было.

После проведенного сравнительного анализа отдаленных онкологических показателей нами не было отмечено статистически значимых различий в обеих группах (Табл. 9).

Таблица 9

	<b>Период наблюдения (лет)</b>	<b>Основная группа (ТЭМ+ТАИ) n=39</b>	<b>Контрольная группа (ТМЭ) n=39</b>
Безрецидивная выживаемость	1	97,4%	100%
	3	97,4%	100%
Канцерспецифическая выживаемость	1	100%	100%
	3	100%	100%
Общая выживаемость	1	100%	100%
	3	100%	97,4%

Показатель одногодичной безрецидивной выживаемости у пациентов основной группы, которым было проведено лечение в объеме локального иссечения опухоли прямой кишки (n=39), составил 97,4%, и, соответственно, показатель 3-летней безрецидивной выживаемости также составил 97,4%.

В контрольной группе данных за развитие местного рецидива и прогрессирования опухолевого процесса получено не было, и показатель как однолетней, так и 3-летней безрецидивной выживаемости составил 100%.

Таким образом, после расчета в обеих группах показателей одногодичной и 3-летней безрецидивной выживаемости была отмечена некоторая тенденция к увеличению вероятности развития локорегионарного рецидива после местного иссечения опухоли, но это различие не было статистически значимым как через год, так и через 3 года наблюдения (точный двусторонний критерий Фишера,  $p=1,0$ ).

Ни в одной из групп наблюдения не было выявлено случаев смерти от основного заболевания – показатель одногодичной и 3-летней канцерспецифической выживаемости составил 100% ( $p=1,0$ ).

Показатель общей выживаемости в основной группе исследования составил 100% в течение всего периода наблюдения; в группе контроля в течение первого года также была отмечена 100% общая выживаемость, однако к моменту 3-летнего наблюдения снизилась до 97,4% ( $p=1,0$ ) – один пациент скончался от острого инфаркта миокарда через 26 месяцев после выполненной операции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнение тотальной мезоректумэктомии остается «золотым» стандартом в лечении рака прямой кишки. Это подтверждается проведенными исследованиями, в результате которых установлено, что частота развития локорегионарных рецидивов после ТМЭ составляет менее 5% [59]. Тем не менее, выполнение низкой передней резекции или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией ассоциированы с высокой частотой периоперационных осложнений различного характера, в том числе с развитием функциональных расстройств и мочеполовой дисфункции [64, 92, 111].

С течением последнего десятилетия в связи с широким распространением скрининговых программ, а также улучшением диагностических возможностей все чаще выявляются ранние формы рака прямой кишки, в лечении которых местное иссечение составляет конкуренцию абдоминальной хирургии в онкологических аспектах.

Малоинвазивные трансанальные методы хирургических операций способны не только снизить показатели послеоперационной летальности, периоперационных осложнений и времени реабилитации, значительно улучшить качество жизни больных, но также обеспечить прецизионность вмешательства и при правильном подходе быть удовлетворительными в онкологических аспектах. Кроме того, полнослойное иссечение кишечной стенки с опухолью дает возможность получить качественный материал для адекватного патоморфологического исследования, что определяет окончательную дальнейшую тактику динамического наблюдения пациента или проведения дополнительного лечения.

В опубликованных исследованиях, сравнивающих малоинвазивные трансанальные методы с ТМЭ в лечении раннего РПК, сообщается о статистически незначимых различиях в двух группах в отношении показателей общей и канцерспецифической выживаемости, а также прогрессирования заболевания с развитием отдаленных метастазов; в то время как частота развития

локорегинарных рецидивов достоверно выше после локального иссечения и находится в диапазоне от 4% до 24%, тогда как после ТМЭ этот показатель варьирует от 0 до 5% [83, 103, 115].

Учитывая тот факт, что трансанальные операции при раке прямой кишки связаны с более высокой частотой развития местных рецидивов, показания к таким методам лечения должны быть определены не только степенью распространения опухоли в пределах кишечной стенки, но также и отсутствием прогностически неблагоприятных факторов, часть из которых может быть определена на дооперационном этапе обследования; но окончательная оценка наличия всех возможных рисков развития ЛРР (низкая степень дифференцировки опухоли или слизистый рак, наличие сосудистой и периневральной инвазии, диссоциация свободных опухолевых клеток в строме за пределами опухолевой ткани (т.н. «tumor budding»), R1 резекция, фрагментация опухоли) определяется по результатам патоморфологического исследования иссеченного препарата.

Представленное исследование было проведено с целью улучшения результатов лечения пациентов с ранними формами рака прямой кишки. Для реализации поставленной задачи нами был проведен сравнительный анализ лечения раннего РПК у двух групп пациентов: основной проспективной группы, включающей 42 (52%) человека, которым было выполнено хирургическое вмешательство в объеме местного иссечения (ТЭМ или ТАИ), и группы исторического контроля, включающей 39 (48%) человек, которым выполнялись традиционные интраабдоминальные операции с тотальной мезоректумэктомией. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу и коморбидности. Все пациенты были прооперированы в СПб ГБУЗ «Городская больница №9», являющейся клинической базой кафедры хирургических болезней стоматфакультета с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова» Минздрава России.

В алгоритм предоперационного обследования были включены сбор анамнеза, общий физикальный осмотр, пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопия с выполнением биопсии и дальнейшим гистологическим

исследованием биоптатов, тотальная видеокколоноскопия, общее клинико-лабораторное исследование, определение в крови уровня онкомаркеров РЭА и Са-19.9, МРТ малого таза, КТ органов грудной клетки и брюшной полости. Также в проспективной группе исследования для оценки степени распространенности опухоли в пределах кишечной стенки выполнялось эндоректальное ультразвуковое исследование.

В лечении пациентов, вошедших в настоящее исследование, применялись 2 хирургических метода: малоинвазивные трансанальные операции в основной проспективной группе (n=42) и ТМЭ в группе исторического контроля (n=39).

Трансанальные операции выполнялись в двух вариантах: трансанальная эндоскопическая микрохирургия (ТЭМ; n=26 (62%)) и трансанальное иссечение (ТАИ; n=16 (38%)). Выбор метода лечения в каждом случае рассматривался индивидуально. Определяющим в выборе являлась локализация новообразования в прямой кишке и визуализация всех границ опухоли по периферии. Все пациенты проспективной группы были информированы о методе предстоящего лечения, а также о возможной необходимости последующего лечения в объеме ТМЭ после результатов патоморфологического исследования операционного материала.

Для оценки эффективности каждого из методов лечения в группах выполнялся анализ следующих показателей: частота и характер периоперационных осложнений, длительность хирургического вмешательства, сроки пребывания в стационаре, результаты патоморфологического исследования удаленных препаратов, а также в проспективной группе – диагностическая ценность метода ЭРУЗИ в стадировании раннего РПК по критерию T; оценка общей, безрецидивной и канцерспецифической выживаемости.

При выполнении сравнительного анализа таких показателей, как длительность операции, степень интраоперационной кровопотери, продолжительность госпитализации были получены статистически значимые различия между основной и контрольной группами ( $p < 0,0001$ ). Ни в одной из групп не было интраоперационных осложнений, послеоперационной летальности.

Общая частота послеоперационных осложнений в основной группе составила 4,8% (2 случая) и была достоверно значимо ниже, чем в контрольной группе ( $p=0,04$ ). Возникшие у двоих пациентов кровотечения из области послеоперационных швов после локального иссечения не потребовали повторного хирургического вмешательства и в обоих случаях были остановлены проведением консервативных мероприятий. Длительность госпитализации пациентов проспективной группы в среднем составляла  $5\pm 1$  койко-дней.

Интраабдоминальные вмешательства группы ретроспективного контроля сопровождались длительным периодом пребывания в стационаре ( $14\pm 2$  койко-дней), обусловленным перенесенным объемом оперативного вмешательства и, как следствие, более трудной реабилитацией и относительно большим количеством послеоперационных осложнений – 17,9% (7 случаев). В трех случаях осложнения носили гнойно-септический характер: у одного пациента ввиду несостоятельности анастомоза и формирования гематомы в малом тазу развился серозно-фибринозный перитонит, в двух случаях осложнения были связаны с нагноением срединной послеоперационной раны. Во всех четырех описанных ситуациях потребовалось проведение повторного хирургического вмешательства.

В одном наблюдении послеоперационный период на 6-ые сутки осложнился развитием правосторонней пневмонии, по поводу чего применялась антибактериальная, симптоматическая, инфузионная терапия. Еще в двух описанных случаях осложнений (перистомальный дерматит, развившийся вокруг сформированной превентивной илеостомы после низкой ПРПК, и расстройство мочеиспускания после БПЭ) также проводилось консервативное лечение.

Таким образом, выполнение малоинвазивных трансанальных операций оказалось ассоциировано с меньшим числом осложнений ( $p=0,04$ ), и в этом аспекте наши результаты оказались сопоставимы с имеющимися литературными данными [36, 154].

Во всех случаях местного иссечения в проспективной группе была выполнена R0 резекция без фрагментации, препараты были удалены единым блоком. Средний диаметр новообразований составил  $2,4\pm 0,3$  см, расстояние до

латерального края резекции в среднем составило  $10,0 \pm 1,0$  мм (минимальным было расстояние 7,0 мм). В группе контроля также во всех случаях была выполнена R0 резекция, средний диаметр опухоли составил  $2,7 \pm 0,2$  см. По результатам патоморфологического исследования операционного материала аденокарцинома была подтверждена во всех случаях. По результатам окончательных заключений патоморфологического исследования удаленных препаратов по степени распространенности опухоли в пределах кишечной стенки в основной группе в 12 (28,6%) случаях был определен внутриэпителиальный рак – аденокарцинома *in situ*; в 28 (66,6%) случаях в удаленном препарате была выявлена инвазия в слизистый слой: в 10 (23,8%) – pT1sm1, в 13 (30,9%) – pT1sm2, в 5 (11,9%) – pT1sm3; в 2 (4,8%) случаях – инфильтрация мышечного слоя. В контрольной группе по результатам патоморфологического исследования операционного материала распределение по степени инвазии было следующим: 15 (38,5%) – неинвазивный рак *in situ*; 24 (61,5%) – прорастание в подслизистый слой T1 (4 (10,2%) – sm1, 12 (30,8%) – sm2, 8 (20,5%) – sm3). По степени гистологической злокачественности как в основной, так и в контрольной группе большая часть опухолей имела высокую или умеренную степень дифференцировки; низкая степень дифференцировки была выявлена в 1 (2,4%) случае аденокарциномы pT1sm3 в основной группе и в 2 (5,1%) случаях группы контроля.

В основной группе после выполнения локальных иссечений при выявлении факторов риска развития локорегионарного рецидива, а именно глубокой степени инвазии опухоли pT1sm3-pT2, а также степени гистологической злокачественности G3 (низкая степень дифференцировки) и лимфоваскулярной инвазии пациентам было предложено радикальное хирургическое вмешательство с выполнением тотальной мезоректумэктомии, а при отказе от операции – проведение химиолучевой терапии. По данным окончательного патоморфологического исследования удаленного операционного материала всего в группе «высокого риска» развития ЛРР оказалось 7 пациентов: в 5 случаях в удаленных препаратах была выявлена инфильтрация подслизистого слоя на его полную толщину (pT1sm3), кроме того, в одном из этих препаратов определялся



фокус клеток низкодифференцированной аденокарциномы G3 и лимфоваскулярная инвазия. В двух случаях определялась инвазия в мышечный слой (со степенью гистологической злокачественности G1и G2, соответственно). Во всех описанных случаях пациенты были подробно информированы об имеющихся рисках и целесообразности дальнейшего лечения.

Анализ диагностической ценности ЭРУЗИ проводился с помощью сопоставления полученных диагностических данных с данными морфологического исследования удаленного препарата. Всего было выявлено 4 (9,5%) случая гипердиагностики и 5 (11,9%) случаев гиподиагностики. Чувствительность, специфичность, диагностическая точность, PPV, NPV эндоректальной ультрасонографии для неинвазивного рака *in situ* составили 83,3%, 90%, 88,1%, 76,9%, 93,1%, соответственно. В определении инвазивного характера опухоли, ограниченной подслизистым слоем кишечной стенки, значения этих показателей оказались немного ниже и составили 82,1%, 71,4%, 78,6%, 85,2%, 66,7%, соответственно.

Анализ компрессионной соноэластографии и ангиоархитектоники опухоли в режиме цветного доплеровского картирования не позволил выявить какую-либо характерную закономерность в оценке глубины инвазии опухолью кишечной стенки, что подтверждает возможность применения этих методик в большей степени при проведении дифференциальной диагностики между доброкачественными и малигнизированными образованиями.

Отдаленные результаты были изучены у всех пациентов исследуемых групп и определялись на основании оценки и сравнения показателей одногодичных и трехлетних общей, канцерспецифической и безрецидивной выживаемости.

В проспективной группе исследования в 7 случаях патоморфологического исследования удаленного препарата были выявлены прогностически неблагоприятные факторы риска, такие как глубокая степень прорастания опухоли в пределах кишечной стенку (T1sm3 – T2) и низкая степень дифференцировки аденокарциномы.

Радикальная операция была выполнена у двух пациентов в объеме передней резекции прямой кишки (в одном из случаев – низкой передней резекции) с ТМЭ и формированием превентивной двухствольной колостомы. При этом по результатам гистологического исследования операционного материала после ТМЭ у обоих пациентов была определена аденокарцинома умеренной степени дифференцировки с инфильтрацией подслизистого слоя на всю его толщину, при исследовании лимфатических узлов в мезоректальной клетчатке метастазов выявлено не было. У одного пациента ввиду его отказа от оперативного вмешательства была проведена ХЛТ (Табл. 8). Несмотря на то, что эти пациенты после проведенного дополнительного лечения выбыли из основной группы исследования, наблюдение за ними было продолжено, на сегодняшний день признаков возврата заболевания не выявлено, что отражено в таблице 8.

Ни у одного пациента не было получено данных о возникновении отдаленных метастазов.

Один случай локорегионарного рецидива был выявлен через 6 месяцев после выполнения трансанального иссечения опухоли у пациентки с аденокарциномой низкой степени дифференцировки нижнеампулярного отдела прямой кишки pT1sm3, ранее отказавшейся от радикальной операции, по поводу чего была выполнена операция в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией. В данной ситуации у пациентки имелась совокупность прогностически неблагоприятных факторов риска (глубокая инвазия подслизистого слоя, степень гистологической злокачественности G3, лимфоваскулярная инвазия), что лишнее подтвердило имеющиеся литературные данные о прогнозах вероятности развития рецидива.

У всех остальных пациентов признаков рецидива и развития отдаленных метастазов при общей медиане наблюдения 41 (от 9 до 60) месяцев выявлено не было.

Показатель одногодичной безрецидивной выживаемости у пациентов основной группы, которым было проведено лечение в объеме органосберегающего трансанального иссечения опухоли прямой кишки (n=39),

составил 97,4%, и, соответственно, показатель 3-летней безрецидивной выживаемости также составил 97,4%.

В контрольной группе данных за развитие местного рецидива и прогрессирования опухолевого процесса получено не было, и показатель как однолетней, так и 3-летней безрецидивной выживаемости составил 100%.

Ни в одной из групп наблюдения не было выявлено случаев смерти от основного заболевания, показатель канцерспецифической выживаемости составил 100%.

Показатель общей выживаемости в основной группе исследования составил 100% в течение всего периода наблюдения; в группе контроля в течение первого года также была отмечена 100% общая выживаемость, однако к моменту 3-летнего наблюдения снизилась до 97,4%.

После проведенного в обеих группах анализа отдаленных онкологических показателей нами не было отмечено статистически значимых различий в обеих группах ( $p=1,0$ ). Полученные данные сопоставимы с имеющимися литературными данными. Несмотря на то, что многие исследователи сообщают о большей частоте развития ЛРР после ЛИ в сравнении с ТМЭ, в своих работах они связывают это с высокой частотой фрагментаций опухолей при выполнении иссечения. В нашей работе, как упоминалось ранее, фрагментации препарата не было ни в одном случае.

Таким образом, малоинвазивные трансанальные операции демонстрируют не только удовлетворительные непосредственные результаты, что является ожидаемым при их сравнении с традиционной интраабдоминальной хирургией, но также и удовлетворительные отдаленные результаты, во многом обусловленные прецизионностью вмешательства и соблюдением всех рекомендованных онкологических норм.

Несмотря на множество нерешенных проблем, например, таких как возможность проведения предоперационной неоадьювантной химиотерапии с целью снижения вероятности развития ЛРР, локальное иссечение играет важную роль в лечении раннего рака прямой кишки и во многих случаях может составлять

конкуренцию традиционной хирургии. Становится очевидным, что дооперационные диагностика и стадирование являются основополагающими в подходе к лечению таких пациентов. Местное распространение опухоли в пределах кишечной стенки, ее связь со сфинктерным аппаратом, вовлечение параректальных лимфатических узлов, экстрамуральная опухолевая инвазия, степень гистологической злокачественности – все эти факторы влияют на прогноз и на стратегию лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Комплексный подход с применением стандартных современных высокочувствительных методов диагностики (видеоколоноскопия, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография) в сочетании с эндоректальным ультразвуковым исследованием позволяет выявлять и стадировать ранние формы рака прямой кишки, что дает возможность расширить показания к выполнению малоинвазивных методов лечения у этой группы пациентов.
2. При анализе непосредственных результатов лечения пациентов с ранними формами рака прямой кишки малоинвазивные трансанальные вмешательства в сравнении с тотальной мезоректумэктомией обладают рядом преимуществ: низкой частотой послеоперационных осложнений – 4,8% против 17,9% ( $p=0,04$ ); незначительной степенью интраоперационной кровопотери ( $p<0,001$ ); статистически значимо меньшим периодом госпитализации ( $p<0,001$ ).
3. Эндоректальное ультразвуковое исследование обладает высокой диагностической эффективностью в стадировании ранних форм рака прямой кишки по степени инвазии в кишечную стенку: в отношении диагностики неинвазивного рака Tis чувствительность составила 83,3%, специфичность – 90%, диагностическая точность – 88,1%; в диагностике инвазивного рака T1 эти показатели составили 82,1%, 71,4% и 78,6%.
4. При сравнительном анализе отдаленных онкологических результатов лечения пациентов с ранним раком прямой кишки отмечается тенденция к увеличению вероятности развития локорегионарного рецидива в течение первых 6 месяцев после локального иссечения; через 12 и 36 месяцев наблюдения статистически значимых различий по этому показателю не выявлено ( $p=1,0$ ). Показатели общей и канцерспецифической выживаемости в обеих группах исследования сопоставимы ( $p=1,0$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Эндоректальное ультразвуковое исследование является определяющим методом оценки степени инвазии опухоли в кишечную стенку и должно быть включено в комплекс дооперационных методов исследований у пациентов с ранними формами рака прямой кишки.
2. При выявлении на дооперационном этапе рака прямой кишки, ограниченного подслизистым слоем (u, m<sub>r</sub> T1), и при отсутствии иных факторов негативного прогноза (низкая степень дифференцировки или слизистый рак, лимфоваскулярная и периневральная инвазия) следует рекомендовать выполнение локального иссечения опухоли.
3. При выполнении трансанального локального иссечения раннего рака прямой кишки обязательным условием является удаление опухоли с полнослойным иссечением кишечной стенки единым блоком до мезоректальной клетчатки с целью дальнейшего адекватного патоморфологического исследования удаленного препарата.
4. При окончательном гистологическом исследовании удаленного препарата после локального иссечения обязательным является оценка наличия факторов риска развития рецидива заболевания: степень инвазии T1<sub>m3</sub>-T2; низкая степень дифференцировки или слизистый рак; диссоциация опухолевых клеток вокруг фронта роста первичной опухоли; положительный латеральный край резекции. Малоинвазивные вмешательства у пациентов с ранними формами рака прямой кишки при наличии прогностически неблагоприятных факторов должны рассматриваться как операции по выполнению тотальной биопсии первичной опухоли.
5. При наличии одного и более прогностически неблагоприятных факторов пациенту следует рекомендовать операцию с выполнением тотальной мезоректумэктомии; в случае отказа от операции или наличия тяжелой

сопутствующей патологии следует рекомендовать проведение химиолучевого лечения.

6. Разработанный протокол динамического наблюдения за пациентами после малоинвазивных трансанальных вмешательств по поводу раннего рака прямой кишки является обязательным и необходимым условием дальнейшего онкологического контроля.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БПЭ – брюшно-промежностная экстирпация (прямой кишки)

ВКС – видеокколоноскопия

КТ – компьютерная томография

ЛИ – локальное иссечение

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОКН – острая кишечная непроходимость

ПРПК – передняя резекция прямой кишки

ТАИ – трансанальное иссечение

ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия

ТЭМ – трансанальная эндоскопическая микрохирургия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФКС - фиброколоноскопия

ХЛТ – химиолучевая терапия

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЭРУЗИ – эндоректальное ультразвуковое исследование

Ac – «Accuracy» (англ.) – диагностическая точность

Se – «Sensitivity» (англ.) – чувствительность

Sp – «Specificity» (англ.) – специфичность

PPV – «Negative Predictive Value» (англ.) – отрицательное прогностическое значение

NPV – «Positive Predictive Value» (англ.) – положительное прогностическое значение

EMR Endomucosal resection (англ.) – эндоскопическая резекция опухоли в пределах слизистой оболочки

ESD – Endoscopic submucosal dissection – эндоскопическая подслизистая диссекция



## Список литературы

1. Беляева А.В. Современные представления о прогностических факторах колоректального рака / А.В. Беляева, А.Б. Моисеенко, А.В. Гуляев // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57. – № 3. – С. 279-285.
2. Васильев С.В. Ранний рак прямой кишки: современное состояние проблемы / С.В. Васильев, Д.Е. Попов, А.В. Семенов и соавт. // Колопроктология. – 2016. – №3(57). – С. 76-83.
3. Васильев С.В. Сравнение иммуногистохимического теста Colon View Hb and Hb/Ht с гваяковым тестом в диагностике новообразований толстой кишки / С.В. Васильев, Е.В. Смирнова, Д.Е. Попов и соавт. // Колопроктология. – 2015. – №3(53). – С. 17-22.
4. Васильев С.В. Опыт малоинвазивного лечения раннего рака прямой кишки / С.В. Васильев, Е.С. Савичева, А.В. Семенов и соавт. // Онкологическая колопроктология. – 2017. - №2(7). – С. 30-35.
5. Воробьев Г.И. Трансанальная эндомикрохирургия в лечении эпителиальных новообразований прямой кишки (первый опыт применения) / Г.И. Воробьев, П.В. Царьков, А.И. Талалакин // Анналы хирургии. – 1999. – №6. – С. 129-133.
6. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова // М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава РФ. – 2017. – С. 5-80.
7. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава РФ. – 2018. – С. 4-68.
8. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных // СПб: Фирма КОСТА. – 2006. – С. 440.

9. Чернышев С.В. Органосохраняющее лечение аденом и аденокарцином прямой кишки: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.17, 14.01.12 // Чернышев Станислав Викторович. – М. – 2017. – 279 с.
10. Шельгин Ю.А. Является ли локализация опухоли в интраперитонеальной части прямой кишки противопоказанием к трансанальной эндомикрохирургии / Ю.А. Шельгин, Е.Г. Рыбаков // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2014. - №4(173). – С. 43-46.
11. Akasu T. Endorectal ultrasonography and treatment of early rectal stage cancer / T. Akasu, H. Kondo, Y. Moriya // World J. Surg. – 2000 – 24(9). – P. 1061-1068.
12. Albert M.R. Transanal minimally invasive surgery (TAMIS) for local excision of benign neoplasms and early-stage rectal cancer: efficacy and outcomes in the first 50 patients / M.R. Albert, S.B. Atallah, T.C. Debeche-Adams // Dis. Colon Rectum. – 2013. - №56. – P. 301-7.
13. Allaix M.E. Long-term functional results and quality of life after transanal endoscopic microsurgery / M.E. Allaix, F. Rebecchi, C. Giaccone // Br. J. Surg. – 2011. – №98. – P. 1635-43.
14. Alteri R. Colorectal cancer: facts and figures 2011-2013 / R. Alteri, P. Bandai, D. Brooks // The American Cancer Society, Atlanta, Georgia. – 2014. – P. 5-8.
15. Althumairi A.A. Local excision for early rectal cancer: Transanal endoscopic surgery and beyond / A.A. Althumairi, S.L. Gearhart // J. Gastrointest Oncol. – 2015. – V. 6(3). – P. 296-306.
16. Araki Y. Video-assisted gasless transanal endoscopic microsurgery: a review of 217 cases of rectal tumors over the past 10 years / Y. Araki, H. Isomoto, K. Shirouzu // Dig. Surg. – 2003. – №20(1). – P.48-52.
17. Arezzo A. Practice parameters for early rectal cancer management: Italian Society of Colorectal Surgery guidelines / A. Arezzo, F. Bianco, F. Agresta // Tech Coloproctol. – 2015 – V. 19. – P. 587-593.
18. Atallah S. Transanal minimally invasive surgery: a giant leap forward / S. Atallah, M. Albert, S. Larach // Surg. Endosc. – 2010. - №24. – P. 2200–2205.

19. Bach S.P. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) Collaboration (2009). A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer / S.P. Bach, J. Hill, J.R. Monson // *Br J Surg.* – 2010. – 96. – P. 280–290.
20. Baron P.L. Immediate vs. salvage resection after local treatment for early rectal cancer / P.L. Baron, W.E. Enker, M.F. Zakowski // *Dis Colon Rectum.* – 1995. – V. 38(2). – P. 177–81.
21. Beets-Tan R.G. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting / R.G. Beets-Tan, D.M. Lambregts, M. Maas // *Eur. Radiol.* – 2013. – V. 23 (9). – P. 2522-2531.
22. Beets-Tan R.G. Rectal cancer: Review with emphasis on MRI imaging / R.G. Beets-Tan, G.L. Beets // *Radiology.* – 2004. – V. 232(2). – P. 335-346.
23. Belluco C. Long-term outcome of patients with complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiation for cT3 rectal cancer: implications for local excision surgical strategies / C. Belluco, A. De Paoli, V. Canzonieri // *Annals of Surgical Oncology.* – 2011. – №18(13). – P. 3686-3693.
24. 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 – V. 232 (3). – P. 773-83.
25. Blackstock A. ACR appropriateness criteria: local excision in early-stage rectal cancer / A. Blackstock, S.M. Russo, W.W. Suh // *Curr Probl Cancer.* – 2010. – V. 34. – P. 193–200.
26. Blumberg D. All patients with small intramural rectal cancers are at risk for lymph node metastasis / D. Blumberg, P.B. Paty, J.G. Guillem // *Disease Colon Rectum.* – 1999. – V. 42. – P. 881-885.
27. Borschitz T. The Influence of histopathologic criteria on the long-term prognosis of locally excised pT1 rectal carcinomas: results of local excision

- (transanal endoscopic microsurgery) and immediate reoperation / T. Borschitz, A. Heintz, T. Junginger // *Dis Colon Rectum*. – 2006. – V. 49(10). – P. 1492-1506.
28. Borschitz T. Neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2–3 rectal cancer / T. Borschitz, D. Wachtlin, M. Mohler // *Ann Surg Oncol*. – 2008. – V. 15. – P. 712–720.
29. Bosch S.L. 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 // *Endoscopy*. – 2013. – V. 45. – P. 827–834.
30. Bretagnol F. Local therapy for rectal cancer: still controversial? / F. Bretagnol, E. Rullier, B. George // *Dis Colon Rectum*. – 2007. – V. 50. – P. 523–533.
31. Brodsky J.T. Variables correlated with the risk of lymph node metastasis in early rectal cancer / J.T. Brodsky, G.K. Richard, A.M. Cohen // *Cancer*. – 1992. – №69. – P. 322-326.
32. 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. – V.227. – P. 371-377.
33. Buess G. Technique of transanal endoscopic microsurgery / G. Buess, K. Kipfmuller, D. Hack // *Surg. Endosc.* – 1988. – V. 2. – P.71-75.
34. Casadesus D. Surgical resection of rectal adenoma: a rapid review / D. Casadesus // *World J Gastroenterol*. – 2009. – V. 15. – P. 3844–3851.
35. Cataldo P.A. Transanal endoscopic microsurgery: a prospective evaluation of functional results / P.A. Cataldo, S. O'Brien, T. Osler // *Dis. Colon Rectum*. – 2005. – №48. – P.1366-1371.
36. Chiniah M. Transanal endoscopic microsurgery is an oncologically safe alternative to total mesorectal excision for stage I rectal cancer: results of meta-analysis of randomised controlled trials / M. Chiniah, O. Ganganah, Y. Cheng // *Int J Colorectal Disease*. – 2016. – doi 10.1007/s00384-016-2530-9.
37. Christoforidis D. Transanal endoscopic microsurgery versus conventional transanal excision for patients with early rectal cancer / D. Christoforidis, H.M. Cho, M.R. Dixon // *Ann. Surg.* – 2009. – №249. – P. 776-782.

38. Cooper H.S. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations / H.S. Cooper, L.M. Deppisch, K. William // *Gastroenterology*. – 1995. – №108. – P. 1657–1665.
39. Coverlizza S. Colorectal adenomas containing invasive carcinoma. Pathologic assessment of lymph node metastatic potential / S. Coverlizza, M. Risio, A. Ferrari // *Cancer*. – 1989. – V. 64. – P. 1937–1947.
40. Dindo D. Classification of surgical complications: Five-year experience / D. Dindo, N. Demartines, P.A. Clavien // *Ann Surg*. – 2009. – №250. – P. 187-196.
41. Doornebosch P.G. Impact of transanal endoscopic microsurgery on functional outcome and quality of life / P.G. Doornebosch, M.P. Gosselink, P.A. Neijenhuis // *Int. J. Colorect*. – 2008. – V. 23(7). – P. 709-713.
42. Doornebosch P.G. Transanal endoscopic microsurgery for T1 rectal cancer: size matters! / P.G. Doornebosch, E. Zeestraten, E.J. de Graaf // *Surg. Endosc*. – 2012 – 26(2). – P. 551-557.
43. Edge S.B. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 7th ed. / S.B. Edge, D.R. Byrd, C.C. Compton // New York: Springer. – 2010. – P. 648.
44. Endreseth B.H. Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer / B.H. Endreseth, H.E. Myrvold, P. Romundstad // *Dis. Colon. Rectum*. – 2005. – №48. – P. 1380–1388.
45. Fazio V.W. A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers / V.W. Fazio, M. Zutshi, F.H. Remzi // *Ann. Surg*. – 2007. – №246. – P.481-490.
46. 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 – 64 (1). – p. 51-66.
47. Ferlay J. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit // *Int J Cancer*. – 2015. – N. 1; 136(5). – P. 359-386.

48. Friel C.M. Salvage radical surgery after failed local excision for early rectal cancer / C.M. Friel, J.W. Cromwell, C. Marra // *Dis Colon Rectum*. – 2002. – V. 45(7). – P. 875-879.
49. Garcia-Aguilar J. Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution / J. Garcia-Aguilar, A. Mellgren, P. Sirivongs // *Ann Surg*. – 2000. – №231. – P. 345–351.
50. Garcia-Aguilar J. A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial / J. Garcia-Aguilar, Q. Shi, C.R. Thomas // *Ann. Surg. Oncol*. – 2012. – V. 19(2). – P. 384-391.
51. Glaser F. Endorectal ultrasonography for the assessment of invasion of rectal tumours and lymph node involvement / F. Glaser, P. Schlag, C.H. Herfarth // *Br. J. Surg*. – 1990 – V. 77 (8). – P. 883
52. Glasgow S.C. Meta-analysis of histopathological features of primary colorectal cancers that predict lymph node metastases / S.C. Glasgow, J.I. Bleier, L.J. Burgart // *J Gastrointest Surg*. – 2012. V. 16. – P. 1019–1028.
53. Glynne-Jones R. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / R. Glynne-Jones, L. Wyrwicz, E. Tiret // *Annals of Oncology*. – 2017. – V. 28(4). – P. 22-40.
54. Greenberg J.A. Local excision of distal rectal cancer: an update of cancer and leukemia group B 8984 / J.A. Greenberg, D. Shibata, J.E. Herndon // *Dis Colon Rectum*. – 2008. V. 51. – P. 1185-1191.
55. Haggitt R.C. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomatous implications for lesions removed by endoscopic polypectomy / R.C. Haggitt, R.E. Glotzbach, E.E. Soffer // *Gastroenterology*. – 1985 – 89 (2). – P. 328-336.
56. Hahnloser D. Immediate radical resection after local excision of rectal cancer: an oncologic compromise? / D. Hahnloser, B.G. Wolff, D.W. Larson // *Dis Colon Rectum*. – 2005. – V. 48(3). – P. 429–437.

57. Haji A. Highfrequency mini probe ultrasound before endoscopic resection of colorectal polyps - is it useful? / A. Haji, K. Adams, I. Bjarnason // *Dis Colon Rectum*. – 2014. – V. 57. – P. 378–382.
58. Hamamoto N. Diagnosis of the depth of invasion by endoscopic ultrasonography in early colorectal carcinomas (in Japanese with English abstract) / N. Hamamoto, I. Hirata, S. Yasumoto // *Ito Cyo (Stomach and Intestine)*. – 2004. V. 39. – P.1375-1386.
59. Heald R.J. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997 / R.J. Heald, B.J. Moran, R.D. Ryall // *Arch. Surg.* – 1998. – №133(8). – P.894-899.
60. Heald R.J. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer / R.J. Heald, R.D. Ryall // *Lancet*. – 1986. V. 1. – P. 1479-1482.
61. Hendren S.K. Prevalence of male and female sexual dysfunction is high following surgery for rectal cancer / S.K. Hendren, B.I. O'Connor, M. Liu // *Ann Surg.* – 2005. – V. 242. – P. 212–223.
62. Herman R.M. Anorectal sphincter function and rectal barostat study in patients following transanal endoscopic microsurgery / R.M. Herman, P. Richter, P. Walega // *Colorectal disease*. – 2001. – №16. – P.370-376.
63. Hermsen P.E. Harmonic long shears further reduce operation time in transanal endoscopic microsurgery / P.E. Hermsen, I.D. Ayodeji, W.H. Hop // *Surg. Endosc.* – 2009. – №23. – P. 2124-2130.
64. Ho P. Functional outcome following low anterior resection with total mesorectal excision in the elderly / P. Ho, W.L. Law, S.C. Chan // *Int J Colorectal Dis.* – 2003. – V. 18. – P. 230–233.
65. Hoerske C. Long-term outcomes and quality of life after rectal carcinoma surgery / C. Hoerske, K. Weber, J. Goehl // *Br J Surg.* – 2010. – V. 97. – P. 1295–1303.
66. Hompes R. Robotic transanal minimally invasive surgery for local excision of rectal neoplasms /R. Hompes, S.M. Rauh, F. Ris. // *Br. J. Surg.* – 2014. – №101(5). – P. 578-81.
67. Hussein Q.1. Pushing the limits of local excision for rectal cancer: transanal

- minimally invasive surgery for an upper rectal/rectosigmoid lesion / Q.I.Hussein, A. Artinyan // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014. – №21(5). – P. 1631.
68. Iishi H. Endoscopic piecemeal resection with submucosal saline injection of large sessile colorectal polyps / H. Iishi, M. Tatsuta, K. Iseki // *Gastrointest. Endosc.* – 2000. – №51. – P. 697-700.
69. Jap. Soc. for Cancer of the Colon and Rectum. JSCCR guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer // Tokyo: Kanehara & Co Ltd. – 2010. – P. 57–61.
70. Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum. General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus // *The Japanese journal of surgery.* – 1983. – V.13. – Issue 6. – P. 557-573.
71. Kakushima N. A learning curve for endoscopic submucosal dissection of gastric epithelial neoplasms / N. Kakushima, M. Fujishiro, S. Kodashima // *Endoscopy.* – 2006. – №38. – P.991-995.
72. Katagiri A. Narrow band imaging with magnifying colonoscopy as diagnostic tool for predicting histology of early colorectal neoplasia / A. Katagiri, K.I. Fu, Y. Sano // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2008. – V. 27. – P. 1269–1274.
73. Kikuchi R. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines / R. Kikuchi, M. Takano, K. Takagi // *Dis Colon Rectum.* – 1995. – V. 38. – P. 1286–1295.
74. Kitajima K. 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 // *J Gastroenterol.* – 2004. V. 39. – P. 534–543.
75. Kneist W. Residual urine volume after total mesorectal excision: an indicator of pelvic autonomic nerve preservation? Results of a case-control study / W. Kneist, T. Junginger // *Colorectal Dis.* – 2004. – V. 6. – P. 432–437.
76. Kreis M.E. Functional results after transanal endoscopic microsurgery / M.E. Kreis, E.C. Jehle, V. Haug // *Dis. Colon Rectum.* – 1996. – №39. – P. 1116- 1121.
77. Kudo S. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa / S. Kudo, R. Lambert, J.I. Allen // *Gastrointest. Endosc.* – 2008. – V. 68(4). – P.3-47.



78. Lambregts D.M. Accuracy of gadofosveset-enhanced MRI for nodal staging and restaging in rectal cancer / D.M. Lambregts, G.L. Beets, M. Maas // *Ann Surg.* – 2011. – V. 253. – P. 539–545.
79. Law W.L. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients / W.L. Law, K.W. Chu // *Ann Surg.* – 2004. – V. 240. – P. 260–268.
80. Leong K.J. Biomarker-based treatment selection in early-stage rectal cancer to promote organ preservation / K.J. Leong, A. Beggs, J. James // *Br J Surg.* – 2014. – V. 101. – P. 1299–1309.
81. Levic K. The outcome of rectal cancer after early salvage TME following TEM compared with primary TME: a case-matched study / K. Levic, O. Bulut, P. Hesselfeldt // *Techniques in Coloproctology.* – 2013. – V.17. – P. 397-403.
82. Lezoche E. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy / E. Lezoche, M. Baldarelli, G. Lezoche // *Br J Surg.* – 2012. – V. 99. – P. 1211–1218.
83. Lezoche G. Transanal endoscopic microsurgery for 135 patients with small nonadvanced low rectal cancer (iT1-iT2, iN0): short- and long-term results / G. Lezoche, M. Guerrieri, M. Baldarelli // *Surgical Endoscopy.* – 2011. – V. 25. – P. 1222-1229.
84. López-Kostner F. National Cancer Institute. Colorectal Cancer Prevention. Programa de detección de neoplasias colorrectales en población mayor de 50 años / F. López-Kostner, U. Kronberg, A.J. Zarate // *Rev Med Chile.* – 2012. – V.140. – P. 281-286.
85. Lorenz C. Transanal Endoscopic Surgery Using Different Single-Port Devices / C. Lorenz, T. Nimmesgern, T.E. Langwieler // *Surg. Technol. Int.* – 2011. – №XXI. – P. 107-111.
86. Lu J.Y. Comparison of Transanal Endoscopic Microsurgery and Total Mesorectal Excision in the Treatment of T1 Rectal Cancer: A Meta-Analysis / J.Y. Lu, G.L. Lin, H.Z. Qiu // *PLoS One.* – 2015. – V. 10(10): e0141427.

87. Marijnen C.A.M. Cooperative Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial / C.A.M. Marijnen, E. Kapiteijn, C.J. van de Velde // *J Clin Oncol.* – 2002. – V. 20. – P. 817-825.
88. Martin B.M. Management of Early (T1 or T2) Rectal Cancer / B.M. Martin, K. Cardona, P.S. Sullivan // *Curr Colorectal Cancer Rep.* – 2016. – V. 12 – P. 94-102.
89. Martin-Perez B. A systematic review of transanal minimally invasive surgery (TAMIS) from 2010 to 2013 / B. Martin-Perez, G.D. Andrade-Ribeiro, L. Hunter // *Techniques in Coloproctology.* – 2014. – V. 18(9). – P. 775-88.
90. Marusch F. Endorectal ultrasound in rectal carcinoma: Do the literature results really correspond to the realities of routine clinical care? / F. Marusch, H. Ptok, M. Sahm // *Endoscopy.* – 2011. – V. 43. – P.425-431.
91. Maslekar S. Cost analysis of transanal endoscopic microsurgery for rectal tumors / S. Maslekar, S.H. Pillinger, A. Sharma // *Colorectal Dis.* – 2007. – V. 9(3). – P. 229-234.
92. Matthiessen P. Intraoperative adverse events and outcome after anterior resection of the rectum / P. Matthiessen, O. Hallbook, J. Rutegard // *Br. J. Surg.* – 2004. – №91. – P.1608-1612.
93. Mellgren A. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? / A. Mellgren, P. Sirivongs, D.A. Rothenberger // *Dis. Colon Rectum.* – 2000. – №43. – P. 1064-1074.
94. Mercury Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study // *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38937.646400.55.
95. Meyer J.E. When less is more, when less is less: local excision in early rectal cancer / J.E. Meyer, D.L. Sherr // *Gastrointest. Cancer Res.* – 2009. – №3. – P. 123–124.

96. Minamoto T. Early invasive colorectal carcinomas metastatic to the lymph node with attention to their nonpolypoid development / T. Minamoto, M. Mai , T. Ogino // *Am. J. Gastroenterol.* – 1994. – №88. – P. 1035.
97. Monson J.R. Practice parameters for the management of rectal cancer (Revised) / J.R. Monson, M.R. Weiser, W.D. Buie // *Dis. Colon. Rectum.* – 2013. – №56. – P. 535–550.
98. Moore J.S. Transanal endoscopic microsurgery is more effective than traditional transanal excision for resection of rectal masses / J.S. Moore, P.A. Cataldo, T. Osler // *Dis. Colon. Rectum.* – 2008. – №51. – P. 1026–1030.
99. Morino M. Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference / M. Morino, M. Risio, S. Bach // *Surg Endosc.* 2015. – V. 29(4). – P. 755-773.
100. Morino M. Risk factors for recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal malignant neoplasm / M. Morino, M.E. Allaix, M. Caldart // *Surg Endosc.* – 2011. – V. 25. – P. 3683–3690.
101. Morino M. Male sexual and urinary function after laparoscopic total mesorectal excision / M. Morino, U. Parini, M.E. Allaix // *Surg Endosc.* – 2009. – V. 23. – P. 1233–1240.
102. Morris E.J. Thirty-day postoperative mortality after colorectal cancer surgery in England / E.J. Morris, E.F. Taylor, J.D. Thomas // *Gut (BMJ Group).* – 2011. – №60(6). – P. 806-813.
103. 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 – 45. – P. 200-206.
104. National comprehensive cancer network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, rectal cancer. Version 3. – 2017 [электронный ресурс]. – Available from [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf)
105. Navarro M. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update / M. Navarro, A. Nicolas, A. Ferrandez // *World J Gastroenterol.* – 2017. – V. 23(20). – P. 3632-3642.

106. Nieuwenhuis D.H. Transanal endoscopic operation for rectal lesions using two-dimensional visualization and standard endoscopic instruments: a prospective cohort study and comparison with the literature / D.H. Nieuwenhuis, W.A. Draaisma, G.H. Verberne // *Surg Endosc.* – 2009. – V. 23. – P. 80–86.
107. Oh-e H. Angiogenesis at the site of deepest penetration predicts lymph node metastasis of submucosal colorectal cancer / H. Oh-e, S. Tanaka, Y. Kitadai // *Dis Colon Rectum.* – 2001. – V. 44. – P. 1129–1136.
108. Onozato Y. Endoscopic submucosal dissection for rectal tumors / Y. Onozato, S. Kakizaki, H. Ishihara // *Endoscopy.* – 2007. – №39. – P.423-427.
109. Ophir J. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues / J. Ophir, I. Cespedes, H. Ponnekanti // *Ultrasonic Imaging.* – 1991. – №13(2). – P. 111-134.
110. Panis Y. Mortality after colorectal cancer surgery: a French survey of more than 84,000 patients / Y. Panis, L. Maggiori, G. Caranhac // *Ann. Surg.* – 2011. – №254. – P.738-744.
111. Park S.Y. Urinary and erectile function in men after total mesorectal excision by laparoscopic or robot-assisted methods for the treatment of rectal cancer: a case-matched comparison / S.Y. Park, G.S. Choi, J.S. Park // *World J. Surg.* – 2014. – №38(7). – P.1834-1842.
112. Parks A.G. The management of villous tumors of the large bowel / A.G. Parks, A.E. Stuart // *Br J Surg.* – 1973. – V. 60. – P. 688–695.
113. Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002 // *Gastrointest. Endosc.* – 2003. – V.58(6). – P.3-43.
114. Peeters K.C. Dutch Colorectal Cancer Group. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma / K.C. Peeters, C.A. Marijnen, I.D. Nagtegaal // *Ann. Surg.* – 2007. – №246. – P. 693-701.
115. Peng J. Oncological outcome of T1 rectal cancer undergoing standard resection and local excision / J. Peng, W. Chen, W. Sheng // *Colorectal Disease.* – 2011. -

- №13. – P. 14-19.
116. Probst A. Endoscopic submucosal dissection of early cancers, flat adenomas and submucosal tumors in the gastrointestinal tract / A. Probst, D. Golger, H. Arnholdt // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – №7. – P. 149-55.
117. Puli S.R. How good is endoscopic ultrasound in differentiation various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review / S.R. Puli, M.L. Bechtold, J.B. Reddy // *Ann Surg., Oncol.* – 2009. – V. 16(2). – P. 254-265.
118. Puli S.R. Meta-analysis and systematic review of colorectal endoscopic mucosal resection / S.R. Puli, Y. Kakugawa, T. Gotoda // *World J. Gastroenterology.* – 2009. – №15. – P. 4273-4277.
119. Puli S.R. Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancer: A meta-analysis and systematic review / S.R. Puli, J.B. Reddy, M.L. Bechtold // *Ann Surg Oncol.* – 2009. – V. 16. – 1255-1265.
120. Puppa G. Diagnostic reproducibility of tumor budding in colorectal cancer: a multicentre, multinational study using virtual microscopy / G. Puppa, C. Senore, K. Sheahan // *Histopathology.* – 2012. – V. 61. – P. 562–575.
121. Quirke P. QA in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis—European recommendations / P. Quirke, M. Risio, R. Lambert // *Virchows Arch.* – 2011. – V. 458. – P. 1–19.
122. Ramirez J.M. Transanal full-thickness excision of rectal tumours: should the defect be sutured? A randomized controlled trial / J.M. Ramirez, V. Aguilera, D. Arribas // *Colorectal Disease.* – 2002. – V. 4. – P. 51–55.
123. Ramirez J.M. Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. Long-term oncologic results / J.M. Ramirez, V. Aguilera, J. Valencia // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2011. – №26(4). – P. 437-443.
124. Rimonda R. TransAnal Minimally Invasive Surgery (TAMIS) with SILS™ port versus Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM): a comparative experimental study / R. Rimonda, A. Arezzo, S. Arolfo // *Surg. Endosc.* – 2013. – №27(10). – P. 3762-3768.

125. RUSSCO. Практические рекомендации по лечению рака прямой кишки Российского общества клинической онкологии. – 2016 [электронный ресурс]. Режим доступа <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>
126. Saito Y. Invasion depth diagnosis of depressed type early colorectal cancer by combination use of videoendoscopy and chromoendoscopy / Y. Saito, T. Obara, J. Watari // *Gastrointest Endosc.* – 1998. – V. 48. – P. 362–370.
127. Saito Y. A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video) / Y. Saito, T. Uraoka, Y. Yamaguchi // *Gastrointest Endosc.* – 2010. – V. 72. – P. 1217–1225.
128. Sano Y. Meshed capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps / Y. Sano, H. Ikematsu, K.I. Fu // *Gastrointest. Endosc.* – 2009. – 69(2). – P.278-83.
129. 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 – V. 52 (11). – P. 1837-1843.
130. Saraste D. Predicting lymph node metastases in early rectal cancer / D. Saraste, U. Gunnarsson, M. Janson // *Eur J Cancer.* – 2013. – V. 49. – P. 1104–1108.
131. Serra-Aracil X. Transanal endoscopic surgery in rectal cancer / X. Serra-Aracil, L. Mora-Lopez, M. Alcantara-Moral // *World J Gastroenterol.* – 2014. – V. 20(33). – P. 11538–11545.
132. Serra-Aracil X. Transanal endoscopic microsurgery with 3-D (TEM) or high-definition 2-D transanal endoscopic operation (TEO) for rectal tumors. A prospective, randomized clinical trial / X. Serra-Aracil, L. Mora-Lopez, M. Alcantara-Moral // *Int J Colorectal Dis.* – 2014. – V. 29. – P. 605–610.
133. Sgourakis G.I. Transanal endoscopic microsurgery for T1 and T2 rectal cancers: a meta-analysis and meta-regression analysis of outcomes / G.I. Sgourakis, S. Lanitis, I. Gockel // *Am. Surg.* – 2011. – №77(6). – P. 761-772.

134. Shah E.F. A prospective study of genito-urinary dysfunction after surgery for colorectal cancer / E.F. Shah, S.P. Huddy // *Colorectal Dis.* – 2001. V. 3. – P. 122-125.
135. Shimomura T. New Indication for Endoscopic Treatment of Colorectal Carcinoma With Submucosal Invasion / T. Shimomura, S. Ishiguro, H. Konishi // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – №19(1). – P. 48-55.
136. Siegel R. Cancer statistics, 2017 / R. Siegel, K. Miller, A. Jemal // *A Cancer Journal for Clinicians.* – 2017. – V. 67(1). – P. 7-30.
137. Smith K.J.E. Lymphatic vessel distribution in the mucosa and submucosa and potential implications for T1 colorectal tumors / K.J.E. Smith, P.F. Jones, D.A. Burke // *Dis Colon Rectum.* – 2011. – V. 54. – P. 35-40.
138. Sobin L. TNM Classification of Malignant Tumors / L. Sobin, C. Wittekind // 7<sup>th</sup> edition of Union for International Cancer Control UICC. – 2009. – P. 100-105.
139. Sohn D.K. Histopathological risk factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma of pedunculated or semipedunculated type / D.K. Sohn, H.J. Chang, J.W. Park // *J Clin Pathol.* – 2007. – V. 60. – P. 912-915.
140. Stamos M.J. Management of early rectal T1 and T2 cancers / M.J. Stamos, Z. Murrell // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – V. 13. – P. 6885-6889.
141. Suppiah A. Transanal endoscopic microsurgery in early rectal cancer: time for a trial? / A. Suppiah, S. Maslekar, A. Alabi // *Colorectal Dis.* – 2008. – V. 10. – P. 314-327.
142. Suzuki A. Evaluation of venous invasion by Elastica van Gieson stain and tumor budding predicts local and distant metastases in patients with T1 stage colorectal cancer / A. Suzuki, K. Togashi, M. Nokubi // *Am J Surg Pathol.* – 2009. – V. 33. – P. 1601-1607.
143. Tanaka S. Endoscopic treatment of submucosal invasive colorectal carcinoma with special reference to risk factors for lymph node metastasis / S. Tanaka, K. Haruma, C.R. Teixeira // *J. Gastroenterol.* – 1995. – №30(6). – P. 710-717.

144. Tanaka S. High-magnification colonoscopy / S. Tanaka, T. Kaltenbach, K. Chayama // *Gastrointes Endosc.* – 2006. – V. 64. – P. 604–613.
145. Tytherleigh M.G. Management of early rectal cancer / M.G. Tytherleigh, B.F. Warren, N.J. Mortensen // *Br J Surg.* – 2008. – V. 95. – P.409–423.
146. Ueno H. Proposed objective criteria for “grade 3” in early invasive colorectal cancer / H. Ueno, Y. Hashiguchi, Y. Kajiwara // *Am J Clin Pathol.* – 2010. – V. 134. – P. 312-322.
147. Ueno H. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma / H. Ueno, H. Mochizuki, Y. Hashiguchi // *Gastroenterology.* – 2004. – V. 127(2). – P. 385-394.
148. Waage J.E. Combined endorectal ultrasonography and strain elastography for the staging of early rectal cancer / J.E. Waage, S.P. Bach, F. Pfeffer // *Colorectal Dis.* – 2014. – №17. – P.50-56.
149. Waage J.E. Endorectal ultrasonography, strain elastography and MRI differentiation of rectal adenomas and adenocarcinomas /J.E. Waage, S. Leh, C. Røslér // *Colorectal Disease.* – 2014. – №17. – P. 124-131.
150. Wallner C. Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Total Mesorectal Excision Trial. Causes of fecal and urinary incontinence after total mesorectal excision for rectal cancer based on cadaveric surgery: a study from the Cooperative Clinical Investigators of the Dutch total mesorectal excision trial / C. Wallner, M.M. Lange, B.A. Bonsing // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – №26. – P.4466-4472.
151. Watari J. Early nonpolypoid colorectal cancer: radiologic diagnosis of depth of invasion / J. Watari, Y. Saito, T. Obara // *Radiology.* – 1997. – V. 205. – P. 67-74.
152. Weiser M.R. Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision / M.R. Weiser, R.G. Landmann, W.D. Wong // *Dis Colon Rectum.* – 2005. – V. 48(6). – P. 1169–1175.
153. Williams B. The Rational for Current Practice in the Management of Malignant Colonic Polyps / B. Williams // *Endoscopy.* – 1993. – P. 25.
154. Wu Y. TEM and conventional rectal surgery for T1 rectal cancer: a meta-analysis / Y. Wu, Y.Y. Wu, B.S. Zhu // *Hepatogastroenterology.* – 2011. – №58. –



- P. 364-68.
155. Yamamoto H. Successful en-bloc-resection of large superficial tumors in the stomach and colon using sodium hyaluronate and small-caliber-tip-transparent hood / H. Yamamoto, H. Kawata, K. Sunada // *Endoscopy*. – 2003. – №35. – P. 690-694.
  156. Yamamoto S. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma / S. Yamamoto, M. Watanabe, H. Hasegawa // *Hepatogastroenterology*. – 2004. – №51(58). – P. 998-1000.
  157. Yasuda K. Risk factors for occult lymph node metastasis of colorectal cancer invading the submucosa and indications for endoscopic mucosal resection / K. Yasuda, M. Inomata, A. Shiromizu // *Dis Colon Rectum*. – 2007. – V. 50. – P. 1370-1376.
  158. You Y.N. Is the increasing rate of local excision for stage 1 rectal cancer in the United States justified? / Y.N. You, N.N. Baxter, A. Stewart // *Ann. Surg.* – 2007. – №245. – P. 726-733.
  159. Yu H.H. Outcomes after transanal endoscopic microsurgery for early rectal cancer and risk factors associated with recurrence / H.H. Yu, B. Liu, L.J. Xia // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. – 2011. – 14 (1). – P. 37-39.
  160. Zenni G.C. Characteristics of rectal carcinoma as that predict the presence of lymph node metastases: implications for patient selection for local therapy / G.C. Zenni, K. Abraham, F.J. Hartford // *J Surg Oncol*. – 1998. – V. 67. – P. 99-103.