

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
КОЛОПРОКТОЛОГИИ ИМ. А.Н. РЫЖИХ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЧЕРНЫШОВ СТАНИСЛАВ ВИКТОРОВИЧ

**ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ АДЕНОМ И
АДЕНОКАРЦИНОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**

14.01.17. – Хирургия

14.01.12. – Онкология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Лауреат премии правительства РФ
в области науки и техники,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН Шельгин Ю.А.

Москва 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. Современное состояние проблемы хирургического лечения аденом и аденокарцином прямой кишки (Обзор литературы)	21
1.1. Эпидемиология рака. Скрининг.....	21
1.2. Аденомы прямой кишки, факторы малигнизации аденом. Ранний рак прямой кишки.....	26
1.3. Методы медицинской визуализации и стадирования раннего рака прямой кишки.....	36
1.4. Возможности и перспективы локального удаления аденом прямой кишки.....	40
1.4.1. Функциональное состояние запирающего аппарата прямой кишки после локального удаления опухолей.....	44
1.4.2. Возможности удаления аденом верхнеампулярного отдела прямой кишки.....	46
1.5. Перспективы различных методов лечения аденокарцином прямой кишки.....	48
1.5.1. Хирургическое лечение аденокарцином прямой кишки.....	48
1.5.2. Перспективы комбинированного лечения аденокарцином прямой кишки.....	53
ГЛАВА 2. Характеристика клинических наблюдений. Методы исследования.....	59
2.1. Характеристика группы больных. Дизайн исследования.....	59

2.1.1.	Демографическая характеристика больных.....	62
2.1.2.	Особенности клинических проявлений новообразований.....	63
2.1.3.	Клинико-морфологическая характеристика опухолей у больных с трансанальной эндомикрохирургией.....	74
2.1.4.	Клинико-морфологическая характеристика опухолей у больных со стандартными резекциями.....	78
2.2.	Методы исследования.....	81
2.2.1.	План динамического наблюдения.....	110
2.2.2.	Статистическая обработка результатов исследования.....	110
ГЛАВА 3.	Технические особенности выполнения хирургических вмешательств по поводу аденом и аденокарцином прямой кишки.....	114
3.1.	Трансанальная эндомикрохирургия.....	119
3.2.	Стандартные трансабдоминальные оперативные вмешательства.....	124
ГЛАВА 4.	Непосредственные результаты хирургических вмешательств.....	131
4.1.	Непосредственные результаты трансанальной эндомикрохирургии.....	131
4.1.1.	Анализ послеоперационных осложнений после ТЭМ.....	158
4.2.	Непосредственные результаты стандартных трансабдоминальных резекций.....	166
4.2.1.	Анализ послеоперационных осложнений после стандартных трансабдоминальных	

	резекций.....	170
ГЛАВА 5.	Результаты патоморфологического исследования	
	операционных препаратов и	
	предоперационного стадирования	
	опухолей.....	178
5.1.	Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов после ТЭМ.....	178
5.2.	Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов после стандартных резекций.....	188
5.3.	Оценка диагностической ценности ЭРУЗИ, компрессионной соноэластографии и МРТ при стадировании рака прямой кишки по индексу T.....	195
5.3.1.	Диагностическая ценность ЭРУЗИ в стадировании рака прямой кишки по индексу T.....	196
5.3.2.	Диагностическая ценность компрессионной соноэластографии (коэффициента жесткости) в выявлении злокачественной трансформации аденом.....	199
5.3.3.	Диагностическая ценность МРТ в стадировании рака прямой кишки по индексу T.....	203
5.4.	Оценка диагностической ценности ЭРУЗИ и МРТ при определении метастазов в регионарных лимфоузлах (u/mrN).....	206
5.4.1.	Диагностическая ценность ЭРУЗИ при определении метастазов в регионарных лимфоузлах (uN).....	206
5.4.2.	Диагностическая ценность МРТ при	

	определении метастазов в регионарных лимфоузлах (mrN).....	208
ГЛАВА 6.	Отдаленные результаты лечения.....	211
	6.1. Отдаленные результаты ТЭМ.....	211
	6.1.1. Отдаленные результаты ТЭМ при аденомах прямой кишки.....	212
	6.1.2. Отдаленные результаты ТЭМ при инвазивных аденокарциномах прямой кишки.....	217
	6.2. Отдаленные результаты стандартных трансабдоминальных резекций.....	225
ГЛАВА 7.	Заключение.....	236
ВЫВОДЫ.....		249
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		252
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		254

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАР – брюшно-анальная резекция прямой кишки

БПЭ – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки

Гр – Грэй, единица поглощенной дозы ионизирующего излучения (СИ)

КТ- компьютерная томография

ЛГКЭ – левосторонняя гемиколэктомия

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПР – низкая передняя резекция

ПГКЭ – правосторонняя гемиколэктомия

РМЕ – англ. «partial mesorectal excision» - частичная мезоректумэктомия

ПР – передняя резекция

СОД – суммарная очаговая доза

ТАИ – трансанальное иссечение

ТМЕ – англ. «total mesorectal excision» - тотальная мезоректумэктомия

ТЭМ – трансанальная эндомикрохирургия

ТАР – трансанальная резекция прямой кишки

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭРУЗИ – эндоректальное ультразвуковое исследование

OR – англ. «Odds ratio» - отношение шансов

HR – англ. «Hazard ratio» - отношение рисков

Se – англ. «Sensitivity» - чувствительность

Sp – англ. «Specificity» - специфичность

PPV – англ. «Positive Predictive Value» - положительная прогностическая значимость

NPV – англ. «Negative Predictive Value» - отрицательная прогностическая значимость

95%CI – англ. «Confidence interval» - доверительный интервал

ВВЕДЕНИЕ

За последние чуть более чем сто лет оперативные вмешательства по поводу новообразований прямой кишки претерпели серьёзную эволюцию. В современной онкопроктологии развитие и совершенствование хирургической техники, видеоэндоскопических технологий, кроме повышения прецизионности операций и улучшения онкологических результатов лечения направлено на уменьшение операционной травмы, сохранение качества жизни больного. В то же время, выполнение радикальных операций, которые с онкологической точки зрения являются более оправданными, сопряжено с высокой частотой послеоперационных осложнений, достигающей 38–40%, мочеполовыми расстройствами, развивающимися у каждого третьего пациента и изменением качества жизни (синдром низкой передней резекции, нарушение функции анального сфинктера с развитием послеоперационной инконтиненции) [78, 146, 212]. В связи с этим перспективным направлением в хирургическом лечении опухолей прямой кишки является органосохраняющий подход с использованием локального удаления новообразований [3, 4, 11, 12, 19, 20].

Наиболее изученный и распространенный метод локального удаления опухолей прямой кишки – трансанальная эндомикрохирургия (ТЭМ). Разработанная в начале 1980-х годов Buess G. [54], технология ТЭМ позволяет прецизионно удалять новообразования, расположенные на любой стенке и во всех отделах прямой кишки, включая циркулярные опухоли, расположенные в непосредственной близости от зубчатой линии. ТЭМ показала превосходство в сравнении с другими методами локального удаления: трансанальным иссечением (ТАИ), трансанальной резекцией нижеампулярного отдела прямой кишки (ТАР), трансанальной эндохирургией (ТЭХ), операцией Мейсона и эндоскопическими методиками удаления опухолей [13, 14, 135, 161, 231].

Применение трансанальной эндомикрохирургии невозможно без тщательного отбора пациентов для органосохраняющего лечения. В связи с этим, предоперационное стадирование новообразований с помощью эндоректального ультразвукового исследования (ЭРУЗИ) и магнитно-резонансной томографии малого таза (МРТ), является неотъемлемым компонентом работы мультидисциплинарной команды. В равной степени, проведение тотального патоморфологического исследования удаленного препарата позволяет объективно оценить качество хирургического вмешательства, установить глубину инвазии опухоли в стенку кишки, определить показания к радикальной операции или лучевой терапии (ЛТ).

Наиболее точным методом, позволяющим дифференцировать слои кишечной стенки является ЭРУЗИ: чувствительность метода в отношении визуализации структуры кишечной стенки и глубины инвазии опухоли (uT) колеблется от 84 до 94% [45, 163]. Однако, качество ЭРУЗИ в большей степени зависит от исследователя, расположения датчика. Метод имеет ограничения при локализации опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки [142]. Также, определенные трудности предоперационного диагноза существуют при крупных аденомах, которые могут потенциально содержать фокусы инвазивного рака, частота которых колеблется от 13% до 30%. Инновационным направлением для диагностики опухолей прямой кишки является компрессионная соноэластография, проведение которой в сочетании с ЭРУЗИ, потенциально может быть эффективным в отношении диагностики скрытой малигнизации в крупных аденомах [217, 218, 219]. Вместе с тем, редкие публикации в мировой литературе и сравнительно небольшой зарубежный и отечественный опыт применения компрессионной соноэластографии при опухолях прямой кишки, до настоящего времени не позволяют однозначно высказаться о диагностической информативности этой методики и в отношении выявления значимого уровня отсечки коэффициента жесткости для определения малигнизации образования. В связи с этим, крайне небезинтересно на результатах собственного

исследования определить перспективы компрессионной соноэластографии для визуализации скрытой аденокарциномы, оценить чувствительность и специфичность метода.

Диагностическая точность МРТ в дооперационном стадировании всех новообразований прямой кишки, варьирует в широких пределах от 65% до 100% [39, 40, 43, 45, 51, 85], вместе с тем, в отличие от ЭРУЗИ качество выполненного исследования в меньшей степени зависит от исследователя. Роль МРТ в стадировании ранних форм рака прямой кишки невысока в связи с плохой визуализацией слизистого и подслизистого слоев кишечной стенки [85]. Однако, этот метод эффективен в оценке состояния лимфатических узлов мезоректума и отношении опухоли к собственной фасции прямой кишки [130]. Сравнение диагностической значимости ЭРУЗИ и МРТ у больных раком прямой кишки, проведенное Yimei J. и соавт. [230] показало, что для стадирования раннего рака МРТ имеет статистически значимо меньшую чувствительность, чем ЭРУЗИ (50% против 87,5%, $p=0,04$, соответственно). Но, в отношении выявления метастазов в параректальные лимфоузлы, чувствительность МРТ составляет 84,6%, против 55%, при ЭРУЗИ, $p=0,04$. Вместе с тем, испанское сравнительное исследование, которое включило 90 больных раком прямой кишки, показало отсутствие статистически значимых различий в общей точности МРТ и ЭРУЗИ, как в отношении инвазии опухолью кишечной стенки - 77% и 76% соответственно, $p>0,05$, так и выявления пораженных лимфатических узлов параректальной клетчатки – 79% и 65%, соответственно, $p>0,05$ [83]. Таким образом, вопрос о диагностической ценности ЭРУЗИ и МРТ и месте этих методов в предоперационном стадировании опухолей прямой кишки остается открытым, особенно существуют разногласия в отношении опухолей с начальными признаками инвазии в стенку кишки, что требует проведения собственного исследования.

По данным литературы частота рецидивов аденом после ТЭМ колеблется в достаточно широких пределах: от 3% до 13% [4, 11, 54, 79]. Столь большой диапазон очевидно связан с неоднородностью опухолей, удаленных с помощью ТЭМ, а также с анализом отдаленных результатов лечения без учета различных параметров: размеров новообразований, состояния латерального края резекции, фрагментации, характера опухоли (первичный или рецидивный). В связи с этим представляется небезынтересным проведение исследования, направленного на выявление факторов риска развития рецидива аденом.

Отдельную проблему представляет стадирование и лечение раннего рака прямой кишки. Термин «ранний рак» предложила в 1990-х годах Японская ассоциация по изучению колоректального рака, согласно которой к нему относят аденогенные опухоли толстой кишки с инвазией в подслизистый слой кишечной стенки, без наличия метастазов в регионарные лимфатические узлы [109, 174].

Органосохраняющий подход в лечении таких опухолей возможен только при проведении предоперационного стадирования новообразований с использованием современных методов медицинской визуализации, вследствие того, что при поверхностной инвазии T1SM1-SM2 в соответствии с субклассификацией Kikuchi R. и соавт. [119] локальное иссечение может быть основным методом лечения, в то время как при глубокой инвазии опухоли – T1SM3, высокая частота поражения мезоректальных лимфатических узлов равная 23-30% может являться препятствием для сохранения прямой кишки. При этом данные проведенных патоморфологических исследований [75, 121, 136, 140, 145, 154, 155, 162, 200, 202, 206] удаленных препаратов после радикальных резекций по поводу раннего рака существенно разнятся. Одни исследователи утверждают, что именно инвазия T1SM3 является основным фактором появления регионарных метастазов, другие, относят сюда лишь локализацию новообразования, его размер, а третьи выделяют как

независимый фактор риска – наличие лимфоваскулярной инвазии. Однако в большей части работ [75, 121, 153, 159, 200, 205, 220] среднее количество исследованных лимфоузлов не достигает 12 – количества, рекомендуемого AJCC «Anatomic Stages/Prognostic Groups» [75, 129] для установления стадии N. В этом контексте необходимо дальнейшее исследование лимфогенного метастазирования ранних опухолей прямой кишки, что должно основываться на репрезентативном клиническом материале.

Вместе с тем, по данным мета-анализа Sajid M.S. и соавт. [177] локальное удаление раннего рака прямой кишки потенциально связано с большей частотой локорегионарных рецидивов, в сравнении с радикальными резекциями: 7-8% против 1-2%, соответственно. В связи с чем, представляется актуальным выявление факторов риска развития локорегионарного рецидива злокачественных опухолей.

Вышеперечисленные обстоятельства свидетельствуют об актуальности настоящего исследования, отражая нерешенные на сегодняшний день проблемы диагностики и лечения опухолей прямой кишки. Проведение органосохраняющего лечения с локальным иссечением новообразования требует тщательного отбора больных и точного дооперационного определения распространенности опухоли с использованием современных методов медицинской визуализации. Возможность идентификации факторов риска как развития метастазов рака прямой кишки в параректальные лимфоузлы, так и местного рецидива аденом и рака прямой кишки является актуальной проблемой, поскольку позволит определять категорию больных с высоким риском рецидива и метастазирования опухоли и исключить этих больных из программы органосохраняющего лечения.

ЦЕЛЮ данного исследования является улучшение результатов лечения больных аденомами и ранним раком прямой кишки путем

мультидисциплинарного определения факторов адекватности проведенного органосохраняющего лечения.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие

ЗАДАЧИ:

1. Изучить распространенность аденом и раннего рака прямой кишки в условиях специализированного онкопроктологического стационара.
2. Изучить частоту метастазирования раннего рака прямой кишки в параректальные лимфатические узлы и идентифицировать факторы риска метастазирования на основании патоморфологического исследования удаленных препаратов после радикальных трансабдоминальных резекций.
3. Изучить непосредственные результаты выполнения трансанальной эндомикрохирургии и стандартных трансабдоминальных резекций по поводу аденом и раннего рака прямой кишки, выявить факторы риска развития послеоперационных осложнений.
4. Определить диагностическую ценность эндоректального ультразвукового исследования, ультразвуковой компрессионной соноэластографии в предоперационном стадировании раннего рака прямой кишки, выявлении скрытой малигнизации в аденомах прямой кишки.
5. Определить диагностическую ценность магнитно-резонансной томографии в проведении предоперационного стадирования раннего рака прямой кишки, идентификации скрытой малигнизации в аденомах прямой кишки.
6. Изучить частоту местных рецидивов аденом после трансанальной эндомикрохирургии и стандартных трансабдоминальных резекций и выявить факторы риска развития местных рецидивов.
7. На основании анализа отдаленных результатов больных ранним раком прямой кишки изучить частоту локорегионарного рецидивирования

после ТЭМ, выявить факторы риска развития локорегионарного рецидива.

8. Изучить частоту отдаленного метастазирования у больных ранним раком прямой кишки после выполнения ТЭМ и стандартных трансабдоминальных резекций.
9. Разработать критерии отбора больных с аденомами и аденокарциномами прямой кишки для органосохраняющего хирургического лечения.

Научная новизна

На большом клиническом материале проведен анализ результатов патоморфологического исследования удаленных препаратов после стандартных трансабдоминальных резекций у больных ранним раком прямой кишки и изучена частота метастазирования при опухолях соответствующих стадии pT1 по классификации TNM.

Идентифицированы и изучены факторы риска появления метастазов в лимфатические узлы мезоректума у больных инвазивным ранним раком. На основании проведенного мультивариантного анализа установлено, что глубокая инвазия опухоли в подслизистый слой – T1SM3, не является независимым фактором регионарного метастазирования опухоли. Тем не менее, доказано, что низкодифференцированная и/или слизистая аденокарцинома ($p=0,014$), лимфоваскулярная инвазия ($p=0,005$) являются независимыми факторами риска развития метастазов в параректальных лимфатических узлах, что потенциально позволяет выделить больных к которым не может быть применен органосохраняющий подход при хирургическом лечении.

На репрезентативном клиническом материале патоморфологического исследования удаленных операционных препаратов после ТЭМ проведен анализ диагностической значимости МРТ малого таза и ЭРУЗИ как методов предоперационного стадирования опухолей прямой кишки и выявления

фокусов скрытой аденокарциномы в крупных аденомах. Доказано, что при pT1 чувствительность ЭРУЗИ составляет 0,87 (95%CI 0,81-0,90), а чувствительность МРТ – 0,63 (95%CI 0,43-0,80). Вместе с тем, оба метода имеют низкую специфичность за счет ложно положительных результатов в сторону завышения стадии опухоли (0,45, 95%CI 0,35-0,50 при ЭРУЗИ и 0,20, 95%CI 0,13-0,30 при МРТ). Впервые исследована диагностическая ценность компрессионной соноэластографии с установлением оптимальных параметров коэффициента жесткости, уровень отсечки которого для определения фокусов скрытого инвазивного рака в аденомах был определен путем проведения ROC-анализа с построением ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic). Статистический анализ методом логистической регрессии показал, что полученный уровень коэффициента жесткости равный 2,9 имеет чувствительность и специфичность при выявлении скрытой малигнизации в аденомах – 0,82 (95% CI 0,61–0,95) и 0,62 (95% CI 0,51–0,72) соответственно.

Впервые показано, что значимыми факторами риска развития послеоперационных осложнений после ТЭМ являются размер опухоли более 3,0 см ($p < 0,05$, OR=4,66, 95%CI 1,28-10,38), длительность оперативного вмешательства превышающая 40 мин ($p < 0,05$, OR=3,99, 95%CI 1,14-13,96), и индивидуальный опыт хирургов < 50 операций ТЭМ ($p < 0,05$, OR=4,66, 95%CI 1,20-17,35).

Доказано, что статистически значимыми факторами риска местного рецидива аденом после ТЭМ является – фрагментация опухоли ($p = 0,01$, HR=22,10, 95%CI 3,04-148,11), тяжелая дисплазия эпителия ($p = 0,01$, HR=6,7, 95%CI 0,99-44,59), размер новообразования более 3,0 см ($p = 0,008$, HR=12,75, 95%CI 2,0-75,00) и рецидивный характер аденомы ($p = 0,01$, HR=16,83, 95%CI 1,75-161,9). Мультифакторный анализ, проведенный с помощью метода логистической регрессии показал, что только тяжелая дисплазия эпителия ($p = 0,01$) и рецидивный характер аденомы ($p = 0,04$) являются независимыми факторами развития рецидива аденом.

Показано, что наличие низкодифференцированной и/или слизистой аденокарциномы является статистически значимым и независимым фактором, влияющим на развитие локорегионарного рецидива аденокарциномы после ТЭМ ($p=0,04$, $HR=27,8$, $95\%CI 1,47-523,9$). Полученные данные являются новыми и отражают целесообразность применения дифференцированного подхода в органосохраняющем лечении аденом и аденокарцином прямой кишки, которое возможно только у отобранных групп пациентов.

Практическая ценность

Внедрение разработанного дифференцированного подхода в клиническую практику специализированных колопроктологических и онкологических стационаров позволит улучшить результаты органосохраняющего хирургического лечения путем сохранения прямой кишки у большинства больных ранним раком (85,5%).

Внедрение в практику комплексного предоперационного стадирования опухолей, включающего эндоректальное ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию малого таза увеличит общую точность выявления скрытой малигнизации.

Использование в клинической практике результатов проведенных нами патоморфологических исследований операционных препаратов после стандартных резекций у больных ранним раком показавших, что причиной развития у каждого пятого больного раком прямой кишки рТ1 метастазов в параректальные лимфатические узлы (21,6%), является не глубокая инвазия подслизистой основы – SM3, а выявление в опухоли комплексов слизистой и/или низкодифференцированной аденокарциномы, лимфоваскулярной инвазии, свидетельствующих о агрессивном характере опухоли, позволит избежать выполнения органосохраняющего хирургического лечения и своевременно принять решение о выполнении стандартного трансабдоминального оперативного вмешательства.

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им А.Н. Рыжих» Минздрава России и педагогическую практику кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.

Положения выносимые на защиту

1. Ранний рак прямой кишки в условиях узкоспециализированного онкопроктологического стационара встречается с частотой не более 5,7%. У каждого пятого больного ранним раком прямой кишки (21,6%) развиваются метастазы в параректальных лимфатических узлах, что соответствует III стадии заболевания.
2. Трансанальная эндомикрохирургия улучшает непосредственные результаты лечения больных аденомами и ранним раком прямой кишки, что отражается в статистически значимо меньшей частоте послеоперационных осложнений (5,2%) в сравнении со стандартными трансабдоминальными резекциями (29,7%), $p=0,0001$. Только размер опухоли более 3,0 см, длительность оперативного вмешательства более 40 мин и индивидуальный опыт хирургов <50 операций ТЭМ достоверно могут увеличивать частоту послеоперационных осложнений после ТЭМ.
3. Органосохраняющий подход у больных с аденомами и ранним раком прямой кишки возможен только при скрупулёзном предоперационном стадировании опухолей. Обязательными дополняющими методами медицинской визуализации, являются ЭРУЗИ и МРТ малого таза, имеющих чувствительность при опухолях pT1, равную 0,87 (95%CI 0,81-0,90) и 0,63 (95%CI 0,43-0,80), соответственно. Компрессионная соноэластография может увеличить частоту выявления скрытого рака

в аденоме с чувствительностью 0,82 (95% CI 0,61–0,95) и специфичностью 0,62 (95% CI 0,51–0,72).

4. Инвазия опухоли в подслизистый слой стенки кишки соответствующая pT1SM3 не является статистически значимым и независимым фактором риска поражения регионарных лимфоузлов и развития локорегионарного рецидива.
5. Локальное удаление рака прямой кишки при помощи ТЭМ возможно только при опухолях, соответствующих pT1 вне зависимости от глубины инвазии подслизистой основы, при этом основными факторами, влияющими на эффективность вмешательства являются негативные границы резекции и отсутствие фрагментации опухоли.
6. Наличие в опухоли лимфоваскулярной инвазии, слизистой аденокарциномы и/или низкодифференцированной аденокарциномы служит противопоказанием к органосохраняющему лечению.

Публикации и апробация работы

По материалам исследования опубликовано 19 научных работ, включая 13 публикаций в ведущих отечественных журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов докторских диссертаций.

Основные материалы диссертации представлены в виде устных докладов на:

- первом конгрессе общества специалистов по онкологической колопроктологии (Москва, 2012);
- научно-практической конференции «Медицинская реабилитация в колопроктологии» (Ставрополь, 2012);
- VII конгрессе (ESCP) Европейского общества колопроктологов (Вена, Австрия, 2012);
- VIII конгрессе (ESCP) Европейского общества колопроктологов (Белград, Сербия, 2013);

- заседании Российского хирургического общества (Москва, 2013);
- III съезде хирургов Юга России (Астрахань, 2013);
- научной конференции ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, 2014);
- VIII съезде онкологов России и Евразии (Казань, 2014);
- конгрессе европейского, американского и австралийского обществ колопроктологов (Бирмингем, Великобритания, 2014);
- IX конгрессе (ESCP) Европейского общества колопроктологов (Барселона, Испания, 2014);
- Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы колопроктологии» (Смоленск, 2014);
- международном конгрессе колопроктологов (Варшава, Польша, 2014);
- IX международном симпозиуме колопроктологов (Белград, Сербия, 2014);
- V съезде хирургов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2014);
- международном объединенном конгрессе ассоциации колопроктологов России и первом ESCP/ECCO региональном мастер-классе (Москва, 2015);
- научно-практической конференции «Мультидисциплинарный подход к лечению рака прямой кишки» (Москва, 2015);
- XXII съезде Российского общества хирургов (Ростов-на-Дону, 2015);
- Всероссийском съезде колопроктологов с международным участием (Астрахань, 2016);
- XI конгрессе (ESCP) Европейского общества колопроктологов (Милан, Италия, 2016).
- VI конгрессе клуба колопроктологов Польши (Сероцк, Польша, 2017);
- X конгрессе европейского общества (EFR) по изучению колоректального рака (Вена, Австрия, 2017).

Объем и структура диссертации

Диссертация написана на 279 страницах машинописного текста в редакторе Microsoft Word 2013 for Mac, шрифтом Times New Roman кеглем 14 и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 231 источник, из них 20 – отечественных и 211 зарубежных. Диссертация включает 41 таблицу и иллюстрирована 99 рисунками.

Искренне благодарю директора ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава России, заведующего кафедрой колопроктологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Юрия Анатольевича Шелыгина за предоставленную возможность выполнения и неоценимую помощь в подготовке данной диссертационной работы.

Считаю своим долгом выразить признательность и благодарность руководителю отдела онкопроктологии доктору медицинских наук Евгению Геннадиевичу Рыбакову за неоценимую помощь в написании данной работы. Хочу выразить признательность всему коллективу отдела онкопроктологии, А.А Пономаренко, М.А Тарасову за поддержку и помощь в проведении данного исследования. Отдельную благодарность приношу руководителю лаборатории патоморфологии к.м.н. Ольге Александровне Майновской, руководителю отдела ультразвуковой диагностики профессору д.м.н. Ларисе Петровне Орловой, руководителю отдела эндоскопической диагностики и хирургии профессору д.м.н. Виктору Владимировичу Веселову, руководителю отдела рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии д.м.н. Ирине Владимировне Зароднюк и также сотрудникам данных подразделений за оказанную помощь.

Автор считает своим долгом упомянуть о, к сожалению ушедшем от нас, профессоре Тамаре Семеновне Одарюк, поддержка и помощь которой была во всех начинаниях, как в хирургии, так и в научной работе.

Глава 1. Обзор литературы

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОМ И АДЕНОКАРЦИНОМ ПРЯМОЙ КИШКИ.

1.1. Эпидемиология рака прямой кишки. Скрининг.

По данным международного проекта GLOBOCAN в мире, в 2012 году выявлено 1361 000 случаев колоректального рака (КРР), необходимо отметить, ежегодно заболеваемость увеличивается, что иллюстрирует мировая статистика: так в 2008 году зарегистрировано 1240 000 случаев КРР, тем самым, всего лишь за четыре года заболеваемость выросла более чем на 100 000 случаев. Важно подчеркнуть, что больше половины больных КРР – 694 000 умерли от прогрессирования заболевания [81, 82]. По данным Strum W.B [197] в 2016 году в Соединенных Штатах Америки выявлено 134 000 больных колоректальным раком, 49 000 человек погибли от генерализации заболевания. Согласно статистическим данным в США, каждый 7 пациент с опухолью этой локализации имеет возраст моложе 50 лет [197].

Заболеваемость КРР в мире варьирует. Более половины из всех заболевших – 55%, проживают в странах с развитой экономикой – США, Европа, Австралия, в то время как, заболеваемость в странах с низким уровнем экономического развития - Северной и Центральной Африке, Юго-Восточной Азии ниже практически в 10 раз.

Согласно мировой статистике [81], в структуре общей заболеваемости среди мужчин колоректальный рак составляет 10% от всех локализаций и находится на третьем месте после рака трахеи, легких, бронхов и рака предстательной железы (абсолютный показатель заболеваемости у мужчин – 746 000 случаев из 1361 000). У женщин КРР находится на 2-м месте в структуре онкологической заболеваемости после

рака молочной железы и составляет 9,2% от всех локализаций (абсолютный показатель заболеваемости у женщин – 614 000 случаев из 1361 000).

Заболеваемость КРР в Российской Федерации аналогично мировой ситуации неуклонно растет. Так, в 2015 году в РФ выявлено 68 064 новых случаев колоректального рака, при этом раком прямой кишки заболели 28 979 человек, а раком ободочной кишки – 39 085. С каждым годом эти показатели иллюстрируют непрерывный рост, так по сравнению с 2014 (65 196 впервые выявленных случаев) заболеваемость увеличилась на три тысячи человек [9, 10].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в 2015 году у мужчин колоректальный рак составил 11,4% и занимает третье место после таких локализаций как рак предстательной железы (14,4%) и рак трахеи, бронхов, легких (17,8%). У женщин, заболеваемость КРР выше чем у мужчин и составила 11,7% и по частоте встречаемости находится на третьем месте после рака молочной железы (20,9%) и рака кожи (14,6%).

Показатели смертности от прогрессирования опухоли, также демонстрируют определенный рост, так, в 2015 году в РФ от КРР умерло 40 208 пациентов, в то время как в 2014 году от генерализации этого заболевания погибло больных на полторы тысячи меньше – 38 263. В 2015 году умерли 22 088 женщин, но смертность среди женщин от КРР находится на втором месте после рака молочной железы (абсолютное количество больных умерших от рака молочной железы в 2014 году – 23 052 человек). Показатели смертности среди мужчин в 2015 году от прогрессирования КРР выходят на второе место и в абсолютных цифрах составляют 18 120 (после рака трахеи, бронхов, легких – 41 848).

Неуклонный рост показателей заболеваемости и смертности от КРР свидетельствует, что данная проблема остается крайне актуальной для здравоохранения, так как, у половины пациентов заболевание диагностируется как правило на поздней стадии [9], что требует мультидисциплинарного подхода в выявлении и лечении опухолей этой

локализации, привлечения специалистов первого звена, больших финансовых затрат.

В 2015 году в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Российской Федерации рак прямой кишки составляет 9,9%, тем самым, у каждого десятого онкологического больного имеется злокачественная опухоль прямой кишки. Абсолютное число заболевших раком прямой кишки в 2015 году составляет 28 979 человек [10]. Представленные цифры сравнимы с населением небольшого городка в Московской Области или со статистикой ежегодной смертности от автомобильных катастроф в России, где ежегодно гибнет не менее 25 тыс. человек.

Сложность ситуации отражает также то, что в 2015 году, у большей части больных - 54,3%, заболевание было диагностировано на III-IV стадии [10]. Важно подчеркнуть, что опухоли на ранней стадии (ранний колоректальный рак) до настоящего времени выявляются крайне редко, при этом частота диагностики не превышает 6-7% [10]. Одним из основных решений задачи в пользу увеличения выявляемости пациентов с ранней стадией рака является расширение первичной профилактики опухолей данной локализации или распространение скрининга КРР с использованием средств массовой информации, интернета, социальных сообществ.

Скрининг – это обследование лиц, считающих себя здоровыми и не имеющих клинических симптомов заболевания для выявления скрыто протекающих заболеваний или других состояний [17]. Среди лиц, подвергающихся скрининговым исследованиям, выделяют тех, у кого имеется заболевание или факторы риска. Под скринингом КРР понимают применение различных методов исследования, позволяющих выявить факт возможного наличия опухоли, когда нет симптомов болезни. Целью скрининга является активное раннее выявление бессимптомного рака и его лечение.

Скрининговые программы рака проводятся с учетом их целесообразности для тех форм рака, которые являются важной проблемой здравоохранения страны или региона, ввиду высокой заболеваемости и смертности от них [104].

Об эффективности того или иного метода скрининга можно судить на основании снижения смертности от рака в регионе, в котором проводился скрининг, по сравнению с регионами, в которых скрининг не проводился. Напротив, эффективность скрининга отражает и увеличение заболеваемости опухолями, так как выявляются формы рака, без клинических симптомов. Промежуточными признаками эффективности метода являются снижение частоты выявления распространенных форм, увеличение частоты ранних форм рака и улучшение выживаемости [17].

По данным Woolf S.H. [229] для выявления КРР существует несколько основных скрининговых направлений: лабораторный скрининг, в основе которого лежит неинвазивное определение скрытой крови в кале человека - анализ кала на скрытую кровь, бензидиновая проба (гемокульттест или FOBТ); применение инвазивных методов, таких как - колоноскопия, ирригоскопия методом двойного контрастирования толстой кишки.

Наиболее распространенным, простым и дешевым методом лабораторного скрининга до настоящего времени является использование FOBТ. Внедрение профилактических осмотров с использованием этого метода позволило уменьшить объем проводимых инструментальных исследований, а также повысить их эффективность. FOBТ впервые был введен в ФРГ, как обязательный, стандартный метод массового обследования населения на КРР с 1977 г. Его эффективность была проверена более чем на 80 000 лиц, в результате чего он был признан методом выбора для скрининга скрытой крови в кале, отличающийся точностью и простотой, а также безвредностью [10]. Из числа больных с положительным гемокульттестом, подвергшихся в последующем

фиброманоскопии, удается выявить рак ободочной и прямой кишки у 1,2-15%, а полипы – у 15-70% обследованных [7].

Вместе с тем, в нескольких международных скрининговых исследованиях [18, 58, 77, 117], направленных на раннее выявление колоректального рака с использованием традиционного гемокульттеста или его аналога иммуноферментного гемокульттеста (iFOBT) была показана возможность раннего выявления КРР, и как следствие, улучшение отдаленных результатов лечения больных в результате увеличения части пациентов с более ранними стадиями. Вместе с тем, при комбинированном использовании гемокульттеста и эндоскопических методов, чувствительность скрининга КРР возрастает в несколько раз (Табл. 1).

Таблица 1

Зависимость выявления КРР от применения скрининговых программ

Автор	Год	Количество обследованных лиц	Количество лиц с положительным FOBТ/iFOBТ	Количество больных КРР
Ванин А.И. [2]	2003	27 000	-	13
Seifert В. [182]	2014	977 973	-	2 797
Tsvetanova Dimova R. [207]	2015	600	51	11
Sakata N. [179]	2014	55 595	5 832	114

В подтверждение этому Sakata N. и соавт. [179] провели проспективное исследование по скринингу КРР, состоящее из нескольких этапов. Так в исследование было включено 55 595 человек в возрасте старше 40 лет, без кишечной симптоматики. В качестве первого этапа все лица были обследованы при помощи iFOBT. У 10% (5 832) обследованных тест был положительным, и эти пациенты были подвергнуты

эндоскопическому исследованию, при этом у 67 лиц был выявлен ранний колоректальный рак и у 47 человек – распространенный.

В Чешской Республике выявление КРР на поздних стадиях также является социально значимой проблемой для здравоохранения. Так, ежегодно выявлялось более 8 000 новых случаев КРР и половина из этих больных (около 4 000) погибали от прогрессирования болезни. В связи с этим, была разработана Национальная программа скрининга колоректального рака, в которую включались лица старше 50 лет. Алгоритм мероприятий составлял двойной принцип: применение iFOBТ и при его позитивном результате – комбинация исследования с колоноскопией. За 5-тилетний период в скрининговую программу было включено около 1 миллиона человек, а при населении Чешской Республики примерно в 10 000 000 – это каждый десятый гражданин. При этом результатом работы программы с двойным принципом стали – выявленный у 2 700 человек КРР и 20 000 аденом [182].

Суммируя представленные данные, необходимо отметить, что диагностика КРР на асимптомной стадии при помощи скрининговых исследований с комбинацией лабораторных и инструментальных методов – является основным подходом к увеличению выявляемости ранних стадий опухолей, что позволит улучшить отдаленные результаты лечения больных КРР.

1.2. Аденомы прямой кишки, факторы малигнизации аденом. Ранний рак прямой кишки.

Наиболее часто встречающиеся доброкачественные новообразования, развивающиеся из эпителия толстой кишки, получили название аденома. В зависимости от преобладания ворсинчатого компонента в опухоли различают несколько типов аденом: при наличии ворсинчатой ткани в аденоме от 0% до 25% – аденома является тубулярной,

если аденома включает 25–75% ворсинчатого компонента – тубулярно-ворсинчатая аденома, при выявлении в аденоме 75–100% ворсинок – её считают ворсинчатой аденомой. O'Brien M.J. [157] сообщает о том, что в большинстве случаев - 75% аденом являются тубулярными, и лишь только 10% из всех выявляемых аденом имеют ворсинчатую структуру. Крайне интересными являются статистические данные о встречаемости аденом, так Williams A.R. и Rickert R.R. [172, 222] проанализировав аутопсийный материал сообщают, что у мужчин в возрасте старше 50 лет, аденомы встречаются с частотой 34–52% и чаще чем у женщин в таком же возрасте, у которых частота выявления аденом составляет 29–45%. Вместе с тем, большинство выявляемых аденом (89%) имеют размер 10 мм или менее. Напротив, данные национального исследования США показывают, что полипы размерами 6 – 10 мм встречаются с частотой 38%, а размерами более 10 мм, диагностируются в 25% случаев. При этом большинство аденом – 69% локализируются в левых отделах ободочной кишки и в прямой кишке [90].

В некоторых исследованиях [156, 158] и в частности в работах Muto T. и соавт. [148], проводился мультифакторный анализ зависимости малигнизации аденом от локализации новообразования, размера опухоли, степени дисплазии, гистологической структуры, преобладания ворсинчатого компонента аденомы. Размер новообразования оказался единственным статистически значимым фактором малигнизации опухоли. Было установлено, что с ростом опухоли повышается частота выявления инвазивной аденокарциномы. Так, в аденомах до 1,5 см в диаметре – аденокарциному выявляют с частотой, не превышающей 2%, в то время как, в аденомах более 3,5 см риск появления аденокарциномы достигает 76%.

В большинстве случаев (~90%) в основе развития спорадического аденогенного колоректального рака лежит феномен «последовательности аденома-карцинома» [90, 149]. Эта особенность формирования опухолей отмечена достаточно давно Dukes C. из St. Marks Hospital, London [73]. Сам

феномен «adenoma-carcinoma sequence» (последовательность аденома-карцинома) был сформулирован на основании генетических исследований Jackman R., Mayo C. в 1951г [108]. Подавляющее большинство опухолей проходят стадию аденомы, за исключением наследственных форм (наследственный неполипозный рак толстой кишки ННРТК – 9 - 10%, семейный аденоматоз толстой кишки САТК – 1%). Большинство исследователей поддерживают данную концепцию развития рака [73, 108, 149]. Вместе с тем, существует альтернативная теория развития спорадического аденогенного рака, так называемое происхождение карцином "de novo" и не относящихся к наследственным синдромам [76]. В основе этой теории лежит появление карциномы сразу на неизменной слизистой оболочке, при этом в подтверждение этому некоторые авторы [41, 188, 196] при микроскопии некоторых новообразований действительно не находят признаков аденоматозной ткани в фокусах аденокарциномы.

Stolte M. и соавт. [196] опубликовали результаты собственного исследования, где проанализировали 155 препаратов больных ранним колоректальным раком, и выявили аденокарциному без наличия аденоматозной ткани в 59% наблюдений в сидячих опухолях и в 34% в плоских опухолях. Однако, данная теория появления карциномы "de novo" не нашла подтверждения в работе Muto T. и соавт., в которой доказано, что факт такого появления раннего рака связан прежде всего с агрессивным характером самой аденокарциномы, стремительных генетических изменений в ней. Быстрый рост аденокарциномы разрушает аденоматозную ткань, идентифицировать которую потом крайне сложно или невозможно [149].

«Ранний колоректальный рак» (early colorectal cancer) как сам термин, впервые был введен в конце прошлого века Японской ассоциацией по изучению колоректального рака, согласно которой к нему относят аденогенные опухоли толстой кишки с инвазией в слизистую оболочку и подслизистую основу кишечной стенки, без наличия метастазов в

регионарные лимфатические узлы [109, 174]. В соответствии с классификацией TNM данные новообразования рассматриваются как опухоли Tis или T1 [74].

Частота выявления раннего колоректального рака (рКРР) в Западной Европе составляет около 8-9%, Японии 10-11%. [148, 153]. В Российской Федерации частота выявления рака ободочной кишки на ранней стадии составляет 7,4%, прямой кишки – 10,2% от общего количества случаев опухолей данной локализации [9]. Вместе с тем, в Соединенных штатах Америки данные по выявлению раннего колоректального рака разнятся, так Azah A. [30] отмечает, что рКРР составляет приблизительно 40% от общего количества колоректального рака, в то время как, Кайзер А. сообщает о частоте выявления рКРР, не превышающей 25% [8]. Причиной такого несоответствия данных может явиться, то, что, как правило, в литературе, описываются статистические показатели выявления рКРР соответствующего I стадии злокачественных новообразований. Но согласно анатомической классификации AJCC/UICC «Anatomic Stages/Prognostic Groups» (7th edition) [27, 74] это опухоли соответствующие T1-T2N0 классификации TNM, таким образом, часть литературных источников включает новообразования, соответствующие T2N0, но эта градация не относится к рКРР [74, 129]. Такой диссонанс в статистических данных отражает отсутствие точных сведений о частоте встречаемости рКРР. По всей видимости, реальные цифры выявления рКРР крайне низки и не превышают 4-5%, что делает эту категорию новообразований толстой кишки крайне сложной для диагностики, стадирования и лечения.

Ruiz-Tovar J. и соавт. [174] описали частоту встречаемости раннего рака после полипэктомий и исследования всех удаленных полипов толстой кишки, при этом рКРР выявлен в 12% наблюдений, в то время как в исследованиях, посвященных резекционным методам лечения колоректального рака, опухоли в стадии T1Nx при гистологическом исследовании удаленных препаратов встречаются с частотой, не

превышающей 3-6% [105]. Rickert R. и соавт. [172] подтверждают результаты приведенных выше клинических исследований, опубликовав исследование, основанное на аутопсийном материале и показав, что ранние карциномы встречаются с частотой до 4%.

Вопрос выбора тактики лечения рКРР остается до настоящего времени открытым, и, наряду с инвазией опухоли зависит от размера, дифференцировки, локализации новообразования и вероятно многих других факторов.

Анализируя мировую литературу можно выделить несколько классификаций раннего колоректального рака. Условно можно их разделить на две большие группы: макроскопическая и микроскопическая классификации [174]. Среди макроскопических наибольшее распространение получили две – классификация Японской ассоциации по изучению колоректального рака, названная именем известного японского исследователя Kudo S. и соавт [125] и Парижская эндоскопическая классификация гастроинтестинальных новообразований [203].

Обе классификации сходны и основаны на макроскопическом виде опухоли и её расположении относительно уровня слизистой оболочки кишечной стенки; выделяют опухоли в виде полипа (полиповидный рак) на ножке, сидячие новообразования (не имеющие длинной ножки), плоские, располагающиеся на уровне слизистой оболочки, и опухоли с депрессией, в виде язв, имеющие уровень ниже слизистой оболочки стенки кишки.

Клиническое и прогностическое значение макроскопической классификации не столь велико, и используется в основном для выбора метода лечения. Так полиповидные и сидячие опухоли как правило удаляются методом петлевой электроэксцизии и/или мукозэктомии, тогда как опухоли с депрессией и/или плоские удаляются в большей степени путем подслизистой диссекции [109, 203]. С точки зрения прогноза заболевания для больного, обеспечения адекватного глубокого и

латерального края резекции, локального контроля опухоли важную роль играет использование микроскопических классификаций.

Haggitt R.C. и соавт. [96] в 1985 г. предложена классификация для инвазивных опухолей на ножке. В соответствии с данной классификацией выделяют 4 уровня инвазии различных частей новообразования.

Автор показал, что при 4-ом уровне инвазии, когда инфильтрировано основание новообразования с глубокой инфильтрацией подслизистой основы, из всех выявленных регионарных лимфатических узлов в каждом четвертом могут потенциально идентифицироваться метастазы рака [96].

Kikuchi R. и соавт. из госпиталя Такано, Япония [119] предложил микроскопическую классификацию по вертикальному и горизонтальному уровням прорастания опухоли в подслизистый слой (submucosa - sm): при sm1 – поверхностной инвазии - опухоль прорастает до верхней трети (200-300 μm), при sm2 – промежуточный уровень инвазии - до середины подслизистой основы и sm3 – глубокая инвазия, при которой опухоль инфильтрирует всю толщу субмукозы практически до мышечной оболочки.

Клиническое значение данной классификации заключается в том, что риск поражения регионарных лимфатических узлов напрямую связан с глубиной прорастания опухоли в подслизистый слой [121, 137, 160, 201]. Согласно Kikuchi R. и соавт. [119], частота поражения лимфатических узлов увеличивается вместе с увеличением глубины инвазии опухоли в подслизистую основу и у пациентов с sm3 достигает 25%. Для полипов на ножке классификация Kikuchi R. и соавт. сопоставима с классификацией Haggitt R.C. и соавт. Так глубина опухоли sm1 аналогична уровню 1 классификации Haggitt R.C. и соавт., а sm2 включает уровень 2 и 3 по Haggitt R.C. и соавт. В соответствии с представленными данными [96], прорастание опухоли в полипе до уровня 4, относится к распространенности опухолевых клеток до собственной мышечной пластинки и является фактором риска для увеличения частоты метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

Зависимость частоты поражения лимфоузлов от глубины и ширины инвазии подслизистой основы описывает Ueno H. и соавт. [210]. Автор не классифицирует новообразования с инвазией в подслизистую основу на условном делении на три уровня, в отличие от Kikuchi R., а на основании измеряемой в микрометрах глубины инфильтрации опухолью субмукозы, при этом границей деления подслизистой основы является 2000 μm .

Таблица 2

Зависимость частоты поражения регионарных лимфоузлов от глубины инвазии подслизистой основы кишечной стенки

Автор	Критерии инвазии опухоли	Частота поражения регионарных лимфоузлов, %
Haggitt [96]	Уровень 1,2	0
	Уровень 3-4	6
Kikuchi [119]	Sm1	3
	Sm2	8
	Sm3	23
Ueno [210]	Ширина инвазии < 4000 μm	2,5
	Глубина инвазии < 2000 μm	3,9
	Ширина инвазии > 4000 μm	18,2
	Глубина инвазии > 2000 μm	17,1

Так при глубине менее 2000 μm и/или ширине зоны инвазии менее 4000 μm метастазы в лимфоузлах выявляются с частотой от 2,5 до 3,9%, тогда как при инвазии с глубиной более 2000 μm и/или шириной более 4000 μm , частота поражения параректальных лимфоузлов возрастает до 17,1-18,2% (Табл. 2).

Basso L. [38] отмечал, что Kikuchi R. при локальном иссечении раннего рака настаивал на необходимости удаления опухоли с резекцией

всех слоев кишечной стенки и последующим тотальным исследованием препарата для распределения больных в зависимости от глубины инвазии подслизистой основы, так как от этого зависел прогноз пациентов. Следствием чего стало проведение нескольких работ [136, 140, 155, 162], результаты которых аналогичным образом отражают зависимость появления регионарных метастазов опухоли с глубиной инвазии T1, что также служит основанием для полностенного удаления раннего рака.

Исследование Morino M. и соавт. [143], основанное на анализе результатов лечения 355 больных, перенесших локальное иссечение опухолей прямой кишки показало, что треть из этих пациентов (107/355) имели диагноз рака прямой кишки. Автор провел унивариантный и мультивариантный анализ факторов риска развития местного рецидива опухоли, и установил, что глубокая инвазия подслизистой основы (sm2-sm3), низкая дифференцировка опухоли (G3), наличие позитивного края резекции и лимфоваскулярной инвазии является независимыми предикторами развития местного рецидива опухоли после локального удаления. Также, Morino M., показал статистически значимые различия в безрецидивной выживаемости больных с поверхностной и глубокой инвазией подслизистой основы (sm1 – 100% против sm2, sm3 – 63 и 66%, $p=0,006$).

Несколько японских авторов [75, 121, 154, 197, 205] показали аналогичные результаты исследований, где основным независимым фактором, влияющим на развитие местного рецидива опухоли и её лимфогенное метастазирование остаётся глубина инвазии в подслизистую основу, вне зависимости от применения различных субклассификаций (sm3 – Kikuchi, $> 2000 \mu\text{m}$ – Ueno). Кроме того, исследователи высказываются о лимфоваскулярной инвазии как независимом факторе метастатического поражения лимфоузлов, и лишь двое: Sugimoto K. и соавт. [198] и Egashira Y. и соавт. [75] на основании проведенного уни- и

мультивариантного анализа выявили, что не последнюю роль в появлении метастазов в регионарных лимфоузлах играет венозная инвазия.

Tateishi Y. и соавт. [202] исследовал 322 препарата после выполнения радикальных резекций по поводу колоректального рака с инвазией сT1, при этом авторы сообщают о частоте метастазов в регионарные лимфоузлы соответствующей 14,3%. Проведенный статистический анализ выявил несколько независимых факторов риска появления метастазов в регионарные лимфоузлы: лимфоваскулярная инвазия (OR=3,19; p=0,01), низкая дифференцировка опухоли (OR=3,02; p=0,01) и наличие “tumor budding” - изолированные единичные клетки опухоли определяемые по инвазивному краю резекции (OR=2,59; p=0,01). Интересно, что глубокая инвазия подслизистой основы не оказывала влияния на частоту регионарного метастазирования по результатам данного исследования.

Работа Naschimbeni R. и соавт. [153], выполненная в клинике Mayo, на основании патоморфологических исследований операционных препаратов после 7543 радикальных вмешательств по поводу колоректального рака. Ранний рак прямой кишки (pT1) выявлен в 648 случаях (8,6%), при этом частота поражения регионарных лимфоузлов (pT1N+) составила 13%. Naschimbeni R. и соавт. отмечают, что такой фактор как глубокая инвазия подслизистой основы (pT1sm3) в сочетании с лимфоваскулярной инвазией, а также с локализацией новообразования в нижеампулярном отделе прямой кишки и низкой дифференцировке опухоли увеличивает частоту поражения параректальных лимфатических узлов более чем в три раза, до 34%. В этих случаях вопрос о локальном удалении опухоли становится дискуссионным, и адекватным подходом является выполнение радикальной резекции, либо проведение неoadьювантной химиолучевой терапии.

В соответствии рекомендациями NCCN (National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines Version 3.2017, Rectal Cancer) [171], рекомендациями европейской ассоциации клинических онкологов (ESMO

Clinical Practice Guidelines) [89] – локальное удаление рака прямой кишки как самостоятельный радикальный метод лечения – возможен только у больных с инвазией опухоли соответствующей cT1Nx. Вместе с тем при выявлении в операционном препарате рака прямой кишки соответствующего pT1 с высоким риском – наличие позитивного края резекции, лимфоваскулярной инвазии при низкодифференцированном характере опухоли с глубиной инвазии pT1sm3 местное иссечение является нерадикальным методом лечения, что требует выполнения резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ).

Нельзя не остановиться на значительном количестве опубликованных работ [75, 121, 136, 140, 153, 154, 155, 162, 200, 202, 205], посвященных оценке факторов риска регионарного распространения раннего рака прямой кишки. Тем не менее, в соответствии с анатомической классификацией AJCC «Anatomic Stages/Prognostic Groups» [75, 129] для установления стадии N требуется исследование не менее 12 лимфатических узлов в удаленном препарате. Однако в большей части работ [75, 121, 153, 159, 200, 205, 220] среднее количество исследованных лимфоузлов не достигает этой цифры (Табл. 3).

Таблица 3

Частота исследованных регионарных лимфатических узлов

Автор	Количество больных в исследовании	Среднее количество изученных лимфоузлов
Nashimbeni [153]	7543	7,3
Kitajima [121]	865	Нет данных
Wang [220]	159	Нет данных
Okabe [159]	428	10
Tominaga [205]	155	14,1
Egashira [75]	140	Нет данных
Sung [200]	76	12

Так, в работе Okabe S. и соавт. [159] среднее количество исследованных лимфоузлов, составило 10, а в исследовании Wang H. и соавт. [220] и других авторов [75, 121] отсутствуют сведения о числе изученных лимфоузлов. Лишь в работах Tominaga K. и соавт. [205] и Sung H. и соавт. [200] в удаленных препаратах после радикальных резекций среднее число найденных и исследованных лимфоузлов составляет 14,1 и 12.

Таким образом, лишь на основании качественно выполненного патоморфологического этапа работы появляется реальная возможность получить достоверные данные о статистически значимых факторах риска метастазирования в регионарные лимфоузлы, от которых в настоящее время зависит выбор адекватного метода хирургического лечения больных ранним раком прямой кишки и до настоящего времени этот вопрос остается предметом для широкой дискуссии. Стало очевидным, что для использования методик локального иссечения при раке прямой кишки в стадии T1 необходим тщательный отбор пациентов: помимо размеров опухоли (<3 см), и определения дифференцировки аденокарциномы, необходима точная дооперационная оценка глубины инвазии и состояния регионарных лимфатических узлов.

1.3. Методы медицинской визуализации и стадирования раннего рака прямой кишки.

Наиболее широко и давно используемым методом дооперационной оценки глубины инвазии опухоли и состояния регионарных лимфоузлов является эндоректальное ультразвуковое исследование (ЭРУЗИ). Современные эндоректальные ультразвуковые датчики с излучающей частотой 7-10 МГц позволяют визуализировать стенку прямой кишки как пятислойную структуру. Этот метод позволяет выявить инвазию опухоли (uT) с общей точностью до 94% [45, 163]. Однако, ЭРУЗИ обладает

меньшей чувствительностью и специфичностью в отношении оценки состояния регионарных лимфатических узлов в сравнении с магнитно-резонансной томографией малого таза (МРТ) [21, 106, 128, 204]. Несомненным недостатком ЭРУЗИ является выраженная зависимость от исследователя, а расположение опухоли в проксимальных отделах прямой кишки делает ее недостижимой для ригидного трансанального датчика [142].

Akasu T. и соавт. [21], сообщают о высокой точности метода ЭРУЗИ в отношении оценки инвазии опухоли в поверхностные отделы подслизистой основы в соответствии с классификацией Kikuchi R. Так исследователь определил, что чувствительность метода при T1sm1 и/или T1sm2 составляет 99%, при специфичности 74%. Напротив, Mondal D. и соавт. [142], отмечают высокую диагностическую точность ЭРУЗИ в целом, в отношении определения инвазии рака прямой кишки, соответствующей 90%, включая T1, вместе с тем у больных ранним раком, авторы сомневаются в возможности достаточно точной визуализации степени инвазии опухоли подслизистого слоя.

В таком контексте, для повышения информативности метода, ЭРУЗИ совмещают с компрессионной соноэластографией, что потенциально улучшает предоперационное стадирование опухоли [217, 218, 219]. В основу соноэластографии положен принцип выявления тканей с высокой и низкой жесткостью. Изображения, полученные с помощью данного метода, более наглядны и менее субъективны и являются дополнительным диагностическим «инструментом» для измерения реакции тканей в ответ на прилагаемое давление. Большинство злокачественных опухолей имеют более высокую жесткость по сравнению с нормальными тканями. С помощью ультразвуковой волны и небольшой механической компрессии можно определить степень деформации исследуемой ткани. При этом мягкие ткани будут деформироваться в большей степени, а твердые — в меньшей. Качественные и количественные изменения при

соноэластографии отражаются в виде цветовой шкалы и могут быть подсчитаны при помощи количественных показателей.

Нами был проведен поиск, в поисковой системе Pubmed, и при запросе различных комбинаций слов [strain elastography], [elastography], [elastography for staging early rectal cancer], [endorectal ultrasonography and strain elastography], [endorectal elastography] было найдено всего 3 источника, посвященных выполнению соноэластографии для стадирования раннего рака прямой кишки.

Waage J. и соавт. [218] в одной из своих первых публикаций, посвященных соноэластографии, описывают опыт её совмещения с ЭРУЗИ у больных с ранним раком прямой кишки и сообщают о 100% чувствительности, 88% специфичности и 95% общей точности метода. В последующем, Waage J. и соавт. [217, 219] привели результаты компрессинной соноэластографии у 23 пациентов с аденомами и 46 больных ранним раком прямой кишки, сопоставляя их с данными патоморфологического исследования операционных препаратов. На основании проведенного ROC-анализа с построением ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic) для определения уровня отсечки значений коэффициента жесткости, с помощью которого выявляют малигнизацию новообразования, авторы сообщают об уровне коэффициента жесткости в 1,25, при котором инвазия в опухоли определяется с 93% чувствительностью и 96% специфичностью. Тем не менее, небольшое число больных, включенных в исследование не позволяет однозначно высказаться о возможных преимуществах метода.

Кузнецов Н.С. в своей диссертационной работе [13] одним из первых исследователей в нашей стране оценивал диагностическую ценность эндоректальной соноэластографии у 32 больных аденомами и аденокарциномами прямой кишки. Сравнительно небольшой клинический материал исследования, а также отсутствие стандартизованного метода

эндоректальной соноэластографии не позволили выявить какую-либо закономерность, оценить чувствительность и специфичность метода.

Точность дооперационного стадирования рака прямой кишки с помощью МРТ варьирует в широких пределах от 65% до 100% [39, 40, 43, 45, 51, 85]. Роль МРТ в стадировании ранних форм рака прямой кишки достоверно не установлена, имеются определенные ограничения визуализации слизистого слоя и подслизистой основы кишечной стенки [85]. Однако, МРТ показало свою эффективность в оценке состояния мезоректальных лимфатических узлов и собственной фасции прямой кишки [130].

Yimei J. и соавт. [230], опубликовали данные проспективного исследования, сравнив диагностическую значимость ЭРУЗИ и МРТ у больных раком прямой кишки, при этом референтным методом являлось патоморфологическое исследование удаленного препарата. Они подтвердили, что для стадирования cT1, ЭРУЗИ имеет большую чувствительность, чем МРТ (87,5% против 50%, $p=0,04$). Вместе с тем, по их данным МРТ малого таза имеет достоверно большую чувствительность при метастазах в параректальные лимфатические узлы (84,6% vs 55%, $p=0,04$).

Напротив, испанское сравнительное исследование, которое включило 90 больных раком прямой кишки, показало отсутствие статистически значимых различий в информативности МРТ и ЭРУЗИ, как в отношении инвазии опухоли – 77% и 76% соответственно, $p>0,05$, так и в отношении частоты выявления пораженных лимфатических узлов параректальной клетчатки – 79% и 65%, соответственно, $p>0,05$ [83]. Несмотря на наличие публикаций, посвященных сравнению методов стадирования рака прямой кишки, можно констатировать, что существующий риск и гипер- и гиподиагностики глубины инвазии опухоли диктует необходимость полноценного местного её иссечения, включая крупные доброкачественные образования, учитывая вероятность скрытой

малигнизации, для скрупулезного патоморфологического анализа удаленного препарата [28, 97, 140, 221, 226].

1.4. Возможности и перспективы локального удаления аденом прямой кишки.

На рубеже 80–90-х годов прошлого века произошла революция в различных областях хирургии, причиной этому стало развитие и совершенствование эндоскопии, где фиброоптика была вытеснена видеотехнологиями. И наряду с существующими классическими методиками местного удаления новообразований прямой кишки: трансанальное иссечение [14, 122, 135, 192], операция Parks A. [161], операция Мейсона [134, 151, 166, 231] появились, а затем и получили приоритет эндоскопические методы удаления опухолей прямой кишки. Несомненно одним из наиболее распространенных подходов к удалению аденом прямой и ободочной кишки стала электроэксцизия через колоноскоп. Применение видеоэндоскопии позволяло наилучшим образом визуализировать новообразования. Удаление опухолей, располагающихся в неперитонизированной части прямой кишки при помощи эндоскопической петли было сопряжено с минимальным риском осложнений. Вместе с тем, препятствием для расширения показаний к применению таких методов удаления зачастую является размер новообразования, когда у хирурга уже интраоперационно возникают сложности при удалении крупных опухолей, кроме того, существенным образом возрастает частота рецидива заболевания, которая при образованиях > 3 см в диаметре колебалась от 19,5% до 50% [5]. Также, серьезным недостатком петлевой электроэксцизии является техническая невозможность иссечения опухоли вместе с подслизистым слоем, при крупных новообразованиях удаление чаще всего происходит путем фрагментации, что практически исключает применение петлевой электроэксцизии при начальных стадиях инвазивного

рака [5]. Более того, локализация крупных аденом (> 3 см), располагающихся в дистальном отделе прямой кишки, в непосредственной близости от зубчатой линии создает неприемлемые условия для электроэксцизии через колоноскоп и, как правило, служит показанием для трансанального удаления (ТАИ, ТАР) [14]. Напротив, возможности ТАИ или ТАР ограничены только расположением опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки. Таким образом, больные с распространенными аденомами прямой кишки, несмотря на их доброкачественный характер, оставались кандидатами для резекционных трансабдоминальных методов лечения.

По мнению преобладающего количества авторов [3, 11, 13, 52, 54, 138, 168, 184, 185, 192] до настоящего времени, вершиной совмещения видеотехнологий и хирургических технологий для удаления опухолей прямой кишки стало создание немецким хирургом Gerhard Buess из университетского городка Тюбинген системы для трансанальной эндомикрохирургии (ТЭМ), которая впервые была применена у больных с доброкачественными новообразованиями прямой кишки в 1983 году [52, 54].

ТЭМ объединяет в себе все преимущества эндоскопии: во-первых, инсуфляция углекислого газа в просвет кишки, при этом происходит расправление стенок прямой кишки и появляется необходимое пространство для манипуляций, во-вторых, использование оптического увеличения создает условия для более прецизионного удаления опухоли в отличие от трансанального иссечения, и в третьих – возможность резецировать стенку кишки на всю толщину, а затем ушить образовавшийся раневой дефект делает ТЭМ безопасным и онкологически оправданным способом особенно у больных ранними формами рака прямой кишки [44, 50, 65, 110, 113, 170, 209, 214].

При использовании ТЭМ существует возможность удаления опухолей, располагающихся во всех отделах прямой кишки, а также ТЭМ позволяет

преодолеть зависимость методики от размера не только самой опухоли, но и её основания, позволяет удалять циркулярные аденомы прямой кишки в проксимальных её отделах без фрагментации, что является невыполнимым при помощи ТАИ, эндоскопической электроэксцизии или петлевой мукозэктомии [178].

Система для трансанальной эндомикрохирургии включает специальный операционный ректоскоп диаметром 4 см и длиной в зависимости от комплектации, локализации опухоли в прямой кишке или предпочтений хирурга - 7,5 см, 15 см и 21 см. Ректоскоп фиксируется к операционному столу при помощи полиартикулярного держателя. Ректоскоп снабжен стереоскопической оптикой и через входной порт в просвет прямой кишки подается газ CO₂, другой порт создает обратный ток газа, и тем самым, препятствует задымлению операционного поля. На ректоскоп фиксируется специальная рабочая площадка, на которой находится порт для видеокамеры и три рабочих порта для эндомикрохирургических инструментов [4, 13, 19].

Преимущество ТЭМ при крупных и циркулярных аденомах прямой кишки подтверждают несколько работ [29, 37]. Arezzo A. и соавт. [29] опубликовали результаты лечения 17 пациентов, перенесших ТЭМ по поводу циркулярных аденом прямой кишки, средняя площадь опухоли при этом составила 75 см². Авторы отметили, что во всех случаях эндоскописты отказались от удаления опухоли через колоноскоп и отметили, что местные рецидивы развились только у 3 из 17 пациентов.

Крупное рандомизированное исследование, проведенное TREND study group [37], включившее 292 пациента и сравнившее трансанальную эндомикрохирургию (n=219) с эндоскопической мукозэктомией (n=73) по поводу крупных, более 3,0 см аденом прямой кишки, подтвердило преимущества ТЭМ. Так, несмотря на сложность оборудования и достоверно больший койко-день после ТЭМ, чем после эндоскопической мукозэктомии (Ме койко-дня после ТЭМ - 3, против Ме койко-дня после

мукозэктомии – 0, $p=0,001$) значимым преимуществом ТЭМ являлось прецизионное удаление опухоли с соблюдением адекватной латеральной границы резекции, что реализовалось в статистически значимой разнице уровня местных рецидивов: 10,2% после ТЭМ против 31% после мукозэктомии, $p=0,001$. Важно подчеркнуть, что в большинстве публикаций, посвященных как ТЭМ так и другим методам местного удаления аденом практически не рассматриваются методы и результаты лечения больных с рецидивными ворсинчатыми опухолями прямой кишки.

Вместе с тем, серьезным ограничением для широкого внедрения ТЭМ в клиническую практику является стоимость оборудования, длительный период обучения хирургов, а также возможность организации потоков больных, что реально организовать только в крупных, специализированных центрах. В рандомизированном исследовании, выполненном испанскими исследователями [187] произведено сравнение ТЭМ (Richard Wolf), $n=16$ и ТЭО (Karl Storz), $n=18$. Стоимость оборудования для ТЭМ составило в среднем 55 000 €, в то время как стоимость комплекта инструментов для ТЭО обходилось в 15 000 € в ценах 2014 года. Авторы показали отсутствие различий в непосредственных и отдаленных результатах лечения больных с аденомами прямой кишки, отсутствие различий в качестве послеоперационного препарата при использовании оборудования ТЭМ или ТЭО. Тем не менее, при подсчете стоимости на одного больного, использование ТЭО оказалось статистически значимо дешевле, чем ТЭМ: $2\,031 \pm 440$ € против 2603 ± 603 €, соответственно, $p=0,003$. В настоящее время ТЭО используется многими клиниками в мире [4, 19, 159, 184, 185] наряду с оборудованием для ТЭМ компании Richard Wolf (Германия).

Кузнецов Н.С. [13] провел проспективное исследование, сравнив результаты применения ТЭО и ТЭХ (трансанальная эндохирургия [6, 15] – упрощенный метод открытой безгазовой трансанальной эндохирургии, как попытка удешевления технологии). Автор показал, что несмотря на безопасность ТЭХ и ТЭО, частота послеоперационных осложнений после

которых составляет 5% и 2% соответственно ($p=0,6$), ТЭО имеет ряд преимуществ, связанных с возможностью создания карбоксиректум, а также наличие видеосистемы с функцией увеличения, что позволяет выполнять прецизионное удаление опухолей с минимальной частотой фрагментации 46,0% при ТЭХ и 0% при ТЭО ($p<0,0001$). Это привело к снижению частоты местных рецидивов с 12,0% после ТЭХ до 1,25% после ТЭО ($p=0,013$), отношение шансов — $OR=0,09$ (95% CI 0,01-0,8).

1.4.1. Функциональное состояние запирающего аппарата прямой кишки после локального удаления опухолей.

На начальных этапах внедрения ТЭМ существовали серьезные опасения о риске нарушения функции запирающего аппарата после использования операционного ректоскопа диаметром 4 см [59, 69, 70, 103, 116, 123]. Предполагалось, что растяжение анального сфинктера операционным ректоскопом может привести к его повреждению и анальной инконтиненции различной степени, что подтверждалось в ряде исследований, где было выявлено снижение давления сфинктера в покое сразу после операции [102].

Kreis M.E. и соавт. [123] исследовали состояние запирающего аппарата после ТЭМ у 42 пациентов. Было показано, что снижается тонус сфинктера в покое через 3 месяца и через 1 год после операции ($p<0,01$). Однако, следует подчеркнуть, что исследование было проведено у пожилых пациентов, в возрасте старше 75-80 лет, с изначально сниженной функцией держания.

Allaix M.E. и соавт. [25] отметили похожие функциональные результаты у больных перенесших ТЭМ с медианой наблюдения 60 месяцев. Они оценивали клинические данные и данные манометрии в предоперационном периоде и спустя 3, 12 и 60 месяцев после операции. Исследователи не выявили никаких изменений в показателях давления на

уровне сфинктера при волевых сокращениях после операции в сравнении с дооперационными данными. Однако, при помощи метода логистической регрессии выявили что диаметр новообразования, превышающий 4 см (OR 4,31, 95%CI 1,76-10,52, $p=0,001$) является независимым фактором снижения ректальной чувствительности, порогового и максимально переносимого объема через 3 месяца после операции. Вместе с тем, диаметр новообразования был единственным фактором, негативно влияющим на функциональные результаты ТЭМ, что по всей видимости связано с размером дефекта стенки кишки после удаления опухоли и соответственно со степенью уменьшения объема нижеампулярного отдела прямой кишки.

Напротив, Cataldo P.A. и соавт. [59] не выявили никаких отрицательных функциональных последствий у 41 больного после ТЭМ. Статистически значимые различия отсутствовали при сравнении качества жизни больных (Fecal Incontinence Quality of Life, FIQL; Fecal Incontinence Quality of Life (FIQL), степени недержания кала (Fecal Incontinence Severity Index, FISI), количества дефекаций в день и возможности сдерживать позыв на дефекацию до и через 1 и 3 месяца после операции.

Song Y. и соавт. [191] представили анализ функциональных результатов и качества жизни 50 больных с аденомами и ранним раком прямой кишки, перенесших ТЭМ. Исследование включало проведение манометрии, исследование качества жизни больных при помощи опросников FISI (Fecal Incontinence Severity Index), SF-36. При этом, авторы отметили, что показатели манометрии достоверно снижаются в течение первого месяца после ТЭМ, тогда как, к третьему месяцу возвращаются к норме. Напротив, результаты FISI показали, что даже к шестому месяцу после ТЭМ среднее количество баллов достоверно ниже, чем в предоперационном периоде. При этом глобальное качество жизни, оцененное по шкале SF-36 показало отсутствие значимых изменений после ТЭМ.

В нескольких работах произведено сравнение качества жизни после ТЭМ и радикальных резекций с тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ) [70, 92, 223, 224]. Так, Doornebosch P.G. и соавт. [70] исследовав качество жизни больных после ТЭМ и ТМЭ с помощью опросников EuroQoL, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR38 доказали, что качество жизни не страдает после ТЭМ, а после ТМЭ ухудшается в значительной степени, что как правило реализуется в нарушении резервуарной функции прямой кишки, появлении синдрома «низкой передней резекции». Помимо этого, в 30% наблюдений после ТМЭ отмечаются мочеполовые и сексуальные нарушения.

Сорокин Е.В. [15] в своем исследовании, включившем результаты ТЭХ у 88 больных показал, что данная технология с использованием операционного ректоскопа не изменяет функцию наружного и внутреннего сфинктеров прямой кишки, а многомоментная дефекация после операции является временной, транзиторной и не превышает 1,1%. Появление многомоментной дефекации автор связал с изменением функциональной емкости прямой кишки за счет формирования в стенке кишки послеоперационного рубца после удаления опухоли.

Таким образом, можно заключить, что ТЭМ – щадящий в отношении функциональных результатов метод. Однако у относительно небольшой части больных возможно кратковременное снижение функции запирающего аппарата прямой кишки, которая, как правило, восстанавливается в течение первого месяца послеоперационного периода.

1.4.2. Возможности удаления аденом верхнеампулярного отдела прямой кишки.

Одним из преимуществ ТЭМ является возможность резекции всех слоев стенки кишки [153, 186] с последующим патоморфологическим контролем адекватности границ резекции, наличия скрытой малигнизации, дифференцировки опухоли, факторов риска рецидива заболевания:

венозная, лимфоваскулярная инвазия. При локализации опухоли в нижне- и среднеампулярном отделе прямой кишки, полностенная резекция не представляет сложности [19, 20, 52], и, даже когда дефект стенки не ушивается, не оказывает значимого влияния на частоту послеоперационных осложнений, не превышающих 3-5% [26, 86, 126, 127, 189, 208, 225]. При локализации новообразования в перитонизированной части прямой кишки полнослойное удаление опухоли приводит к проникновению в брюшную полость [107], и это ухудшает визуализацию опухоли из-за потери карбоксиректум, связано с риском контаминации брюшной полости, потенциально увеличивает частоту послеоперационных осложнений и может послужить поводом для конверсии в полостную операцию.

Vaatrup G. [33] отметил проникновение в брюшную полость у 2,4% больных (22 из 888 пациентов с ТЭМ). По данным Morino M. [145] проникновение в брюшную полость произошло у 5,8% больных. В целом соединение с брюшной полостью во время ТЭМ – прогнозируемое событие и напрямую зависит от высоты и локализации новообразования. Как правило большая часть больных с перфорацией в брюшную полость является женщинами [19, 118, 227], так как особенностью анатомии женского таза является глубокое прямокишечно-маточное пространство и локализация опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки по боковой или передней полуокружности становится причиной соединения с брюшной полостью.

Как показывает опыт зарубежных исследователей [32, 145, 176] соединение с брюшной полостью во время ТЭМ не расценивается в качестве интраоперационного осложнения и не ведет к конверсии в полостную операцию.

Morino M. [145] сообщает о своем опыте проникновения в брюшную полость у 28 из 481 больных. При этом у 25 пациентов (89,3%) дефекты были ликвидированы при помощи ТЭМ, однако, у каждого десятого больного 3/25 (10,7%) имела место конверсия вмешательства (в двух

случаях в лапароскопическую и в 1 случае в открытую передние резекции прямой кишки), что было связано с невозможностью ушивания большого дефекта через просвет ректоскопа. Напротив, Saget A. [176] описывает опыт использования ТЭМ у 168 пациентов, при этом в 25 случаях (15%) отмечено соединение с брюшной полостью. Он отмечает, что большинству пациентов выполнялось лапароскопическое ушивание дефекта стенки кишки (80%), в то время как, ушивание через ТЭМ, но под контролем лапароскопии выполнялось только у 20% больных. У 18% больных автор формировал петлевую илеостому, в то время как у оставшейся части больных операция завершалась дренированием полости таза. Mogino M. [145] придерживается аналогичной тактики, оставляя вопрос о формировании стомы открытым. В то же время, Шелыгин Ю.А. и соавт. [19] вполне аргументированно продемонстрировали возможность ушивания стенки кишки через ректоскоп с последующей лапароскопией, проведением воздушной пробы и рутинным выведением отключающей стомы. Таким образом дискуссия о возможности транслюминального восстановления просвета прямой кишки и формирования отключающей стомы остается открытой до настоящего времени.

1.5. Перспективы различных методов лечения аденокарцином прямой кишки.

1.5.1. Хирургическое лечение аденокарцином прямой кишки.

Нельзя не отметить, что исторически локальные методы стали внедряться именно при удалении рака прямой кишки [63, 135]. Вместе с тем, пройдя длительную, более чем столетнюю эволюцию от различного рода трансанальных иссечений, трансанальных резекций нижнеампулярного отдела прямой кишки, транскопчиковых (транссакральных) резекций до щадящих, высокотехнологичных видеоэндоскопических методов (ТЭМ) возможность органосберегающего лечения рака прямой кишки - от ранних

(T1) форм до более распространенных (T2-T3) остается предметом для активных дискуссий [24, 114, 115, 134, 168, 169].

Однако, проведенные работы, сравнивающие методы локального удаления ранних форм рака прямой кишки: ТЭМ и ТАИ отразили явное превосходство эндоскопических технологий, использование которых улучшает прецизионность операции и снижает количество позитивных границ резекции и соответственно частоту местных рецидивов [61, 98, 101, 131, 160].

Нап Y. и соавт. [98] сравнив результаты местных удалений рака прямой кишки T1 в объеме ТЭМ (n=53) и ТАИ (n=76) показали преимущество ТЭМ как в качестве удаляемого препарата, так и в меньшей частоте местных рецидивов (2/53 после ТЭМ и 11/76 после ТАИ, p=0,03) вне зависимости от высоты локализации опухоли в прямой кишки, тогда как одним из возможно значимых достоинств ТАИ являлась меньшая длительность оперативного вмешательства, при этом трансанальному иссечению доступны были только новообразования, располагающиеся в нижеампулярном отделе прямой кишки.

Christoforidis D. и соавт. [61] выявили значимо ниже частоту локальных рецидивов после ТЭМ в сравнении с ТАИ: 12% и 22%, p=0,002, соответственно. Авторы связали это с меньшей частотой позитивных краев резекции в группе ТЭМ в отличие от ТАИ: 19% и 37%, соответственно (p=0,001).

Langer C. и соавт.[131] также подтвердили превосходство техники ТЭМ над ТАИ относительно чистоты краев резекции в удаленном препарате: частота R1-2 резекции у пациентов после ТАИ и ТЭМ составила: 19% и 5%, соответственно (p=0,001). Кроме того, при ТЭМ возможно иссечь часть подлежащей мезоректальной клетчатки с лимфоваскулярными коллекторами, что позволяет получить больше информации относительно злокачественного потенциала опухоли.

Большие различия в частоте местных рецидивов в различных сериях больных перенесших ТЭМ или ТАИ объясняются разнородностью отобранных в них пациентов. Как оказалось, уже на этапе инвазии подслизистого слоя имеется корреляция между степенью его вовлечения и риском метастазов в регионарные лимфатические узлы.

Тем не менее, существуют отдельные публикации, где авторы не находят существенных различий между ТЭМ и ТАИ при ранних формах рака прямой кишки. Так Lebedyev A. и соавт. [132] анализируя опыт использования ТЭМ (n=24) и ТАИ (n=18) не нашли статистически значимых различий, как в частоте послеоперационных осложнений 1% и 2,2% соответственно (p=0,3) и выявления позитивных краев резекции 0% и 1% соответственно (p=0,1), так и в частоте локальных рецидивов 0,5% после ТЭМ и 0,9% после ТАИ (p=0,5). Такие противоречивые результаты, по всей видимости, связаны с недостаточным количеством клинических наблюдений, включенных в исследование.

Учитывая темпы развития и совершенствования методов диагностики и стадирования рака прямой кишки в последние годы серьезным является вопрос отбора больных ранним раком прямой кишки для выполнения органосохраняющего лечения. Ряд исследователей одним из основных ограничений для использования локального иссечения считают инвазию опухоли, соответствующую T1sm3 и глубже [34, 185, 209]. Это связано с высокой частотой местных рецидивов [23] после локального иссечения (ТЭМ) опухоли T2 – более 26%. При этом, частота местных рецидивов после удаления аденокарцином T1 колеблется от 4% до 12% [53, 64, 84, 193, 194].

Tytherleigh M.G [209], Saraste D. и соавт. [181] выделяют группу больных ранним раком прямой кишки с высоким риском местного рецидивирования опухоли. К данной категории относят пациентов с низкой дифференцировкой опухоли, с инвазией T1sm3, с позитивным краем резекции, наличием лимфоваскулярной инвазии. Исследователи

показывают, что выполнение локального удаления у таких больных неоправданно и необходимо принятие решения в пользу использования резекционных методов лечения. Напротив, Azah A.A. и соавт. [30] и еще несколько исследователей [98, 199], основным фактором, влияющим на уровень местных рецидивов и как следствие, являющимся критерием исключения для локального иссечения выделяют размер и протяженность новообразований, составляющих более 3,0 см, и занимающих более 30% окружности стенки кишки.

Имеется несколько публикаций, в которых сообщается о результатах, подтверждающих высокую частоту местных рецидивов (7-18%) и худшую выживаемость у пациентов, перенесших трансанальное иссечение по сравнению с больными, оперированными в объеме радикальных резекций по поводу ранних форм рака прямой кишки [42, 79, 140, 152, 154, 224]. Так, Vaartrup G. и соавт. [33] сопоставили собственные результаты трансанального иссечения рака прямой кишки в стадии T1 с результатами репрезентативного Голландского исследования [31], где по поводу рака прямой кишки с уровнем прорастания соответствующему T1 проводили радикальные операции с выполнением тотальной мезоректумэктомии. Результатом исследования стала статистически значимая разница в частоте местных рецидивов после ТАИ в сравнении с ТМЭ: 13% и 1,7% соответственно.

Напротив, Palma P. и соавт. [160], Heintz A. и соавт. [101] показали, что хотя в группах, где выполняли локальное иссечение - ТЭМ чаще выявляли позитивные края резекции в сравнении с группами полостных операций, частота местных рецидивов была одинаковой.

Sajid M.S. и соавт. [177] в своем метаанализе проанализировал накопленный опыт применения ТЭМ в отношении рака прямой кишки T1. Частота местных рецидивов при ТЭМ по поводу опухолей pT1 по сравнению с радикальными операциями увеличивается в 3 раза: 10,7% против 3,0% (OR=2,78, 95%CI 1,42-5,44, p=0,003), вместе с тем, это не

оказывает существенного влияния на отдаленные результаты лечения (OR=0,8, 95%CI 0,49-1,66, p=0,0001). В первую очередь это отражает безопасность ТЭМ, так как этот метод практически не приводит к летальным исходам, и частота осложнений ниже, чем при радикальных операциях в 4 раза (OR=0,19, 95%CI 0,08-1,44, 0,00001): 9,7% против 39,9%.

Частота поражения регионарных лимфатических узлов у пациентов с аденокарциномой в стадии T2 составляет 12% – 28%, а T3: 36% – 66% [111, 148, 153]. Частота местных рецидивов после ТЭМ при опухолях T2 достигает 50%, а при T3 100% [42, 87, 120, 133, 154, 183, 195, 213]. Это, по мнению преобладающего количества авторов, делает ТЭМ неприемлемым методом при опухолях с инвазией глубже T1. Так, Абелевич А.И. [1] при локализации рака в нижеампулярном отделе прямой кишки с глубиной инвазии T1-2 отмечает что наиболее радикальным лечением является выполнение резекционных методов хирургического лечения, а методом выбора считает брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки. Однако, в своем исследовании Borschitz T. и соавт. [48] отметили возможность использования ТЭМ при раке T2, но только у пожилых больных или пациентов с наличием конкурирующих заболеваний, у которых выполнение радикальной операции не представляется возможным.

Tsai B. и соавт. [206] сообщили о результатах лечения с помощью ТЭМ 269 пациентов. У 111 больных был установлен предоперационный диагноз рака прямой кишки: у 58 с инвазией T1, у 26 с T2 и в 11 наблюдениях T3. Рецидивы были выявлены у 4 из 45 (9,8%) пациентов с T1, у 4 из 17 (23,5%) pT2 и в 4 случаях из 4 (100%) у пациентов с pT3.

Таким образом, в настоящее время накоплен сравнительно небольшой положительный опыт органосохраняющего лечения у тщательно отобранных категорий больных. Данное обстоятельство делает крайне интересным разработку и внедрение критериев, которые потенциально могли бы позволить расширить показания к сохранению органа у больных раком прямой кишки.

1.5.2. Перспективы комбинированного лечения аденокарцином прямой кишки.

Создание современных установок для проведения лучевой терапии, широкие шаги в разработке различных схем химиолучевой терапии [94, 95, 190] в настоящее время позволяют найти альтернативу резекционным методам при выявлении в удаленном препарате после ТЭМ глубокой инвазии опухоли.

Одним из возможных вариантов лечения является комбинация местного удаления и адьювантной химиолучевой терапии у пациентов с опухолями T2 и T3, в особенности если пациенты имеют конкурирующие заболевания, которые могут являться противопоказанием к полостным операциям [144]. Так, Duek S.D. и соавт. [71] представили работу, в которой трансанальная эндомикрохирургия выполнена у 21 пациента с диагнозом рака в стадией T2. При этом в 24% наблюдений выявлен позитивный край резекции, данная категория больных была повторно оперирована в объеме радикальных операций. Вместе с тем, большей части больных после ТЭМ – 57%, была проведена адьювантная лучевая терапия в радикальной дозе (50 Гр). Период наблюдения составил 3 года, все больные живы без признаков возврата заболевания. У четырех больных (19%), отказавшихся от адьювантного лечения, в сроки наблюдения 10-18 месяцев выявлен возврат заболевания.

Allaix M.E. и соавт. [22] за более чем 10-летний период выполнили ТЭМ 300 пациентам по поводу рака прямой кишки. Трех из 38 (7,8%) пациентов с диагностированной глубокой инвазией подслизистой основы была проведена послеоперационная лучевая терапия. За 5-летний период наблюдения за больными не было выявлено ни одного локорегионарного рецидива, а общая и безрецидивная выживаемость составили 100%.

Другим вариантом комбинированного лечения локализованного рака прямой кишки (T1-T3N0) является назначение неоадьювантной лучевой (ЛТ) и/или химиолучевой терапии (ХЛТ) с последующей оценкой степени регрессии опухоли и выполнением её местного удаления (ТЭМ) [55, 87, 91, 133, 164, 165, 211, 216].

В рандомизированном исследовании Lezoche G. и соавт. [133] представили результаты хирургического лечения 70 больных раком прямой кишки T2N0, рандомизированных в две группы после проведения предоперационной ХЛТ. Больным первой группы производили ТЭМ, больным другой группы выполнялась лапароскопическая передняя резекция (ЛПР). Онкологические результаты после ТЭМ и ЛПР были сопоставимы по частоте местных (5,7% и 2,8%, соответственно) и отдаленных (9% и 6%, соответственно) рецидивов. Вместе с тем, безопасность, малая травматичность, короткое послеоперационное пребывание в стационаре и более легкая реабилитация больных после ТЭМ отражает преимущество органосохраняющих технологий.

В проспективном исследовании Guerrieri M. и соавт. [91] выполнили локальное иссечение в объеме ТЭМ у 425 больных раком прямой кишки. Среди них у 54 больных были опухоли T2 и у 46 больных — с инвазией T3. Этим пациентам была проведена неоадьювантная ЛТ СОД 50 Гр. Часть больных с T2 и T3 – 9 пациентов (9%) отказалась от ЛТ. В группе с неоадьювантной ЛТ частота местных рецидивов составила 3,7% при урT2 и 4,3% – при урT3. У больных без ЛТ, частота рецидивов после ТЭМ (с опухолями сT2-T3) была в 10 раз выше – 33%.

В исследовании ACOSOG-Z6041 [87], представлен предварительный анализ комбинированного лечения больных раком прямой кишки сT2N0. Семидесяти семи пациентам проведена неоадьювантная ХЛТ (54 Гр) с последующим местным иссечением опухоли через 6 недель. У большей части больных – 64% отмечено уменьшение стадии опухоли (downstaging) до урT0-1. Полный ответ (урT0) по данным заключительного

патоморфологического исследования после ТЭМ выявлен у 44% пациентов. Вместе с тем, практически у каждого второго больного (44%), развились осложнения, связанные с проведенной ХЛТ. Предварительные результаты исследования иллюстрируют эффективность ХЛТ у отобранных пациентов, но хорошие онкологические результаты лечения могут быть нивелированы высокой частотой неблагоприятных токсических эффектов ХЛТ.

В поисках ответа на вопрос о возможности внедрения комбинированного органосохраняющего подхода в лечении рака прямой кишки были предприняты в нескольких рандомизированных исследованиях [46, 88, 206, 215].

Рандомизированное исследование GRECCAR-2 [215] включило 195 пациентов с опухолями ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки Т2-Т3, критерием исключения больных из исследования было наличие признаков инвазии опухоли в анальный сфинктер. Все больные получили ХЛТ в неoadьювантном режиме (50 Гр), с приемом капецитабина. Ответ опухоли на проводимое лечение оценивался через 6 недель после ХЛТ. Большая часть пациентов с клиническим ответом опухоли (145/195) на предоперационное лечение была рандомизирована на две группы, первой группе - 74/185, выполнялось местное ТЭМ-удаление опухоли, пациентам другой группы - 71/145 выполнялись радикальные резекции с ТМЭ. У больных, перенесших ТЭМ при патоморфологическом исследовании препарата только в 35% наблюдений были установлены показания к выполнению ТМЭ ввиду недостаточного ответа опухоли на ХЛТ (урТ2-Т3). У остальных пациентов, перенесших ТЭМ отмечена регрессия опухоли до урТ0-Т1 (61%). Кроме того, частота пораженных параректальных лимфоузлов при урТ0-Т1 и урТ2-Т3 составила 0% и 15%, соответственно, что позволяет больным с урТ0-Т1 выполнять органосохраняющее лечение.

Результаты исследования проведенного в Нидерландах - CARTS study [46], являются не столь оптимистичными. В исследование было включено 55 больных раком прямой кишки сТ1-Т3, и еще на этапе

неoadьювантной ХЛТ двое больных (3%) умерли от развившихся токсических реакций. В дальнейшем в протокол был включен 51 больной, из них у 47/51 с признаками регрессии опухоли до урТ0-Т1 выполнены ТЭМ. По данным патоморфологического исследования препарата после ТЭМ, только у 30/47 больных отмечено совпадение диагнозов: урТ0(21/30) - Т1(9/30), эти больные – группа динамического контроля. У остальных 17/47 больных после ТЭМ выявлены опухоли в стадии урТ2-Т3, при этом 8/17 оперированы в объеме радикальных резекций, остальные 9/17 отказались от радикального хирургического лечения. Медиана наблюдения за больными после ТЭМ составила 17 мес (12-22 мес). В группе с урТ0-Т1 данных за возврат заболевания не получено, но у 3/9 пациентов с урТ2 (30%), которые отказались от радикальных операций после ТЭМ в течение первого года наблюдения возник возврат заболевания – у двух в виде местного рецидива, выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, и у третьего больного выявлены внекишечные проявления болезни в виде генерализации процесса.

Perez R., Habr-Gama A. [164] выполнили исследование, в котором после проведенной ХЛТ (СОД – 50,4-54 Гр) 27 пациентам выполнили ТЭМ. По данным заключительного патоморфологического исследования у 3 больных отмечен полный регресс опухоли урТ0, у 6 урТ1 и в 18 наблюдениях урТ2. Во всех случаях выполнена R0 резекция. Местные рецидивы выявлены у каждого шестого больного (15%), при медиане наблюдения в 15 месяцев. Исследователи пришли к выводу, что ни размер опухоли, ни степень регрессии опухоли, ни латеральный край резекции не являются факторами, влияющим на развитие местных рецидивов. Единственным статистически значимым фактором оказалась лимфоваскулярная инвазия. В заключении авторы полагают, что органосохраняющее лечение больных как компонент комбинированного лечения является сложным, зависит от многих факторов как самой остаточной опухоли, так и методов ее местного удаления. Проведение

такого вида лечения необходимо выполнять крайне осторожно ввиду риска развития рецидива опухоли. До настоящего времени стандартом лечения является радикальная операция с ТМЭ.

Rullier E. [175] отмечает несколько важных преимуществ комбинации ХЛТ с местным иссечением. Во-первых, местное иссечение (ТЭМ) с последующим тотальным патоморфологическим исследованием препарата является единственным методом точного, 100% стадирования остаточной опухоли после неoadвантного лечения. Во-вторых, выявив больных после ТЭМ с хорошей регрессией опухоли в виде полного или частичного ответа опухоли соответствующего урТ1 – существует реальная возможность к сохранению прямой кишки [47, 59, 150]. По данным Вуйко К. и соавт. [55] остаточная опухоль была идентифицирована у 5 из 13 больных, имевших клинически полный ответ опухоли (Т2-Т3) после пролонгированной химиолучевой терапии. В литературе встречаются сообщения о 2% местных рецидивов у больных, перенесших ТЭМ после неoadвантной ХЛТ с клинической регрессией опухоли со стадии сТ2-Т3 до урТ1 [48]. С нашей точки зрения местное иссечение с последующим патоморфологическим исследованием может являться серьезным аргументом для принятия решения в пользу органосохраняющего подхода у больных раком прямой кишки с клинической регрессией опухоли после ХЛТ.

Таким образом, в настоящее время существует несколько вариантов выполнения органосохраняющего лечения раннего рака прямой кишки. Но, при этом, сохраняются на сегодняшний день нерешенные проблемы диагностики и лечения. Проведение органосохраняющего лечения с локальным иссечением опухоли требует тщательного отбора больных и точного дооперационного стадирования опухоли с использованием современных методов, таких как ЭРУЗИ и МРТ малого таза. Вместе с тем, место этих методов визуализации в стадировании раннего рака и выявлении скрытой малигнизации в аденомах до конца не изучено. Это особенно

актуально в отношении идентификации малигнизации аденом, что является наиболее сложной задачей для диагностов и не всегда возможно даже при морфологическом исследовании биоптатов опухоли до операции.

Кроме того, эффективное использование методики ТЭМ, должно проводиться с обязательным морфологическим контролем для оценки радикальности удаления опухоли и исследования факторов риска поражения регионарных лимфатических узлов и локорегионарного рецидивирования опухоли. Определение таких факторов является наиболее актуальной проблемой, поскольку позволит выбрать категорию больных с высоким риском рецидива и метастазирования опухоли. Вместе с тем, вопрос об органосохраняющем лечении больных ранним раком прямой кишки с глубокой инвазией подслизистого слоя (T1sm2-3) остается открытым и до настоящего времени, выбор операции происходит в пользу выполнения резекционных методов лечения.

Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Характеристика больных. Дизайн исследования.

В диссертационную работу включены результаты обследования, хирургического лечения и наблюдения 411 больных, у которых по данным гистологического исследования биоптата имелись аденомы и ранние аденокарциномы прямой кишки. Больные находились в ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им А.Н. Рыжих» Минздрава России в период с 1 сентября 2011 по 1 января 2017 гг.

За данный период в ГНЦ Колопроктологии всего было радикально оперировано 2066 больных по поводу аденом прямой кишки, рака прямой кишки различных стадий (cTis-4N0-2M0). В силу узкой специализации отдела онкопроктологии, в котором сосредоточены больные с опухолями прямой кишки, группа больных, включенных в настоящее исследование составила 19,8% (411/2066).

Дизайн исследования: проспективное одноцентровое нерандомизированное двухгрупповое контролируемое исследование.

Анализ результатов проводился у всех больных, включенных в исследование, по принципу «intent-to-treat». Больные были разделены на две группы с локальным иссечением опухоли (трансанальная эндомикрохирургия – ТЭМ) и стандартными трансабдоминальными резекциями прямой кишки. В тех случаях, когда при окончательном патоморфологическом исследовании операционного препарата после ТЭМ выявлялась глубокая инвазия опухоли (pT1sm3, pT2, pT3), больному предлагали стандартное хирургическое лечение или проведение лучевой терапии (ЛТ) по радикальной программе. При этом анализ эффективности предоперационной диагностики, непосредственных и отдаленных онкологических результатов включался в финальный отчет.

Критерии включения в исследование для локального иссечения:

- гистологически подтвержденная аденома;
- гистологически подтвержденная рецидивная аденома прямой кишки;
- гистологически подтвержденная аденокарцинома прямой кишки;
- инвазия аденокарциномы в подслизистую основу стенки кишки по данным ЭРУЗИ (uT1) и/или по данным МРТ (mrT1);
- аденокарциномы u/mrT1 с высокой и умеренной степенью дифференцировки по данным предоперационной биопсии;
- аденокарциномы менее 3,0 см в диаметре;

Критерии включения в исследование для стандартной трансабдоминальной резекции:

- гистологически подтвержденные первичные и рецидивные аденомы, протяженностью более 10,0 см, которые технически невозможно удалить при помощи локального иссечения;
- аденокарциномы u/mrT1 с низкой степенью дифференцировки и/или слизистым характером по данным предоперационной биопсии;
- аденокарциномы u/mrT1-2 более 3,0 см в диаметре, или занимающие более 1/2 окружности стенки кишки;
- наличие измененных параректальных лимфатических узлов по данным ЭРУЗИ (uN1-2) и/или МРТ малого таза (mrN1-2) при аденокарциномах u/mrT1

Критерии исключения из исследования:

- местнораспространенные аденокарциномы прямой кишки;
- рецидивные аденокарциномы прямой кишки.

В соответствии с разработанным протоколом органосохраняющего лечения у 347/411 (84,4%) больных аденомами и аденокарциномами прямой кишки была выполнена трансанальная эндомикрохирургия (ТЭМ). Остальным больным 64/411 (15,6%) произведены полостные хирургические вмешательства (Табл. 4) с частичной (РМЕ) или тотальной мезоректумэктомией (ТМЕ).

Таблица 4

Распределение больных с аденомами и ранним раком прямой кишки в зависимости от методов хирургического лечения

Метод хирургического лечения	n=411
Локальное иссечение опухоли Трансанальная эндомикрохирургия (ТЭМ)	347 (84,4%)
Полостные вмешательства (ПВ)	64 (15,6%)
Передняя резекция прямой кишки (ПР)	25 (39,1%)*
Низкая передняя резекция прямой кишки (НПР)	26 (40,6%)*
Брюшно-анальная резекция прямой кишки (БАР)	13 (20,3%)*

* - по отношению к полостным вмешательствам

Полостные оперативные вмешательства были выполнены тем больным, у которых в связи с локализацией, размером, протяженностью новообразования не представлялось возможным выполнение локального иссечения опухоли, т.е. имелись критерии исключения из протокола органосохраняющего лечения (опухоли, расположенные в перитонизированной части прямой кишки, протяженные аденомы прямой кишки (более 10,0 см), аденокарциномы прямой кишки размерами более

3,0 см, наличие по данным МРТ и/или ЭРУЗИ глубокой инвазии опухоли или признаков метастатически измененных регионарных лимфоузлов, u/mrN1).

Большая часть больных (51/64) в качестве полостных хирургических вмешательств перенесли передние (ПР) и низкие передние резекции прямой кишки (НПР). У 13/64 (20,3%) пациентов с опухолями в нижеампулярном отделе прямой кишки были выполнены брюшно-анальные резекции прямой кишки. Тем самым, все вмешательства были сфинктеросохраняющими, что обусловлено неинвазивным характером доброкачественных опухолей или минимальной инвазией злокачественных новообразований.

Таким образом, в дальнейшем, в работе будет представлен анализ результатов органосохраняющего хирургического лечения (ТЭМ) и сфинктеросохраняющего хирургического лечения (полостные операции) больных аденомами и ранним раком прямой кишки. Вместе с тем, будет проведен анализ частоты метастазирования раннего рака прямой кишки с выявлением независимых факторов риска на основании патоморфологического анализа операционных препаратов после РМЕ и ТМЕ.

2.1.1. Демографическая характеристика больных.

Среди больных аденомами и аденокарциномами прямой кишки, включенных в исследование, женщин было несколько больше 257/411 (62,5%), чем мужчин. Средний возраст \pm SD (среднеквадратическое отклонение) составил $63,2 \pm 10,1$. Самому молодому пациенту было 30 лет, самой пожилой пациентке 90 лет (Рис. 1).

Как видно из представленных данных, большая часть больных 285/411 (69,5%) была социально активна и имела трудоспособный возраст до 65 лет.

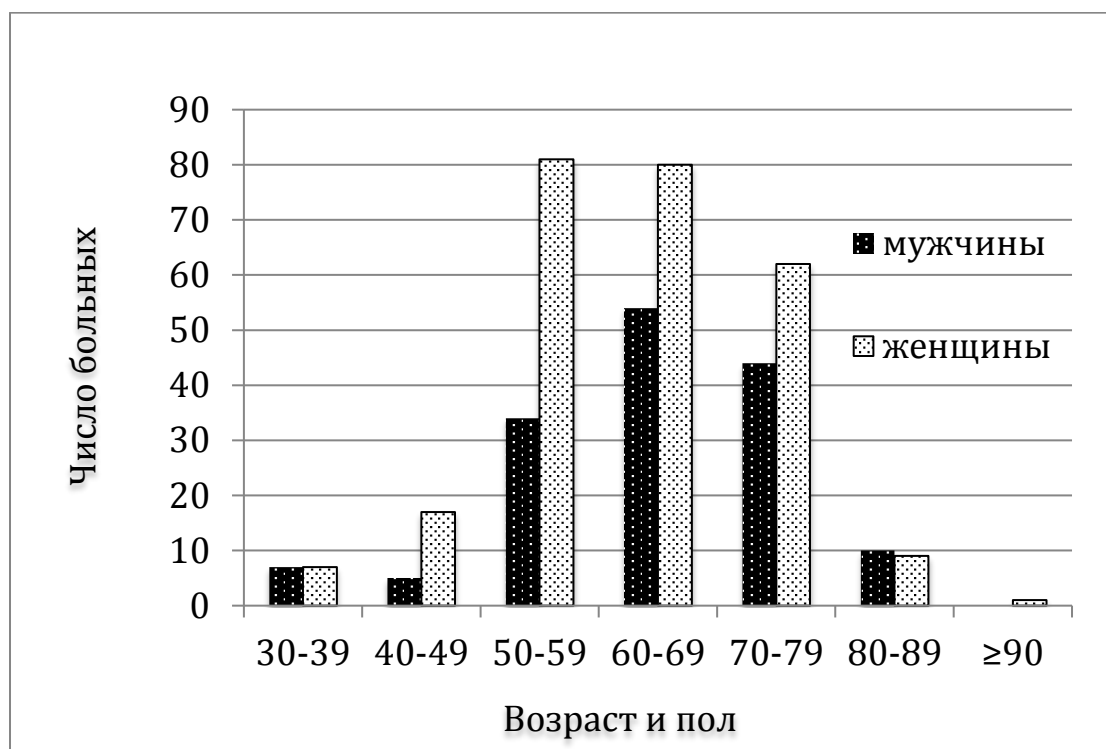


Рисунок 1. Демографическая характеристика больных аденомами и аденокарциномами прямой кишки.

2.1.2. Особенности клинических проявлений новообразований.

Клиническая картина у больных аденомами и аденокарциномами прямой кишки была разнообразной. Преобладающее количество пациентов предъявляло от одной до четырех жалоб, связанных с наличием новообразования в прямой кишке (Рис. 2).

Следует отметить, что бессимптомное течение болезни имелось у 70/411 (17%) больных, при этом опухоли были выявлены при проведении скрининговой колоноскопии по время диспансеризации или санаторно-курортного лечения. У большей части больных в клинической картине как правило преобладало наличие от одной до двух жалоб, что послужило причиной для обращения к колопроктологу. У 12/411 (3%) больных несмотря на наличие кишечной симптоматики и присутствие в клинической

картине более 3 жалоб, визит к колопроктологу предваряло длительное, около 10-12 месяцев, консервативное лечение «геморроя».

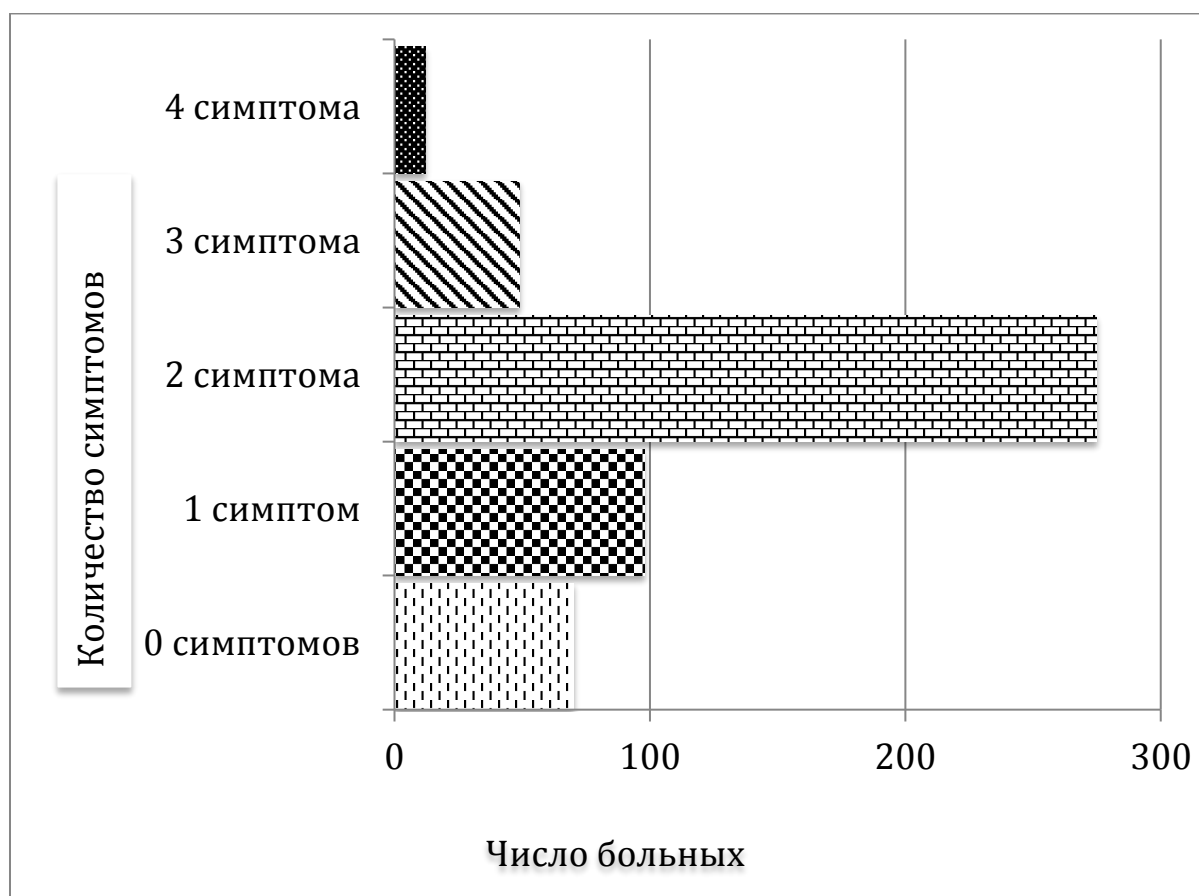


Рисунок 2. Распределение больных в зависимости от количества симптомов заболевания.

Наиболее часто у больных имелись жалобы на примесь крови в кале или выделение алой крови из заднего прохода: 291/411 (71%). Вместе с тем, общее состояние больных не страдало, и ни в одном наблюдении, данное проявление заболевания не привело к развитию выраженной анемии, требующей госпитализации и переливания препаратов крови. Следующим по частоте симптомом (Рис. 3) у представленной группы больных была примесь слизи в кале, этот симптом отмечали 214/411 (52%) больных и он патогномоничен для всех пациентов с аденомами прямой кишки вследствие продукции опухолью большого количества слизи. Реже пациенты предъявляли жалобы на боли в прямой кишке (19%), астенический синдром (8,7%), неустойчивый стул (15,5%).

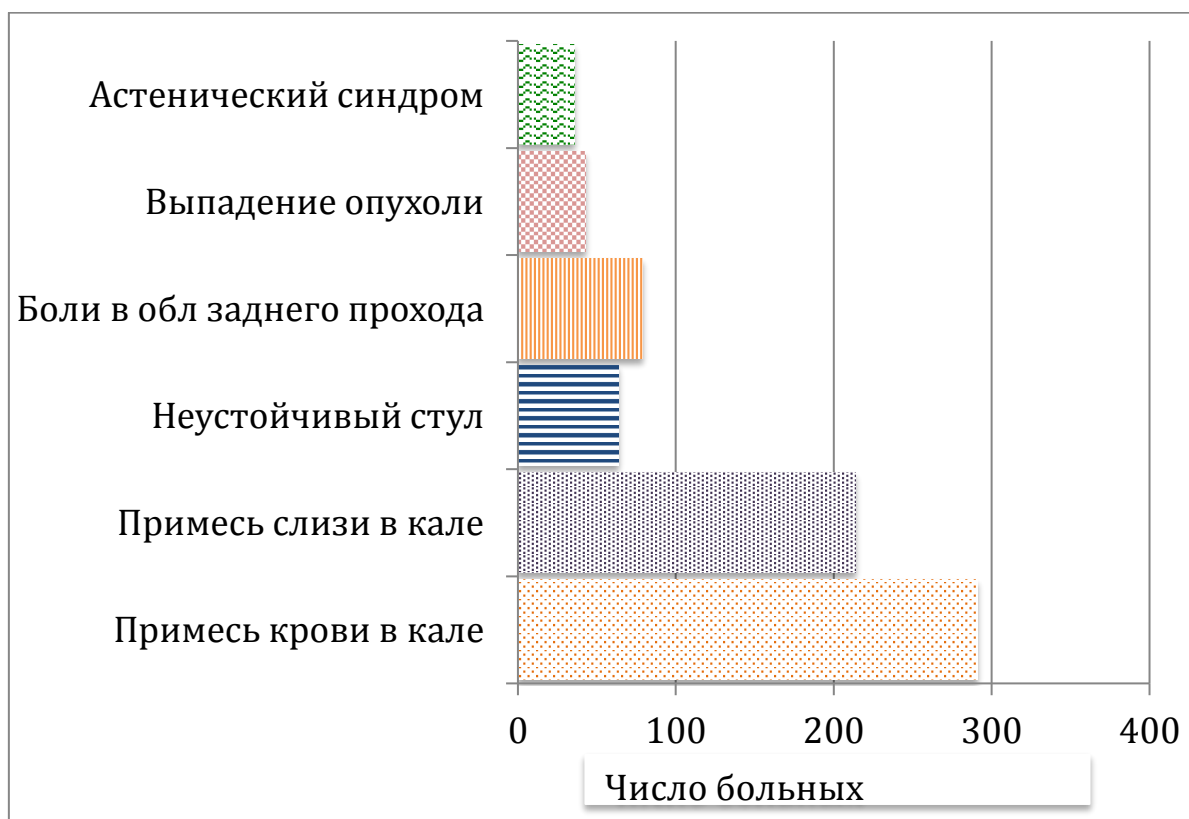


Рисунок 3. Распределение больных в зависимости от характера жалоб.

У 43/411 (10,4%) имелись жалобы на выпадение опухоли через задний проход, что характерно для больных с новообразованиями, расположенными в нижеампулярном отделе прямой кишки и, как правило, имеющими выраженный экзофитный компонент. Особенностью у таких пациентов являлось то, что при трансанальной эндомикрохирургии оперативное вмешательство начинали с трансанального подхода, мобилизуя при этом нижний полюс новообразования трансанально, и только затем начиная видеоэндоскопический этап.

Сопутствующие заболевания имелись у большинства 304/411 (74%) больных (Табл. 5). У всех пациентов сопутствующие заболевания находились в стадии компенсации и не являлись поводом для отказа от хирургического лечения. Тем не менее, у 12/411 (2,9%) больных, среди которых 6/12 человек имели аденомы с признаками малигнизации — uT2/mrT2 и 6/10 больных с аденокарциномами u/mrT2-T3 с размерами, не

превышающими 3,0см, локальное иссечение опухоли стало основным методом лечения, вследствие наличия противопоказаний к резекционным методам хирургического лечения.

Таблица 5

Распределение больных аденомами и аденокарциномами в зависимости от характера сопутствующих заболеваний

Характер заболевания	n=411
Заболевания сердечно-сосудистой системы	286 (69,7%)
Заболевания органов дыхания	107 (26,2%)
Заболевания органов пищеварения	119 (29,1%)
Полипы, синхронные/метахронные опухоли толстой кишки	24 (5,8%)
Заболевания органов мочеполовой системы	49 (12,1%)
Заболевания органов эндокринной системы	69 (17%)

Чаще всего встречались болезни сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, нарушения сердечного ритма различного генеза). Реже встречались заболевания других систем. Тем не менее, практически каждый пятый пациент страдал сахарным диабетом 2 типа.

Среди заболеваний пищеварительной системы преимущественно встречалась язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки, поверхностный гастрит, наличие единичных эрозий в желудке – 119/411 (29,1%). У 17/411 (4,1%) выявлялись единичные полипы в проксимальных отделах толстой кишки, при этом основному этапу хирургического лечения предшествовала эндоскопическая электроэксцизия полипов методом

мукозэктомии. Кроме того, имелся ряд больных с синхронными опухолями прямой и ободочной кишки 7/411 (1,7%). Одна пациентка (0,24%) имела синхронный первично-множественный рак прямой кишки на высоте 9 см от наружного края анального канала до 2,0 см в диаметре u/mrT1NxM0 и рак проксимальной трети сигмовидной кишки cT3NxM0, что стало показанием для радикальной операции – расширенной низкой передней резекции прямой кишки (НПР), левосторонней гемиколэктомии (ЛГКЭ).

Необходимо отметить, что и у 6/411 (1,5%) больных аденомами прямой кишки (uT0/mrT0) также имелись синхронные опухоли в вышележащих отделах толстой кишки. Тем не менее, это не стало препятствием для выполнения локального удаления. У двух больных имелся рак левого изгиба ободочной кишки T3NxM0. В качестве первого этапа им были выполнены радикальные операции в объеме ЛГКЭ с формированием трансверзо-ректального анастомоза. Через 4 недели этим больным выполнена ТЭМ. Также у двух пациентов имелись синхронные ворсинчатые аденомы восходящей кишки до 2,5 см и 3,5 см в диаметре соответственно. В первом случае, аденома была удалена эндоскопически при помощи петлевой электроэксцизии, у второй больной от эндоскопической электроэксцизии решено было отказаться вследствие наличия признаков скрытой малигнизации опухоли (mrT1). Пациентке выполнена сочетанная операция – одномоментная лапароскопически ассистированная правосторонняя гемиколэктомия (ЛПГКЭ) и ТЭМ. У одного больного имелся синхронный рак анального канала T2NxM0, диагностированный при помощи цитологического исследования мазков-отпечатков с поверхности опухоли и аденома прямой кишки до 3,5 см в диаметре на высоте 8 см от наружного края анального канала. Первым этапом выполнена ТЭМ аденомы прямой кишки и столбиковая биопсия опухоли анального канала. Структура опухоли анального канала была подтверждена гистологически – плоскоклеточный рак, гистологическое исследование операционного препарата после ТЭМ выявило скрытую

малигнизацию – pT1SM3. Больной был направлен для проведения лучевой терапии на базе отделения РОНЦ РАМН, где в два этапа проведен курс химиолучевой терапии СОД 62 Гр + кселода. При контрольном осмотре (24 мес) – полная регрессия опухоли анального канала и локальный контроль опухоли в области ТЭМ.

Крайне интересным наблюдением была одна пациентка (0,24%) с ворсинчатой аденомой нижеампулярного отдела прямой кишки и семейным аденоматозом толстой кишки (САТК), при этом выполнение трансанальной эндомикрохирургии позволило больной выполнить сфинктеросохраняющее хирургическое лечение САТК с восстановлением естественного пассажа по кишечнику. Данный случай приводим в качестве иллюстрации.

Больная Б. 33 лет, а.к. 9118-15 находилась на стационарном лечении в ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России с 14.09.2015 по 12.10.2015, и/б 5494-15.

При госпитализации предъявляла жалобы на примесь слизи и крови в стуле.

История заболевания. Была обследована по месту жительства, в республике Дагестан, как родственница больного с САТК. При скрининговой колоноскопии выявлены множественные полипы толстой кишки, направлена в поликлинику ГНЦК.

При поступлении состояние удовлетворительное, по органам и системам без особенностей.

Status localis: при осмотре перианальной области следов расчесов и мацерации не выявлено. При пальцевом исследовании прямой кишки тонус и волевые усилия сфинктера удовлетворительные. В нижеампулярном отделе, начиная от уровня зубчатой линии по задне-левой полуокружности определяется ворсинчатого вида опухоль с экзофитным компонентом до 4,0 см в диаметре, опухоль занимает $\frac{1}{2}$ окружности кишечной стенки и в проксимальном направлении распространяется на высоту 5 см от наружного

края анального канала. В проксимальных отделах прямой кишки на высоте пальца пальпируются полипы до 0,5 см в диаметре в количестве 8-10.

Ректороманоскопия: Сразу на уровне зубчатой линии по задне-левой стенке определяется ворсинчатая опухоль до 3,5-4, 0см в диаметре, верхний полюс на высоте 5см от края анального канала. Биопсия опухоли. проксимальнее в прямой кишке на боковых стенках несколько полипов в количестве до 10, размерами 0,5x0,5 см (Рис. 4).

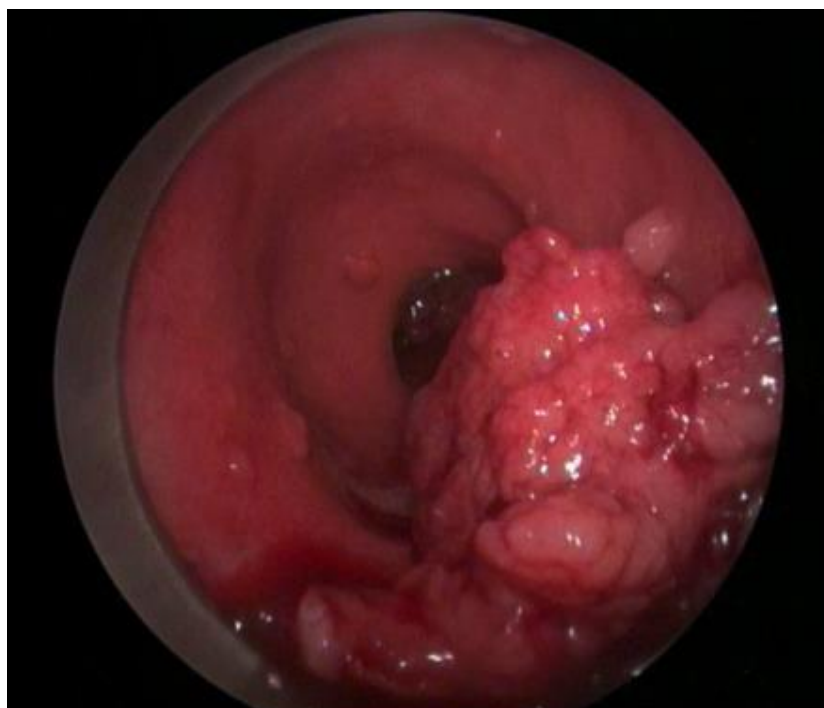


Рисунок 4. Видеоректороманоскопия. Больная Б., 33 лет, и/б 5494-15. Диагноз. Семейный аденоматоз толстой кишки. Ворсинчатая аденома прямой кишки до 4,0.

При ЭГДС от 15.09.2015 – патологических изменений в верхних отделах ЖКТ не выявлено.

КТ грудной клетки и брюшной полости от 16.09,2015 – очаговых и инфильтративных образований не выявлено.

Колоноскопия от 1.09.2015 – во всех отделах толстой кишки определяются полипы 0,3- 0,5 см в диаметре, красного цвета, на широких основаниях, до 2-3 на гаустру. В проксимальной трети сигмовидной кишки полип на ножке 3,0 см. В дистальной части сигмовидной кишки

аналогичный полип 3,0 см в диаметре и стелющийся полип 2,0 см в диаметре. В нижеампулярном отделе прямой кишки, начиная от внутреннего края анального канала определяется стелющаяся ворсинчатая аденома с наличием экзофитного компонента до 4,0 см.

Генетическое исследование – выявлена мутация в гене APC (мутация с.1958G>C).

При гистологическом исследовании биоптата опухоли №26285/15 – тубулярная аденома.

ЭРУЗИ от 11.09.2015 – структура стенки кишки в основании опухоли нарушена за счет возможной малигнизации в области подслизистого слоя (uT1), который истончен и прослеживается не на всем протяжении. Ангиоархитектоника не нарушена. Коэффициент жесткости при компрессионной соноэластографии – 26-30 (Рис. 5).

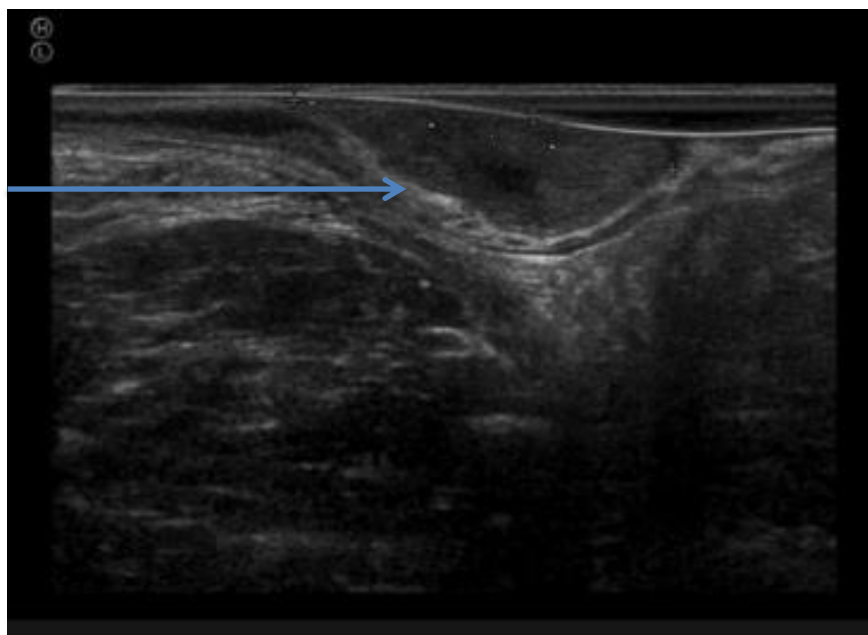


Рисунок 5. Ультрасонограмма больной Б., 33 лет, и/б 5494-15. Диагноз: САТК. Ворсинчатая опухоль прямой кишки с признаками малигнизации и инфильтрацией подслизистой основы uT1.

Стрелкой указано нарушение пятислоной структуры стенки кишки в зоне подслизистого слоя кишечной стенки.

МРТ малого таза от 2.09.2015 – опухоль определяется в виде локального утолщения стенок н/а отдела прямой кишки с экзофитным

компонентом ворсинчатого вида. Возможна малигнизация в основании опухоли с инфильтрацией в подслизистый слой (Рис. 6), но последний прослеживается на всем протяжении, не истончен (mrT1).

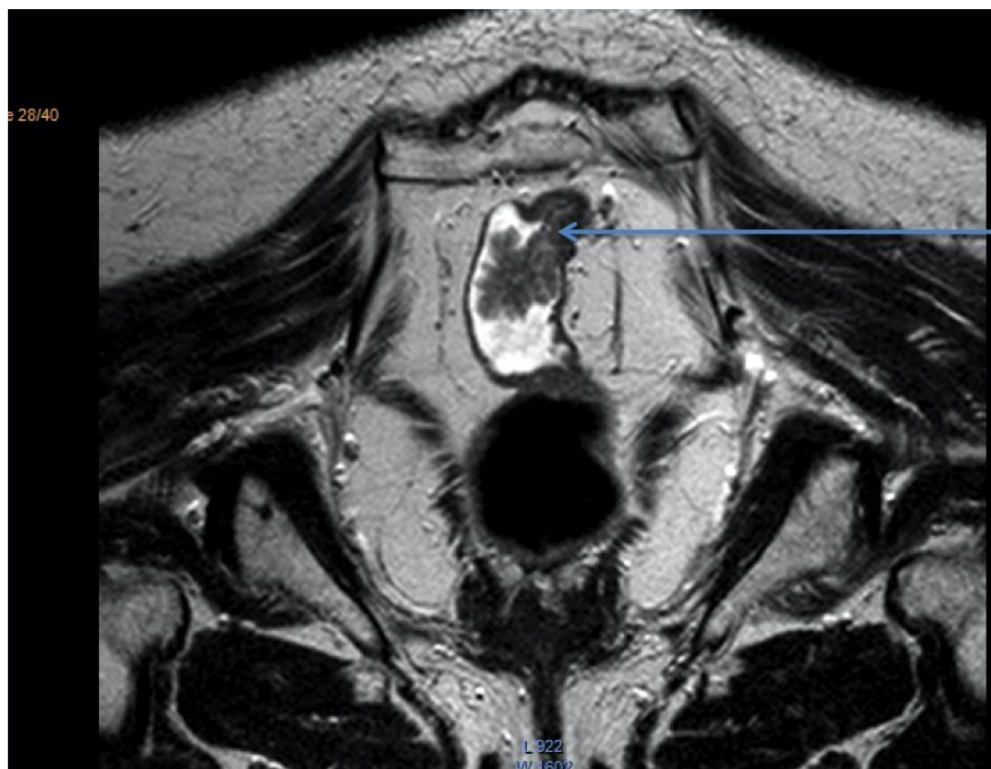


Рисунок 6. МР-томограмма пациентки Б., 33 лет, и/б 5494-15. Диагноз: САТК. Ворсинчатая опухоль прямой кишки с признаками малигнизации и инфильтрацией подслизистой основы mrT1.

Стрелкой указано нарушение подслизистого слоя кишечной стенки в зоне возможной инвазии опухоли.

Установлен диагноз: Семейный аденоматоз толстой кишки. Классическая форма (мутация с.1958G>C). Ворсинчатая аденома прямой кишки на уровне зубчатой линии до 4,0 см в диаметре.

В качестве первого этапа сфинктеросохраняющего хирургического лечения САТК, 2.10.2015г, больной было выполнена ТЭМ аденомы прямой кишки (Рис. 7). Течение послеоперационного периода без осложнений, больная выписана на 5-е сутки.

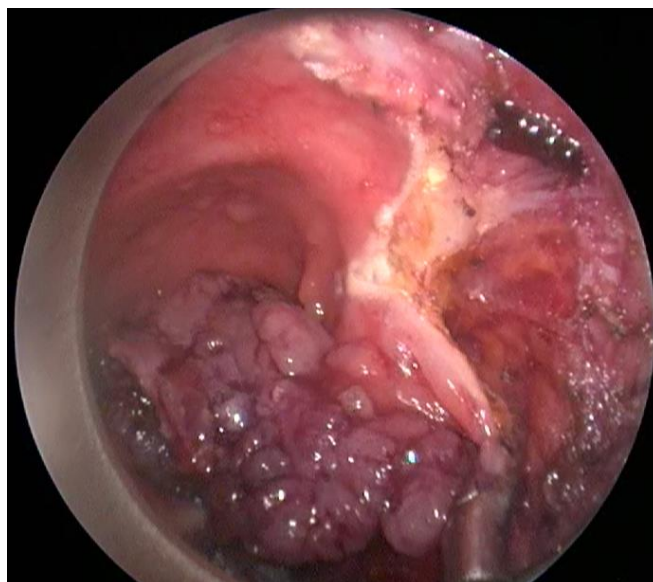


Рисунок 7. Пациентка Б., 33 лет, и/б 5494-15. Трансанальная эндомикрохирургия. Этап полностенного удаления аденомы прямой кишки.

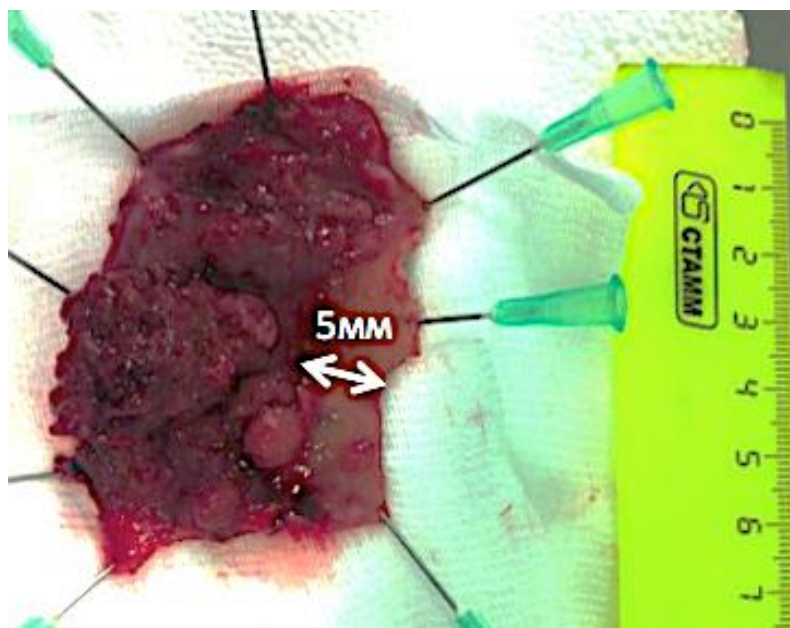


Рисунок 8. Макропрепарат Пациентки Б., 33 лет, и/б 5494-15. Опухоль удалена без фрагментации, периферический край резекции интактен.

При патоморфологическом исследовании удаленного препарата (№32317030/15) выявлена тубулярно-ворсинчатая аденома с умеренной дисплазией эпителия. Края резекции свободны от опухоли, периферический край 5 мм. (Рис. 8, 9). Малигнизация опухоли, выявленная в предоперационном периоде исключена.

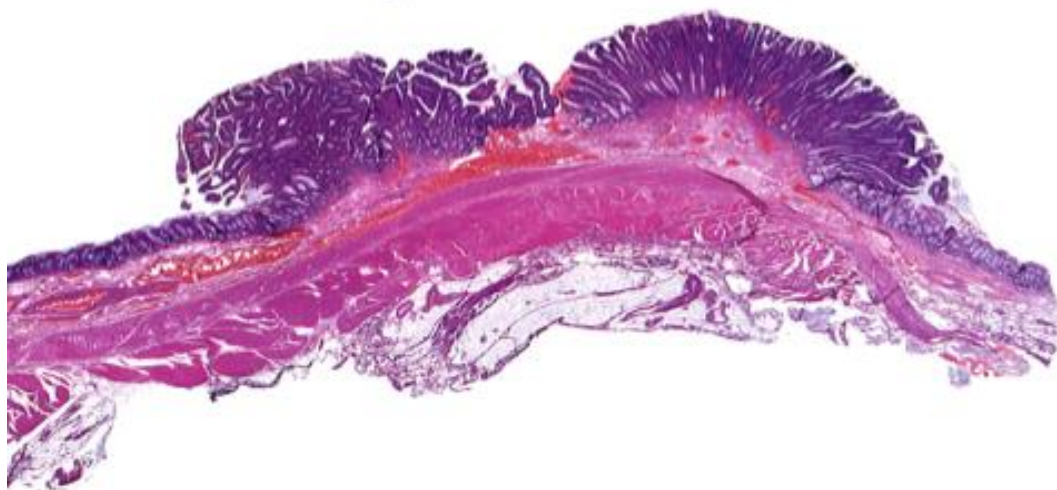


Рисунок 9. Микропрепарат пациентки Б., 33 лет, и/б 5494-15. Гистологическое исследование № 32317030/15. Окраска гематоксилином и эозином $\times 6$. Тубулярно-ворсинчатая аденома с умеренной дисплазией эпителия.

Через 1 месяц, больная была оперирована в объеме колпроктэктомии с формированием J-образного тонкокишечного резервуара и резервуаро-анального анастомоза, илеостомии по Торнболлу. Течение послеоперационного периода без осложнений. Спустя 2 мес. больной выполнено внутрибрюшное закрытие илеостомы.

В результате использования трансанальной эндомикрохирургии у больной удалось выполнить сфинктеросохраняющую, функционально выгодную операцию с формированием тонкокишечного резервуара и восстановлением непрерывности желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, в представленном исследовании у больных аденомами и аденокарциномами прямой кишки была разнообразная клиническая картина заболевания, тем не менее, отсутствует патогномоничная симптоматика для опухолей прямой кишки. Можно лишь отметить, что наиболее часто имеют место клинические проявления в виде примеси слизи и крови в кале, однако, практически каждый пятый больной (17%) имел бессимптомное течение заболевания.

Также, важным обстоятельством являлось то, что наличие синхронных опухолей ободочной кишки, в равной мере как тяжесть и

характер сопутствующих заболеваний не стали препятствием для использования органосохраняющего подхода в большинстве случаев. В дальнейшем, в работе будет представлен анализ групп больных с аденомами и аденокарциномами прямой кишки, в зависимости от метода хирургического лечения.

2.1.3. Клинико-морфологическая характеристика опухолей у больных с трансанальной эндомикрохирургией.

Размеры и локализация новообразований определялись на основании пальцевого исследования прямой кишки и по отметкам на тубусе жесткого проктоскопа, также в обязательном порядке учитывались и данные инструментальных методов исследования: колоноскопия, ЭРУЗИ, МРТ малого таза. Во всех наблюдениях диагноз подтверждался на основании патоморфологического исследования биоптата из опухоли.

Необходимо отметить, у всех больных, отобранных для ТЭМ (347/411), по данным проведенного предоперационного обследования (ЭРУЗИ, МРТ) отсутствовали признаки поражения регионарных лимфатических узлов, т.е. все пациенты с аденокарциномами и клиническими признаками малигнизированных аденом имели стадию cN0.

По данным предоперационного патоморфологического исследования биоптатов у больных, перенесших ТЭМ в 279/347 (80%) наблюдениях опухоль была представлена аденомой, а в 68/347 (20%) аденокарциномой (Табл. 6).

Характеристика опухолей у больных с ТЭМ по данным предоперационной биопсии

Параметр	ТЭМ n=347
Аденокарцинома	68/347 (20%)
Аденома	279 (80%)
Зубчатая	2/279 (0,7%)*
Тубулярная	22/279 (7,9%)*
Тубуло-ворсинчатая	38/279 (13,6%)*
Ворсинчатая	217/279 (77,8%)*

* % от аденом

У большинства больных аденомами (77,8%) по данным предоперационной биопсии новообразования имели строение ворсинчатых аденом, самой редкой опухолью были зубчатые аденомы, новообразования с такой структурой были выявлены лишь у 2/279 (0,7%) больных.

Средний диаметр аденом составил $3,7 \pm 1,5$ (0,5-10,0) см, средний диаметр аденокарцином $2,6 \pm 1,0$ (0,5-4,0) см.

Опухоли в большинстве случаев находились в среднеампулярном отделе прямой кишки (Табл. 7). Вместе с тем, у 36/347 (10,4%) больных новообразования были расположены в верхнеампулярном отделе прямой кишки. В 97/347 (28%) наблюдениях опухоли локализовались в нижнеампулярном отделе прямой кишки, из них, у каждого второго пациента – 43/97 (44%) имелись признаки выпадения новообразования через анальный канал, в этих случаях ТЭМ начинали с трансанального этапа (ТЭ).

Характеристика новообразований у больных, перенесших ТЭМ

Характеристика новообразований	ТЭМ n=347
Диаметр опухоли, M±SD (min-max), см - Аденомы (n=279) - Аденокарциномы (n=68)	3,7±1,5 (0,5-10,0) 2,6±1,0 (0,5-4,0)
Локализация опухоли	
Расстояние от зубчатой линии до нижнего полюса опухоли, M±SD (min-max), см - Аденомы (n=279) - Аденокарциномы (n=68)	4,1±2,7 (0-12,0) 5,1±2,7 (1,0-11,0)
Расстояние от наружного края анального канала до нижнего полюса опухоли, M±SD (min-max), см - Аденомы (n=279) - Аденокарциномы (n=68)	6,6±2,6 (2,0-14,0) 7,7±2,5 (3,0-14,0)

Большинство как аденом, так и аденокарцином располагались по передней полуокружности прямой кишки: 103/279 (37%) и 25/68 (36,8%), соответственно (Табл. 8).

Среди больных с аденомами, в 4/279 (1,4%) наблюдениях были диагностированы циркулярные опухоли, нижний полюс которых располагался в непосредственной близости от зубчатой линии, протяженность новообразований составляла в двух случаях 6 см, и у двух пациенток 7 и 8 см соответственно. В этих ситуациях ТЭМ начинали с ТЭ, при этом после удаления препарата, дефект стенки кишки восстанавливали также трансанально.

Локализация опухолей у больных, перенесших ТЭМ

Расположение на стенке прямой кишки	ТЭМ (n=347)
Аденомы n=279	
Передняя стенка	103/279 (37%)*
Задняя стенка	95/279 (34%)*
Боковая стенка	77 (27,6%)*
Циркулярная опухоль	4/279 (1,4%)*
Аденокарциномы (n=68)	
Передняя стенка	25/68 (36,8%)**
Задняя стенка	24/68 (35,3%)**
Боковая стенка	19/68 (27,9%)**

* % от аденом

** % от аденокарцином

В 34/279 (12,2%) случаях ТЭМ выполнялся больным с рецидивными аденомами. У большей части больных с рецидивными аденомами - 16/279 (5,7%) возврат опухоли возник после эндоскопической петлевой электроэксцизии, в 12/279 (4,3%) наблюдениях больные в анамнезе перенесли трансанальное иссечение опухоли (ТАИ,) и у 6/279 (2,2%) пациентов была выполнена трансанальная эндохирургия в безгазовом варианте. Все эти пациенты ранее были оперированы по поводу первичных аденом в различных учреждениях страны, за исключением шести больных, которым в ФГБУ «ГНЦК» были выполнены вмешательства в объеме трансанальной эндохирургии в безгазовом варианте (2004-2008 гг).

2.1.4. Клинико-морфологическая характеристика опухолей у больных с полостными вмешательствами.

В соответствии с предоперационным патоморфологическим исследованием биопсии из опухолей у больных, перенесших полостные оперативные вмешательства в 33/64 (51,6%) наблюдениях опухоль была представлена аденомой, а в 31/64 (48,4%) – аденокарциномой (Табл. 9).

Таблица 9

Характеристика опухолей у больных с полостными оперативными вмешательствами по данным предоперационной биопсии

Параметр	Полостные операции n=64
Аденокарцинома	31/64 (48,4%)
Аденома	33/64 (51,6%)
Тубулярная	11/33 (33,3%)*
Тубуло-ворсинчатая	5/33 (15,15%)*
Ворсинчатая	22/33 (66,6%)*

* % от аденом

У каждого второго пациента опухоль была представлена аденокарциномой 31/64 (48,4%). У большинства больных аденомами 22/33 (66,6%) новообразования имели строение ворсинчатых аденом, реже встречались тубулярные аденомы - у 5/33 (15,15%) больных.

В представленной группе больных (Табл. 10) средний диаметр аденом составил $6,0 \pm 1,9$ (2,5-10,0) см, средний диаметр аденокарцином был $3,65 \pm 1,1$ (1,5-6,5) см.

Характеристика новообразований у больных, перенесших полостные
вмешательства

Характеристика новообразований	Полостные операции n=64
Диаметр опухоли, M± SD (min-max), см - Аденомы (n=33) - Аденокарциномы (n=31)	6,0±1,5 (2,5-10,0) 3,65±1,0 (1,5-6,5)
Локализация опухоли	
Расстояние от зубчатой линии до нижнего полюса опухоли, M± SD (min-max), см - Аденомы (n=33) - Аденокарциномы (n=31)	6,6±3,9 (0,5-13,0) 7,3±4,1 (0,5-14,0)
Расстояние от наружного края анального канала до нижнего полюса опухоли, M± SD (min-max), см - Аденомы (n=33) - Аденокарциномы (n=31)	9,0±3,7 (2,0-15,0) 10,9±3,7 (3,0-16,0)

У каждого пятого пациента 13/64 (20,3%) опухоли располагались в нижеампулярном отделе прямой кишки, что диктовало необходимость выполнения брюшно-анальной резекции прямой кишки. Образования верхнеампулярного отдела и среднеампулярного отдела прямой кишки имелись практически у одинакового количества пациентов: 26/64 (40,6%) и 25/64 (39,1%), соответственно. Необходимо отметить, что опухоли у больных с полостными операциями в 4 раза чаще локализовались в верхнеампулярном отделе прямой кишки: 40,6% против 10,3%.

У больных с полостными вмешательствами аденомы чаще располагались на задней стенке (42,2%), в то время как, в 15,2% наблюдений новообразования имели циркулярный характер (Табл. 11).

Локализация опухолей у больных, перенесших полостные операции

Расположение на стенке прямой кишки	Полостные операции (n=64)
Аденомы n=33	
Передняя стенка	12/33 (36,4%)*
Задняя стенка	14/33 (42,2%)*
Боковая стенка	2/33 (6,2%)*
Циркулярная опухоль	5/33 (15,2%)*
Аденокарциномы (n=31)	
Передняя стенка	11/31 (35,4)**
Задняя стенка	16/31 (51,6)**
Боковая стенка	4/31 (13%)**

* % от аденом

** % от аденокарцином

Во всех наблюдениях циркулярные аденомы располагались в среднеампулярном отделе, протяженность образований была не менее 7-8 см, т.е. верхний полюс опухоли определялся в верхнеампулярном отделе прямой кишки, что и стало показанием для выполнения стандартной трансабдоминальной операции.

В 6/33 (18,2%) случаев аденомы были рецидивными. Больных с рецидивными аденокарциномами в представленной группе не было. Два рецидива (6,1%) аденомы развились после трансанального иссечения опухоли и в остальных 4/33 (12,1%) – после эндоскопической петлевой электроэксцизии.

Таким образом, группу полостных оперативных вмешательств составили больные, имевшие критерии исключения для локального удаления опухоли: 10/64 (15,6%) больных (пять пациентов с

аденокарциномами и 5 пациентов с аденомами) по данным ЭРУЗИ имели признаки инвазии в стенку кишки, соответствующую uT2-3; 9/64 (14%) пациентов (6 больных с аденомами и 3 пациента с аденокарциномами) по данным МРТ малого таза имели признаки инвазии опухоли не менее mrT2; у 2/64 (3,1%) больных с аденокарциномами с глубиной инвазии mrT1 уровень РЭА превышал 10 нг/мл; у 10/64 (15,6%) больных с аденокарциномами u/mrT1 были признаки изменения структуры параректальных лимфатических узлов, что расценивалось как u/mrN+. В остальных наблюдениях 33/64 (51,5%) локализация и протяженность опухолей технически не позволили применить локальное удаление в объеме трансанальной эндомикрохирургии.

2.2. Методы исследования.

Все больные (n=411) находились на стационарном лечении в отделе онкопроктологии ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отдела – д.м.н. Е.Г. Рыбаков). Программа предоперационного осмотра и обследования включала: сбор анамнеза, пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопию, фиброколоноскопию, биопсию опухоли, патоморфологическое исследование биоптатов опухоли, эзофагогастродуоденоскопию, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование ректальным датчиком (ЭРУЗИ), магнитно-резонансную томографию малого таза (МРТ). При выявлении аденокарциномы по данным предоперационной биопсии определяли уровень онкомаркеров сыворотки крови: раковоэмбриональный антиген (РЭА) и карбогидратный антиген (СА-19-9).

Физикальное исследование пациентов включало в себя клинический осмотр, пальпацию периферических лимфатических узлов; перкуссию, пальпацию и аускультацию грудной клетки и живота. Перед выполнением пальцевого исследования прямой кишки производился

визуальный осмотр перианальной области, у женщин выполняли вагинальное и при необходимости бимануальное исследование.

Пальцевое исследование прямой кишки проводили в положении пациента на спине, без седации. Определяли расположение опухоли по отношению к окружности кишки, размеры, форму роста, наличие и выраженность экзофитного и стелющегося компонента, консистенцию и подвижность новообразования относительно кишечной стенки.

Ректороманоскопию выполняли всем больным (n=411). Исследование проводили в коленно-локтевом положении, или в положении пациента на боку, без седации. Использовали ректороманоскопы KarlStorz (Германия) длиной 20 см, наружным диаметром тубуса 2 см (Рис. 10).

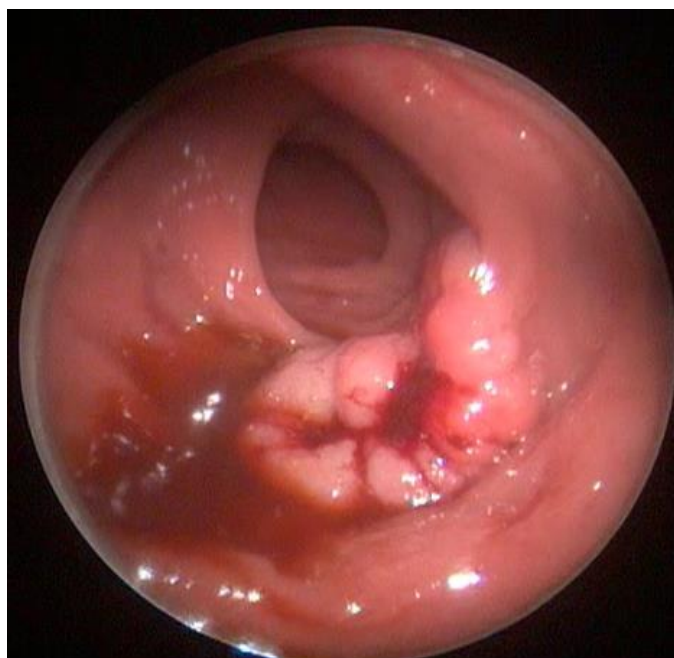


Рисунок 10. Видеоректороманоскопия. Больная Л., 56 лет, и/б № 6438-2015. Диагноз: ворсинчатая аденома прямой кишки на высоте 6 см от наружного края анального канала, расположенная по передне-правой полуокружности, занимающая 1/3 окружности кишечной стенки.

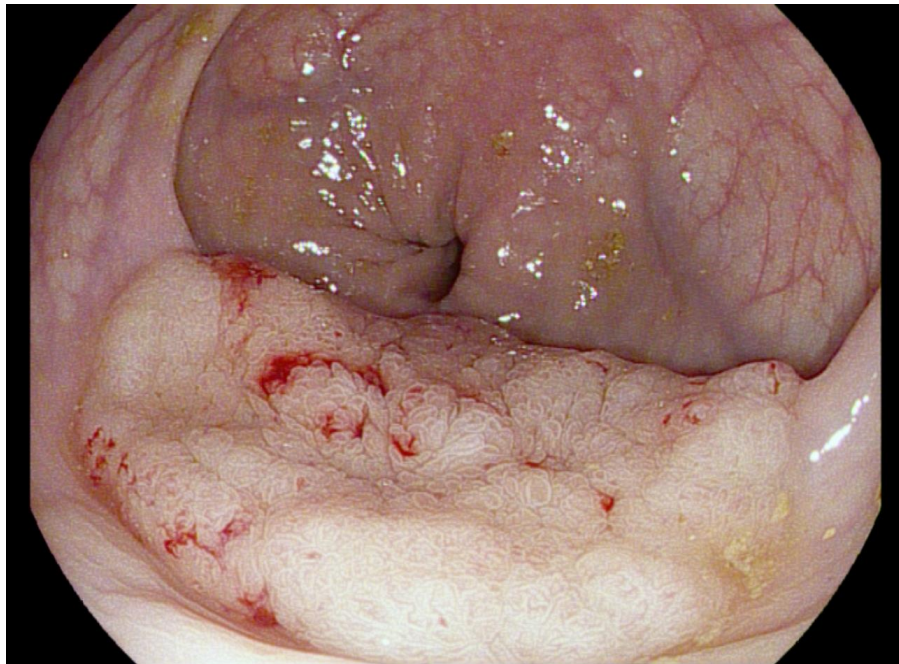
Визуализируется экзофитное образование, ворсинчатого вида, занимающее до 1/3 окружности кишечной стенки и диаметром 3,0 см.

Локализацию верхнего и нижнего полюса опухоли относительно зубчатой линии и наружного края анального канала определяли по отметкам на ректороманоскопе, также оценивали форму роста, расположение по

окружности и размеры новообразования. Во время ректороманоскопии или фиброколоноскопии осуществляли инцизионную биопсию опухоли при помощи щипцов с размерами ложек 2,5 мм.

Эндоскопические исследования (колоноскопия, эзофагогастродуоденоскопия) выполнялись в отделе эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отдела – проф., д.м.н. В.В. Веселов), применялись гастроскопы Olympus (Япония); колоноскопы Olympus, Exera-III (Япония): CF-HQ190L, CF-H190L; Pentax EPKi (Япония): EC-34i10L, EC-38i10L. Эндоскопические исследования проводили без седации пациента. Всем больным с целью подготовки желудочно-кишечного тракта к фиброколоноскопии применялся антеградный лаваж полиэтиленгликоль содержащими препаратами («Фортранс», «Лавакол»). Общий объем раствора, в зависимости от массы тела, составлял от 3 до 4 литров. Больные принимали препарат за день до проведения исследования, с 16:00 накануне операции по 200 мл каждые 10-15 минут. Для гастроскопии промывания ЖКТ не требовалось, перед исследованием больные исключали ужин и завтрак.

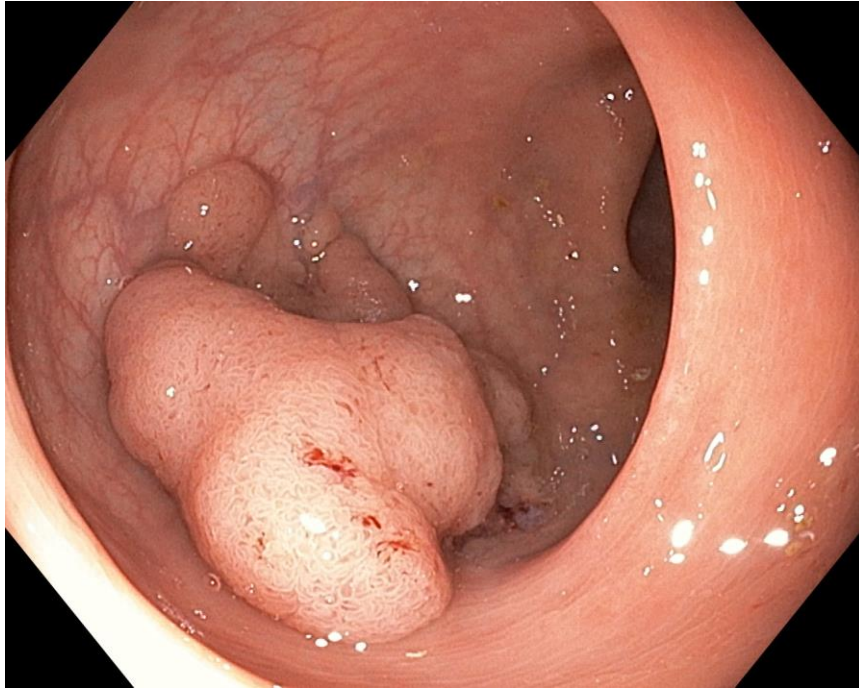
При проведении колоноскопии (n=411) использовали исследование в белом свете и визуализировали новообразование отмечая его характер, размеры, локализацию, наличие косвенных признаков малигнизации (Рис. 11).



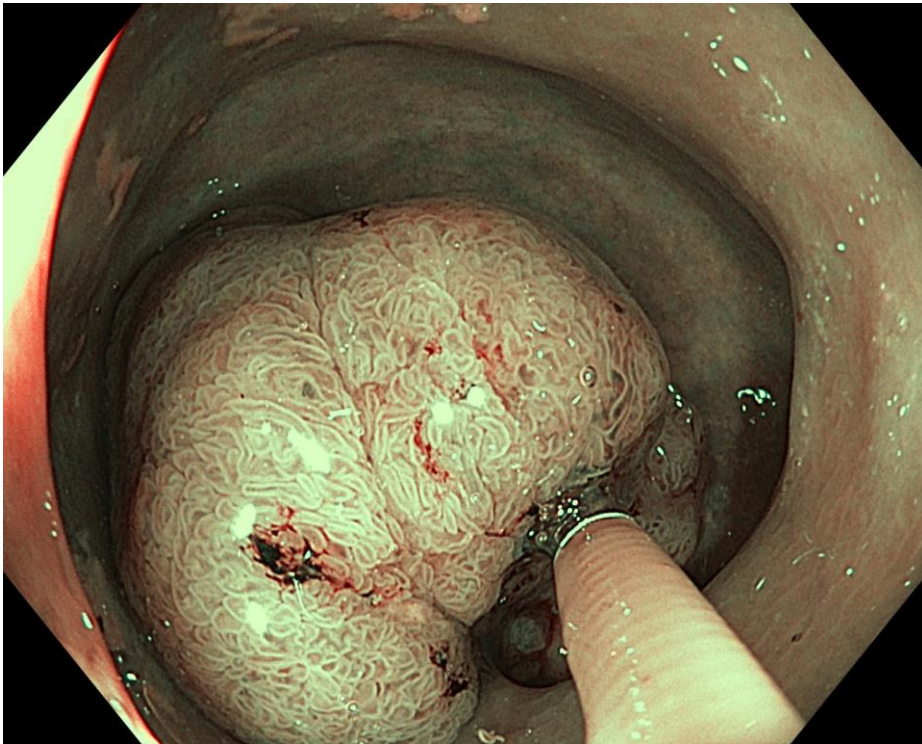
Дата: 20/Сен/2016 10:00:25 Доктор: Veselov_V_V W 4 ---- T
 PE ID ФИО: Staschenko Возраст: Age
 Качество: Состояние Пол: S
 Параметры обработки изображений
 Улучшение: 4 SE=43 CE=43 PE=Выкл Уменьшение шума=Высокий Яркость=0, Авто, Среднее: Красный=-1 Синий=0 Режим затвора=Низкий

Рисунок 11. Колоноскопия в белом свете. Пациент Г., 45 лет, и/б № 2672 – 16. Диагноз: Ворсинчатая аденома прямой кишки на высоте 6см от наружного края анального канала до 3,0 см в диаметре. Визуализируется стелющееся образование, ворсинчатого вида, занимающее менее 1/3 окружности кишечной стенки, диаметром 3,0см.

В дополнение колоноскопию проводили в узком спектре света (NBI) для исследования специфического ямочного рисунка на поверхности выявленных полипов и ворсинчатых опухолей (Рис. 12А, Б).



А.



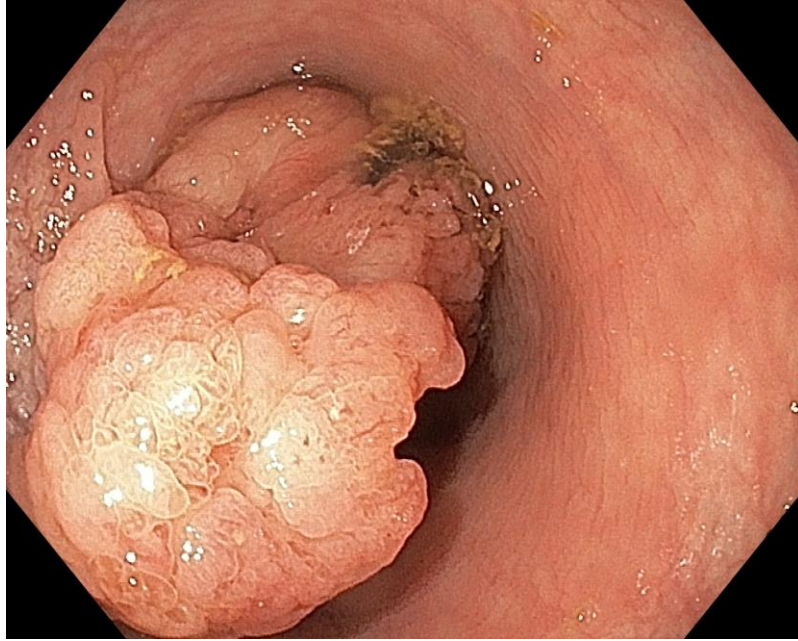
Б.

Рисунок 12. Колоноскопия. Пациентка К., 66 лет, и/б № 1357-16. Диагноз. Ворсинчатая аденома прямой кишки на высоте 7 см от наружного края анального канала до 3,0 см в диаметре.

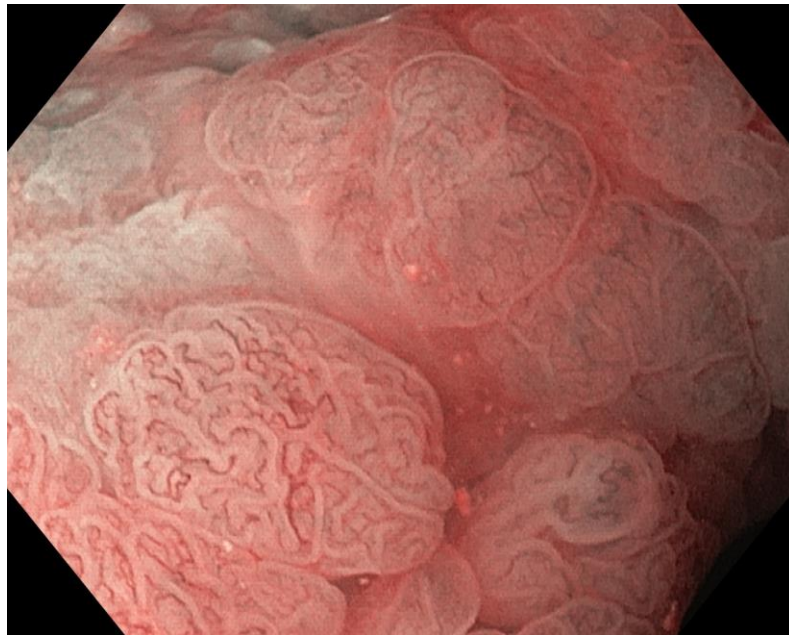
А. Осмотр в белом свете. Визуализируется стелющееся образование, ворсинчатого вида, занимающее не менее 1/4 окружности кишечной стенки, диаметром 3,0см.

Б. Осмотр в узком спектре света (NBI). Ямки эпителия III L и IV тип по S. Kudo, капиллярная сеть ПА по Sano.

Используя режим оптического увеличения при колоноскопии определяли сосудистый рисунок (Рис. 13А, Б).



А.



Б.

Рисунок 13. Колоноскопия. Пациентка Ц., 54 лет, и/б № 3381-16. Диагноз. Ворсинчатая аденома прямой кишки на высоте 9 см от наружного края анального канала до 3,0 см в диаметре с выраженным экзофитным компонентом.

А. Осмотр в белом свете. Визуализируется узловое экзофитное образование, ворсинчатого вида, занимающее не менее 1/3 окружности кишечной стенки, диаметром 3,0см.

Б. Осмотр в условиях оптического увеличения. Определяется сосудистый рисунок ША по Sano (начальные явления малигнизации).

При выявлении синхронных полипов в проксимальных отделах толстой кишки (17/411) выполняли эндоскопическую петлевую электроэксцизию (Рис. 14). Из синхронных опухолей (7/411) брали материал для патоморфологического исследования.



Рисунок 14. Эндоскопическая полипэктомия перед ТЭМ. Пациентка Л., 71 лет и/б № 1819 – 14. Диагноз: Рак прямой кишки на высоте 6см от наружного края анального канала до 2,0 см в диаметре uT1N0. Единичный полип сигмовидной кишки до 1,5 см в диаметре на тонкой длинной ножке. Эпизод эндоскопической полипэктомии при помощи диатермической петли.

Рентгенологические исследования выполняли в отделе рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отдела – д.м.н. И.В. Зароднюк). Всем пациентам выполняли рентгенографию грудной клетки (n=411) в прямой проекции для выявления сопутствующих заболеваний и исключения очаговых поражений легких при злокачественных опухолях. Исследование проводилось на аппарате Apelem DX-90.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза была одним из основных инструментальных методов диагностики и стадирования опухолей прямой кишки. МРТ планировали всем пациентам, вместе с тем, в качестве рутинного метода у больных перед ТЭМ, использование стадирования начато с 2014 года (n=153). В качестве подготовки к исследованию, выполняли микроклизму солевого слабительного (Энема Клин 120 мл или Микролакс® 5 мл). Исследование проводили на системах Philips Achieva 1.5T с использованием фазированных гибких катушек для тела body coil sense xl torso. Исследование начинали с анализа T2 взвешенных изображений (ВИ), выполненных в сагиттальной проекции.

Для адекватной оценки глубины инвазии опухоли использовали изображения высокого разрешения (толщина среза 3 мм), выполненные в плоскости перпендикулярной отрезку стенки кишки, содержащему опухоль. Кроме этого, получали изображения в коронарной плоскости T2 ВИ с подавлением жира. МРТ малого таза позволяет оценить состояние стенки прямой кишки в области основания опухоли, признаки скрытой малигнизации, определять инвазию на различном уровне подслизистой основы и более глубокую инфильтрацию опухолью стенки кишки – mrT1-3 (Рис. 15-17).

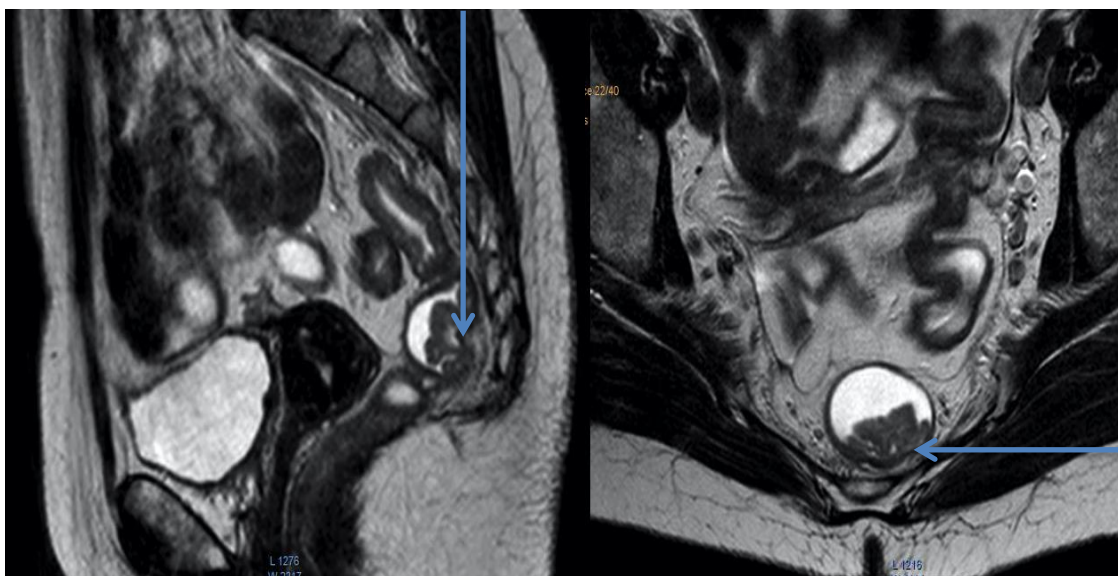


Рисунок 15. МР-томограмма. Пациентка К., 44 лет, и/б № 5591-14. Диагноз: Рак прямой кишки mT1N0 на высоте 9 см от наружного края анального канала до 3,0 см в диаметре.

Стрелками указано изменение, истончение подслизистой основы стенки кишки в области основания опухоли.

Гистологическое исследование препарата после ТЭМ № 34026-35/14 – умереннодифференцированная аденокарцинома, прорастающая всю толщу подслизистой основы кишечной стенки (pT1SM3N0).

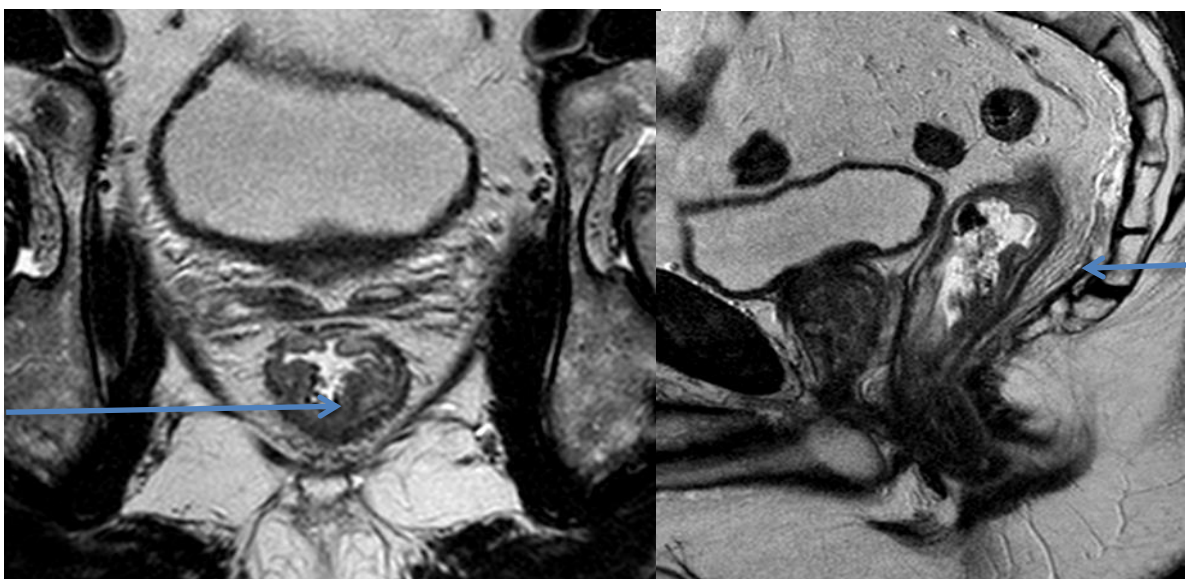


Рисунок 16. МР-томограмма. Пациентка К., 56 лет, и/б №3200-16. Диагноз: Рак прямой кишки mT2N0.

Диагноз: Рак прямой кишки mT2 на высоте 9 см от наружного края анального канала до 3,0 см в диаметре.

Стрелками указано изменение в области подслизистого и мышечного слоя стенки кишки в основании опухоли.

Гистологическое исследование операционного препарата после ТМЭ № 18754-65/16 – умереннодифференцированная аденокарцинома, прорастающая в мышечный слой стенки кишки (pT2).

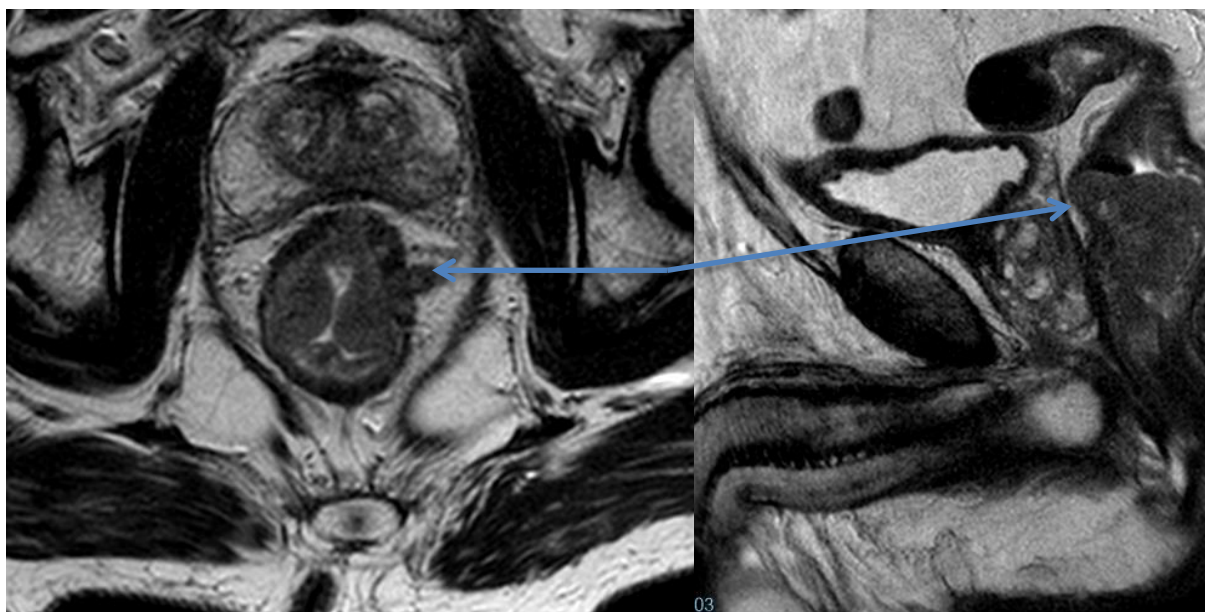


Рисунок 17. МР-томограмма. Пациентка М., 65 лет, и/б № 1197-16. Диагноз: Рак прямой кишки mT3N0.

Диагноз: Рак прямой кишки mT3 на высоте 6 см от наружного края анального канала до 3,0 см в диаметре.

Стрелками указано изменение слоев кишечной стенки и прорастание опухоли в параректальную клетчатку.

Гистологическое исследование операционного препарата после ТМЭ № 8277-96/16 – умереннодифференцированная аденокарцинома, прорастающая в поверхностные отделы параректальной клетчатки (pT3).

В ряде случаев МРТ позволяет оценить состояние параректальных лимфатических узлов mT3N1-2 (Рис. 18).



Рисунок 18. МР-томограмма. Пациентка М., 74 лет, и/б № 6899-14. Диагноз: Рак прямой кишки mT3N1.

Диагноз: Рак прямой кишки mT1 на высоте 7 см от наружного края анального канала до 4,0 см в диаметре.

Стрелками указано прорастание опухоли в мышечный слой кишечной стенки и поверхностные отделы параректальной клетчатки, увеличенный до 1,2 см параректальный лимфатический узел с измененной структурой.

Гистологическое исследование операционного препарата после после ТМЭ № 41422-32/14 – умереннодифференцированная аденокарцинома, прорастающая все слои стенки кишки, в 2 из 13 исследованных лимфоузлов обнаружены метастазы аденокарциномы (pT3N1b).

С помощью МРТ возможно идентифицировать отношение опухоли к тазовой брюшине и тем самым, прогнозировать соединение просвета прямой кишки с брюшной полостью во время локального иссечения (Рис. 19).



Рисунок 19. МР-томограмма. Пациентка Б., 47 лет, и/б № 3271 - 2016. Диагноз: Крупная ворсинчатая аденома прямой кишки на высоте 12 см от наружного края анального канала, до 6,0 см в диаметре, по передне-левой стенке (mrT0).

Красным цветом выделена задняя стенка влагалища и матка, желтым цветом указана область основания опухоли и передняя стенка прямой кишки. Голубой стрелкой указано Дугласово пространство. Желтой стрелкой указано основание опухоли в области передней, перитонизированной стенки прямой кишки.

Ультразвуковое исследование выполняли в отделе ультразвуковой диагностики ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отдела — д.м.н., проф. Л.П. Орлова).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выполняли на ультразвуковом аппарате Philips U 22 (Нидерланды) при помощи датчика с частотой 2,5-6,5 МГц. Исследование проводили натощак с хорошо наполненным мочевым пузырем. Оценивали состояние печени, внутренних половых органов, мочевого пузыря и наличие увеличенных лимфатических узлов по ходу крупных кровеносных сосудов.

Эндоректальное ультразвуковое исследование (ЭРУЗИ) было основным инструментальным методом стадирования опухолей прямой

кишки, позволявшим оценить состояние стенки прямой кишки в области основания опухоли и состояние параректальных лимфатических узлов.

Исследование проводили в коленно-локтевом положении. В качестве подготовки, утром за 1 час до исследования, выполняли микроклизму солевого слабительного (Энема Клин 120 мл или Микролакс® 5 мл). ЭРУЗИ выполняли на аппарате Hi Vision Preirus Hitachi (Япония) с помощью мультислотного бипланарного датчика частотой 5-10 МГц.

При ЭРУЗИ определяли размеры новообразования, состояние регионарных (параректальных) лимфатических узлов, наличие скрытой малигнизации опухоли и глубину её инвазии. С помощью ЭРУЗИ определяли характер кровоснабжения (рассыпной тип или одним сосудом), а также ангиоархитектонику опухоли (изменения).

ЭРУЗИ было запланировано и выполнено всем пациентам с ТЭМ (n=347), однако оценить опухоль удалось только у 312/347 (89,9%) больных, так как в 35 наблюдениях достигнуть опухоли не удалось вследствие её локализации в верхнеампулярном отделе. У всех больных, включенных в группу локального иссечения отсутствовали ультразвуковые признаки наличия изменений в регионарных лимфатических узлах (uN0).

На ультрасонограммах ЭРУЗИ в норме стенка прямой кишки представлена пятью слоями: первый слой, интенсивно отражающий ультразвуковые волны, является границей между поверхностью баллона и слизистой (Рис. 20); слизистая оболочка имеет вид гипоэхогенного слоя, в толще которого, в виде прерывистой, хорошо отражающей ультразвуковые волны линии прослеживается собственная мышечная пластинка; третий слой – гиперэхогенный, представлен подслизистой основой, имеет отражения высокой интенсивности; четвертый слой представлен мышечной стенкой кишки, характеризующейся низкой интенсивностью отраженного сигнала и пятый слой соответствует параректальной жировой клетчатке.

5 4 3 2 1

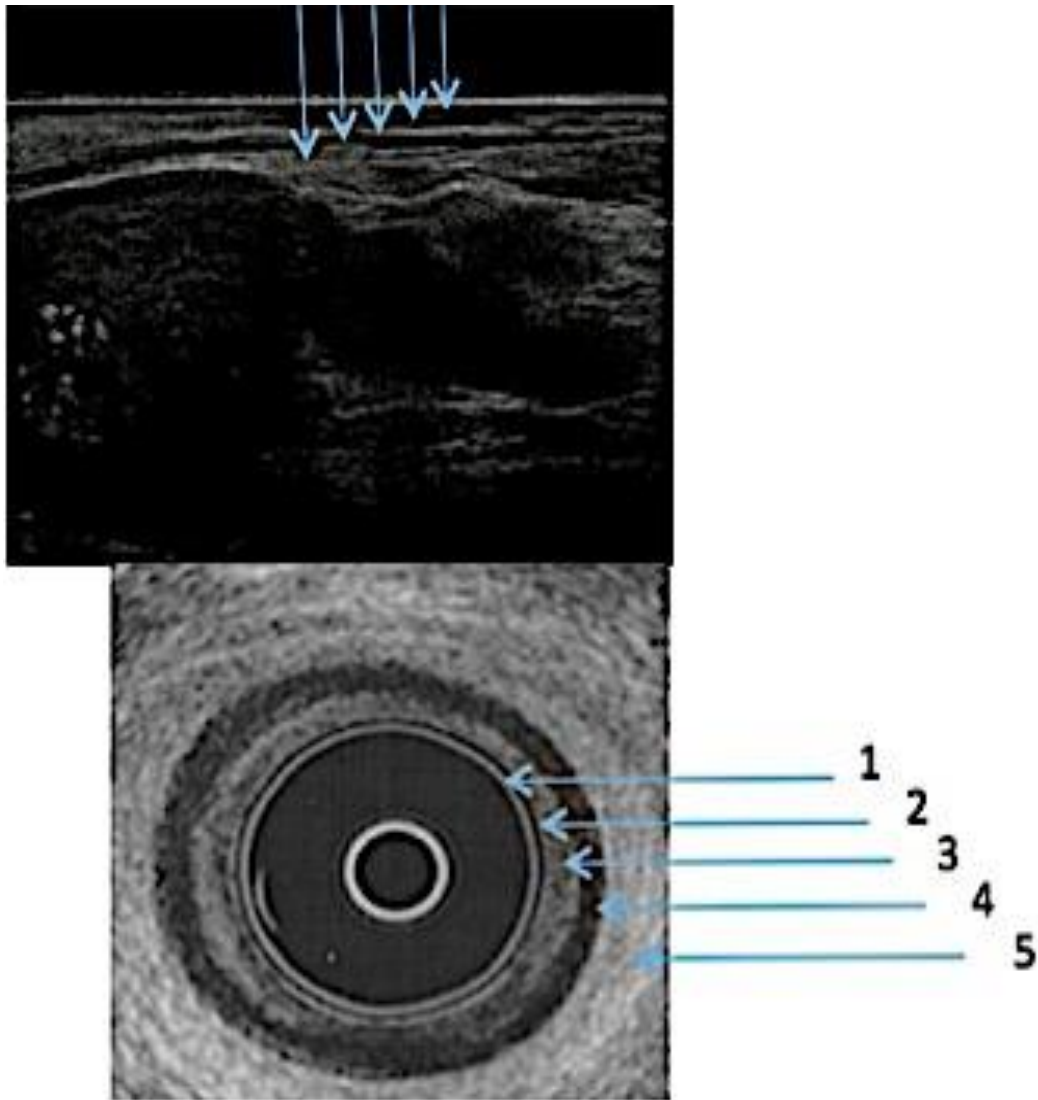


Рисунок 20. Стенка прямой кишки в норме, с неизменной пятислойной структурой. ЭРУЗИ линейным датчиком и 3D-датчиком.

1. Соприкосновение баллона со слизистой (белый слой).
2. Слизистая оболочка и мышечная пластинка слизистой (черный слой).
3. Подслизистая основа стенки кишки (белый слой).
4. Мышечная оболочка (черный слой).
5. Параректальная клетчатка (белый слой).

На ультрасонограммах ЭРУЗИ, у больных с аденомами прямой кишки, отсутствуют признаки нарушения структуры стенки кишки (Рис. 21).

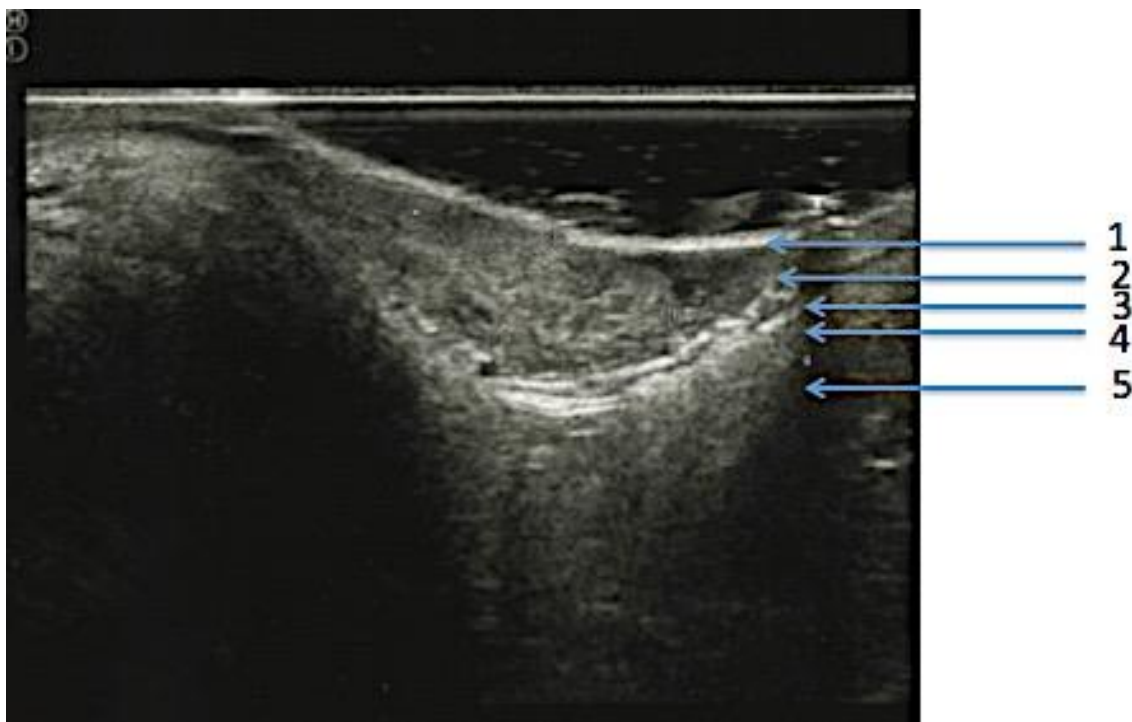


Рисунок 21. Ультрасонограмма ЭРУЗИ. Больная У., 38 лет, и/б № 1673-16.
 Диагноз: ворсинчатая аденома прямой кишки (uT0) на высоте 6см по передней полуокружности до 3,0 см в диаметре.
 Отчетливо определяется сохраненная пятислойная структура стенки кишки.
 Гистологическое исследование операционного препарата после ТЭМ № 8846-55/16 – ворсинчатая аденома с умеренной дисплазией эпителия (pT0).

Аденомы с признаками малигнизации, ранний рак прямой кишки имеют ультрасонографические признаки инвазивного роста опухоли - нарушение пятислойной структуры стенки кишки – uT1-3 (Рис. 22-24).

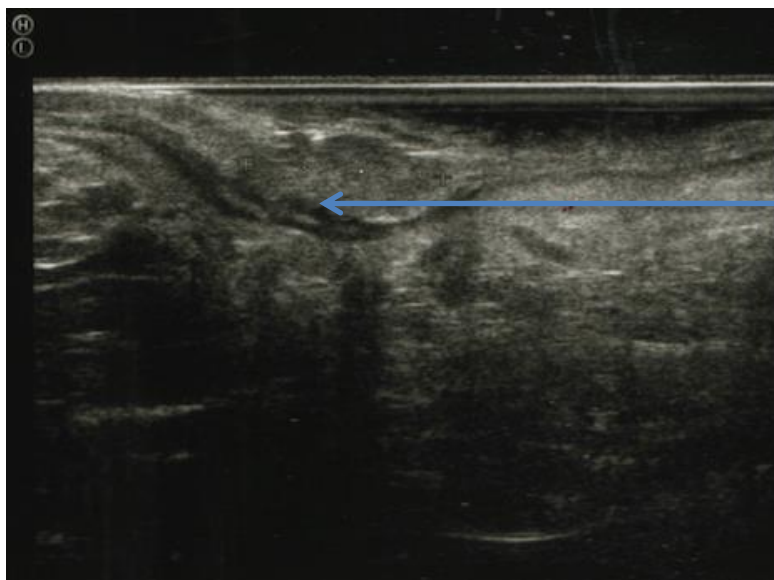


Рисунок 22. Ультрасонограмма ЭРУЗИ.

Больная Ж., 55 лет, и/б № 7688-15. Диагноз: Малигнизированная ворсинчатая аденома прямой кишки (uT1) на высоте 7см по правой полуокружности до 4,0 см в диаметре.

Стрелкой отмечен участок нарушения пятислойной структуры стенки кишки в области подслизистого слоя.

Гистологическое исследование операционного препарата после ТЭМ № 42052-65/15 – высокодифференцированная аденокарцинома с прорастанием в поверхностные отделы подслизистой основы кишечной стенки (pT1SM1).

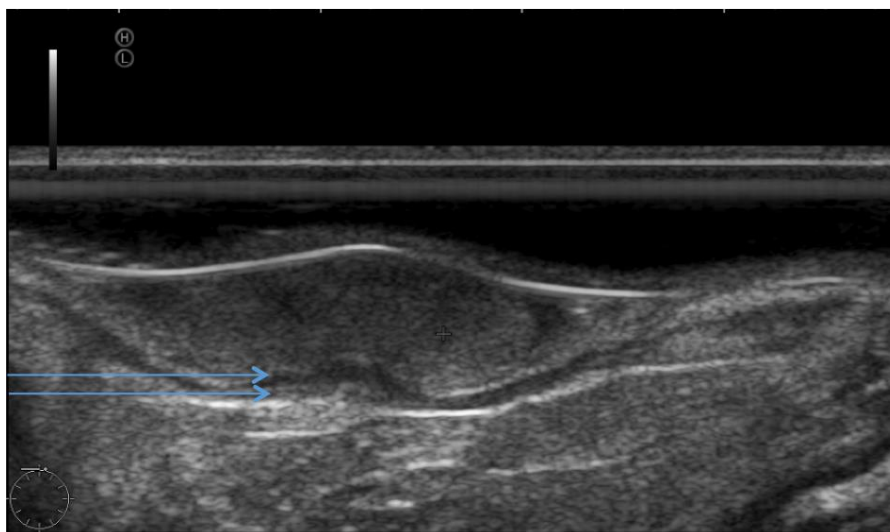


Рисунок 23. Ультрасонограмма ЭРУЗИ.

Больная К., 51 лет, и/б № 2033-15. Диагноз: Малигнизированная ворсинчатая аденома прямой кишки (uT2?) на высоте 6см по задней полуокружности до 2,5 см в диаметре.

Стрелкой отмечен участок нарушения структуры стенки кишки с отсутствием подслизистого слоя и вовлечением поверхностных структур мышечного слоя.

Гистологическое исследование операционного препарата после ТЭМ № 10784-91/15 – слизистая аденокарцинома с вовлечением подслизистого слоя кишечной стенки и очагами микроинвазии в мышечный слой (pT2).

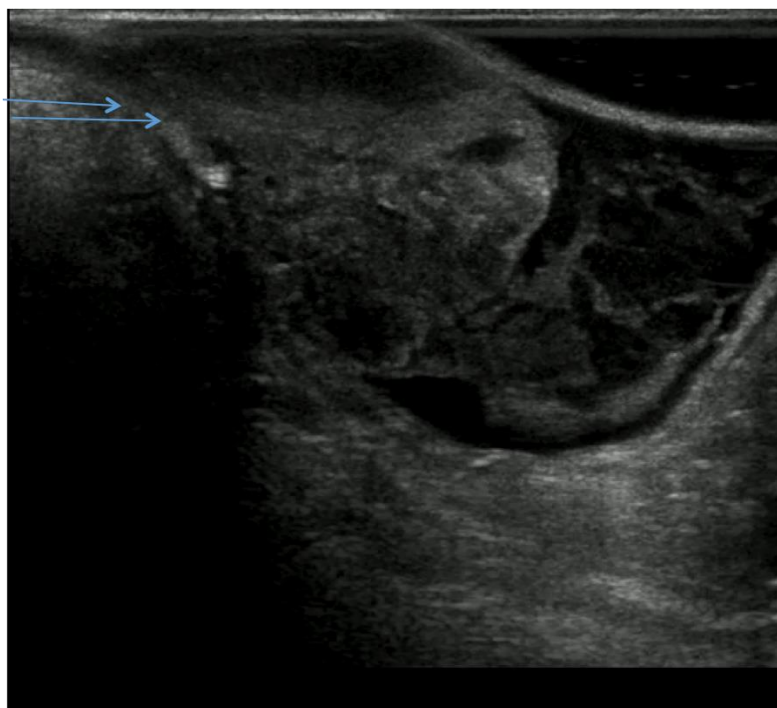


Рисунок 24. Ультрасонограмма ЭРУЗИ.

Больной Б., 46 лет, и/б № 3701-15. Диагноз: Малигнизировавшая ворсинчатая аденома прямой кишки (uT3?) на высоте 5см по правой полуокружности до 3,0 см в диаметре.

Стрелкой отмечен участок нарушения структуры стенки кишки, где отсутствует дифференцировка на подслизистый и мышечный слои.

Гистологическое исследование операционного препарата после ТЭМ № 19847-85/15 – низкодифференцированная аденокарцинома с прорастанием всех слоев стенки (pT3).

Также у ряда больных ЭРУЗИ позволяет визуализировать изменения в параректальных лимфатических узлах – uN1-2 (Рис. 25).

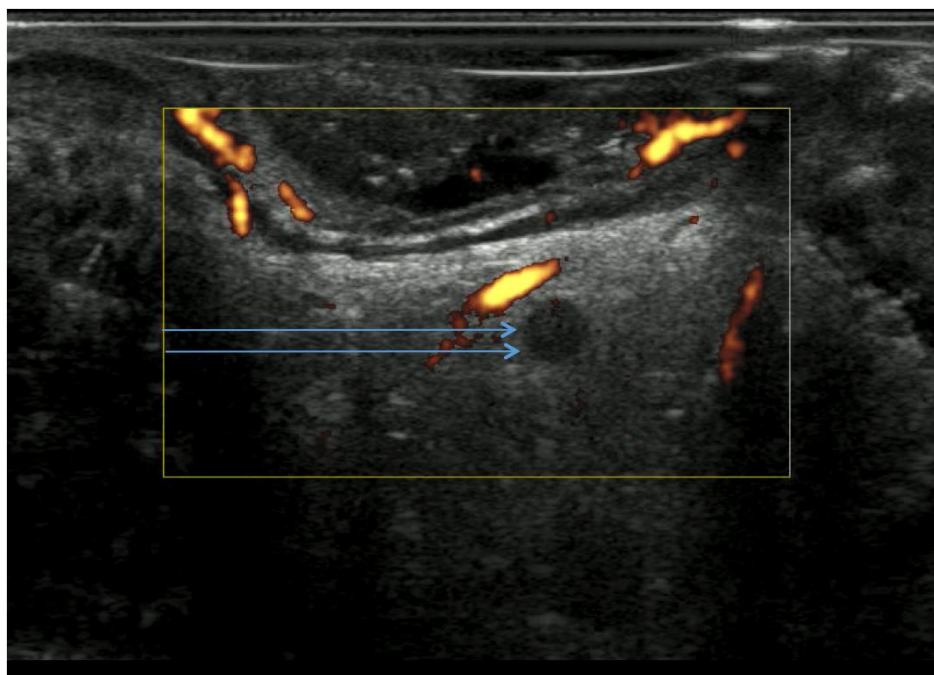


Рисунок 25. Ультрасонограмма ЭРУЗИ.

Больная М., 48 лет, и/б № 6899-14. Диагноз: Рак прямой кишки на 8 см uT2N1. Стрелкой отмечен увеличенный измененный лимфатический узел в параректальной клетчатке до 10 мм.

Гистологическое исследование операционного препарата после ТЭМ № 41422-32/14 – умереннодифференцированная аденокарцинома с прорастанием в мышечный слой. В 1 из 20 исследованных лимфоузлов обнаружен метастаз опухоли аналогичного строения (pT3N1a).

Наряду с исследованием основных ультразвукографических признаков малигнизации опухоли (нарушение структуры стенки кишки), ЭРУЗИ дополняли выполнением компрессионной соноэластографии, проведение которой рутинно начато с 2014 года и выполнено у 152/347 (43,8%) больных.

Исследование жесткости тканей при компрессионной соноэластографии является менее субъективным исследованием в сравнении со стандартным ЭРУЗИ, так как различие между доброкачественным и злокачественным характером опухоли основано на определении коэффициента жесткости, значение которого отражает плотность ткани опухоли. Доброкачественная опухоль – преобладание мягкой ткани, будет деформироваться в большей степени, а малигнизированная опухоль – преобладание жесткой ткани в основании опухоли — в меньшей степени. При исследовании создается визуальный масштаб жесткости ткани с

помощью цветовой карты и в режиме реального времени накладывается на изображение ЭРУЗИ (Real-time elastography). Жесткость ткани соответствует определенному цвету (мягкие ткани - красный и зеленый цвета, твердые - синий). Малигнизация опухоли отражается как ткань с высокой жесткостью и выглядит на цветовой шкале прибора в виде участка синего цвета (Рис. 26). Вместе с тем, доброкачественные новообразования представлены мозаичным типом цветовой гаммы в виде чередования участков зеленого и/или красного цвета (Рис. 27).

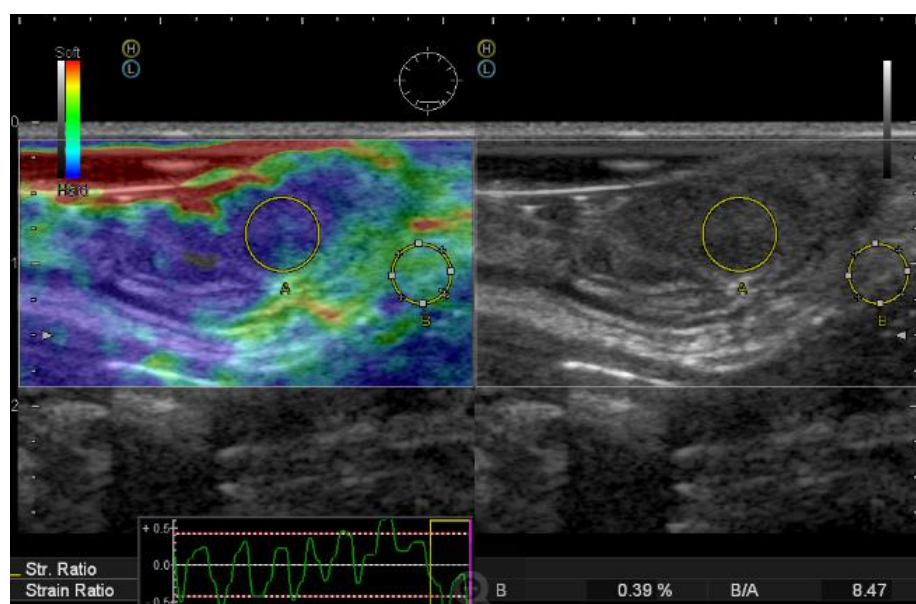


Рисунок 26. Ультрасонограмма и соноэластограмма ЭРУЗИ.

Больная Ж., 55 лет, и/б № 7688-15. Диагноз: Малигнизированная ворсинчатая аденома прямой кишки (uT1) на высоте 7см по правой полуокружности до 4,0 см в диаметре.

Определяются преимущественно участки синего цвета, отражающие преобладание ткани с высокой степенью жесткости. Коэффициент жесткости 8,47.

Гистологическое исследование операционного препарата после ТЭМ № 42052-65/15 – высокодифференцированная аденокарцинома с прорастанием в поверхностные отделы подслизистой основы кишечной стенки (pT1SM1).

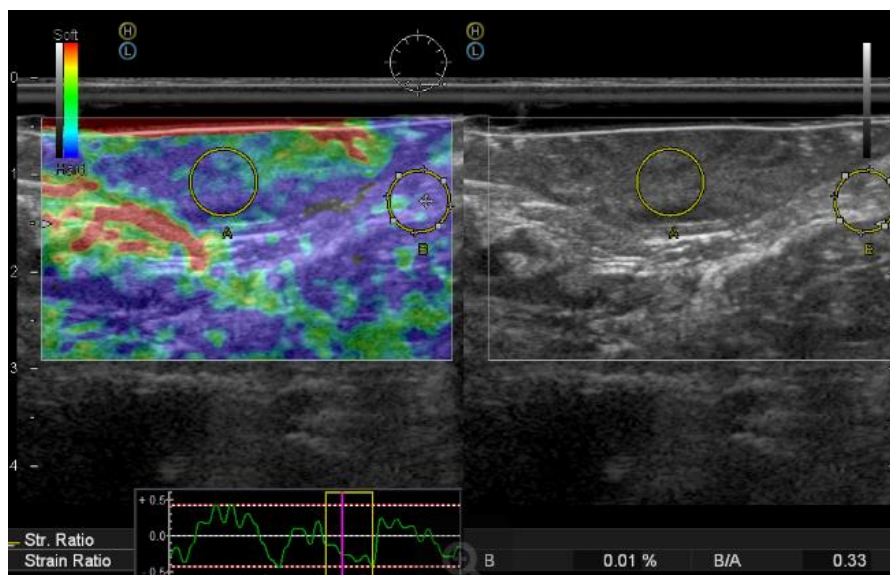


Рисунок 27. Ультрасонограмма и соноэластограмма ЭРУЗИ.

Больная У., 38 лет, и/б № 1673-16. Диагноз: ворсинчатая аденома прямой кишки (uT0) на высоте 6см по передней полуокружности до 3,0 см в диаметре. Определяется мозаичный тип с чередованием участков красного, зеленого и синего цветов характерный для аденомы без признаков малигнизации. Коэффициент жесткости 0,33.

Гистологическое исследование операционного препарата после ТЭМ № 8846-55/16 – ворсинчатая аденома с умеренной дисплазией эпителия (pT0).

Объективизация данных соноэластографии проводится путем измерения коэффициента жесткости (Strain Ratio - SR) и вычисляется по формуле автоматически, отражается на мониторе во время исследования в реальном времени[218]:

Коэффициент жесткости = М жесткость нормальной ткани (В)/М жесткость ткани опухоли (А).

Патоморфологическое исследование предоперационных биоптатов и удаленных операционных препаратов (n=411) выполняли в лаборатории патоморфологии ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель лаборатории – к.м.н. О.А. Майновская). Проводка биоптатов опухоли осуществлялась путем фиксации исследуемого материала в 10% растворе забуференного формалина, после чего материал заливали в парафин Paraplastmedium фирмы Leica (Германия), срезы окрашивали гематоксилином и эозином, CD34; гистопрепараты исследовали при увеличении $\times 50$, $\times 100$ и $\times 200$ (Рис. 28-32).

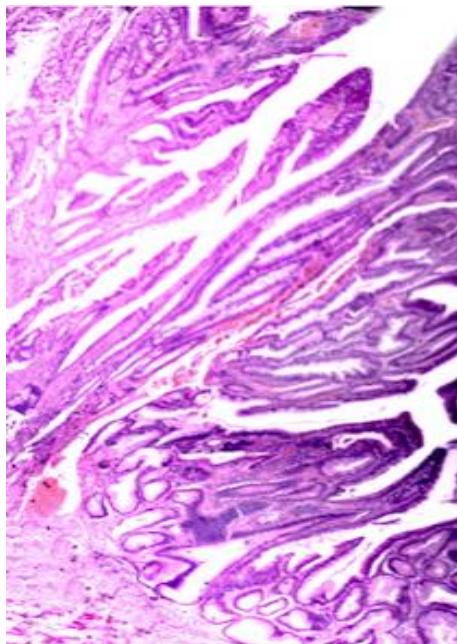


Рисунок 28. Патоморфологическое исследование биоптата опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$. Больная Г., 66 лет, и/б № 1522-2016. Диагноз: ворсинчатая аденома прямой кишки на высоте 4см от наружного края анального канала, занимающая $2/3$ окружности кишечной стенки. Ворсинки аденомы визуализируются от оснований до верхушки, вблизи мышечной мембраны слизистой оболочки.

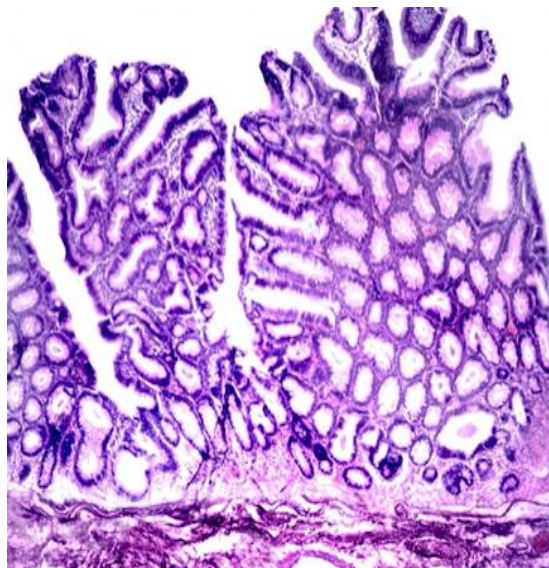


Рисунок 29. Патоморфологическое исследование биоптата опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$. Пациент З., 56 лет, И/Б № 53 – 2016. Диагноз: тубулярно-ворсинчатая аденома прямой кишки на высоте 7см от наружного края анального канала, занимающая $1/2$ окружности стенки кишки. Опухоль представлена извитыми железами с наличием сосочков, выступающих над поверхностью опухоли и в просвет желез. Определяются кистозно-расширенные железы с прорывом скопившейся в них слизи в строму.

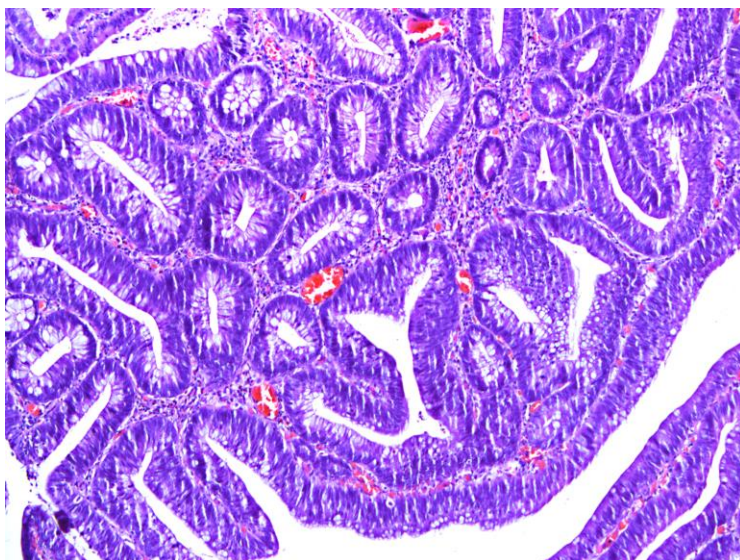


Рисунок 30. Патоморфологическое исследование биоптата опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$. Пациент Р., 66 лет, и/б № 562 - 2016. Диагноз: тубулярная аденома прямой кишки на 11 см от наружного края анального канала, до 4,0 см в диаметре.

Определяется большое количество округлых или извитых желез, тесно примыкающих друг к другу со слабо развитой стромой и большим количеством тонкостенных сосудов.

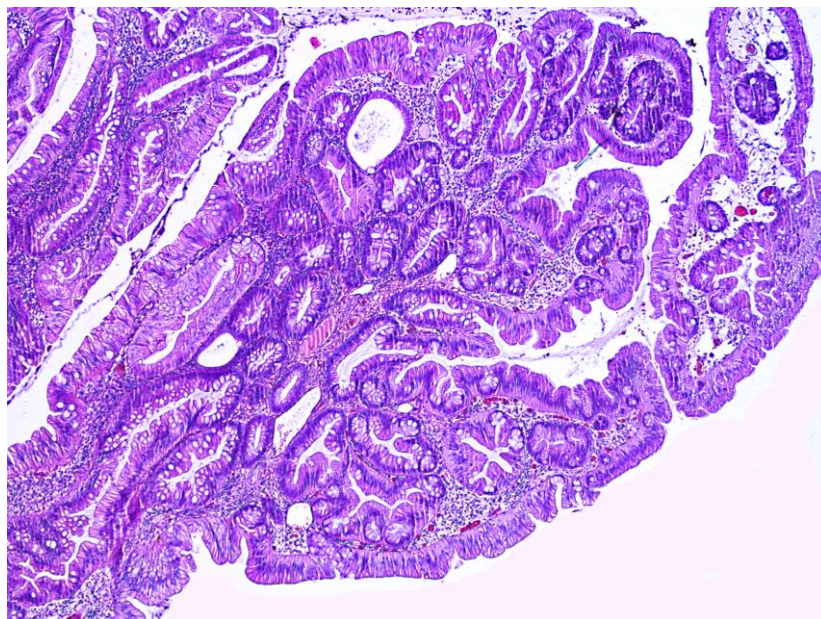


Рисунок 31. Патоморфологическое исследование биоптата опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$. Пациент Л., 77 лет, и/б № 1814 – 2013. Диагноз: зубчатая аденома прямой кишки на высоте 6 см от наружного края анального канала, до 4 см в диаметре, до 2,0 см в диаметре.

Визуализируется зубчатый микроскопический профиль эпителиальных структур.

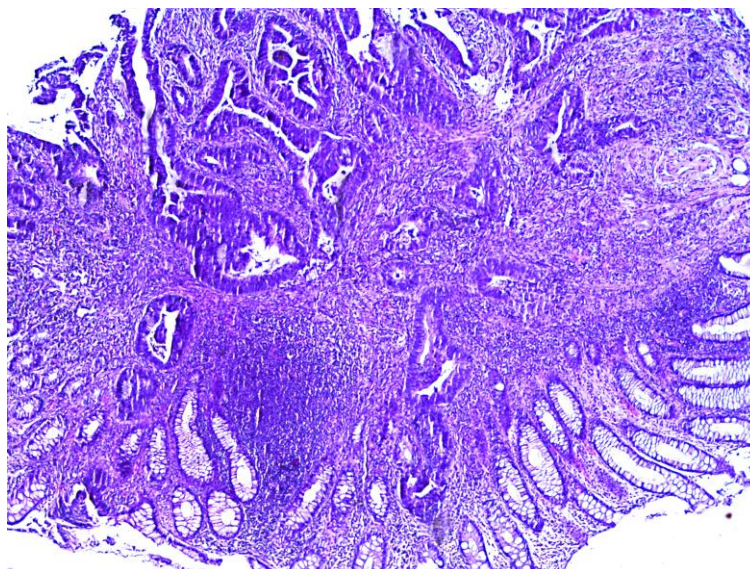


Рисунок 32. Патоморфологическое исследование биоптата опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$. Пациентка И., 45 лет, и/б № 7688 – 2015. Диагноз: рак прямой кишки на 7см T1NxM0 по правой полуокружности до 3,0 см в диаметре.

Определяется биоптат слизистой прямой кишки с комплексами аденокарциномы.

Морфологическое исследование удаленного препарата после ТЭМ проводили после предварительного расправления опухоли на пенопластовой пластине при помощи игл (Рис. 33).

В расправленном состоянии препарат фиксировали в 10% растворе забуференного формалина. Оценивали целостность препарата, его размеры, наличие свободных от опухоли тканей вокруг новообразования, производили измерение краев резекции (Рис. 34). Далее осуществляли стандартную проводку: обезвоживание, обезжиривание и уплотнение в аппарате TP 1020Leica. Затем препарат заливали в парафин на аппарате TISSUE-TEK компании SAKURA (Япония). Микротомирование препарата проводили на аппарате Accu-CutSPMSAKURA.

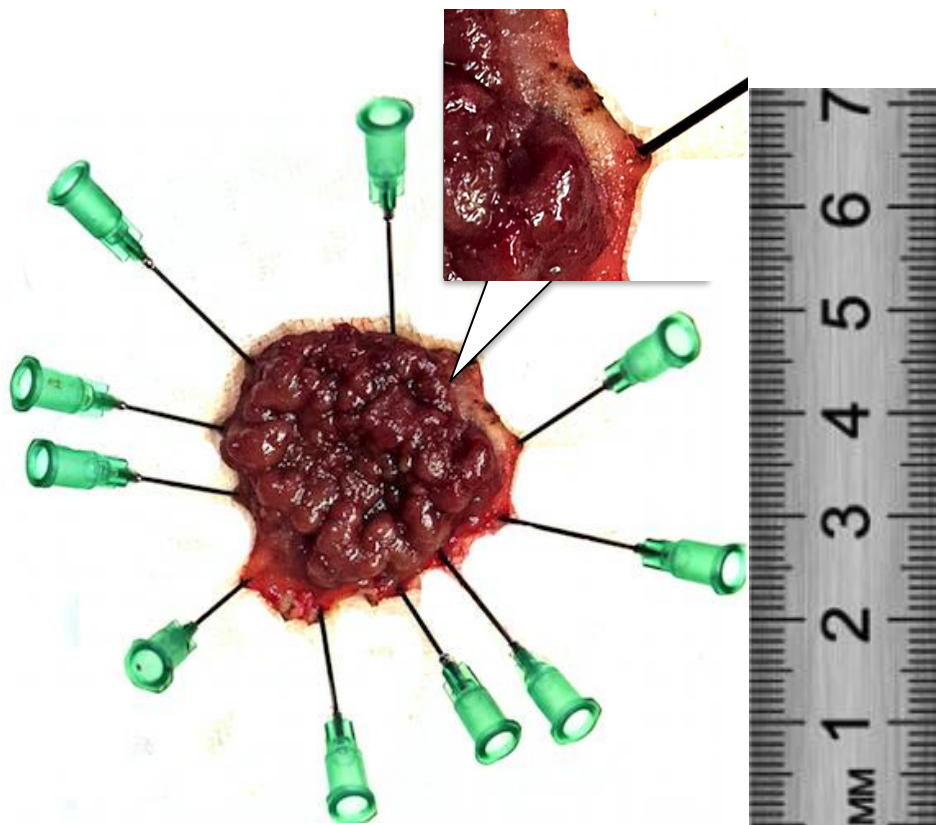


Рисунок 33. Макропрепарат ворсинчатая аденома. Больная Х., 59 лет, и/б № 2281-2016.

Опухоль удалена в пределах неизменной стенки прямой кишки методом ТЭО, периферический край резекции интактен.

После окрашивания микропрепарата гематоксилином и эозином в аппарате TISSUE-TEK Prisma SAKURA производили микроскопическое исследование при увеличении $\times 40$ и $\times 240$. При наличии злокачественности (инвазия опухоли за пределы мышечной пластинки слизистой оболочки) определяли глубину инвазии, степень дифференцировки, наличие лимфоваскулярной и периневральной инвазии.

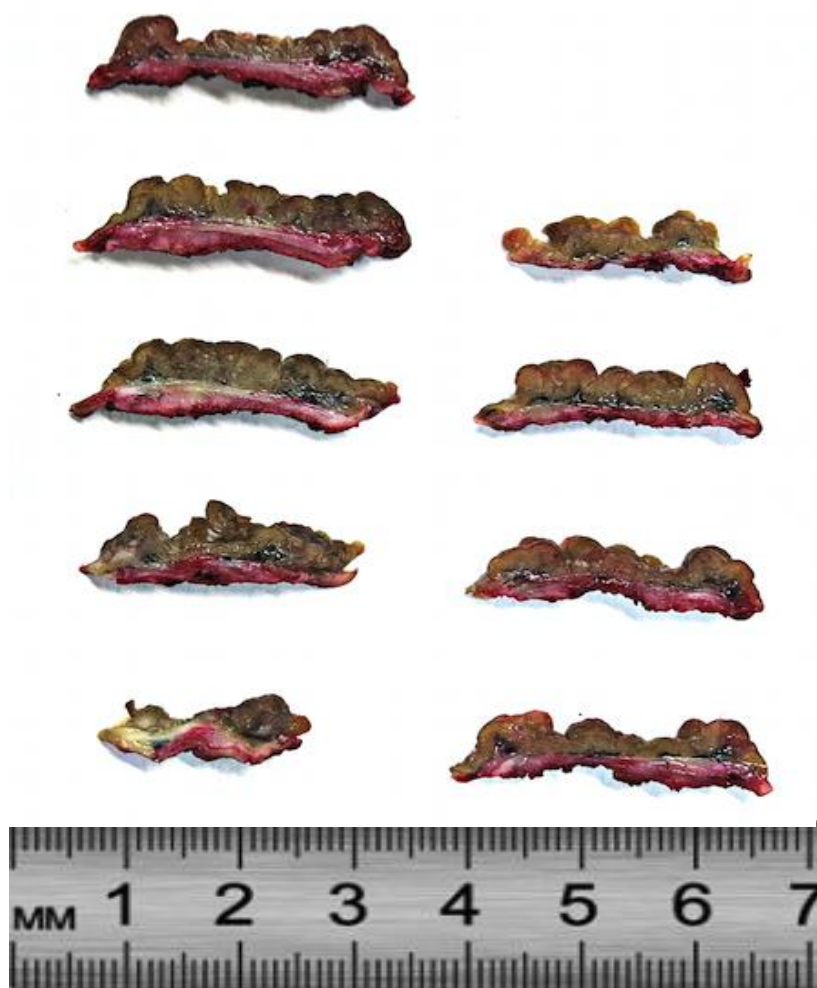


Рисунок 34. Фиксированный макропрепарат ворсинчатой аденомы. Больная Х., 59 лет, и/б № 2281-2016.
Опухоль удалена полностью, периферический край резекции интактен.

Удаленный препарат после полостных трансабдоминальных вмешательств фиксировали путем погружения в 5% раствор формалина на 24 часа, после чего продольным разрезом проводили его вскрытие. Морфологическое изучение качества выполненной мезоректумэктомии осуществляли по методу, описанному Quirke P. [167], в соответствии с которым выделяют три степени качества удаленного препарата:

Grade I - плохое качество операционного препарата – небольшой объем мезоректальной клетчатки с выраженными дефектами вплоть до мышечного слоя, неровный циркулярный край на поперечных срезах;

Grade II – удовлетворительное качество операционного препарата – небольшие дефекты в мезоректальной клетчатке, глубиной 5 мм и более, при этом сохранен полный объем мезоректума;

Grade III – хорошее качество операционного препарата – интактный мезоректум, могут быть дефекты глубиной не более 5 мм.

Визуально и морфометрическим методом оценивали размеры и характер роста опухоли, расстояние от проксимальной и дистальной границ резекции, затем в поперечном направлении производили рассечение кишечной стенки с мезоректальной клетчаткой с шагом в 5 мм., начиная от дистальной границы резекции и до уровня верхней прямокишечной артерии. После выявления лимфатических узлов оценивались их цвет, размеры и локализация (Рис. 35). Также проводилась оценка глубины прорастания опухоли кишечной стенки и латеральной границы роста опухоли с учетом депозитов опухоли в мезоректальной клетчатке. Важно подчеркнуть, что среднее ($M \pm SD$, среднеквадратическое отклонение) количество исследованных лимфатических узлов в группе стандартных резекций составило $13,2 \pm 7,1$ (0-28), что в соответствии с классификацией TNM (7-я редакция) является достаточным для установки N стадии опухолевого процесса.



Рисунок 35. Макропрепарат прямой и сигмовидной кишки. Больной И., 64 лет, и/б № 193-2016.

Диагноз: Синхронный первично-множественный рак прямой кишки T1sm3N1bM0 и рак сигмовидной кишки T1sm1N0M0. Grade III.

Стадирование рака прямой кишки осуществляли в соответствии с классификацией TNM (7-я редакция) [74]. Стадирование раннего рака прямой кишки (pT1) дополняли субклассификацией Kikuchi R. [119], в соответствии с которой инвазия подслизистой основы подразделяется на 3 степени:

sm1 – инфильтрация опухолью верхней трети подслизистой основы (Рис. 36);

sm2 – опухоль инфильтрирует подслизистую основу до средней трети (Рис. 37);

sm3 – глубокая инфильтрация подслизистой основы, практически до мышечного слоя стенки кишки (Рис. 38).



sm 1

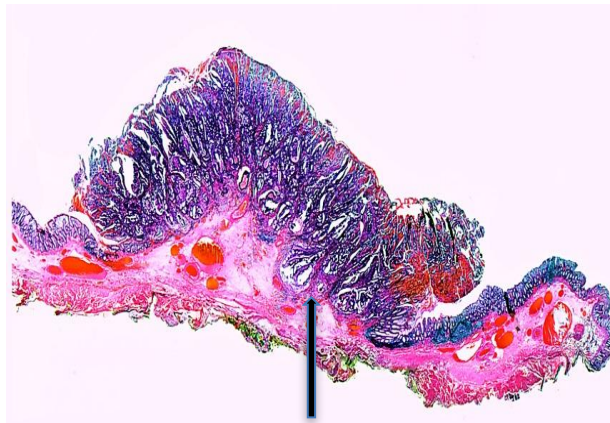
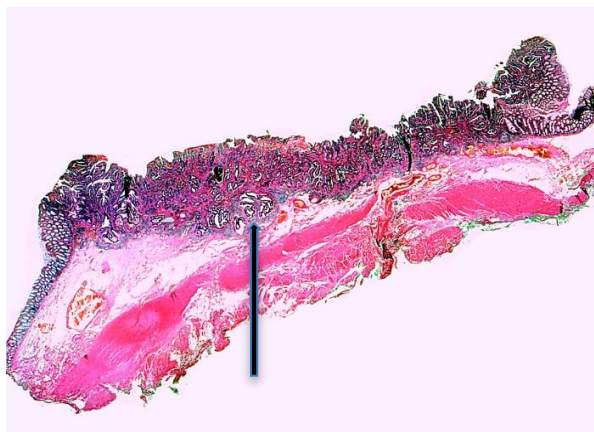


Рисунок 36. Sm1

Больная Ж. 55 лет, и/б № 7688-2015. Диагноз: Рак прямой кишки pT1sm1N0M0. Операционный препарат, окраска гематоксилином и эозином, $\times 6$. Стрелкой указана начальная инвазия в субмукозу.



sm 2



б

Рисунок 37. Sm2

Больная Г. 67 лет, и/б № 6323-2015. Диагноз: Рак прямой кишки pT1sm2N0M0. Операционный препарат, окраска гематоксилином и эозином, $\times 6$. Стрелкой указана инвазия опухоли до середины субмукозы.

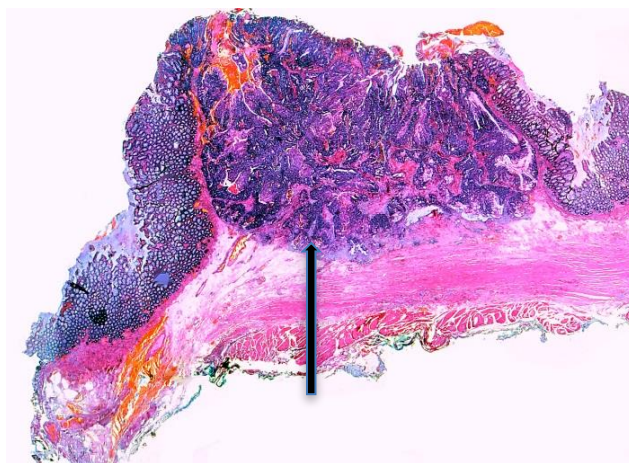


Рисунок 38. Sm3

Больной З. и/б 48 лет, № 6877-2015. Диагноз: Рак прямой кишки pT1sm3N0M0. Операционный препарат, окраска гематоксилином и эозином, $\times 6$. Стрелкой указана инвазия опухолью всей толщи субмукозы.

Важно подчеркнуть, что у всех больных, включённых в исследование, при выявлении рака pT1 выполнено стадирование опухоли в соответствии с представленной субклассификацией.

Лабораторные исследования выполнялись в отделе изучения клиничко-биохимических исследований с клиничко-диагностической лабораторией (руководитель отдела – Каменева А.В.). Включали подсчет элементов крови и определение содержания гемоглобина крови с помощью аппарата KONDENMEK-7222K (Япония). Обязательным было определение альбумина и уровня общего белка, прямого и непрямого билирубина, креатинина, щелочной фосфатазы, аминотрансферазы АЛТ и АСТ. Для этого использовали аппарат Synchron CX5 PRO Beckman Coulter (США). Ионограмму, гемостазиограмму и тромбоэластиограмму определяли на аппаратах Na/KA nalyser Medica Easylyte (США) и Sysmex CA 500 (Япония).

2.2.1. План динамического наблюдения

После выписки из стационара всем больным было рекомендовано динамическое наблюдение в условиях поликлинического отделения ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России. В течение первого года после операции больным с аденомами контрольный осмотр рекомендовали каждые 6 месяцев, а через 12 мес проводили фиброколоноскопию. Больным с аденокарциномами контрольный осмотр рекомендовали каждые 3 месяца, а фиброколоноскопию проводили через 6 месяцев, а также выполняли определение уровня онкомаркеров (РЭА и СА19-9), МРТ малого таза, ЭРУЗИ, УЗИ печени и забрюшинных лимфоузлов. В течение второго и третьего года наблюдения больные обследовались каждые 6 месяцев. Начиная с четвертого года, проводилось обследование 1 раз в год (Табл. 12).

Таблица 12

План динамического наблюдения больных

Годы	1			2		3		4-5
	3	6	12	18	24	30	36	
Месяцы	3	6	12	18	24	30	36	42
Осмотр	• *	•	•	•	•	•	•	•
ЭРУЗИ		•	•	•	•	•	•	•
Колоноскопия		•		•		•		•
*Rö, УЗИ, МРТ		•		•		•		•
*Онкомаркеры	•	•	•	•	•	•	•	•

*для пациентов с раком прямой кишки

2.2.2. Статистическая обработка результатов исследования

Данные о больных были внесены в электронную таблицу Microsoft Excel 2014 for Mac. При нормальном распределении вариационного ряда количественные параметры оценивали с помощью среднего и стандартного отклонения. При негауссовом распределении применялась медиана и верхний, нижний квартили. Для сравнения средних величин был применен непарный t-тест с поправкой Стьюдента для малых выборок при сравнении

групп. Для сравнения медиан использовали тест Манн-Уитни. Различия в дихотомических величинах оценивали с помощью точного двустороннего теста Фишера или χ^2 с поправкой Йетса. Для оценки факторов риска рассчитывали отношение шансов (odds ratio, OR). Кривые выживаемости строили с помощью метода Каплан-Майера, сравнение проводили методом log-rank, вычисляли отношение рисков (hazard ratio, HR).

Для оценки диагностической ценности ЭРУЗИ и МРТ вычисляли чувствительность, специфичность и диагностическую точность методов медицинской визуализации (табл 13).

Методика оценки диагностической ценности методов ЭРУЗИ и МРТ

		Предсказание состояния			
		Общая популяция			
Истинное состояние	Положительное состояние	Истинно положительный	Ложно отрицательный (ошибка II типа)	Истинно положительный уровень, Чувствительность, вероятность обнаружения= $\frac{\Sigma \text{ истинно положительный}}{\Sigma \text{ положительное состояние}}$	Ложно отрицательный уровень = $\frac{\Sigma \text{ ложно отрицательный}}{\Sigma \text{ положительное состояние}}$
	Отрицательное состояние	Ложно положительный (ошибка I типа)	Истинно отрицательный	Ложно положительный уровень = $\frac{\Sigma \text{ ложно положительный}}{\Sigma \text{ отрицательное состояние}}$	Истинно отрицательный уровень, Специфичность = $\frac{\Sigma \text{ истинно отрицательный}}{\Sigma \text{ отрицательное состояние}}$
	Общая точность = $\frac{\Sigma \text{ истинно положительный} + \Sigma \text{ истинно отрицательный}}{\Sigma \text{ общая популяция}}$	Положительная прогностическая значимость (ППЗ) = $\frac{\Sigma \text{ истинно положительный}}{\Sigma \text{ положительный результат теста}}$	Частота ложных ошибок = $\frac{\text{Распространенность} = \Sigma \text{ ложно отрицательный}}{\Sigma \text{ отрицательный результат теста}}$	Положительный уровень вероятности = $\frac{\text{Истинно положительный уровень}}{\text{ложно положительный уровень}}$	Соотношение диагностических уровней = $\frac{\text{положительный уровень вероятности}}{\text{отрицательный уровень вероятности}}$
		Уровень ложных открытий = $\frac{\Sigma \text{ ложно положительный}}{\Sigma \text{ положительный результат теста}}$	Отрицательная прогностическая значимость = $\frac{\text{распространенность} = \Sigma \text{ истинно отрицательный}}{\Sigma \text{ отрицательный результат теста}}$	Отрицательный уровень вероятности = $\frac{\text{ложно отрицательный уровень}}{\text{истинно отрицательный уровень}}$	

Определение точек отсечки (Cut-off point) значений коэффициента жесткости (значение наилучшей чувствительности и специфичности) при компрессионной соноэластографии проводили при помощи ROC-анализа с построением ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic). Результаты признавались значимыми при площади под ROC-кривой составляющей не менее 0,5.

Обработка результатов выполнена с применением компьютерных программ Microsoft Excel 2014, Graph Pad Prism 7.00 и Statistica version 10 для Mac. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ПОВОДУ АДЕНОМ И АДЕНОКАРЦИНОМ ПРЯМОЙ КИШКИ.

Перед оперативным вмешательством, от всех больных было получено информированное согласие. Пациенты в группе локального иссечения были предупреждены о возможной конверсии операции в трансабдоминальную при развитии интраоперационных осложнений и/или невозможности удаления опухоли трансанальным способом. Также, больным, которым предстояло локальное удаление новообразования разъяснялось, что дальнейшая тактика лечения будет определена после окончательного морфологического исследования удаленного препарата и может заключаться как в наблюдении после операции (аденомы, аденокарциномы с инвазией в стенку кишки не глубже pT1sm1-2), так и выполнении трансабдоминальной операции или назначении альтернативной адьювантной химиолучевой терапии при инвазии всей толщи подслизистого слоя pT1sm3, а также при pT2-T3.

Все ТЭМ были выполнены двумя хирургами, ранее не имевшими опыта трансанальной эндомикрохирургии. В представленном исследовании хирург №1 выполнил n=219 операций; хирург №2 выполнил n=128 операций.

Всем пациентам с целью подготовки к операции желудочно-кишечного тракта применялся антеградный лаваж полиэтиленгликоль содержащими препаратами («Фортранс», «Лавакол»). Общий объем раствора, в зависимости от массы тела, составлял от 3 до 4 литров. Больные принимали препарат за день до операции, с 16:00 накануне операции по 200 мл каждые 10-15 минут.

Нескольким больным в группе ТЭМ - 14/347 (4,03%), в возрасте старше 80 лет, с целью исключения развития водно-электролитных нарушений на фоне лаважа ЖКТ полиэтиленгликолем подготовка

кишечника проводилась при помощи микроклизм («Микролакс» или «Энема Клин») вечером и утром накануне операции.

У большей части больных с ТЭМ 254/347 (73,2%), основным методом обезболивания была перидуральная анестезия, при необходимости дополненная внутривенным potenziрованием. У остальных 93/347 (26,8%) больных ТЭМ выполнялся под общей анестезией в связи с положением больного на животе на операционном столе и длительностью операции, обусловленной передней локализацией и размерами новообразования, превышающими 3,0 см.

В группе полостных вмешательств, у всех пациентов 64/411 (15,6%), проводилась тотальная анестезия.

У всех больных, в качестве антибиотикопрофилактики за 30 минут до начала операции внутривенно вводили 1,2 г защищенного амоксициллина или 1000 мг ципрофлоксацина (II поколение фторхинолонов). Производили катетеризацию мочевого пузыря.

При ТЭМ положение больного на операционном столе определялось локализацией новообразования по окружности прямой кишки: оптимально опухоль должна располагаться снизу (с 4 до 7 часов по условному циферблату), тем самым достигается наилучшая визуализация операционного поля. В соответствии с этими критериями, при локализации новообразования по задней полуокружности больного укладывали на операционном столе в положении на спине с разведенными ногами (Рис. 39), при локализации опухоли на передней стенке прямой кишки – на живот с разведенными прямыми ногами (Рис. 40), а при локализации опухоли на боковых стенках – левой или правой (Рис. 41) боковой позиции. Все стандартные трансабдоминальные резекции выполняли в положении больного на спине с разведенными на подставках ногами.



Рисунок 39. Положение больного на спине для ТЭМ при задней локализации для локального удаления.



Рисунок 40. Положение больного на животе для ТЭМ при передней локализации для локального удаления.



Рисунок 41. Положение больного на боку для ТЭМ при боковых локализациях опухоли.

Во всех случаях, перед хирургическим вмешательством в просвет прямой кишки вводили раствор бетадина в объеме 20 мл с экспозицией в течение 3 мин, после чего тампоном, смоченным 0,5% спиртовым раствором хлоргексидина, проводили трехкратную обработку операционного поля (передней брюшной стенки для трансабдоминальных вмешательств, области промежности и заднего прохода для локального иссечения). Операционное поле отграничивали стерильными простынями.

В послеоперационном периоде всех больных после ТЭМ переводили в отделение в день операции. Необходимость пребывания в палате пробуждения была только у пациентов, перенесших вмешательство под тотальной анестезией с использованием миорелаксантов. В основном это были больные, которым ТЭМ была выполнена в положении на животе.

Больные после полостных операций в течение первых суток после оперативного вмешательства находились в отделении реанимации и интенсивной терапии, на 2-е сутки переводились в хирургическое отделение и при неосложненном течении послеоперационного периода в течение 2-3х дней получали инфузионную терапию кристаллоидами. По показаниям

назначались анальгетики центрального действия: трамадол 50 мг (трамал) или наркотические препараты: раствор тримеперидина 2% (промедол) 1,0 мл.

В послеоперационном периоде больным после ТЭМ обезболивающие препараты не назначались, за исключением пациентов с локализацией опухоли в непосредственной близости от зубчатой линии и/или анального канала, тогда назначали анальгетики центрального действия: трамадол 50 мг (трамал) каждые 4-6 часов. На третий день после ТЭМ необходимости в обезболивающих препаратах не возникало.

У всех больных назначали постельный режим только в первый день после операции. На второй день удаляли уретральный катетер и переводили больного на общий режим.

С целью контроля за процессами репарации в области раневого дефекта кишки как после ТЭМ, так и после полостных вмешательств с формированием колоректальных и колоанальных анастомозов в условиях перевязочной отделения ежедневно выполняли пальцевое исследование прямой (низведенной) кишки, при котором оценивали состояние швов и окружающих тканей. Просвет кишки промывался 0,05% водным раствором хлоргексидина объемом не превышающим 100-150мл.

Всем пациентам после вмешательств со второго дня разрешали стол №2. Указанной диеты придерживались 2 - 4 дня, после чего больного переводили на общий стол (диета по М.И. Певзнеру). Назначали прием вазелинового масла по 30,0 мл каждые 8 часов. Первый стул при такой диете обычно был на 3 – 4 послеоперационный день. Пациентов после радикальных операций на общий стол переводили после появления стула по превентивной кишечной стоме.

3.1. Трансанальная эндомикрохирургия.

Перед ТЭМ обязательно проводилась ректороманоскопия на операционном столе, данная манипуляция необходима для определения правильности выбранной позиции больного для оперативного вмешательства.

При помощи обтуратора для операционного ректоскопа (компания KarlStorz, диаметр ректоскопа 40 мм, длина 7,5 см, 15 см, 21 см, выбор которого осуществлялся в зависимости от высоты расположения новообразования), смазанного вазелиновым маслом производили постепенное расширение анального жома. После расширения анального канала устанавливали операционный ректоскоп в просвет прямой кишки, при помощи многосуставного фиксатора прикрепляли его к операционному столу. После установки ректоскопа в кишке обтуратор извлекали и устанавливали многофункциональное устройство с двумя портами диаметром 5 мм и одним портом диаметром 10 мм для манипуляции эндоскопическими инструментами, портом для подачи CO₂ и портом для видеокамеры (Рис. 42).



Рисунок 42. Установка и фиксация операционного ректоскопа.

Инсуффляцию и создание карбоксиректум осуществляли через воздушный канал (surgical CO₂ insufflator «KarlStorz»). Внутрипросветное давление составляло 12 мм рт. ст. Освещение и визуализация видеокамерой производилось при помощи стандартной видеоэндоскопической стойки «KarlStorz».

Первым этапом во время ТЭМ осуществляли ревизию, при которой производили окончательную оценку размера и локализации новообразования, возможность её достижения эндоскопическими инструментами (Рис. 43).



Рисунок 43. Первый этап ТЭМ. Ревизия, окончательная оценка размеров и локализации опухоли. Больной Д., 56 лет, и/б № 3457-2016.

Второй этап ТЭМ - разметка границ резекции на слизистой оболочке вокруг новообразования при помощи высокочастотного электрокоагулятора (Martin Maxium ME 402) изогнутым игольчатым электродом с отступом от видимых краев опухоли не менее 5 мм (Рис. 44).



Рисунок 44. Второй этап ТЭМ. Производится разметка границ резекции при помощи электрокоагулятора. Больной Д., 56 лет, и/б № 3457-2016.

Третий этап ТЭМ – удаление опухоли с резекцией всех слоев кишечной стенки по нанесенным меткам при помощи гармонического скальпеля (Ultra Cision® Harmonic Scalpel, Ethicon Endosurgery, USA) (Рис. 45).



Рисунок 45. Третий этап ТЭМ – полное удаление опухоли, основной критерий адекватности резекции. Основным ориентиром адекватности глубокого края резекции – видимая параректальная клетчатка. Больной Д., 56 лет, и/б № 3457-2016.

После удаления опухоли, операционный препарат извлекали из просвета прямой кишки через ректоскоп и направляли для патоморфологического исследования. Дефект стенки прямой кишки промывали и обрабатывали 0,05% раствором хлоргексидина.

Ушивание дефекта стенки кишки выполняли в поперечном направлении непрерывным швом (Рис. 46) с помощью эндоскопического иглодержателя KarlStorz. В качестве шовного материала использовали нить 3/0 Vicryl (Ethicon) на атравматической игле №20, альтернативой являлась нить 3/0 V-loc (Covidien) на аналогичной игле. Швы фиксировались при помощи эндоскопического клипатора Lapro ТУХ С200 (Ethicon Endo-Surgery).



Рисунок 46. Четвертый этап ТЭМ. Ушивание дефекта.
Ушивание непрерывным швом дефекта стенки кишки нитью 3/0 V-loc (Ethicon), без использования клипс. Больной Д., 56 лет, и/б № 3457-2016.

При наличии опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки перед ТЭМ использовался трансанальный подход (43/347 – 12,4%): при помощи анального расширителя «Lone Star Retractor System™» (Cooper Surgical, Inc., USA) растягивался анальный канал, производилась разметка границ резекции и мобилизовался дистальный полюс опухоли (Рис. 47) и только после этого устанавливали систему ТЭМ.



Рисунок 47. Трансанальный этап.
Установлен анальный расширитель «Lone Star Retractor System™». Разметка границ резекции при помощи электрокоагуляции.
Больная Ф., 80 лет, и/б № 3194-2015.

Оперативное вмешательство заканчивалось трансанальным наложением отдельных узловых швов на дефект стенки кишки (Рис. 48). После чего, в анальный канал устанавливалась гемостатическая губка Spongostan – surgical absorbable gelatin sponge (Johnson & Johnson, USA) и газоотводная трубка.



Рисунок 48. Трансанальное ушивание дефекта кишечной стенки.
Ушивание дефекта стенки кишки и анального канала отдельными узловыми швами 3/0 Vicryl (Ethicon).
Больная Ф., 80 лет, и/б № 3194-2015.

У больных с локализацией опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки и соединением с брюшной полостью во время ТЭМ, удаление новообразований и ушивание дефекта стенки кишки производили транслюминально. После чего, всем больным выполняли лапароскопию, пробу на герметичность швов, рутинно формировали отключающую двуствольную сигмостому и дренировали полость таза.

3.2. Стандартные трансабдоминальные оперативные вмешательства.

Полостные оперативные вмешательства у большей части больных выполняли открытым способом – 55/64 (85%), у остальных пациентов 9/64 (15%) проводились лапароскопические операции. Открытое вмешательство начинали с выполнения нижнесрединной лапаротомии, после чего выполнялась ревизия органов брюшной полости и малого таза: визуально и при помощи пальпации исследовали органы брюшной полости,

органы забрюшинного пространства, парааортальные лимфатические узлы, лимфоузлы, расположенные по ходу подвздошных сосудов, тазовые лимфоузлы. После ревизии и отсутствия признаков лимфогенного и гематогенного метастазирования опухоли, отсутствия синхронных новообразований приступали к запланированному объему оперативного вмешательства.

Этапы оперативных вмешательств, выполняемых открытым способом и лапароскопически ассистированных не отличались, за исключением доступа к нижним брыжеечным сосудам. При открытом вмешательстве использовался латеральный доступ: производили рассечение брюшины левого латерального канала, идентифицировали левый мочеточник и гонадные сосуды (Рис. 49), далее рассекали брюшину с медиальной стороны брыжейки сигмовидной кишки и визуализировали нижнюю брыжеечную артерию и вену.

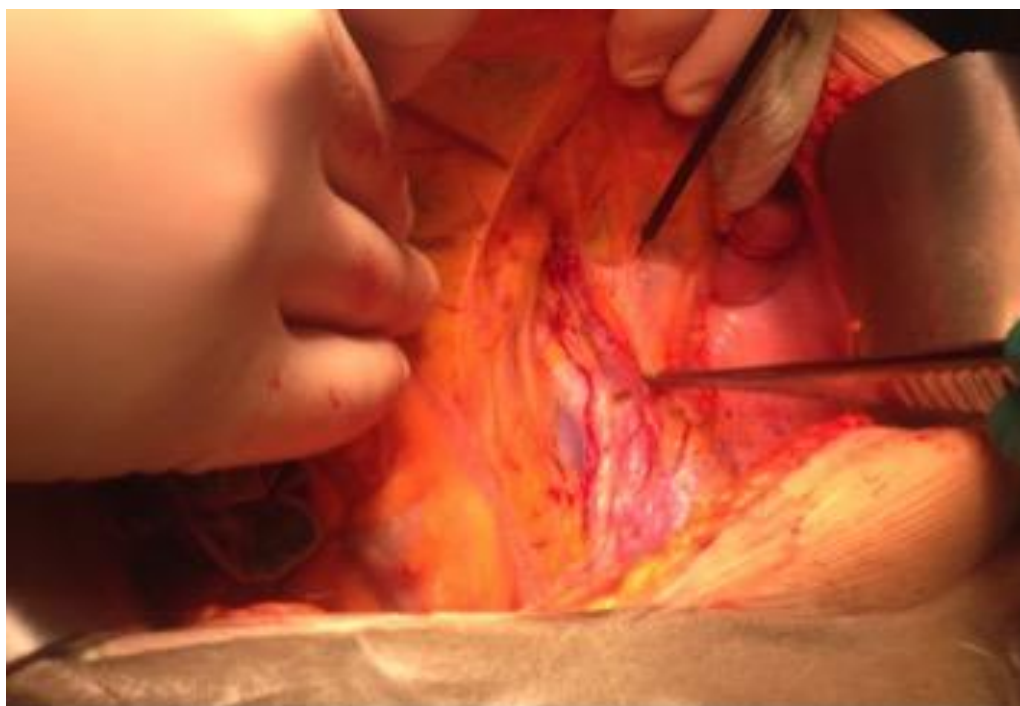


Рисунок 49. Латеральный подход при передней резекции прямой кишки. Визуализация левого мочеточника и левых гонадных сосудов.
Больной Б., 66 лет, и/б № 2534-2014.

При лапароскопически ассистированном вмешательстве использовали медиальный доступ: вначале производили выделение, скелетизацию и пересечение нижней брыжеечной артерии у места отхождения от брюшного отдела аорты (Рис. 50). Затем пересекали нижнюю брыжеечную вену (при пересечении сосудов сохранялись волокна вегетативной нервной системы *nn. splanchnici, pl. hypogastricus superior*). После чего в латеральном направлении мобилизовали сигмовидную кишку и левые отделы, при этом визуализировали фасцию Герота.

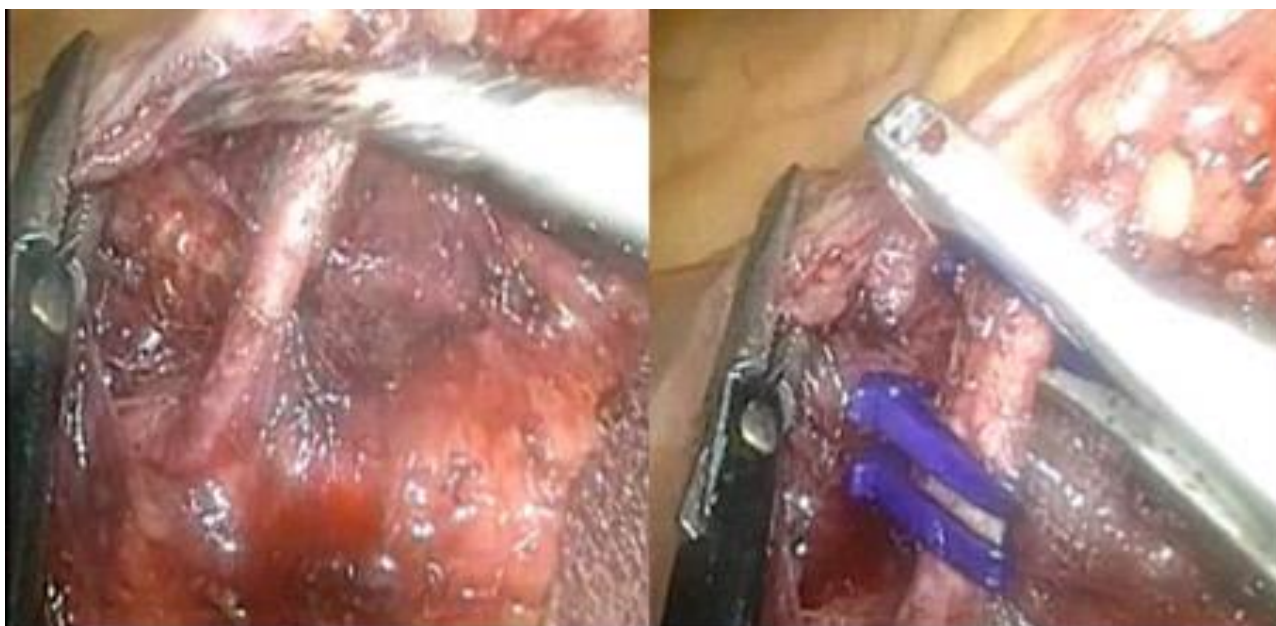


Рисунок 50. Этап лапароскопически ассистированной передней резекции прямой кишки. Скелетизация, клипирование и пересечение нижней брыжеечной артерии. Пациентка К., 69 лет, и/б № 2459-2014.

Сигмовидную кишку расправляли и подготавливали площадку для пересечения кишки, как правило на границе средней и дистальной трети. Оценивали интенсивность кровоснабжения по краевому сосуду и длину подготовленной к низведению кишки. При недостаточности длины кишки для низведения производили мобилизацию левого изгиба ободочной кишки [16/64 (25 %)], при этом дополнительно пересекали нижнюю брыжеечную вену сразу у хвоста поджелудочной железы. При открытой операции кишку изолировали марлевыми салфетками от брюшной полости и после

наложения кисетных швов прошивали сшивающими аппаратами УО-60 и пересекали, культю пересеченной кишки погружали при помощи кисетных швов, а при использовании сшивающего аппарата для формирования колоректального анастомоза в проксимальную культю погружали головку от циркулярного степлера. При лапароскопической операции кишка пересекалась с погружением головки циркулярного степлера после удаления операционного препарата, непосредственно перед формированием анастомоза.

Мобилизацию прямой кишки (тотальную или частичную мезоректумэктомию) выполняли острым путем, при этом использовался принцип фасциально-футлярного выделения прямой кишки, описанный Heald R.J. [100]. Открытую мезоректумэктомию проводили при помощи электрокоагуляции (Martin Maxium ME 402) под контролем зрения, вначале рассекали фасциальную оболочку у основания брыжейки сигмовидной кишки, при этом хирург рукой оттягивал культю сигмовидной и прямой кишки кпереди производя выделение задней поверхности мезоректум, визуализируя и сохраняя правую и левую ветви верхнего гипогастрального сплетения (Рис. 51).

Далее следуя, в межфасциальном пространстве в каудальном направлении производили выделение мезоректум со всех сторон, при этом адекватная мобилизация между париетальной и висцеральной фасциями предотвращала повреждение крестцовых вен, тазовых нервных сплетений.

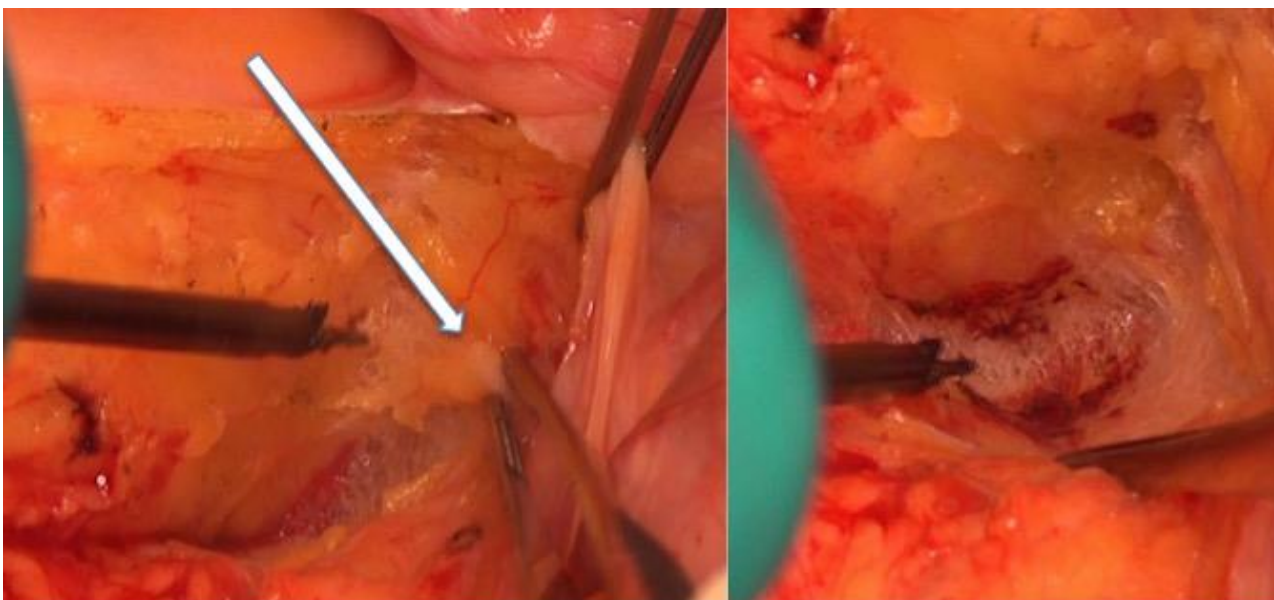


Рисунок 51. Открытая мезоректумэктомия при низкой передней резекции прямой кишки. Мобилизация мезоректум по правой и задней полуокружности. Стрелкой указана сохраненная правая ветвь верхнего гипогастриального сплетения. Больная З., 75 лет, № и/б 2225-2016.

Прямую кишку с опухолью выделяли до тазового дна при низкой передней резекции прямой кишки (n=26) и брюшно-анальной резекции прямой кишки (n=13) с выполнением тотальной мезоректумэктомии. При передней резекции прямой кишки (n=25) выполняли частичную мезоректумэктомию пересекая мезоректальную клетчатку на 5 см дистальнее нижнего полюса опухоли. После чего прямую кишку пересекали сшивающе-режущим аппаратом «Contour» (Ethicon, USA), остающуюся культю прямой кишки промывали со стороны промежности 0,05% водным раствором хлоргексидина. Осуществляли контроль гемостаза, производили промывание антисептиками брюшной полости и малого таза. Далее, в просвет культи прямой кишки вводили циркулярный степлер СЕЕА-31 (Ethicon, USA), низводили проксимальную культю с погруженной головкой и формировали колоректальный анастомоз конец в конец (n=40). У части больных (n=11) формировали аппаратный колоректальный анастомоз бок в конец. Кольца после формирования анастомоза извлекали из степлера, исследовали на предмет их целостности и отправляли для планового патоморфологического исследования. Герметичность степлерных

анастомозов проверяли во всех случаях при помощи «воздушной пробы». При появлении пузырьков воздуха между швами анастомоза дефект дополнительно ушивали отдельными п-образными швами 3/0 Vicryl (Ethicon). После ушивания дефекта анастомоз повторно проверяли на герметичность.

При брюшно-анальной резекции прямой кишки (n=13), со стороны промежности анальный канал обрабатывали 0,05% водным раствором хлоргексидина. Используя расширитель «Lone Star Retractor System™» (Cooper Surgical, Inc., USA), растягивали анальный канал для адекватной визуализации зубчатой линии. Вводили на уровне межсфинктерной борозды 20 мл раствора адреналина в разведении 1:100 000). Рассекали стенку прямой кишки при помощи электрокоагуляции на уровне зубчатой линии и кистным швом ушивали просвет кишки. Острым путем и при помощи электрокоагуляции осуществляли мобилизацию дистальной части прямой кишки до соединения с абдоминальной бригадой хирургов. Операционный препарат удаляли через брюшную полость.

После промывания брюшной полости и полости малого таза растворами антисептиков, сигмовидную кишку низводили в анальный канал и формировали колоанальный анастомоз конец в конец (n=13) ручным швом отдельными узловыми швами нитью 3/0 Vicryl (Ethicon) на атравматической игле №28 (Рис. 52).

Дренирование полости малого таза осуществляли во всех наблюдениях через нижний угол лапаротомной раны, при этом целостность тазовой брюшины восстанавливалась частично.



Рисунок 52. Промежный этап брюшно-анальной резекции прямой кишки. Формирование колоанального анастомоза однорядный ручным швом. Больной М., 50 лет, и/б № 6133-2014.

Формирование превентивной илеостомы и трансверзостомы рутинно выполняли у всех больных с НПР и БАР (n=39). Среди больных с ПР, превентивную кишечную стому формировали выборочно (n=8), причиной чего являлась негерметичность колоректального анастомоза при проведении «воздушно-пузырьковой» пробы.

Глава 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ.

4.1. Непосредственные результаты трансанальной эндомикрхирургии.

Как было отмечено выше, в соответствии с протоколом диссертационного исследования у 347/411 (84,4%) больных было выполнено органосохраняющее хирургическое лечение аденом и аденокарцином прямой кишки в объеме трансанальной эндомикрхирургии.

Медиана длительности ТЭМ составила 40 мин (15-220), при этом время, необходимое для выполнения оперативного вмешательства находилось в прямо пропорциональной зависимости от размера новообразования. Так, оперативное вмешательство с минимальной продолжительностью 15 мин, выполнено у пациентки с тубулярной аденомой диаметром 2,0 см, расположенной на высоте 5 см от наружного края анального канала по правой полуокружности прямой кишки. В то время как, самое длительное вмешательство, продолжавшееся 220 мин, произведено у пациента по поводу ворсинчатой аденомы прямой кишки располагавшейся практически над зубчатой линией (на высоте 3 см от наружного края анального канала) занимавшей $\frac{3}{4}$ окружности стенки кишки и протяженностью 10,0 см. Медиана (квартили) длительности ТЭМ при опухолях <3,0 см составила 35 (15–130) мин и была статистически значимо меньше – 60 (25–220) мин при новообразованиях $\geq 3,0$ см, $p=0,0001$ (Тест Манн-Уитни).

Интраоперационных осложнений не отмечено ни в одном наблюдении. Интраоперационная кровопотеря была минимальной и клинически незначимой. В подавляющем большинстве наблюдений новообразования удалялись с резекцией всех слоев кишечной стенки, критерием полностенного иссечения опухоли являлась визуализация параректальной

клетчатки. Вместе с тем, определенные технические трудности имелись у больных, с локализацией опухоли по передней полуокружности в верхне-ампулярном отделе. Это было обусловлено в первую очередь тем, что прямая кишка здесь покрыта тазовой брюшиной и резекция всех слоев кишечной стенки с опухолью приводит к соединению просвета прямой кишки с брюшной полостью, что может стать одной из причин для конверсии в трансабдоминальное оперативное вмешательство (Табл. 14).

Таблица 14

Интраоперационные параметры трансанальной эндомикрохирургии

Параметр	ТЭМ n=347
Время операции, мин, Me [медиана (квартили)]	40 (15-220)
Конверсия в трансабдоминальную операцию	3/347 (0,9%)
Проникновение в брюшную полость	13/347 (10,4%)

Конверсия в трансабдоминальное вмешательство произошла у 3/347 (0,9%) больных, тем не менее, во всех трех случаях причины были разные.

Так, у 1/347 (0,3%) больного с проникновением в брюшную полость причиной для лапаротомии явилась невозможность ушивания образовавшегося дефекта перитонеальной и экстраперитонеальной части прямой кишки после удаления опухоли трансректальным доступом. В связи с этим приводим данного больного в качестве клинического примера.

Больной М., 74 лет, а.к. 8799-16 находился на стационарном лечении в ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России с 08.09.2016 по 22.09.2016, и/б 5883-16.

При госпитализации предъявлял жалобы на примесь крови и слизи в кале.

Из анамнеза известно, что данные жалобы предъявлял в течение последнего года, тем, не менее, к врачам не обращался и лечился самостоятельно, расценив, что имеющиеся жалобы обусловлены геморроем. На фоне самолечения не отметил положительной динамики и обратился в августе 2016 года в поликлинику по месту жительства, где была выявлена опухоль прямой кишки. Направлен в поликлинику ГНЦК.

Из сопутствующих заболеваний страдает ИБС: стенокардией напряжения ФК II.

При поступлении состояние удовлетворительное, по органам и системам без особенностей.

Status localis: при осмотре перианальной области следов расчесов и мацерации не выявлено. При пальцевом исследовании прямой кишки тонус и волевые усилия сфинктера удовлетворительные. На высоте 8 см от наружного края анального канала по передне-левой полуокружности определяется нижний полюс мягко-эластической опухоли, занимающей $\frac{1}{2}$ окружности кишечной стенки. Проксимальный полюс опухоли не достигается.

Ректороманоскопия: на высоте 8 см от наружного края анального канала по передне-левой стенке определяется нижний полюс подвижной опухоли с узловым и стелющимся компонентом, занимающей $\frac{1}{2}$ окружности кишечной стенки, в проксимальном направлении опухоль распространяется на протяжении 5,0-6,0 см. Выполнена биопсия.

В рамках программы обследования 1.09.2016 г. выполнена эзофагогастродуоденоскопия, при которой патологических изменений в осмотренных отделах не выявлено.

При колоноскопии от 2.09.2016 г. в прямой кишке на высоте 7-8 см выявлена стелющаяся, с экзофитным компонентом ворсинчатая опухоль, занимающая $\frac{1}{2}$ окружности стенки кишки, опухоль, протяженностью 5,0-6,0 см. Другой патологии в тотально осмотренных отделах ободочной кишки не выявлено.

При гистологическом исследовании биоптата опухоли №33725/16 – ворсинчатая аденома с умеренной дисплазией эпителия.

При ЭРУЗИ от 5.09.2016 г – на расстоянии 8-10 см определяется нижний полюс опухоли ворсинчатого вида, верхний полюс опухоли недостижим. На осмотренном участке слои кишечной стенки смазаны. Наружный контур кишки ровный. Ангиоархитектоника нарушена.

По данным МРТ малого таза от 7.09.2016 г.: первичная опухоль определяется в виде утолщения стенок с/а отдела прямой кишки с небольшим экзофитным компонентом. Признаки инвазии в основании опухоли в стенку кишки не определяются. Дистальный край опухоли определяется на расстоянии 74 мм от наружного края анального канала. Проксимальный край опухоли располагается на 97 мм. Верхний полюс опухоли расположен выше уровня тазовой брюшины (Рис. 53).



Рисунок 53. МР-томограмма пациента М., 74 лет, и/б 5883-16
Диагноз: Ворсинчатая аденома прямой кишки на высоте 8 см, протяженностью 6,0 см по передне-левой полуокружности. Изменения структуры кишечной стенки не определяется (mrT0). Стрелками указано соотношение верхнего полюса опухоли к тазовой брюшине в области пузырно-прямокишечного пространства.

Установлен диагноз: Ворсинчатая аденома прямой кишки на высоте 8 см от наружного края анального канала, по передне-левой полуокружности, протяженностью 6,0 см (mrT0).

В плановом порядке, 10.09.2016 г., под комбинированной анестезией в положении больного на животе, начато оперативное вмешательство в объеме ТЭМ, однако, во время полностенного удаления новообразования отмечено, как и предполагалось, соединение с брюшной полостью в области верхнего полюса опухоли. Произведено транслюминальное удаление новообразования единым блоком. Образовался дефект по передне-левой полуокружности размерами 8,0x7,0 см. (Рис. 54). В связи с неудачной попыткой ушивания дефекта, образовавшегося как во внутрибрюшной так и во внебрюшной части прямой кишки, было принято решение о конверсии оперативного вмешательства. Произведена смена положения больного на операционном столе: из положения на животе пациент был перемещен в стандартное положение на спине с разведенными ногами. Больному была выполнена нижнесрединная лапаротомия, при интраоперационной ревизии в прямой кишке визуализирован дефект после ТЭМ, который технически также невозможно восстановить со стороны брюшной полости. Пациенту была выполнена низкая передняя резекция прямой кишки в стандартном объеме с формированием превентивной петлевой трансверзостомы.

Течение послеоперационного периода у пациента без осложнений, больной был выписан на 10-е сутки после оперативного вмешательства.

Результат гистологического исследования удаленного препарата №34754-80 – в резецированном фрагменте прямой кишки после ТЭМ выявлена тубуло-ворсинчатая аденома латерального распространения, края резекции интактны, минимальное расстояние до аденоматозных структур 4 мм. При исследовании макропрепарата после трансабдоминальной резекции, по передней стенке прямой кишки определяется продольный сквозной дефект, размерами 8,0x7,0 см, слизистая оболочка не изменена,

признаков опухолевого роста в зоне резекции не выявлено. Исследованные 16 лимфатических узлов мезоректальной клетчатки имеют картину обычного строения.

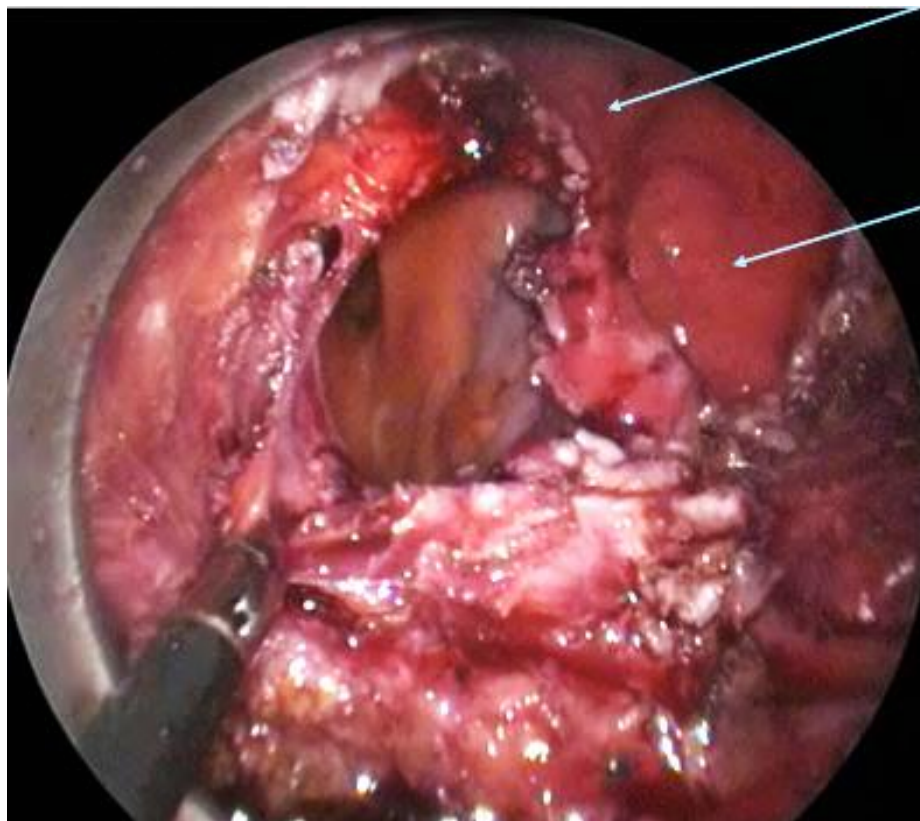


Рисунок 54. Пациент М., 74 лет, и/б 5883-16. Трансанальная эндомикрохирургия. Визуализируется «гигантский» дефект стенки кишки. Стрелками указана оставшаяся часть верхнеампулярного отдела прямой кишки.

Через 6 недель после оперативного вмешательства, больному выполнено рентгеноконтрастное исследование для подтверждения состоятельности сигмо-ректального анастомоза, после чего, в плановом порядке выполнено внутрибрюшное закрытие трансверзостомы. Срок наблюдения за больным 6 мес, признаков местного рецидива аденомы не определяется.

Представленный нами клинический пример демонстрирует не совсем адекватную оценку результатов проведенного предоперационного обследования, поскольку ретроспективно анализируя данные МРТ, легко было спрогнозировать размеры образовавшегося дефекта, а также необходимость резекции как перитонеальной, так и тазовой части прямой кишки с окружающей ее клетчаткой, что заведомо ограничивало

мобильность нижнего края раны и делало невозможность ее ушивания трансанальным доступом.

У другого больного, 1/347 (0,3%), причиной конверсии в полостное вмешательство стало повреждение перитонизированной части прямой кишки по передней полуокружности во время ТЭМ при проведении ректоскопа в проксимальном направлении. Рассмотрим данного больного в виде клинического примера.

Больной П., 83 лет, а.к. 8742-15 находился на стационарном лечении в ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России с 10.08.2015 по 21.08.2015, и/б 4792-15.

При госпитализации предъявлял жалобы на примесь крови в кале, частые позывы на дефекацию.

Из анамнеза известно, что считает себя больным с начала июня 2015 года, когда ометил появление вышеперечисленных жалоб. В поликлинике по месту жительства при колоноскопии выявлено опухолевое образование прямой кишки. Больной самостоятельно обратился в ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Из сопутствующих заболеваний страдает ИБС: стенокардией напряжения ФК II, постинфарктный кардиосклероз (в 2001 году перенес острый инфаркт миокарда), артериальная гипертония III стадии. В 2002 году перенес резекцию желудка по Бильрот–II по поводу язвенной болезни желудка, осложненной кровотечением.

При поступлении состояние удовлетворительное, пациент астенического телосложения, пониженного питания, имеет рост 150 см, вес 45 кг. По органам и системам без особенностей.

Status localis: при осмотре перианальной области следов расчесов и мацерации не выявлено. При пальцевом исследовании прямой кишки тонус и волевые усилия сфинктера удовлетворительные. На высоте 7 см от наружного края анального канала по задней полуокружности определяется нижний полюс мягко-эластической опухоли, занимающей $\frac{1}{2}$ окружности

кишечной стенки, с выраженным экзофитным компонентом. Проксимальный полюс опухоли на высоте 10 см.

Ректороманоскопия: на высоте 7 см от наружного края анального канала по задней стенке определяется нижний полюс ворсинчатого вида опухоли, занимающей $\frac{1}{2}$ окружности кишечной стенки, в проксимальном направлении опухоль распространяется на протяжении 4,0 см. Выполнена биопсия.

В рамках предоперационного обследования при ЭГДС от 29.07.2015 г. - воспалительных и опухолевых изменений не выявлено.

При колоноскопии от 3.08.2015 г. – эндоскоп проведен в купол слепой кишки, во всех отделах ободочной кишки патологических образований не выявлено, в прямой кишке на высоте 7 см имеется ворсинчатого вида опухоль со стелющимся и экзофитным компонентом, занимающая $\frac{1}{2}$ окружности стенки кишки. Опухоль, протяженностью 4,0-4,5 см.

При гистологическом исследовании биоптата опухоли №24959/15 – тубуло-ворсинчатая аденома с умеренной дисплазией эпителия.

При ЭРУЗИ от 5.08.2015 г. – в среднеампулярном отделе прямой кишки по задней полуокружности определяется ворсинчатая опухоль, подслизистый слой в основании опухоли не прослеживается, мышечный слой определяется отчетливо на всем протяжении (uT1).

По данным МРТ малого таза от 5.08.2015 г. – первичная опухоль определяется в виде утолщения стенок среднеампулярного отдела прямой кишки по задней полуокружности. В основании новообразования нельзя исключить инвазию опухоли в подслизистый слой, который прослеживается не на всем протяжении (mrT1). Верхний полюс опухоли на уровне тазовой брюшины. Лимфатические узлы в параректальной клетчатке не визуализируются (Рис. 55).

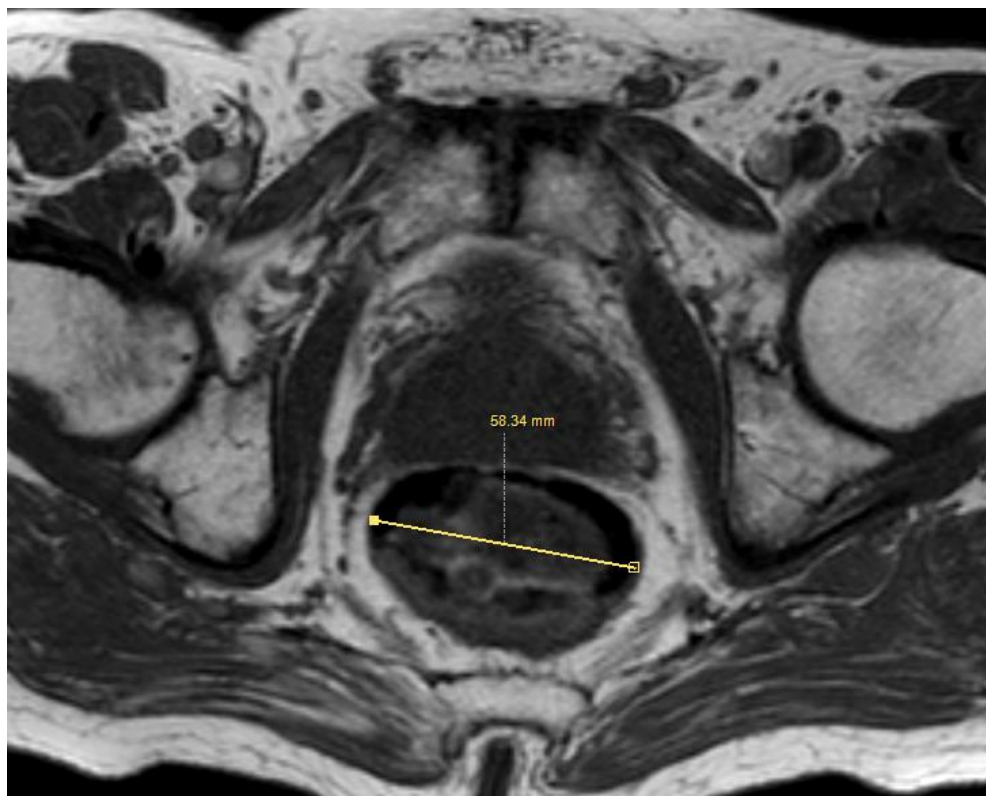
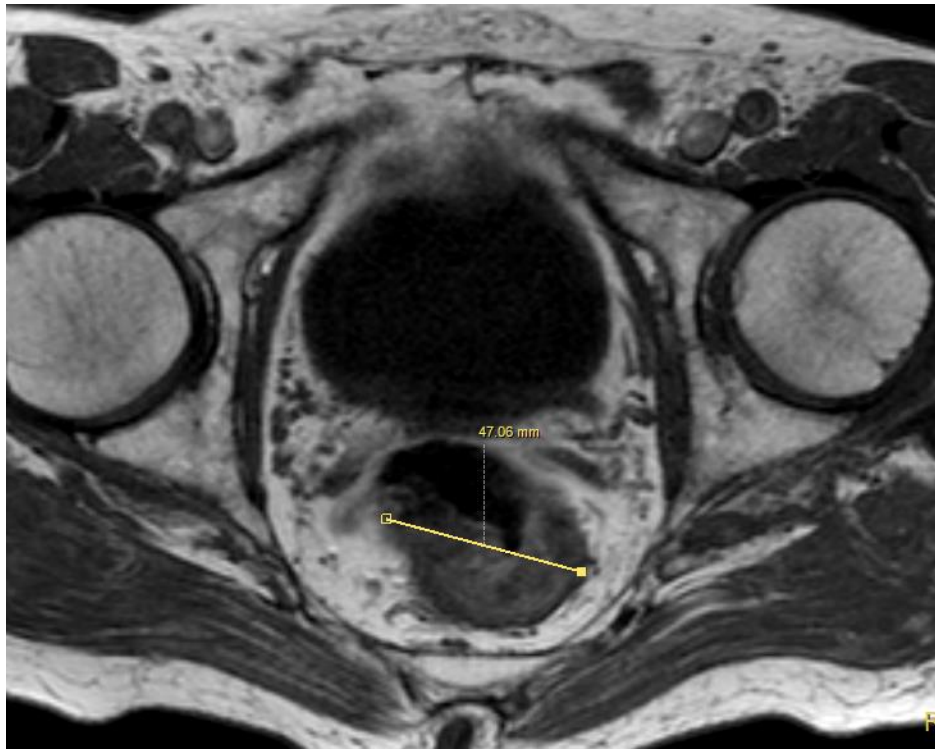
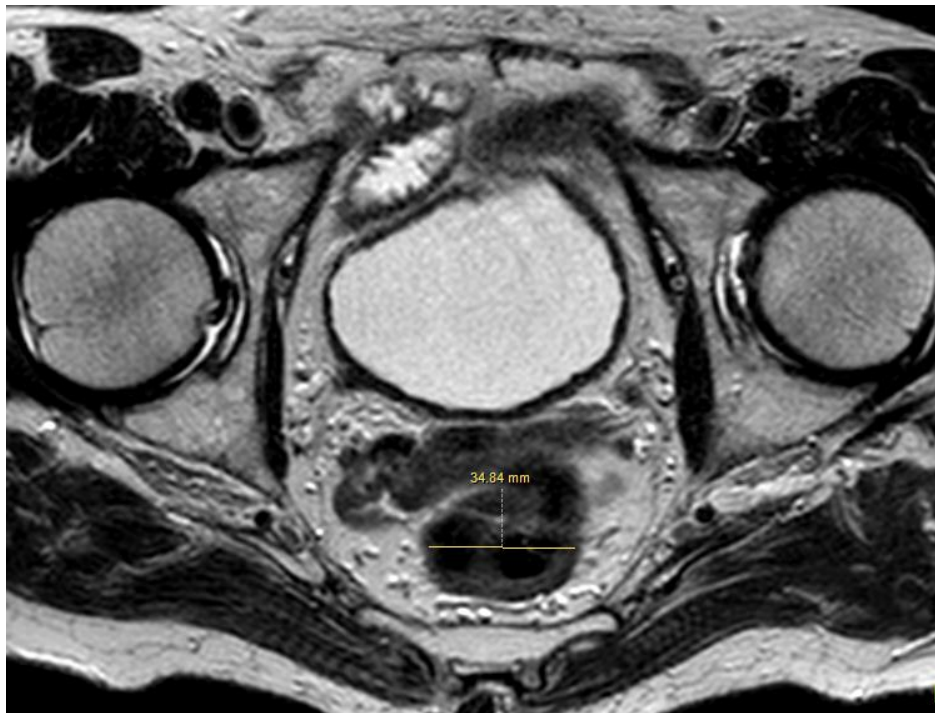


Рисунок 55. МР-томограмма пациента П., 83 лет, и/б 4792-15
Диагноз: Ворсинчатая аденома прямой кишки на высоте 7 см, протяженностью 4,0 см по задней полуокружности.
Определяется ворсинчатая опухоль прямой кишки с экзофитным компонентом, стрелкой указан диаметр прямой кишки в области основания опухоли - 58 мм.

Необходимо отметить, что анализируя данные МРТ ретроспективно оказалось, что у пациента начиная со среднеампулярного отдела прямой кишки диаметр просвета кишки в проксимальном направлении уменьшался и в области верхнего полюса опухоли и сразу над ним составлял менее 34 мм (Рис. 56А, Б).



А.



Б.

Рисунок 56. МР-томограмма пациента П., 83 лет, и/б 4792-15 Диагноз: Ворсинчатая аденома прямой кишки на высоте 7 см, протяженностью 4,0 см по задней полуокружности.

А. Определяется ворсинчатая опухоль прямой кишки с экзофитным компонентом. Стрелкой указан диаметр прямой кишки в области нижнего полюса опухоли – 47 мм.

Б. Диаметр просвета прямой кишки сразу над верхним полюсом опухоли – 34 мм.

Установлен диагноз: Ворсинчатая аденома прямой кишки на высоте 7 см от наружного края анального канала, по задней полуокружности, протяженностью 4,0 см с признаками малигнизации (uT1/mrT1).

Принято решение произвести удаление новообразования методом ТЭМ. В плановом порядке, 11.08.2015 г., под комбинированной анестезией, в положении больного на спине с разведенными ногами, выполнена дивульсия анального канала, после чего в просвет прямой кишки был установлен операционный ректоскоп. После интраоперационной ревизии локализация и размеры опухоли подтверждены. Выполнена разметка границ резекции и начато удаление опухоли, начиная с дистального полюса. В дальнейшем, по мере выделения опухоли в направлении верхнего полюса, при проведении операционного ректоскопа в просвете прямой кишки в проксимальном направлении произошел разрыв передней стенки прямой кишки в ее перитонизированной части ввиду несоответствия диаметра просвета кишки (34 мм по данным МРТ) и диаметра операционного ректоскопа (40 мм). Дефект передней стенки прямой кишки составлял 40-45 мм, через который были видны петли тонкой кишки. В связи с этим было принято решение отказаться от продолжения удаления опухоли трансанальным доступом и выполнить ниже-срединную лапаротомию. Больному была выполнена лапаротомия, ревизия органов брюшной полости и малого таза, при этом в области пузырно-прямокишечного пространства по передней полуокружности прямой кишки визуализирован овальный дефект размерами около 40 мм (Рис. 57). Выявленный дефект был ушит отдельными узловыми швами, интраоперационно создан консилиум, на котором было решено произвести резекцию прямой кишки. Больному выполнена брюшно-анальная резекция прямой кишки. Учитывая отягощенный соматический статус (ишемическая болезнь сердца: постоянная форма мерцательной аритмии, постинфарктный кардиосклероз) от низведения левых отделов ободочной кишки и формирования

колоанального анастомоза решено было воздержаться и завершить оперативное вмешательство формированием концевой сигмостомы.

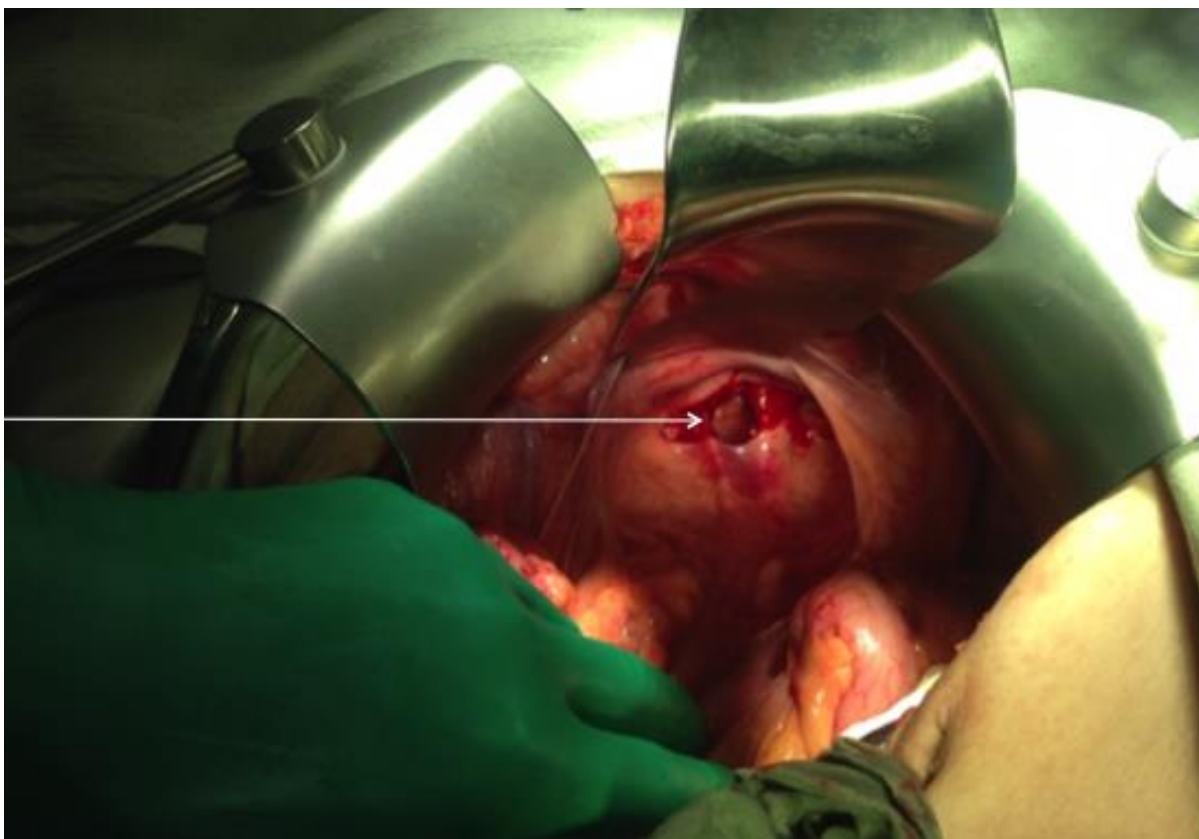


Рисунок 57. Пациент П., 83 лет, и/б 4792-15.

Ревизия малого таза.

Стрелкой указан дефект по передней стенке прямой кишки в области пузырно-прямокишечного пространства.

Течение послеоперационного периода без осложнений. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 11 сутки после операции.

Результат гистологического исследования удаленного препарата № 26525-45. Макроскопически: операционный препарат прямой с участком сигмовидной кишки длиной 27 см, целостность мезоректальной фасции сохранена, повреждений нет, по передней стенке перитонизированной части прямой кишки определяется дефект размерами 40x40 мм с ровными краями. На противоположной стороне от дефекта – по задней полуокружности прямой кишки определяется ворсинчатого вида опухоль размерами 4,0x3,5 см, занимающая заднюю полуокружность. Микроскопически: опухоль представлена ворсинчатой аденомой стелющегося типа с тяжелой

дисплазией эпителия. Дистальный край резекции составляет 30 мм, интактен. В исследованных 12 лимфатических узлах мезоректальной клетчатки - картина лимфоидной гиперплазии.

Следует подчеркнуть, что в данной ситуации не были учтены особенности телосложения пациента, а также данные МРТ о малом диаметре прямой кишки (34 мм) на уровне верхнего полюса опухоли.

Причиной для конверсии в полостную операцию в третьем наблюдении, 1/347 (0,3%), стали недостаточные и недостоверные данные предоперационных методов диагностики степени инфильтрации опухолью тканей у больного Б., 52 лет, который находился в ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России с 15.06.2015 г. по 29.06.2015 г. с диагнозом ворсинчатая аденома прямой кишки до 4,0 см в диаметре, по задне-правой полуокружности на высоте 3,0 см от наружного края анального канала.

При предоперационном обследовании при ЭРУЗИ от 9.06.2015 г. – в нижнеампулярном отделе прямой кишки по задне-правой полуокружности определяется ворсинчатая опухоль, подслизистый слой в основании опухоли не прослеживается, мышечный определяется (uT1SM3). На уровне опухоли визуализируются два лимфатических узла 4 мм и 7 мм в диаметре без признаков метастатического поражения. При компрессионной соноэластографии коэффициент жесткости составляет 1,6.

МРТ малого таза больному выполнить не представлялось возможным вследствие наличия у него клаустрофобии. При предоперационной биопсии № 18375-76/15 – фрагменты тубуло-ворсинчатой аденомы с умеренной дисплазией эпителия.

В плановом порядке, 17.06.2016 г., под комбинированной анестезией, в положении больного на спине с разведенными ногами начато оперативное вмешательство в объеме ТЭМ. Вместе с тем, во время выделения новообразования, выявлены признаки инвазии опухоли в параректальную клетчатку, также в этой области визуализирован плотный белесоватого цвета лимфатический узел до 7-8 мм в диаметре, который был иссечен и

отправлен на срочное гистологическое исследование. Результат (№18399-400/15) – лимфатический узел с комплексами низкодифференцированной аденокарциномы. Учитывая выявленные изменения: признаки инвазии опухоли в параректальную клетчатку, метастатически измененный параректальный лимфоузел принято решение о конверсии ТЭМ и выполнении трансабдоминальной операции. Больному была выполнена расширенная брюшно-анальная резекция прямой кишки с мобилизацией левых отделов ободочной кишки, низведением их в полость таза, формированием коло-анального анастомоза и двуствольной превентивной трансвезостомы.

Течение послеоперационного периода у больного без осложнений, был выписан на 13-е сутки после операции.

При гистологическом исследовании удаленного препарата № 19847-85/15 – при микрокопическом исследовании в прямой кишке на фоне тубуло-ворсинчатой аденомы определяется низкодифференцированная аденокарцинома с изъязвлением и наличием перстневидных клеток участками слизистого рака и крупными очагами некроза. Опухоль прорастает стенку кишки с очаговым врастанием в прилежащую клетчатку (в зоне ТЭМ – в резецированном участке стенки кишки, очаги опухоли определяются на расстоянии менее 1 мм от глубокого края резекции с признаками термовоздействия, с наличием в ней множественных опухолевых депозитов). Имеется выраженная лимфоваскулярная инвазия и венозная инвазия в опухоли в пределах стенки кишки и параректальной клетчатки. Аденоматозные структуры распространяются до уровня аноректального перехода, дистальный край резекции интактен, минимальное расстояние от аденоматозных структур до дистального края резекции 4-5 мм. В 12 лимфоузлах параректальной клетчатки (на уровне резекции опухоли и проксимальнее) из 20 исследованных определяются метастазы низкодифференцированной аденокарциномы преимущественно с

полным замещением лимфоидной ткани, очагами некроза. В трех лимфоузлах участка брыжейки без метастазов.

Важно отметить, что в представленной ситуации причиной для конверсии стала как гиподиагностика инвазии опухолью стенки кишки и метастазов в параректальные лимфатические узлы, так и неполноценный объем предоперационного обследования, включивший только ЭРУЗИ. В соответствии с этим, при невозможности выполнения адекватного объема предоперационного стадирования (ЭРУЗИ и МРТ), в диагностику необходимо включать альтернативные методы (КТ малого таза).

Следует подчеркнуть, что у 36/347 (10,4%) пациентов, включенных в группу ТЭМ, новообразование располагалось в верхне-ампулярном отделе прямой кишки. При этом у 13/347 (3,7%) больных с данной локализацией опухоли произошло соединение с брюшной полостью. Во всех случаях, контакт с брюшной полостью был прогнозируемым событием, поскольку предоперационно выявлено расположение проксимального полюса новообразования выше уровня тазовой брюшины. В 12/36 случаях, за исключением представленного выше пациента, контакт с брюшной полостью не повлиял на методику удаления опухоли. Во всех случаях удаление новообразований и ушивание дефекта стенки кишки производили транслюминально. После чего, всем больным рутинно выполняли лапароскопию, осуществляли воздушную пробу и формировали отключающую двуствольную сигмостому, промывали и дренировали полость малого таза. В послеоперационном периоде ни у одного из 12 пациентов не было послеоперационных осложнений. В настоящее время отключающие сигмостомы у 11/12 больных закрыты в сроки 4–6 недель после ТЭМ. Во всех наблюдениях перед закрытием стомы выполнялась контрольная проктография, подтвердившая отсутствие выхода контраста за пределы кишечной стенки. У 1/12 пациентки (№ и/б: 142/14) с проникновением в брюшную полость, с диагнозом рак прямой кишки TisNxM0, на высоте 12 см от наружного края анального канала до 3,0 см в

диаметре по правой полуокружности, по данным предоперационного ЭРУЗИ отсутствовали признаки малигнизации опухоли, увеличенные и измененные лимфоузлы. По всей видимости это было связано с локализацией опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки и исследованию был доступен только её нижний полюс. По данным гистологического исследования удаленного препарата после ТЭМ № 955-65/14 – выявлена умереннодифференцированная аденокарцинома с инвазией во внутренний мышечный слой стенки кишки (pT2), наличие лимфоваскулярной инвазии. В связи с этим, через 2 недели после ТЭМ, больной была выполнена трансабдоминальная операция в объеме низкой передней резекции прямой кишки с ликвидацией сигмостомы и формированием превентивной трансверзостомы (Рис. 58). Гистологическое исследование удаленного препарата № 2690-709/14 показало – в зоне дефекта после ТЭМ имеется воспалительная инфильтрация тканей и прилежащей клетчатки без элементов опухолевого роста, в 4 из 22 исследованных лимфатических узлах мезоректальной клетчатки выявлены метастазы аденокарциномы с частичным замещением лимфоидной ткани без выхода опухоли за капсулу лимфоузлов (pT2N2a_{4/22}M0).



Рисунок 58. Макропрепарат после НПР прямой кишки больной Б., 48 лет, и/б №142-14.

Дефект после ТЭМ состоятелен, макроскопических признаков остаточной опухоли не определяется. Отчетливо визуализируются клипсы и нить после ушивания дефекта стенки кишки.

Учитывая данные гистологического исследования и выявленные метастазы в параректальные лимфоузлы (Рис. 59) пациентке проведено 8 курсов адьювантной полихимиотерапии в режиме XELOX, переносимость химиотерапии была удовлетворительной, без токсических реакций.

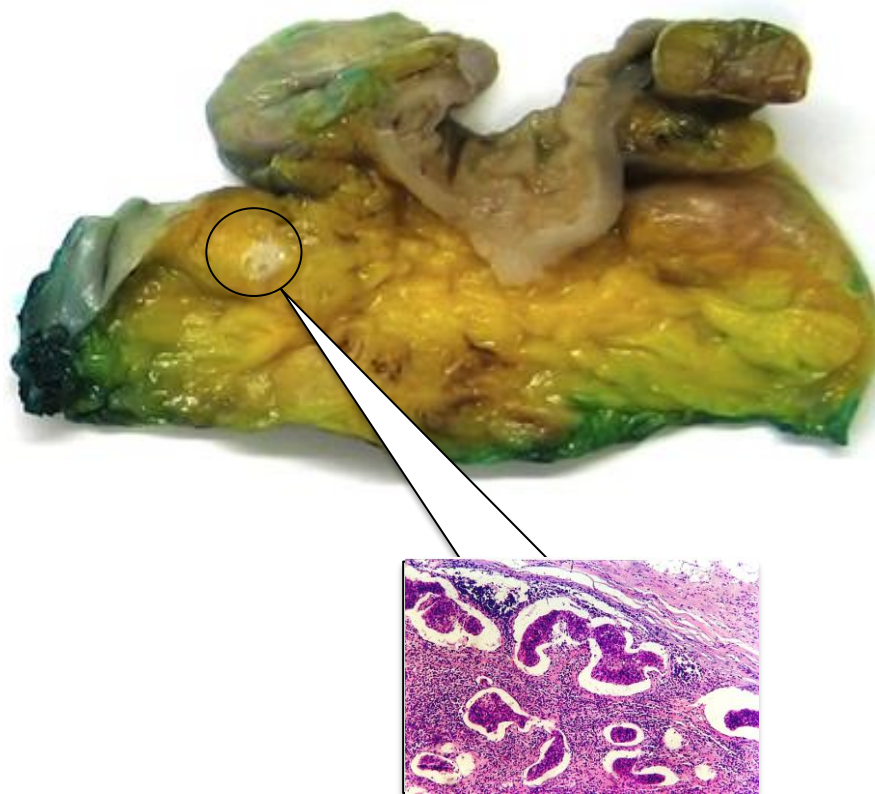


Рисунок 59. Макропрепарат после НПР прямой кишки больной Б., 48 лет, и/б №142-14.

В параректальной клетчатке на уровне удаленной при ТЭМ опухоли макроскопически определяется опухолевого вида белесоватый лимфатический узел до 1,0 см. Микроскопически – комплексы аденокарциномы.

После проведенной адьювантной химиотерапии, на основании рентгеноконтрастного исследования и отсутствия признаков экстравазации контрастного препарата превентивная трансверзостома у больной была ликвидирована. При плановом обследовании на момент 12 мес после радикальной операции признаков возврата заболевания не выявлено.

Средний диаметр удаленного препарата у больных в группе ТЭМ ($M \pm SD$) составил $4,3 \pm 2,3$ (1,5-11,0) см.

После изучения макропрепаратов большая часть ТЭМ – 341/347 (98,3%) признаны R0 операциями с негативными краями резекции (Табл. 15).

Характеристика операционных препаратов после ТЭМ
(макроскопически)

Параметр	ТЭМ n=347
Средний диаметр операционного препарата M±SD (см)	4,3±2,3 (1,5-11,0)
Интраоперационная фрагментация опухоли	6 (1,7%)
Полностенная резекция кишечной стенки	324/347 (93,4%)
Неполностенная резекция кишечной стенки (на уровне мышечного слоя)	23/347 (6,6%)

В 6/347 (1,7%) случаях была отмечена интраоперационная фрагментация опухоли – у четырех больных со стелющимися аденомами от 4,0 до 6,5 см, в диаметре, причиной фрагментации являлось то, у всех этих пациентов опухоль была представлена выраженным, выпадающим экзофитным компонентом, расположенным непосредственно на уровне зубчатой линии и во время трансанального этапа вмешательства, перед инсталляцией видеосистемы, происходило повреждение препарата с фрагментацией экзофитного компонента. Таким образом, частота R2-резекций после ТЭМ составила 1,7%.

В остальных двух наблюдениях у пациентов с тубулярными аденомами, с протяженным стелющимся компонентом 6,0 и 7,0 см соответственно, отмечено интраоперационное повреждение препарата ввиду его избыточной тракции хирургическими инструментами (Рис. 60).

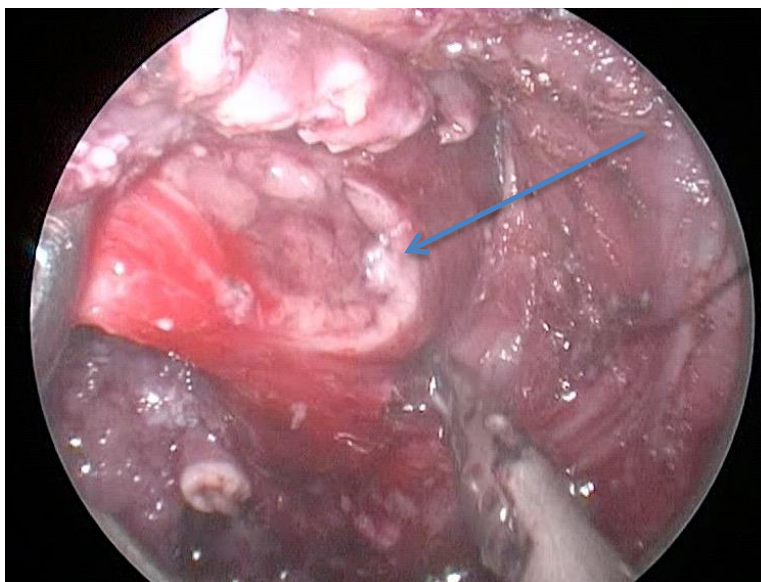


Рисунок 60. Интраоперационная фрагментация препарата. Пациентка А. 54 лет, и/б № 65 – 12. Диагноз: Ворсинчатая аденома прямой кишки на высоте 3 см от наружного края анального канала до 5,0 см в диаметре.

При микроскопическом исследовании операционных препаратов выявлено, что в 93,4% наблюдений ТЭМ выполнены с резекцией всех слоев стенки кишки, а в 6,6% – резекция кишечной стенки была проведена с сохранением продольного мышечного слоя.

Нами была проанализирована частота интраоперационной фрагментации новообразований в зависимости от размера опухоли. Оказалось, что фрагментация опухолей размерами более 4,0 см происходила статистически значимо чаще по сравнению с новообразованиями не превышающими 4,0 см в диаметре ($p=0,0053$, тест Фишера). Следовательно, при опухолях, размерами более 4,0 см, во время ТЭМ имеется повышенный риск фрагментации новообразования, что требует более скрупулезного и прецизионного оперирования.

Весьма интересными наблюдениями, отражающими возможности ТЭМ как органосохраняющего метода хирургического лечения были 4/347 (1,2%) больных с циркулярными ворсинчатыми аденомами прямой кишки. Во всех случаях операционные препараты были удалены en block, с негативными краями резекции. В качестве иллюстрации проводим клинический пример.

Больная П., 68 лет, а.к. 8879-15, находилась на стационарном лечении в ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России с 27.08.2015 по 08.09.2015, и/б 4782-15.

При госпитализации предъявляла жалобы на примесь слизи в кале.

Из анамнеза заболевания известно, что перечисленные жалобы стали появляться в июле 2015 года. Пациентка сразу же обратилась к проктологу поликлиники по месту жительства, где была выявлена ворсинчатого вида опухоль нижеампулярного отдела прямой кишки. Пациентке было рекомендовано обратиться в специализированное учреждение – в поликлинику ГНЦК.

Из сопутствующих заболеваний страдает артериальной гипертонией II стадии, язвенной болезнью 12-ти перстной кишки, ремиссия.

При поступлении состояние удовлетворительное, по органам и системам без особенностей.

Status localis: при осмотре перианальной области следов расчесов и мацерации не выявлено. При пальцевом исследовании прямой кишки тонус и волевые усилия сфинктера удовлетворительные. Сразу на уровне зубчатой линии пальпируется опухоль, мягко-эластической консистенции, циркулярно охватывающая стенку кишки. В проксимальном направлении стелющийся компонент опухоли распространяется на высоту 7 см от наружного края анального канала. Протяженность опухоли по длиннику кишки составляет 6,0 см.

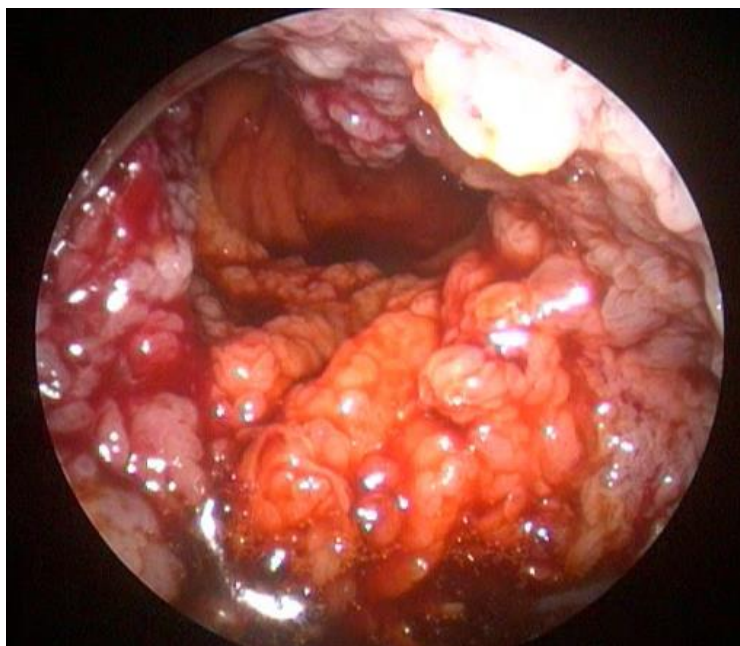


Рисунок 61. Ректороманоскопия. Больная П., 68 лет, и/б 4782-15.
 Диагноз. Циркулярная ворсинчатая аденома прямой кишки, протяженностью 6,0 см.

Ректороманоскопия: Сразу на уровне зубчатой линии определяется нижний полюс циркулярной стелющейся ворсинчатой опухоли, которая в проксимальном направлении имеет протяженность 6,0 см, биопсия. (Рис. 61).

Больная была обследована в условиях ГНЦК.

При ЭГДС от 14.08.2015 г – атрофический гастрит.

При колоноскопии от 17.08.2015 г – колоноскоп проведен в купол слепой кишки, во всех отделах ободочной кишки патологических образований не выявлено, в прямой кишке сразу от зубчатой линии определяется стелющаяся циркулярная ворсинчатая опухоль, протяженностью около 5,0-6,0 см.

При гистологическом исследовании биоптата опухоли №14735/15 – ворсинчатая аденома с умеренной дисплазией эпителия.

При ЭРУЗИ от 20.08.2015 г – структура стенки кишки в основании опухоли не нарушена, наружный контур кишки ровный. Ангиоархитектоника не нарушена. Коэффициент жесткости при компрессионной соноэластографии – 2,15 (Рис. 62).

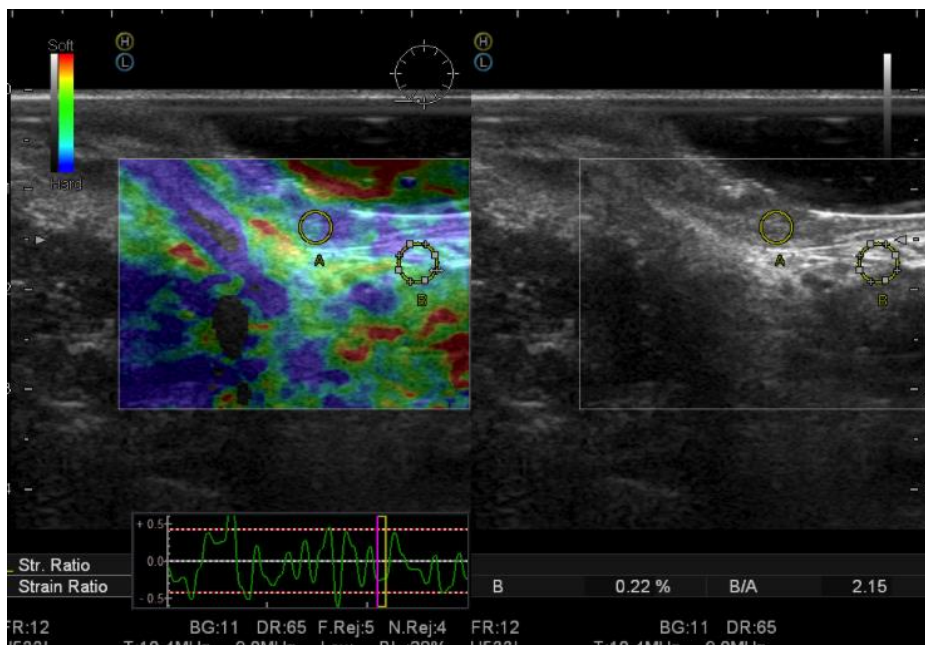


Рисунок 62. Ультрасонограмма больной П., 68 лет, и/б 4782-15. Диагноз: Циркулярная ворсинчатая аденома прямой кишки без ультразвуковых признаков малигнизации (uT0).

При МРТ малого таза от 26.08.2015 г – первичная опухоль определяется в виде циркулярного утолщения стенок н/а отдела прямой кишки с небольшим экзофитным компонентом. Признаки инвазии в основании опухоли в стенку кишки не определяются. Дистальный край опухоли определяется на расстоянии 37 мм от наружного края анального канала. Проксимальный край опухоли располагается на 14 мм ниже уровня тазовой брюшины (Рис. 63).

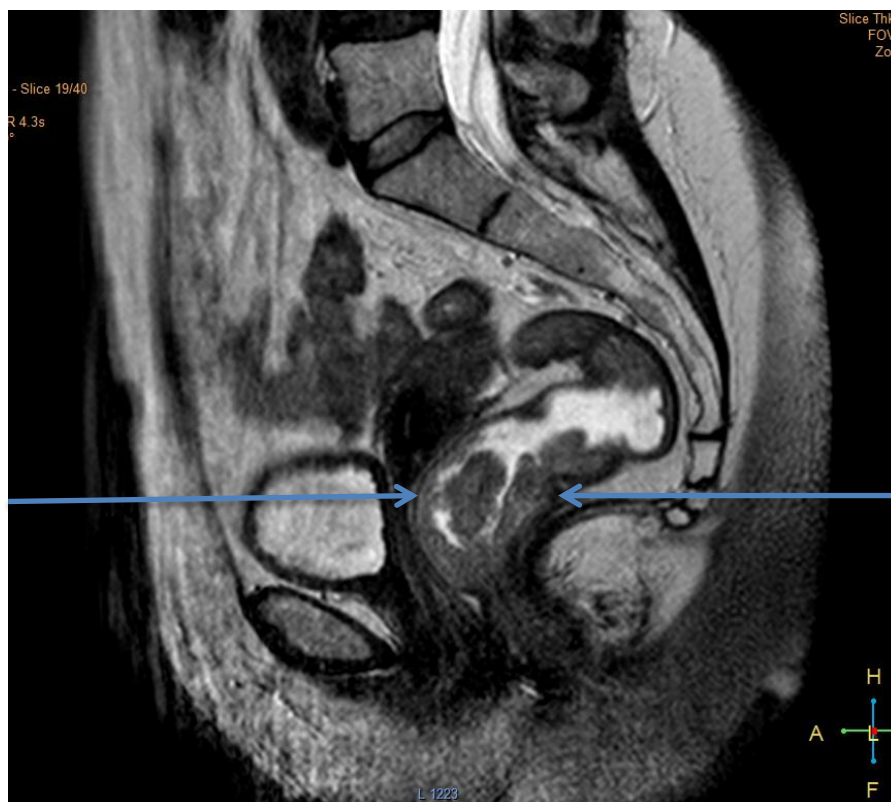
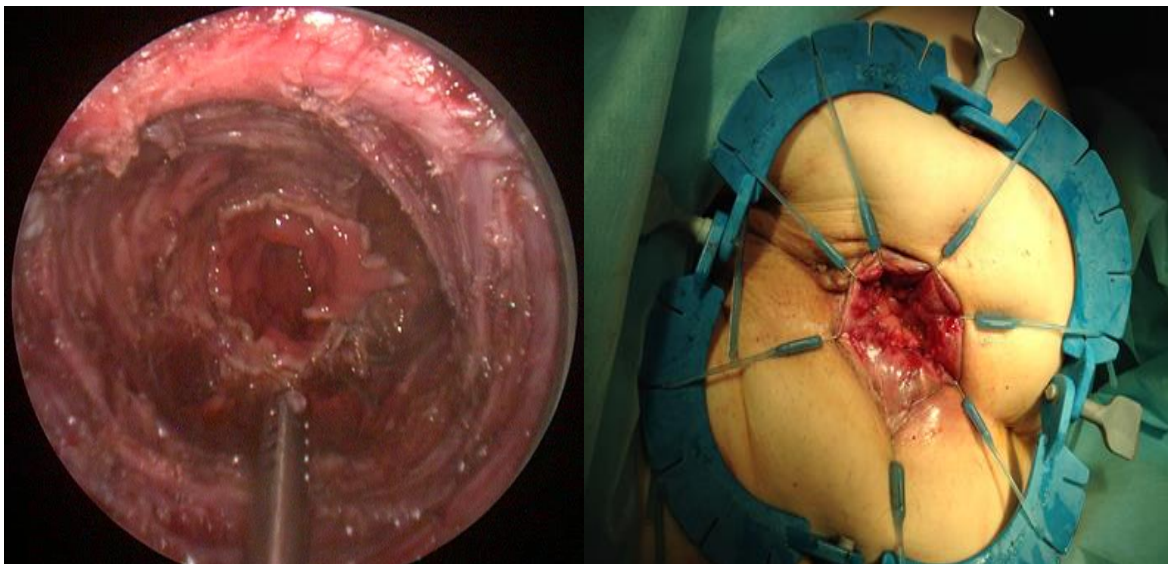


Рисунок 63. МР-томограмма пациентки П., 68 лет, и/б 4782-15. Диагноз: Циркулярная ворсинчатая аденома прямой кишки, изменения структуры кишечной стенки не определяется (mrT0). Стрелками указано циркулярное распространение опухоли, которая располагается на уровне нижеампулярного отдела и копчиковых позвонков.

Установлен диагноз: циркулярная ворсинчатая аденома прямой кишки на уровне зубчатой линии, протяженностью до 6,0 см (uT0/mrT0).

В плановом порядке, 31.08.2015 г, под комбинированной анестезией, в положении больной на правом боку начато оперативное вмешательство в объеме ТЭМ, при этом необходимо отметить технические трудности во время операции, обусловленные циркулярным характером новообразования, что потребовало изменения положения пациентки из правого бокового на левое боковое для создания удобного доступа к выделению циркулярно стенки прямой кишки с опухолью. После удаления операционного препарата en block, дефект кишки составил около 7,0 см, что потребовало мобилизации оставшейся части среднеампулярного и верхнеампулярного отдела прямой кишки с использованием ТЭМ. Соединения с брюшной полостью отмечено не было. После мобилизации, прямая кишка была

низведена в анальный канал и трансанально сформирован ректо-анальный анастомоз отдельными узловыми швами (Рис. 64А, Б). Рутинно вмешательство было завершено лапароскопической двухствольной сигмостомией.



А.

Б.

Рисунок 64. Пациентка П., 68 лет, и/б 4782-15. Трансанальная эндомикрохирургия.

А. Вид оставшейся части прямой кишки после удаления препарата, протяженность дефекта составляет около 7,0 см.

Б. Сформирован ректоанальный анастомоз отдельными узловыми швами.

При макроскопическом исследовании операционный препарат размерами 10,0x7,0 см, всю поверхность препарата занимает стелющая опухоль мягко-эластической консистенции ворсинчатого вида. Латеральный край резекции по слизистой интактен: R0-резекция.



Рисунок 65. Макропрепарат удаленного нижеампулярного и частично среднеампулярного отделов прямой кишки с опухолью пациентки П., 68 лет, и/б 4782-15. Опухоль удалена без фрагментации, периферический край резекции интактен. Минимальное расстояние по слизистой оболочке 2 мм.

Гистологическое исследование операционного препарата №28411-44/15 – при микроскопическом исследовании выявлена ворсинчатая аденома стелющегося типа с умеренной дисплазией эпителия и распространением на зону аноректального перехода. На большем протяжении опухоль удалена полностью. Латеральная граница резекции от аденоматозных структур до края резекции по слизистой оболочке – 2 мм.

Течение послеоперационного периода у больной без осложнений, выписана на 9 сутки.

Через 5 недель, после оперативного вмешательства выполнено рентгеноконтрастное исследование, ректоанальный анастомоз состоятелен, отмечается уменьшение ампулярности оставшейся прямой кишки (Рис. 66). При пальцевом исследовании – тонус и волевые усилия анального сфинктера удовлетворительные, сразу за анальным каналом пальпируется ректоанальный анастомоз, свободно проходим, до 2,0 см в диаметре, мягко-эластической консистенции, без воспалительных и патологических

изменений. Проксимальнее, стенки низведенной части прямой кишки гладкие, эластичные.

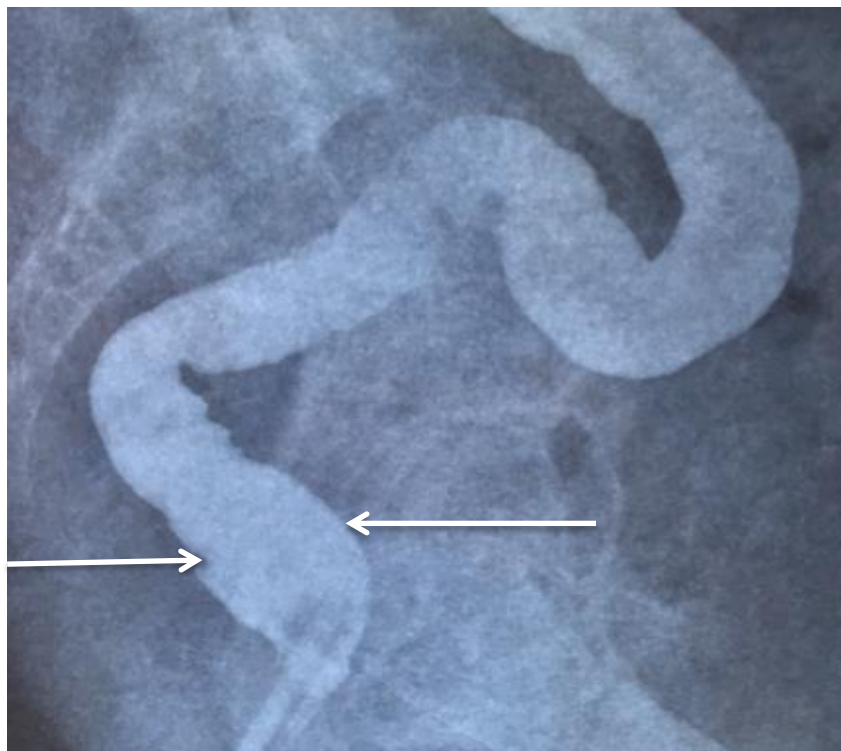


Рисунок 66. Рентгенограмма пациентки П., 68 лет, и/б 4782-15. При заполнении оставшейся части ампулы прямой кишки в зоне ректоанального анастомоза признаков выхода контрастного вещества за пределы стенки кишки не выявлено. Стрелками указано сглаживание контура кишки в зоне перенесенной резекции за счет натяжения её и формирования анастомоза.

Больной в плановом порядке, 8.10.2015 г выполнено внутрибрюшное закрытие сигмостомы. Течение послеоперационного периода без осложнений, выписана на 8-е сутки после операции. В течение первого месяца после восстановительной операции больная отмечала частый стул до 4-5 раз в сутки и невозможность удержания газов. Тем не менее, спустя 1 месяц частота стула стала реже – до 2 раз в сутки, пациентка удерживает все компоненты кишечного содержимого. Срок наблюдения за пациенткой 12 месяцев, признаков локального рецидива аденомы не определяется.

4.1.1. Анализ послеоперационных осложнений после ТЭМ.

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивали согласно классификации Clavien-Dindo (Табл. 16) [16, 66].

Таблица 16

Классификация послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo

Степень	Определение
Степень I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических и радиологических вмешательств. Допустимыми терапевтическими режимами являются: противорвотные препараты, антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты и физиопроцедуры. Эта степень также включает раневую инфекцию, купированную.
Степень II	Требуется применение препаратов помимо перечисленных для I степени осложнений. Включены также гемотрансфузии и полное парентеральное питание
Степень III	Необходимы хирургические, эндоскопические или радиологические вмешательства.
IIIa	Вмешательства без общей анестезии.
IIIb	Вмешательства под общей анестезией.
Степень IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС)*, требующие интенсивного лечения в реанимационном отделении.
IVa	Дисфункция одного органа (включая необходимость диализа).
IVb	Полиорганная недостаточность
Степень V	Смерть больного
Индекс "d"	Если больной страдает от осложнения на момент выписки, то индекс "d" (disability - нарушение функции) добавляется к соответствующей степени осложнения. Этот символ указывает на необходимость наблюдения для полной оценки осложнения.

* кровоизлияние в головной мозг, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, но исключая преходящие нарушения мозгового кровообращения.

Послеоперационные осложнения в сроки до 30 дней возникли у 18/347 (5,2%) пациентов. Важно подчеркнуть, что летальности после ТЭМ не было (Табл. 17).

Таблица 17

Характеристика послеоперационных осложнений ТЭМ

Характер осложнений	Тяжесть осложнений	ТЭМ (n=347)
Несостоятельность швов	I	6/347
Кровотечение	II	1/347
Криптогенный парапроктит	IIIa	1/347
Кровотечение	IIIa/b	5/347
Несостоятельность швов	IIIa/b	2/347
Абсцесс малого таза	IIIa/b	3/347
Ректовагинальный свищ	IIIa	1/347
Всего:		18/347 (5,2%)

* у одного больного развилось два осложнения – кровотечение из линии шва и формирование патологической полости.

Клинически незначимым осложнением (I степень) была несостоятельность швов раны в прямой кишке после ТЭМ, которое развилось у 6/347 (1,7%) больных. Как правило пациенты с данным осложнением жалоб не предъявляли, а дефект в стенке кишки выявляли во время перевязки и пальцевого исследования прямой кишки на 3 - 4-й день после оперативного вмешательства. Размер раны у всех пациентов не превышал 3,0 см, а лечение требовало только промывания просвета кишки растворами антисептиков и не влияло на длительность госпитализации пациентов.

В 1/347 (0,3%) наблюдении на 9-е сутки после вмешательства отмечено состоявшееся кровотечение из послеоперационной раны

(II степень). Следует отметить, что пациент был выписан из стационара на 6-е сутки после ТЭМ. Во время стула заметил выделение алой крови в количестве до 150-200 мл из заднего прохода. Через 5 часов был доставлен в ГНЦК, госпитализирован. На момент поступления состояние пациента было удовлетворительное, падения артериального давления и учащения пульса не отмечено, на момент осмотра послеоперационный шов в прямой кишке чистый, ровный, без дефектов и патологических изменений, кровотечение признано состоявшимся, и не потребовало хирургических методов его остановки. По всей видимости, кровотечение было из края послеоперационного шва. При лабораторном исследовании крови выявлена анемия – уровень гемоглобина составлял 74 г/л, что потребовало переливания эритроцитарной массы в объеме 500 мл. На фоне проведенной терапии уровень гемоглобина составил 100 г/л. На 4-е сутки пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

Также в 1/347 (0,3%) наблюдении, у больного 65 лет, на третьи сутки появилась гипертермия до фебрильных цифр – 38,2⁰С, боли в области заднего прохода, отечность и признаки флюктуации по задней полуокружности перианальной области. В лабораторных анализах увеличение количества лейкоцитов с 8,0x10⁹ до 14,0x10⁹. Диагностирован криптогенный парапроктит. Для исключения затека в параректальной клетчатке после ТЭМ больному было выполнено ЭРУЗИ и МРТ, при котором связи с раной после ТЭМ и развившимся парапроктитом не выявлено. Выполнено вскрытие и дренирование острого парапроктита в просвет кишки в условиях операционной и назначение антибактериальных препаратов. Течение послеоперационного периода у больного было без осложнений, и на 5-е сутки после повторной операции он был выписан в удовлетворительном состоянии. При контрольном осмотре через 2 недели и 1 месяц послеоперационный шов после ТЭМ чистый, гранулирует, без патологических изменений. Рана в анальном канале по задней полуокружности чистая, заживление происходит вторичным натяжением.

Более тяжелые послеоперационные кровотечения, потребовавшие остановки в условиях операционной (III степень) развились у пяти больных (1,4%). Во всех случаях кровотечение развивалось из краев раны. В четырех случаях оно было остановлено путем прошивания кровоточащих участков и у одной пациентки вследствие отека и инфильтрации краев послеоперационной раны и невозможности наложения гемостатических швов кровотечение было остановлено путем тампонады просвета прямой кишки, при этом у больной была сформирована лапароскопическим методом отключающая сигмостома. У другого пациента кровотечение развилось на фоне расхождения краев раны в прямой кишке, и после остановки кровотечения при помощи электрокоагуляции.

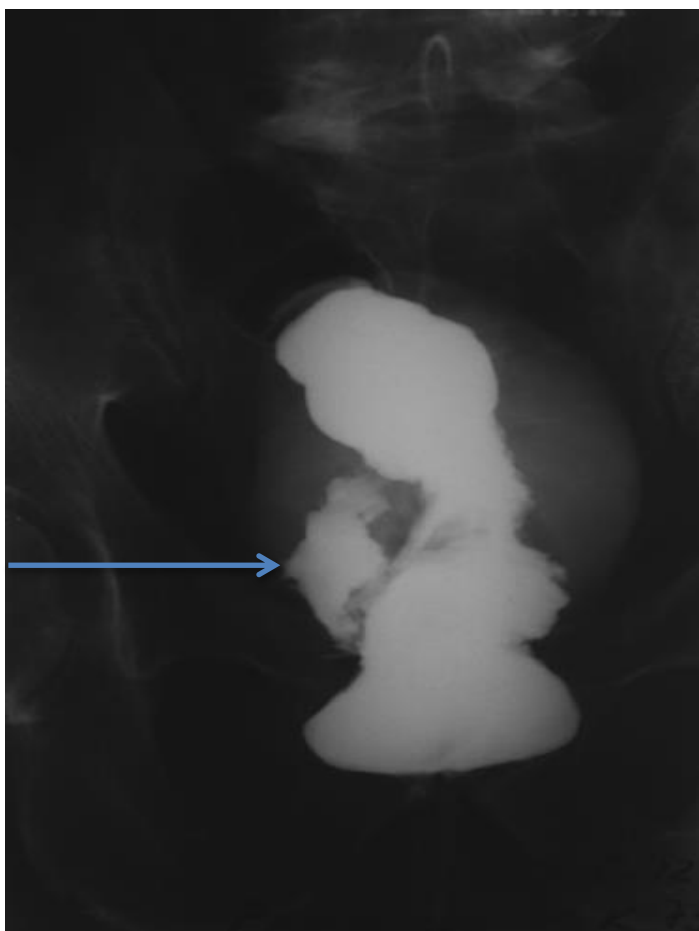


Рисунок 67. Рентгенограмма пациента Р., 74 лет, а/к О-1188-12. При заполнении ампулы прямой кишки имеется выход контрастного вещества за пределы стенки кишки с формированием параректальной полости размерами 6,0×3,0 см. Стрелкой указана патологическая параректальная полость, расположенная по правой полуокружности прямой кишки.

При этом в параректальной клетчатке образовалась патологическая полость (Рис. 67) размерами 5,0х6,0 см, что потребовало отключения пассажа кишечного содержимого по прямой кишке и формирования проксимальной сигмостомы лапароскопическим методом.

У двух больных (0,6%) в послеоперационном периоде отмечена несостоятельность швов послеоперационной раны и развитие тазового сепсиса, что потребовало лапаротомии, санации полости малого таза, формирования двуствольной сигмостомы (Шв степень). В дальнейшем течение послеоперационного периода у больных протекало без осложнений.

В трех случаях (0,9%) ТЭМ осложнился формированием абсцесса в параректальной клетчатке, при этом неэффективность консервативной терапии и неадекватное дренирование через анальный канал и появление признаков тазового сепсиса потребовало выполнения отключающей операции и длительной, в течение 7 суток, антибиотикотерапии (Рис. 68).

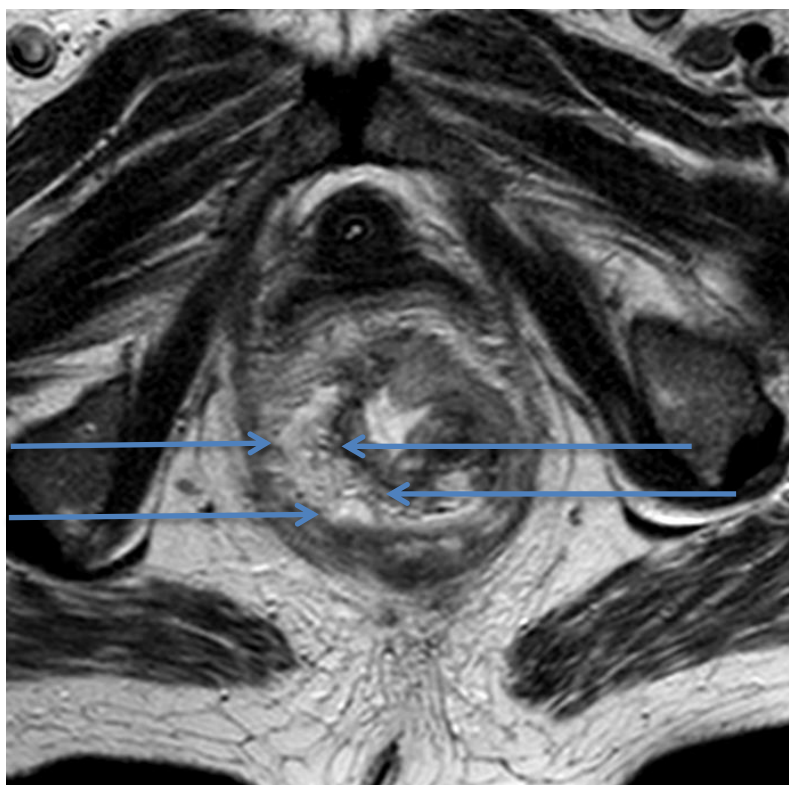


Рисунок 68. МР-томограмма пациентки Н., 77 лет, и/б 2007-16. Диагноз: Абсцесс в параректальной клетчатке. Состояние после ТЭМ по поводу ворсинчатой аденомы прямой кишки на высоте 5см от наружного края анального канала до 5,0 см в диаметре. Стрелками указана полость абсцесса в параректальной клетчатке с жидкостным содержимым.

Формирование ректовагинального свища диагностировано у одной больной (0,3%) на 3-и сутки после ТЭМ (Рис. 69). В качестве первого этапа лечения пациентке сформирована отключающая сигмостома лапароскопическим методом. В последующем, через 6 месяцев, больной была выполнена ликвидация свища промежностным доступом и через 3 месяца после ликвидации свища, после контрольной проктографии, продемонстрировавшей отсутствие экстравации контраста во влагалище, сигмостома была ликвидирована.



Рисунок 69. Рентгенограмма пациентки М., 50 лет, № и/б 3146-14. При заполнении контрастом ампулы прямой кишки визуализируется дефект в стенке прямой кишки с выходом контрастного вещества во влагалище.

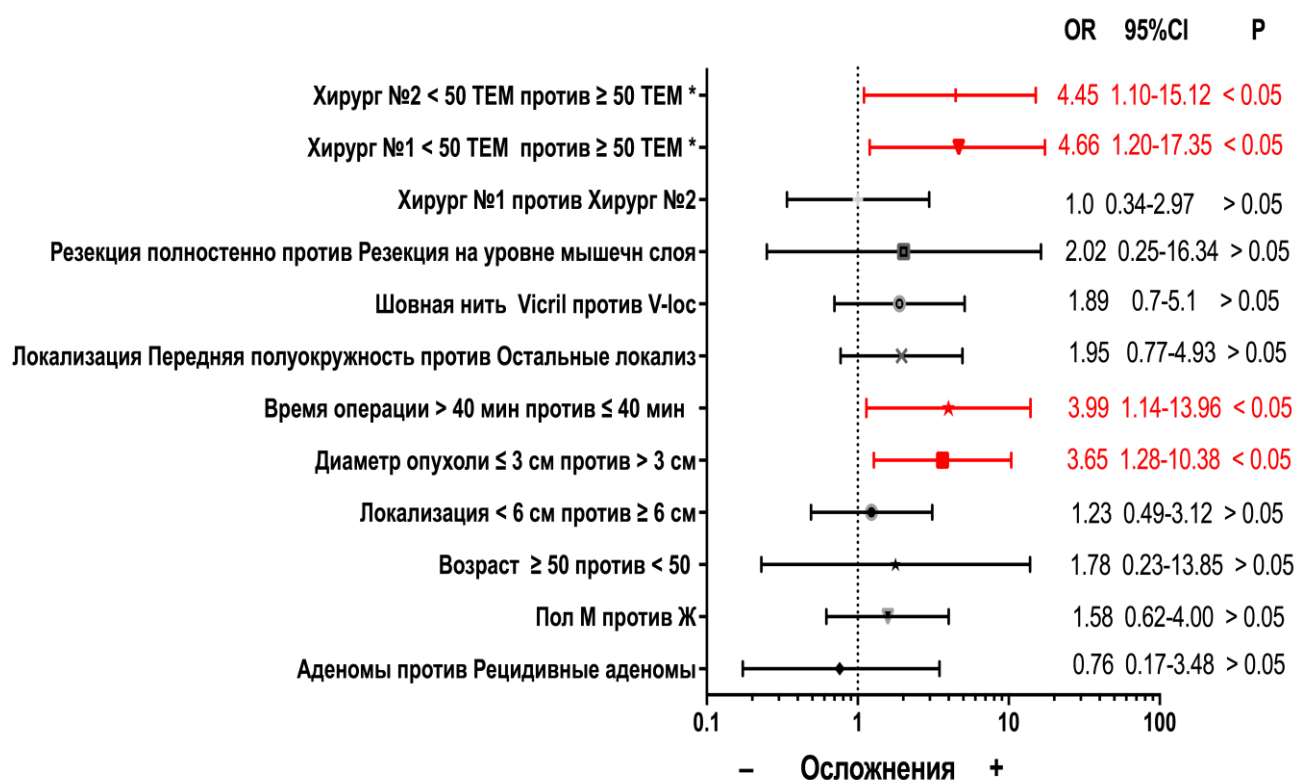
Следует отметить, что на момент проведения анализа отдаленных результатов (период наблюдения: Ме 28 мес, 1-60 месяцев) у всех больных с осложнениями после ТЭМ, потребовавших формирования отключающей сигмостомы, выполнены восстановительные операции.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о низкой частоте послеоперационных осложнений при ТЭМ – 5,5%, что отражает безопасность метода. Немаловажно отметить, что практически у половины больных 7/18 лечение осложнений было ограничено только консервативными мероприятиями. В то же время у 8/18 больных для лечения осложнений потребовалось повторное оперативное вмешательство.

Средний ($M \pm SD$) послеоперационный койко-день после ТЭМ составил $5,8 \pm 1,1$ (2-9). Средний послеоперационный койко-день после ТЭМ у больных с осложнениями составил $12,0 \pm 4,2$ (9-20).

Для выявления факторов, влияющих на развитие послеоперационных осложнений после ТЭМ проведен унивариантный анализ (Рис. 70).

В первую очередь крайне интересен был анализ такого показателя как фактор хирурга. Опыт хирурга нами был разделен в соответствии с числом произведенных лично операций. Оценивалась частота осложнений при выполнении первых 50 ТЭМ и последующих вмешательств, так как ни хирург №1, ни хирург №2 до начала исследования не имели опыта трансанальной эндомикрохирургии. Также проведено сравнение частоты осложнений у хирурга № 1 и № 2. Помимо этого анализировались такие потенциально значимые для развития послеоперационных осложнений факторы как: пол, возраст моложе и старше 50 лет, локализация опухоли по окружности кишечной стенки, высота расположения опухоли, характер аденом – первичные и рецидивные, глубина резекции кишечной стенки (полностенно/неполностенно), использование различного вида нитей при ушивании дефекта стенки кишки, длительность операции и т.д.



* первые 50 операций, выполненные хирургами

Рисунок 70. Факторы, влияющие на развитие послеоперационных осложнений после ТЭМ (унивариантный анализ).

Унивариантный анализ выявил, что статистически значимыми факторами риска развития послеоперационных осложнений после ТЭМ являются опыт хирурга №1 менее 50 ТЭМ ($p < 0,05$, OR=4,66, 95%CI 1,20-17,35); опыт хирурга №2 менее 50 ТЭМ ($p < 0,05$, OR=4,45, 95%CI 1,10-15,12); диаметр опухоли более 3,0 см ($p < 0,05$, OR=4,66, 95%CI 1,28-10,38) и длительность оперативного вмешательства превышающая 40 мин ($p < 0,05$, OR=3,99, 95%CI 1,14-13,96).

Факторы, достигшие статистической достоверности в унивариантном анализе были внесены в программу биномиальной логистической регрессии с помощью SPSS 10.0™ для Mac. Независимых факторов риска развития послеоперационных осложнений выявлено не было (Табл. 18): диаметр опухоли более 3,0 см ($p=0,12$), длительность операции ($p=0,16$). Однако, в логистической регрессии выявлена определенная тенденция в сторону статистически значимой независимости такого фактора как

индивидуальный опыт хирургов менее 50 ТЭМ (№1 и №2) в развитии осложнений ($p=0,07$ и $p=0,08$, соответственно).

Таблица 18

Факторы, влияющие на развитие послеоперационных осложнений после ТЭМ (мультивариантный анализ).

Фактор	OR	95%CI	p
Опыт хирурга №1 < 50 ТЭМ	0,38	0,12-7,35	0,07
Опыт хирурга №2 < 50 ТЭМ	0,4	0,13-6,99	0,08
Диаметр опухоли > 3,0 см	1,4	0,99-13,98	0,12
Время операции > 40 мин	2,7	1,14-12,9	0,16

Таким образом, одним из основополагающих факторов развития послеоперационных осложнений является опыт хирурга, что особенно иллюстративно показывает опыт внедрения и использования технологии с «нуля».

4.2. Непосредственные результаты стандартных трансабдоминальных резекций.

Объем стандартных хирургических вмешательств у 64 пациентов определялся в первую очередь локализацией опухоли в прямой кишке, несмотря на то, что все пациенты ($n=64$) были оперированы по поводу крупных аденом прямой кишки с подозрением на малигнизацию или раннего рака прямой кишки главное внимание уделяли соблюдению онкологических принципов операций – выполнение мезоректумэктомии, а также соблюдение адекватного латерального и дистального края резекции.

Во всех наблюдениях были выполнены сфинктеросохраняющие оперативные вмешательства с формированием первичного анастомоза, за исключением двух больных ($2/64 - 3,1\%$), у которых наличие тяжелых сопутствующих заболеваний не позволило выполнить двухэтапное

хирургическое лечение с формированием превентивной кишечной стомы и операции были завершены формированием постоянной концевой сигмостомы. В первом случае операцией выбора стала брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием концевой сигмостомы у пациента в возрасте 89 лет с диагнозом рак прямой кишки uT1NxM0 на высоте 6 см от наружного края анального канала с наличием ряда сопутствующих заболеваний: ИБС (постоянная форма мерцательной аритмии, постинфарктный кардиосклероз – острый инфаркт миокарда в 1999 и 2006 гг), посттромбофлеботический синдром, состояние после перенесенной инфарктной пневмонии в 2007 г, и имплантации кавафильтра. Противопоказанием для трансанального удаления опухоли, занимающей $\frac{1}{2}$ передней полуокружности кишки, протяженностью более 4,0 см послужило расположение её нижнего полюса на уровне зубчатой линии. Во втором наблюдении 71-летнему пациенту выполнена брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием концевой сигмостомы по поводу гигантской циркулярной тубуло-ворсинчатой аденомы прямой кишки, на 2,0 см выше зубчатой линии, протяженностью 9,0 см. Критерием исключения для ТЭМ наряду с протяженностью новообразования также послужила выявленная малигнизация при ЭРУЗИ (uT1sm3). Поводом для отказа от двухэтапного хирургического лечения было наличие выраженных сопутствующих заболеваний: ИБС, стенокардия напряжения ФК II, постинфарктный кардиосклероз (ОИМ в 2005 г), буллезная эмфизема легких.

Как иллюстрирует таблица 19, остальным 11 пациентам с БАР прямой кишки было выполнено низведение левых отделов ободочной кишки в анальный канал и формирование первичного коло-анального анастомоза.

Во всех случаях БАР с низведением и наложением колоанального анастомоза, НПР рутинно завершались формированием превентивной кишечной стомы, при этом у большинства больных: 57,7% с НПР и 69% с БАР была сформирована петлевая трансверзостома.

Характер стандартных хирургических вмешательств

Характер операций	n=64		
	ПР n=25	НПР n=26	БАР n=13
Вид операции			
Лапароскопическая	6 (24%)	2 (7,7%)	-
Открытая	19 (76%)	24 (92,3%)	13 (100%)
Первичный анастомоз	25 (100%)	26 (100%)	11 (84,6%)
Ручной анастомоз	-	-	11 (84,6%)
Аппаратный анастомоз			
Конец в конец	25 (100%)	15 (57,7%)	-
Бок в конец	-	11 (42,3%)	-
Тазовый резервуар			
Колопластический	-	1 (3,8%)	2 (15,4%)
J-образный	-	-	2 (15,4%)
Мобилизация левого изгиба	1 (4%)	11 (42,3%)	3 (23%)
Превентивная стома			
Трансверзостома	5 (20%)	15 (57,7%)	9 (69%)
Илеостома	3 (12%)	11 (42,3%)	2 (15,4%)
Концевая стома	-	-	2 (15,4%)

* во всех строках % подсчитан по отношению к виду оперативного вмешательства

Выбор вида превентивной кишечной стомы определялся на основании предпочтения оперирующего хирурга. Вместе с тем, одной из основных объективных причин для формирования превентивной илеостомы у 11/26 (42,3%) больных с НПР, у 1/25 (4%) с ПР и у 2/11 (15,4%) с БАР прямой кишки являлась мобилизация левого изгиба ободочной кишки и

следовательно невозможность технически вывести петлевою трансверзостому на переднюю брюшную стенку. Лишь в 1/11 (9%) наблюдении, во время БАР прямой кишки с низведением и формированием колоанального анастомоза имелось удлинение поперечной ободочной кишки, что технически позволило даже с выполненной мобилизацией левого изгиба сформировать превентивную трансверзостому справа.

Среди 25 больных, которым были выполнены ПР прямой кишки, в 8/25 (32%) случаях интраоперационно при проверке герметичности колоректального анастомоза путем проведения воздушно-пузырьковой пробы отмечены признаки негерметичности анастомоза, с связи с чем оперативные вмешательства были закончены в 3/25 (12%) наблюдениях формированием превентивной трансверзостомы и в 5/25 (20%) – превентивной илеостомы.

Все оперативные вмешательства выполнялись в стандартном объеме, за исключением одной пациентки 1/64 (1,6%) с диагнозом рак прямой кишки на 6 см u/mrT2NxM0, которой была выполнена сочетанная операция в объеме низкой передней резекции прямой кишки и надвлагалищной ампутации матки вследствие увеличения размеров матки за счет наличия множественных миоматозных узлов размерами от 1,0 до 4,0 см, клинически проявляющихся периодически возникающими маточными кровотечениями.

У всех больных были выполнены радикальные оперативные вмешательства в объеме R0, критерием этого считали операции с удалением опухоли прямой кишки в объеме TME или PME без признаков наличия отдаленных гематогенных и лимфогенных метастазов.

Медиана длительности оперативных вмешательств составила 125 (90-240) мин. В целом мы не выявили какой-либо зависимости длительности операций от различных факторов, которые могли бы оказать влияние на время. Так самое продолжительное вмешательство – 240 мин, отмечено у пациентки с сочетанной НПР прямой кишки, надвлагалищной ампутацией матки.

Интраоперационных осложнений не отмечено ни в одном наблюдении, также не было изменения запланированного объема оперативного вмешательства. Средняя интраоперационная кровопотеря ($M \pm SD$) составила $178,8 \pm 131,5$ мл, и была клинически незначимой: ни в одном наблюдении переливания препаратов крови во время операции не потребовалось.

4.2.1. Анализ послеоперационных осложнений после стандартных трансабдоминальных резекций.

Послеоперационные осложнения в сроки до 30 дней развились у 19/64 (29,7%) больных (Табл. 20). Летальности в данной группе больных отмечено не было.

У 5/64 (7,7%) больных в послеоперационном периоде развилась стойкая атония мочевого пузыря, требовавшая длительной катетеризации. Данное осложнение удалось купировать консервативными мероприятиями (медикаментозная стимуляция и электростимуляция мочевого пузыря) только у двух пациентов (I степень), остальным трем больным была выполнена троакарная эпицистостомия (IIIa степень).

Развитие псевдомембранозного колита осложнило течение послеоперационного периода у 8/64 (12,5%) пациентов. Диагноз был подтвержден на основании серологического исследования кала на токсины А, В *clostridium difficile*. На фоне начатого комплексного лечения, включающего дезинтоксикационную терапию и пероральные антибактериальные препараты (ванкомицин, альфанормикс), псевдомембранозный колит у всех больных был купирован консервативными мероприятиями в течение 5-7 дней (II степень тяжести).

Характеристика послеоперационных осложнений после стандартных операций

Характер осложнений	Тяжесть осложнения	Стандартные резекции (n=64)
Псевдомембранозный колит	II	8/64 (12,5%)
Атония мочевого пузыря	I/IIIa	5/64 (7,7%)
Парез ЖКТ	I	1/64 (1,6%)
Несостоятельность анастомоза	I/IIIa	3/64 (4,7%)
Некроз низведенной кишки	IIIb	1/64 (1,6%)
Гематома малого таза	IIIa	1/64 ((1,6%)
Всего:		19/64 (29,7%)

В структуре послеоперационных осложнений обращают на себя внимание осложнения IIIa/b степени, которые развились у 4/64 (6,3%) больных. У трех пациенток выявлена несостоятельность колоректального анастомоза, которая развилась на 4-е, 5-е и 6-е сутки послеоперационного периода соответственно, в двух случаях больные перенесли ПР прямой кишки с формированием аппаратного анастомоза конец в конец. Лечение данного вида осложнения потребовало повторного хирургического вмешательства, при этом интраоперационно признаков разлитого перитонита выявлено не было, а воспалительный процесс вследствие несостоятельности анастомоза был ограничен тазовым перитонитом. В обоих случаях оперативные вмешательства были завершены санацией и дренированием полости малого таза и формированием двуствольной трансверзостомы. У одной пациентки на 6-е сутки после НПР с формированием анастомоза бок в конец появилась гипертермия до субфебрильных цифр, и при диагностическом поиске, была выявлена рентгенологическая несостоятельность анастомоза. Данное осложнение не

потребовало повторного вмешательства и было купировано консервативной терапией. Вместе с тем, при контрольной проктографии через 5 недель, диагностирован свищ в области анастомоза, лечение которого потребовало хирургического вмешательства – ликвидации свища в просвет кишки. В дальнейшем, принимая во внимание хирургическое и консервативное лечение свища, превентивная стома была ликвидирована лишь через 12 месяцев.

Наиболее тяжелое раневое осложнение – некроз низведенной кишки развилось у одного больного (1,6%) с крупной ворсинчатой опухолью верхнеампулярного отдела прямой кишки. Данное наблюдение приводим в качестве иллюстрации.

Больной Т., 60 лет, а.к. О-4466, находился на стационарном лечении в ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России с 9.07.2012 по 30.07.2012, и/б 3527-12.

При госпитализации предъявлял жалобы на примесь слизи в кале, периодически возникающие боли в левых отделах живота.

Из анамнеза заболевания известно, что при обследовании в поликлинике МОНИКИ им М.Ф. Владимирского по поводу представленных жалоб выявлена опухоль прямой кишки, после чего больной самостоятельно обратился в поликлинику ГНЦК.

При поступлении состояние удовлетворительное, по органам и системам без особенностей.

Status localis: при осмотре перианальной области следов расчесов и мацерации не выявлено. При пальцевом исследовании прямой кишки тонус и волевые усилия сфинктера удовлетворительные. На высоте пальца патологических образований не определяется.

Ректороманоскопия: В прямой кишки на уровне 11-12 см по передней полуокружности определяется нижний полюс полуциркулярной ворсинчатой опухоли с экзофитным компонентом, опухоль в проксимальном направлении имеет протяженность 4,0-5,0 см, биопсия.

При ЭГДС от 1.06.2012 г – атрофический гастрит.

При колоноскопии от 14.06.2012 г – колоноскоп проведен в купол слепой кишки, в прямой кишке на высоте 11-12 см от наружного края анального канала определяется ворсинчатого вида опухоли до 5,0 см в диаметре (Рис. 71).

При гистологическом исследовании биоптата опухоли №2424/12 – тубулярно-ворсинчатая аденома с умеренной дисплазией эпителия.



Рисунок 71. Колоноскопия, больной Г., 60 лет, и/б 3527-12. Диагноз: Ворсинчатая опухоль прямой кишки.

При ЭРУЗИ от 19.06.2012 г – опухоль при трансректальном исследовании недостижима.

При КТ брюшной полости и малого таза от 27.06.2012 г – очаговые образования в печени не определяются, структура печени диффузно-неоднородная. По ходу брюшного отдела аорты увеличенные лимфоузлы не визуализируются. В прямой кишке, по передне-правой стенке определяется экзофитное опухолевидное образование, протяженностью около 5,0 см. В области основания опухоли стенка кишки утолщена до 1,2 см, при этом наружный контур кишки отчетливо не визуализируется. В параректальной клетчатке на уровне опухоли визуализируются два увеличенных

лимфатических узла до 0,7 см. Заключение: картина малигнизированной ворсинчатой опухоли прямой кишки с признаками инвазивного роста. Увеличенные, неизмененные параректальные лимфатические узлы.

На основании клинических данных, инструментального обследования установлен диагноз: тубулярно-ворсинчатая аденома прямой кишки на высоте 11 см от анального канала до 5,0 см по передней полуокружности с рентгенологическими признаками малигнизации (сT2-3N+).

Учитывая наличие скрытой малигнизации по данным проведенного обследования, от локального иссечения опухоли решено было воздержаться и больному в плановом порядке выполнена низкая передняя резекция прямой кишки с формированием сигмо-ректального анастомоза циркулярным сшивающим аппаратом СЕЕА-31 конец в конец. Оперативное вмешательство выполнено в стандартном объеме, выполнена тотальная мезоректумэктомия, длины кишки было достаточно для низведения поэтому мобилизации левого изгиба ободочной кишки не потребовалось. Интраоперационных осложнений не было. Длительность оперативного вмешательства составила 155 мин. Интраоперационная кровопотеря 200 мл. При макроскопическом описании удаленного препарата дистальная граница резекции составила 5,0 см, повреждения мезоректальной фасции отмечено не было, длина препарата составила 25 см.

Результат гистологического исследования №15684-89 – в исследованном материале обнаружена дольчатая тубулярная аденома с умеренной и очаговой значительной дисплазией эпителия.

Важно подчеркнуть, что в данном клиническом наблюдении отмечено несовпадение клинической и патоморфологической стадии заболевания.

Течение послеоперационного периода у пациента протекало на фоне гипертермии до субфебрильных цифр (37,6 - 37,9°C). На 5-е сутки по промежностным дренажам отмечено поступление гнойно-геморрагического

содержимого. Появилась фебрильная лихорадка, признаки интоксикации. При ректороманоскопии выявлен восходящий некроз низведенной кишки на протяжении 10 см от уровня колоректального анастомоза (Рис. 72).



Рисунок 72. Видеоректороманоскопия. Больной Т., 60 лет, и/б 3527-12. Диагноз: Некроз низведенной кишки. Слизистая оболочка низведенной кишки серого цвета, с некротическими изменениями, отчетливо определяются трофические изменения стенке кишки.

Больной в экстренном порядке оперирован, выполнено разобщение колоректального анастомоза с резекцией некротизированного участка низведенной кишки на протяжении 10-12 см формирование одноствольной концевой сигмостомы. Течение послеоперационного периода протекало на фоне пареза ЖКТ, септического состояния. Проводилась комплексная терапия: дезинтоксикационная, антибактериальная терапия, медикаментозная стимуляция ЖКТ. Больной на 14-е сутки после повторной операции был выписан в удовлетворительном состоянии. Общий койко-день составил 30. Спустя 6 месяцев пациенту ликвидирована двуствольная илеостома с оставлением постоянной концевой сигмостомы, от

предложенной реконструктивно-восстановительной операции пациент отказался.

В одном наблюдении (1,6%) у пациентки после БАР прямой кишки выявлена гематома в полости малого таза (IIIa степень), что потребовало ее пункции под контролем УЗИ.

Средний ($M \pm SD$) послеоперационный койко-день у 64 пациентов, перенесших стандартные трансабдоминальные вмешательства составил $11,17 \pm 1,7$ (8-21).

Среди всех 64 больных, которым были выполнены стандартные резекции у большинства – 49/64 (76,6%) оперативные вмешательства были завершены формированием кишечных стом. Превентивные стомы 45/64 (70%) были ликвидированы в сроки 5 недель – 12 месяцев. Отключающие стомы - 2/64 (3,3%) после несостоятельности сигморектального анастомоза закрыты в сроки 9 недель. И у трех пациентов (двое больных с формированием концевой сигмостомы первично и один больной после некроза низведенной кишки) лечение заболевания завершилось формированием постоянной концевой сигмостомы.

Таким образом, стандартные резекции по поводу аденом и раннего рака прямой кишки связаны с высоким риском появления послеоперационных осложнений, которые развиваются у каждого третьего больного (29,7%), при этом как правило хирургическое лечение тяжелых раневых осложнений приводит к формированию кишечной стомы и длительному, тяжелому течению послеоперационного периода. Также, выполнение трансабдоминальной операции связано с риском формирования постоянной концевой колостомы в 4,7% (3/64) наблюдений, как в связи с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, которые служат препятствием для выполнения реконструктивного вмешательства, так и в связи с осложнениями, требующими разобщения анастомоза.

При сравнении непосредственных результатов ТЭМ и радикальных резекций (Табл. 21) по поводу аденом и раннего рака прямой кишки

выявлено, что частота послеоперационных осложнений после ТЭМ 18/347 – 5,2% статистически значимо ниже, чем после стандартных резекций 19/64 – 29,7% ($p=0,0001$).

Таблица 21

Сравнение непосредственных результатов ТЭМ и стандартных резекций

Непосредственные результаты лечения	ТЭМ n=347	Стандартные резекции	p
Осложнения	18/347 (5,2%)	19/64 (29,7%)	0,0001*
Осложнения III-IV степени тяжести	11/347 (3,2%)	7/64 (10,9%)	0,014*
Частота формирования стом (по поводу осложнения и постоянных концевых)	8/347 (2,3%)	6/64 (9,4%)	0,012*

* тест Фишера.

В равной мере, после ТЭМ в отличие от стандартных резекций статистически значимо реже развиваются тяжелые раневые осложнения, соответствующие III-IV степени, требующие длительной антибиотикотерапии и госпитализации: 11/347 (3,3%) и 7/64 (10,9%) соответственно, $p=0,014$. Также, для лечения осложнений ТЭМ достоверно реже требуется формирование отключающих стом и концевых стом в сравнении со стандартными трансабдоминальными резекциями ($p=0,012$).

Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОПЕРАЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО СТАДИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕЙ.

5.1. Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов после ТЭМ.

Плановое тотальное микроскопическое исследование удаленных препаратов проводилось у всех больных после ТЭМ.

При окончательном патоморфологическом исследовании удаленных препаратов в 206/347 (59,4%) случаев выявлена аденома и у 141/347 (40,6%) больных – аденокарцинома (Табл. 22).

Таблица 22.

Сопоставление данных патоморфологического исследования предоперационных биоптатов и удаленных препаратов

Строение опухоли	Предоперационные биоптаты	Удаленные препараты
	n =347	n=347
Аденома	279/347 (80%)	206/347 (59,4%)
Аденокарцинома	68/347 (20%)	141/347 (40,6%)
Tis	-	55/141 (39%)*
T1	-	55/141 (39%)*
SM1	-	22/55 (40%)**
SM2	-	9/55 (17%)**
SM3	-	24/55 (43%)**
T2	-	23/141 (16%)*
T3	-	8/141 (6%)*

* - % от аденокарцином

** - частота выявления инвазии подслизистой основы в соответствии с классификацией Kikuchi [114] у больных с pT1.

Следует подчеркнуть, что в операционных препаратах, было выявлено больше аденокарцином, чем в предоперационном биопсийном материале: из 279/347 больных с аденомами, в 73 (26,1%) наблюдениях выявлена аденокарцинома с различной степенью инвазии стенки кишки. Таким образом, частота несовпадения предоперационного и окончательного патоморфологического микроскопического диагноза составила 26,1%.

У большей части больных 157/206 (76,2%) с аденомами новообразования имели умеренную степень дисплазии (Табл. 23), в остальных случаях степень дисплазии соответствовала тяжелой – 49/206 (23,8%).

Таблица 23

Характеристика аденом на основании патоморфологического
исследования операционных препаратов

Характер опухоли	Аденомы n=206
Дифференцировка	
Умеренная дисплазия	157/206 (76,2%)
Тяжелая дисплазия	49/206 (23,8%)
Строение опухоли	
Ворсинчатая	119/206 (57,8%)
Тубулярная	20/206 (9,7%)
Тубуло-ворсинчатая	51/206 (24,7%)
Зубчатая	16/206 (7,8%)

В целом, по микроскопическому строению аденом данные предоперационной биопсии и окончательного патоморфологического исследования не отличались, наиболее часто опухоли имели строение ворсинчатой аденомы – 119/206 (57,8%), реже всего – зубчатой аденомы – в 16/206 (7,8%) наблюдениях.

При патоморфологическом исследовании среди больных с аденокарциномами (n=141) в преобладающем большинстве встречались ранние формы рака (pTis и pT1) – 110/141 (78%). При этом половина этих пациентов 55/110 (50%) имела неинвазивную форму рака – интраэпителиальную карциному – pTis, а остальные 55 больных – рак с инвазией pT1. В 22% наблюдений выявлены опухоли с более глубокой инвазией стенки кишки: pT2 – 23/141 (16%) и pT3 – 8/141 (6%).

Среди больных с pT1 (55/110), согласно субклассификации Kikuchi R. [119] опухоли по глубине инвазии распределились следующим образом: pT1SM1 идентифицирована в 22/55 (40%) наблюдениях, pT1SM2 – в 9/55 (17%) и pT1SM3 выявлена у 24/55 (43%) больных.

У оставшихся 31/138 (22%) больных раком прямой кишки при окончательном гистологическом исследовании выявлены опухоли с более глубокой инвазией, соответствующей pT2 – 23/141 (16%) и pT3 – 8/141 (6%).

Всем 24 больным с инвазией опухоли pT1SM3 было предложено хирургическое лечение в стандартном объеме, вместе с тем, только двое из них дали согласие на повторное вмешательство. При окончательном патоморфологическом исследовании удаленной кишки в обоих наблюдениях выявлено полное подтверждение диагноза: pT1sm3N0M0, ни в одном препарате не было выявлено метастазов в параректальных лимфоузлах. Остальные 22 пациента с опухолями pT1SM3 категорически отказались от стандартного трансабдоминального вмешательства, и только трое дали согласие на проведение химиолучевой терапии по радикальной программе. Два пациента перенесли ХЛТ СОД 40 Гр, и через 24 и 28 месяцев у них отсутствуют признаки возврата заболевания. Третий пациент имел синхронный плоскоклеточный рак анального канала и после проведения ХЛТ СОД 62 Гр + кселода и через 24 месяца отмечается локальный контроль рака анального канала и рака прямой кишки (pT1SM3).

Из 23/141 (16%) больных с инвазией опухоли pT2 в 9/23 наблюдениях выполнены стандартные операции: у пяти больных – НПР прямой кишки, у одной пациентки выполнена БПЭ прямой кишки, у одной больной – ПР прямой кишки и у двух – БАР прямой кишки. После изучения 9 операционных препаратов в пяти наблюдениях (55%) обнаружены метастазы рака в параректальные лимфатические узлы (в трех случаях pT2N1aM0, в одном наблюдении - pT2N2aM0 и у одного больного - pT2N1bM0). Среднее количество исследованных лимфоузлов ($M \pm SD$) в мезоректуме составило 23 ± 11 (8-44). Всем 5 больным с N+ проведена адьювантная полихимиотерапия в режиме XELOX в объеме 8-12 курсов. У остальных четырех оперированных больных метастазы в параректальных лимфоузлах не были выявлены и окончательная стадия болезни соответствовала pT2N0M0.

Крайне важно подчеркнуть, что ни в одном из 9 препаратов после повторных стандартных резекций не было выявлено признаков остаточной опухоли в зоне ТЭМ.

В остальных 14/23 наблюдениях с pT2 - ТЭМ осталась единственным методом лечения. Причиной отказа от радикальной операции у 10 больных стало наличие тяжелых сопутствующих заболеваний. Остальные четверо больных категорически отказались от выполнения повторной операции с формированием кишечной стомы и были направлены для проведения послеоперационной ХЛТ. Все эти пациенты перенесли ХЛТ по радикальной программе СОД 40-50 Гр.

Среди 8/141 (6%) больных с инвазией опухоли pT3, после ТЭМ у 6 пациентов выполнены повторные стандартные операции с тотальной мезоректумэктомией, а у оставшихся двух больных в возрасте 79 и 82 лет ТЭМ была единственно возможным методом лечения в связи с терапевтическими противопоказаниями к вмешательствам в традиционном объеме. Среди шести оперированных больных, в 5 наблюдениях выявлена окончательная - II стадия заболевания (pT3N0M0) и только в одном

наблюдении идентифицирована третья стадия рака прямой кишки (pT3N2bM0). Этот пациент перенес системную полихимиотерапию по схеме XELOX в объеме 12 курсов. Во всех наблюдениях, исследование операционного препарата показало отсутствие признаков первичной опухоли в зоне резекции после ТЭМ. Среднее количество исследованных регионарных лимфоузлов ($M \pm SD$) составило 24 ± 8 (12-37).

Таким образом, тотальное патоморфологическое исследование операционных препаратов позволило выявить скрытую аденокарциному в аденоме в 26,1%.

Микроскопическое исследование операционных препаратов позволило установить, что в 93,4% случаев ТЭМ выполнялась с резекцией всех слоев стенки кишки, и в 6,6% наблюдений резекция кишечной стенки произведена с частичным удалением мышечного слоя. Это объясняется тем, что у ряда больных опухоли локализовались в нижеампулярном отделе прямой кишки, на уровне зубчатой линии и мобилизация нижнего полюса опухоли начиналась у них трансанально, по типу интрасфинктерной резекции. Также, при расположении образования по передней полуокружности для предупреждения повреждения задней стенки влагалища резекция проводилась в межмышечном слое.

При исследовании всех препаратов после ТЭМ среднее расстояние от края резекции до опухоли составило $3,7 \pm 2,5$ (0-17) мм (Табл. 24). В 5/347 (1,4%) случаях ТЭМ выполнена в объеме R1: латеральная граница резекции по слизистой оболочке стенки кишки была менее 1,0 мм. Также, в четырех случаях с интраоперационной фрагментацией аденом (R2-операции), латеральная граница составила 0 мм.

Характеристика операционных препаратов после ТЭМ на основании
микроскопического исследования

Параметр	ТЭМ n=347
Латеральная периферическая граница резекции (по слизистой), M±SD (min-max), мм	3,7±2,5 (0-17)
Аденомы (n=206)	3,5±2,3 (0-15)
Аденокарциномы (n=141)	4,1±2,9 (1,5-17)
Латеральная глубокая граница резекции, M±SD (min-max), мм	
Аденомы (n=206)	–
Аденокарциномы (n=141)	3,1±2,0 (1-7)
Полностенная резекция кишечной стенки	324/347 (93,4%)
Аденомы (n=206)	183/206 (88,8%)
Аденокарциномы (n=141)	141/141 (100%)
Неполностенная резекция кишечной стенки (на уровне мышечного слоя)	23/347 (6,6%)
Аденомы (n=206)	23/206 (11,2%)
Аденокарциномы (n=141)	–

Учитывая, что в мировой литературе до настоящего времени вопрос о зависимости частоты развития местных рецидивов от границ резекции и структуры опухоли после локального иссечения остается открытым, нами проведен отдельный анализ границ резекции у больных с аденомами и аденокарциномами. Так, средняя латеральная граница по слизистой оболочке (M±SD) у больных с аденомами составила 3,5±2,3 мм, а у больных с аденокарциномами – 4,1±2,9 мм. Для пациентов с аденокарциномами с целью стадирования опухолевого процесса также определялась глубокая латеральная граница резекции, средняя величина

которой составила $3,1 \pm 2,0$ мм. Важно подчеркнуть, что описанные выше R1 и R2 резекции по периферическому краю были выявлены у пациентов с аденомами прямой кишки. Ни в одном наблюдении, среди больных с аденокарциномами, не было фрагментации опухоли и отсутствовал позитивный край резекции (0 мм), тем не менее у четырех пациентов с аденокарциномами глубокая латеральная граница резекции составила менее 1 мм и была нами расценена как R1-резекция: у одной пациентки со скрытой малигнизацией – pT2, и у трех больных с инвазией опухоли pT3, которым затем были выполнены стандартные резекции с тотальной мезоректумэктомией.

При исследовании операционных препаратов с инвазивными аденокарциномами (pT1, pT2 и pT3) у большинства больных – 62/86 (72%) выявлена умененнодифференцированная аденокарцинома (УДА/G2) (Табл. 25).

Таблица 25

Распределение инвазивного рака (pT1-T3) в зависимости от структуры и степени дифференцировки опухоли

Дифференцировка опухоли	Инвазивный рак n=86		
	pT1 n=55	pT2 n=23	pT3 n=8
ВДА(G1)	8/55 (14,5%)	1/23 (4,3%)	–
УДА(G2)	44/55 (80%)	14/23 (61%)	4/8 (50%)
НДА(G3)/слизистая	3/55 (5,5%)	8/23 (34,7%)	4/8 (50%)

Высокодифференцированная аденокарцинома (G1) занимала второе место по частоте встречаемости только у пациентов с новообразованиями с инвазией в подслизистый слой (pT1 – 14,5%). Опухоли с прорастанием в мышечный слой или с инфильтрацией всех слоев кишечной стенки (pT2-T3) имели более низкую дифференцировку: у каждого третьего больного с pT2

опухоли были низкодифференцированными или имели строение слизистого рака (34,7%), в то время как, такую же структуру опухоли имел каждый второй больной с pT3 (50%).

При окончательном патоморфологическом исследовании послеоперационных препаратов наряду с определением строения опухоли изучались и другие факторы, характеризующие новообразования: инвазия опухоли венозных сосудов (venous invasion - VI), периневральная инвазия опухоли (perineural invasion – PNI), инвазия опухоли в лимфатическую систему (lymphovascular invasion – LVI), (Табл. 26).

Таблица 26

Патоморфологические особенности инвазивного рака (pT1-T3)

Патоморфологические особенности опухоли	Инвазивный рак n=86		
	pT1 n=55	pT2 n=23	pT3 n=8
Венозная инвазия	2/55 (3,6%)	3/23 (13%)	–
Периневральная инвазия	–	–	1/8 (12,5%)
Лимфоваскулярная инвазия	13/55 (23,6%)	13/23 (56,5%)	4/8 (50%)

На основании представленных данных отмечено, что в опухолях pT1 венозная инвазия встречается в 3,6% наблюдений, а лимфоваскулярная инвазия в 23,6% случаев. На фоне сравнительно небольшого числа анализируемых нами больных трудно судить о каких-либо закономерностях, но в T2 опухолях венозная инвазия отмечена в 13% наблюдений, а лимфоваскулярная инвазия – в 56,5% (Рис. 73, 74).

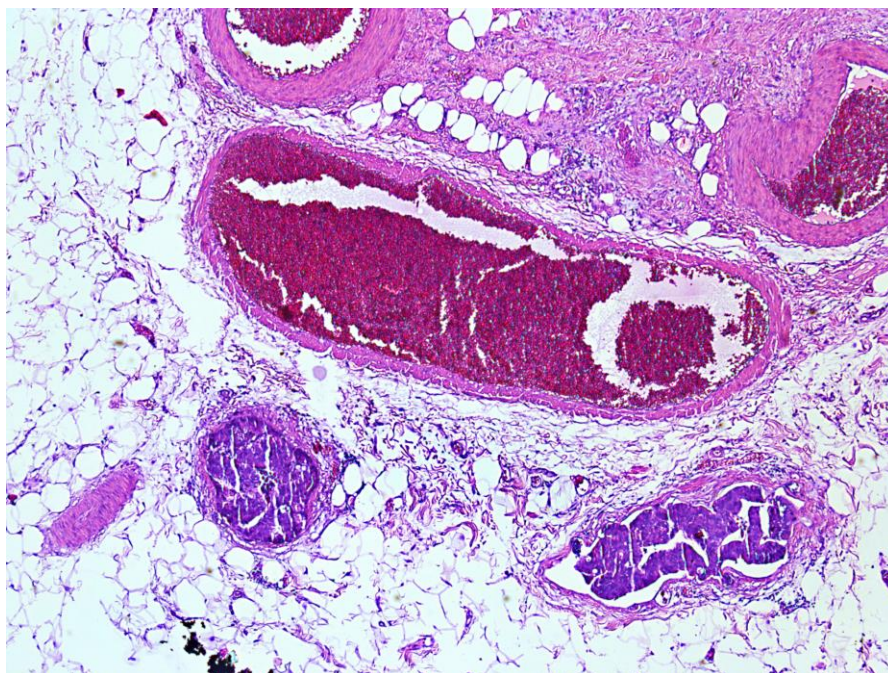


Рисунок 73. Патоморфологическое исследование опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$. Больная Е., 48 лет, и/б № 2556-2015. Диагноз: рак прямой кишки на высоте 7 см от наружного края анального канала, до 2,5 см в диаметре pT2N0M0.

На уровне опухоли определяется инвазия мелких вен параректальной клетчатки.

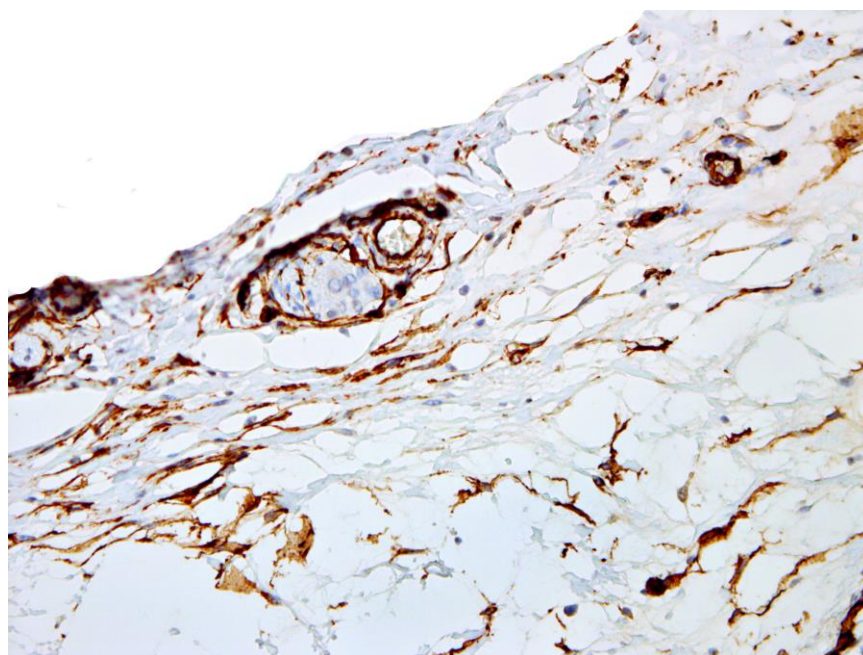


Рисунок 74. Патоморфологическое исследование опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$. Больной Л., 68 лет, и/б № 966-2016. Диагноз: рак прямой кишки на высоте 6 см от наружного края анального канала, до 3,0 см в диаметре pT2N0M0.

В проекции опухоли определяется инвазия лимфатических сосудов.

Следует отметить, что ни у одного из 8 наших больных с опухолью pT3 не выявлено венозной инвазии, но в половине случаев выявлена LVI, и у 1 из 8 больных обнаружена периневральная инвазия.

Мы заметили определенные тенденции в частоте выявления различных неблагоприятных факторов в зависимости от глубины инвазии опухоли подслизистого слоя, что может косвенно свидетельствовать о степени её агрессивности (Табл. 27).

Таблица 27

Патоморфологические особенности аденокарциномы pT1 в зависимости от глубины инвазии подслизистой основы

Патоморфологические особенности опухоли	pT1 n=55		
	SM1 n=22	SM2 n=9	SM3 n=24
ВДА (G1)	7/22 (31,8%)	1/9 (11,1%)	–
УДА (G2)	13/22 (59%)	8/9 (88,9%)	22/24 (91,6%)
НДА(G3)/слизистая	2/22 (9,1%)	–	2/24 (8,4%)
Венозная инвазия	–	1/9 (11,1%)	1/24 (4,7%)
Лимфоваскулярная инвазия	2/22 (9,1%)	3/9 (33,3%)	8/24 (33,3%)

Так, если при поверхностной инвазии (SM1) в 31,8% операционных препаратах опухоли были представлены высокодифференцированными аденокарциномами, то при SM2, аденокарцинома G1 встречалась только в 11,1% препаратах, а при SM3 – высокодифференцированные аденокарциномы не встретились ни в одном наблюдении. Вместе с тем, SM2-3 опухоли были в основном представлены G2-G3 аденокарциномами. Также по мере увеличения глубины инвазии опухоли отмечено и увеличение частоты лимфоваскулярной инвазии: 9,1% при SM1 и 33,3% при SM2, SM3. В равной мере только в операционных препаратах с

аденокарциномами SM2 и SM3 была выявлена венозная инвазия (11,1% и 4,7%, соответственно). При сравнении частоты встречаемости LVI в зависимости от глубины инвазии подслизистой основы: SM1, SM2 против SM3 нами не было выявлено достоверно значимой разницы, тем не менее имеется определенная тенденция в возрастании частоты LVI по мере увеличения глубины инвазии опухоли от SM1 до SM3 ($p=0,053$, тест Фишера).

Таким образом, инвазивный ранний рак прямой кишки является морфологически разнородным заболеванием, при этом по мере увеличения глубины инвазии подслизистой основы, опухоли становятся биологически разнообразнее, более агрессивнее (имеют более низкую дифференцировку, увеличивается частота лимфоваскулярной инвазии, венозной инвазии).

5.2. Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов после стандартных резекций.

Одной из основных целей формирования и анализа группы больных ранним раком со стандартными резекциями являлась идентификация метастазов в мезоректальные лимфоузлы и выявление факторов риска для их развития.

По данным макроскопического исследования удаленных препаратов, все оперативные вмешательства были выполнены в R0-объеме, средняя дистальная граница резекции составила $19,8 \pm 9,5$ мм. В случае передней резекции прямой кишки (25/64) выполнялась частичная мезоректумэктомия (PME), в случае низкой передней резекции и брюшно-анальной резекции прямой кишки (39/64) производилась тотальная мезоректумэктомия (Табл. 28). Ни в одном наблюдении, качество мезоректумэктомии, соответствующее Grade I по классификации Quirke P. [167], выявлено не было, у большинства больных 50/64 (79,6%) качество мезоректумэктомии соответствовало Grade III, и у – 14/64 (20,4%) – Grade II.

Макроскопическая характеристика операционных препаратов после стандартных резекций

Параметр	Стандартные резекции n=64
Дистальная граница резекции по слизистой, M±SD (max-min), мм	19,8±9,5 (3-50)
Циркулярная граница резекции, M±SD (max-min), мм	12±4 (7-18)
Качество препарата по Quirke P., Grade II	13/64 (20,4%)
Качество препарата по Quirke P., Grade III	51/64 (79,6%)
Количество выявленных и исследованных лимфоузлов мезоректума * M±SD	13,2±7,1 (0-28)

* для инвазивных аденокарцином (n=38)

Важным обстоятельством являлось то, что среднее количество исследованных лимфатических узлов составило 13,2±7,1, что соответствовало требованиям AJCC/UICC «Anatomic Stages/Prognostic Groups» (7th edition) для установки стадии N [27, 74].

Крайне важно подчеркнуть, что при сравнении данных предоперационной биопсии и результатов патоморфологических исследований операционных препаратов, полученных после выполнения стандартных резекций по поводу ранних форм рака прямой кишки, частота несовпадения предоперационных и послеоперационных диагнозов была практически такой же как и в группе больных, подвергшихся ТЭМ. Среди 31/64 больных с аденомами по данным предоперационной биопсии, у трети - 10/31 (32,2%) была выявлена скрытая малигнизация. Таким образом, частота несовпадения данных биопсии и результатов патоморфологического исследования составила 32,2% (Табл. 29).

Сопоставление данных биопсии и результатов патоморфологического исследования операционных препаратов после стандартных резекций

Строение опухоли	Предоперационные биоптаты	Удаленные препараты
	n =64	n=64
Аденома	31/64 (48%)	21/64 (32%)
Аденокарцинома	33/64 (52%)	43/64 (68%)
Tis	-	5/43 (12%)*
T1	-	37/43 (86%)*
SM1	-	16/37 (43%)**
SM2	-	5/37 (14%)**
SM3	-	16/37 (43%)**
T2	-	1/43 (2%)*

* - % от аденокарцином

** - частота выявления инвазии подслизистой основы в соответствии с классификацией Kikuchi [114] у больных с pT1.

У больных с аденомами в большинстве случаев 18/21 (85%) новообразования имели умеренную степень дисплазии, и лишь у трех больных (15%) дисплазия соответствовала тяжелой степени (Табл. 30).

Характеристика аденом на основании патоморфологического исследования операционных препаратов после стандартных резекций

Характер опухоли	Аденомы n=21
Степень дисплазии	
Умеренная дисплазия	18/21 (85%)
Тяжелая дисплазия	3/21 (15%)
Аденомы	
Ворсинчатая	15/21 (71%)
Тубулярная	3/21 (14,5%)
Тубуло-ворсинчатая	3/21 (14,5%)

Микроскопически, большинство аденом – 15/21 (71%) имели строение ворсинчатых, реже встречались тубулярные и тубуло-ворсинчатые.

Среди больных с аденокарциномами при патоморфологическом исследовании послеоперационных препаратов (n=43), ранний рак был выявлен у всех больных (42/43 - 98%), за исключением одной пациентки, где стадия опухоли соответствовала pT2N0. Среди больных ранним раком - 5/43 (12%) имели неинвазивную форму – интраэпителиальную карциному (pTis), а у большей части опухоли соответствовали pT1 (37/43 - 86%). Согласно субклассификации Kikuchi R. [119], среди pT1, стадия pT1SM1 выявлена в 16/37 (43%) операционных препаратах, pT1SM2 – в 5/37 (14%) и pT1SM3 – в 16/37 (43%), (Табл. 29).

Крайне интересны полученные данные о биологических особенностях опухолей (Табл. 31), так среди всех больных с pT1, лимфоваскулярная инвазия встречалась лишь в аденокарциномах с инфильтрацией всей толщи подслизистого слоя (pT1SM3) – 31,25%. Также, обращает на себя внимание, что низкодифференцированная аденокарцинома (G3) обнаружена лишь у 6,25% пациентов с опухолями незначительно инфильтрирующими

подслизистый слой и у 37,25% пациентов с опухолями pT1SM3. Такие же закономерности выявлены при патоморфологических исследованиях препаратов аденокарцином, удаленных посредством ТЭМ.

Таблица 31

Патоморфологические особенности аденокарциномы pT1 в зависимости от глубины инвазии подслизистой основы

Патоморфологические особенности опухоли	pT1 n=37		
	SM1 n=16	SM2 n=5	SM3 n=16
ВДА (G1)	2/16 (12,5%)	1/5 (20%)	1/16 (6,25%)
УДА (G2)	13/16 (81,25%)	4/5 (80%)	9/16 (56,25%)
НДА(G3)/слизистая	1/16 (6,25%)	–	6/16 (37,5%)
Венозная инвазия	1/16 (6,25%)	1/5 (20%)	1/16 (6,25%)
Лимфоваскулярная инвазия	–	–	5/16 (31,25%)

Исследование лимфатических узлов мезоректальной клетчатки показало, что у 8/37 (21,6%) пациентов с pT1 выявлены метастазы аденокарциномы (Табл. 32). Таким образом, частота поражения лимфоузлов при инвазивном раннем раке прямой кишки составляет 21,6%.

Таблица 32

Частота поражения параректальных лимфоузлов в зависимости от глубины инвазии опухоли в подслизистую основу при pT1

T \ N	N0 n=29	N+ n=8
pT1SM1	14	2
pT1SM2	5	-
pT1SM3	10	6

Наиболее часто метастазы в лимфоузлы (Табл. 33) определялись в препаратах больных с pT1SM3 – 6/37 (16,2%), интересно, что при pT1SM2 – ни в одном препарате метастатически измененных лимфоузлов не было выявлено, в то время как, в операционных препаратах с pT1SM1 у двух больных выявлены метастазы опухоли аналогичной структуры – 2/37 (5,4%).

Таблица 33

Характеристика больных с метастазами в параректальные
лимфатические узлы

№ боль-ного	Grade I-III	Кол-во л/у	Кол-во пораж л/у	N-стадия	SM	Дифференц опухоли	ЛВИ	ВИ
1	II	12	1	1a	Sm3	УДА	-	+
2	III	19	1	1a	Sm3	НДА	+	-
3	III	6	1	1a	Sm1	УДА	-	-
4	III	10	2	1b	Sm3	НДА	-	-
5	II	10	1	1a	Sm1	НДА	-	-
6	III	12	3	1b	Sm3	УДА	+	-
7	III	23	2	1b	Sm3	УДА	+	-
8	III	23	1	1a	Sm3	УДА	+	-

У 4 из 5 больных с pT1SM3 в сочетании с ЛВИ было выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов. Чаще всего в препаратах с N+ опухоль была низкодифференцированной: у больных с pT1SM1N+ в одном случае опухоль была низкодифференцированной, а в другом препарате выявлена слизистая аденокарцинома.

Для выявления статистически значимых факторов, влияющих на частоту развития метастазов в мезоректальных лимфатических узлах у больных инвазивным ранним раком в представленной работе был проведен унивариантный анализ (Рис. 75).

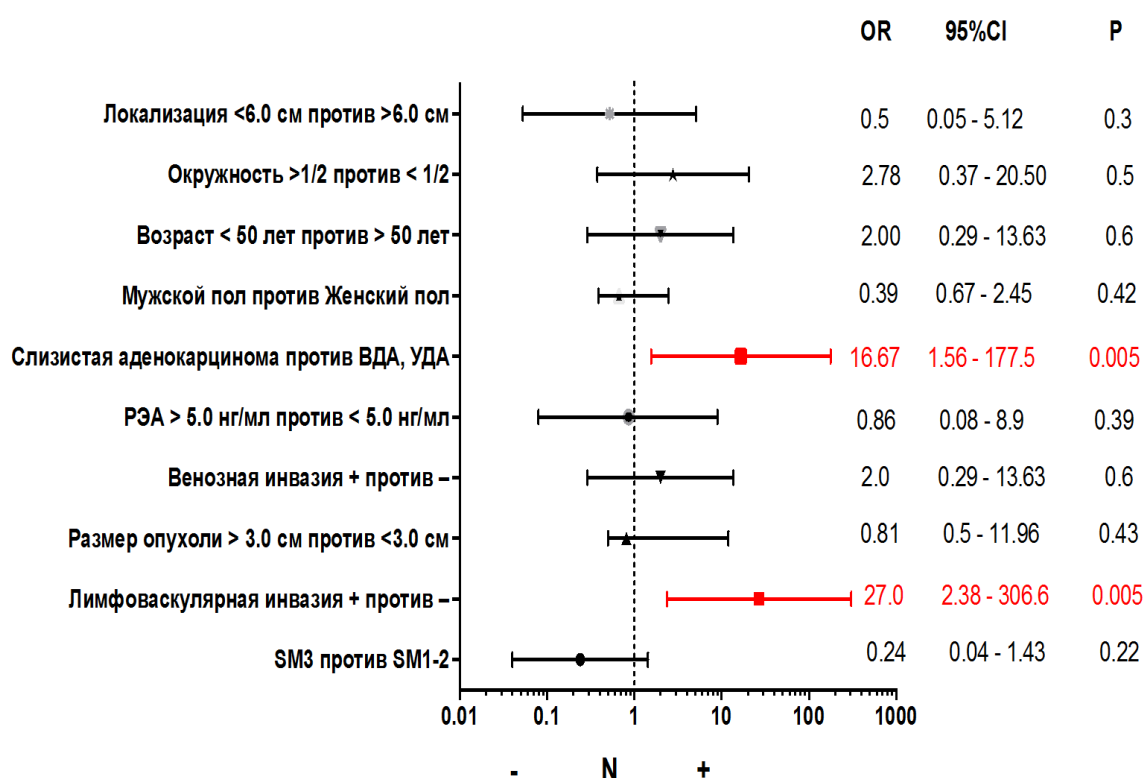


Рисунок 75. Факторы, влияющие на развитие метастазов в параректальные лимфатические узлы при раннем раке прямой кишки pT1 (унивариантный анализ).

Наличие низкодифференцированной аденокарциномы или слизистой аденокарциномы ($p=0,005$, $OR=16,67$, $95\%CI 1,56-177,5$), наличие лимфоваскулярной инвазии в опухоли ($p=0,005$, $OR=27,0$, $95\%CI 2,38-306,6$) являются статистически значимыми факторами риска развития метастазов в регионарных лимфоузлах. Мультивариантный анализ с помощью биномиальной логистической регрессии подтвердил, что слизистая или низкодифференцированная аденокарцинома ($p=0,014$) и лимфоваскулярная инвазия ($p=0,005$) являются независимыми факторами риска развития метастазов в параректальных лимфатических узлах (Табл. 34).

Факторы, влияющие на развитие метастазов в параректальные лимфатические узлы при раннем раке прямой кишки pT1(мультивариантный анализ)

Фактор	OR	95%CI	p
Слизистая, низкодифференцированная аденокарцинома	24,5	1,92-312,4	0,014
Лимфоваскулярная инвазия	74,3	3,73-1478,4	0,005

Следовательно, при выявлении независимых факторов риска метастатического поражения лимфоузлов после тотального патоморфологического исследования операционных препаратов после локального удаления новообразования необходимо совместно с пациентом принимать решение о дальнейшей программе лечения, поскольку при этих обстоятельствах органосохраняющий объем вмешательства невозможно считать достаточным. Крайне важно подчеркнуть, что согласно однофакторному анализу глубокая инвазия опухоли, соответствующая pT1SM3, не является статистически значимым фактором риска метастазирования в регионарные лимфоузлы.

5.3. Оценка диагностической ценности ЭРУЗИ, компрессионной соноэластографии и МРТ при стадировании рака прямой кишки по индексу T.

Принимая во внимание высокую частоту несовпадения клинического и патоморфологического диагноза у больных ранним раком прямой кишки нами проведен анализ диагностической ценности (чувствительности, специфичности, общей точности) ЭРУЗИ, компрессионной соноэластографии, МРТ малого таза. Анализ данных соноэластографии, определение уровня коэффициента жесткости в зависимости от

чувствительности и специфичности производился путем построения ROC-кривых. В качестве референтного метода мы использовали окончательное тотальное патоморфологическое исследование операционных препаратов после ТЭМ.

5.3.1. Диагностическая ценность ЭРУЗИ в стадировании рака прямой кишки по индексу T.

В предоперационном периоде, перед трансанальной эндомикрочирургией, ЭРУЗИ было выполнено у 312/347 (89,9%) больных (Рис. 76). В 35/347 (11,1%) наблюдениях исследование не удалось выполнить из-за расположения опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки и невозможности достичь ее ректальным датчиком.

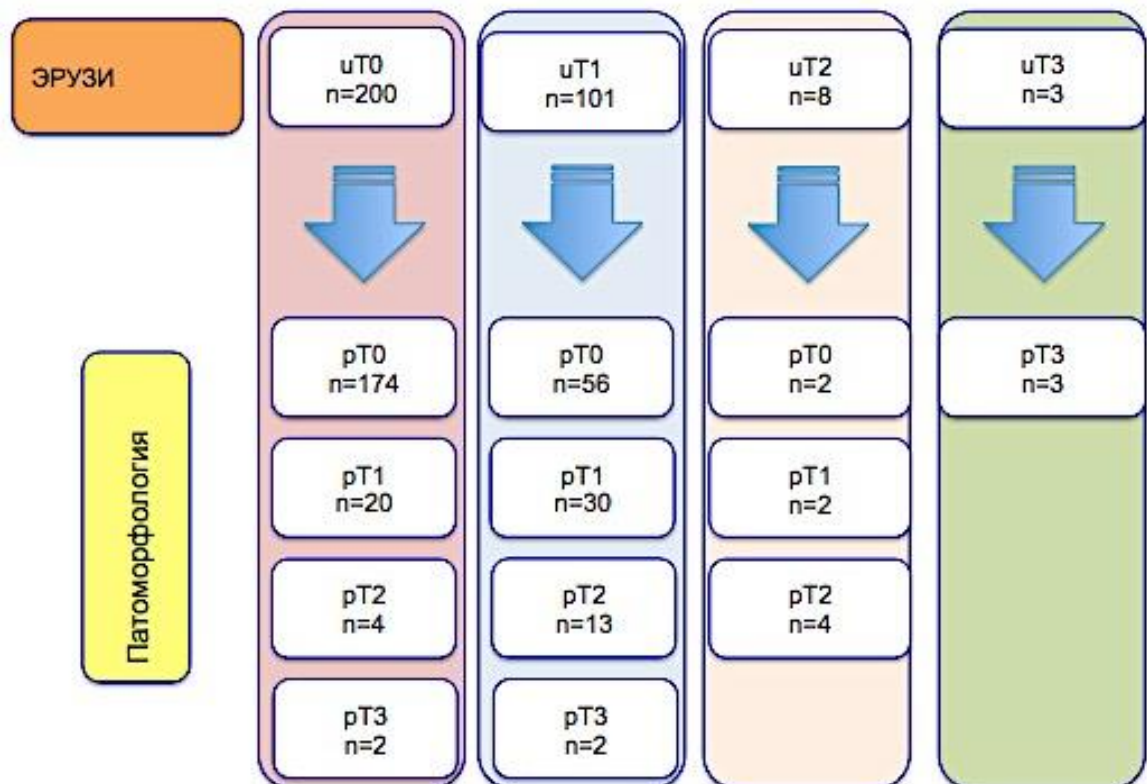


Рисунок 76. Сопоставление данных ЭРУЗИ и результатов патоморфологического исследования операционных препаратов после ТЭМ (n=312).

Данные ЭРУЗИ об отсутствии инвазии опухоли в стенку кишки (uT0) получены у 200/312 пациентов, при этом истинно положительный (pT0) результат был выявлен у 174/200 (87%) больных. Ложно положительный результат – инвазия в стенку кишки (pT1-3) отмечен у 26/200 (13%) человек. Вместе с тем, среди 101/312 больного с данными ЭРУЗИ об инвазии опухоли в подслизистую основу (uT1) истинно положительные результаты были получены в 30/101 (29,7%) наблюдениях, ложно положительные – в 56/101 (55,4%). Среди больных с новообразованиями uT2, только в половине наблюдений отмечено совпадение результатов – истинно положительные данные у 4/8 (50%), ложно положительные – у 4/8 (50%).

Чувствительность ЭРУЗИ в случае идентификации pT0 составила 0,87 (95%CI 0,81-0,90) на фоне низкой специфичности – 0,30 (95%CI 0,20-0,37), что обусловлено большой долей ложно положительных результатов, в сторону завышения стадии. Такая же тенденция выявлена для идентификации pT1 с чувствительностью, составляющей 0,87 (95%CI 0,81-0,90) и специфичностью – 0,45 (95%CI 0,35-0,50) (Табл. 35).

Таблица 35

Диагностическая точность ЭРУЗИ при выявлении инвазии у больных аденомами и аденокарциномами прямой кишки

	uT0	95%CI	uT1	95%CI	uT2	95% CI	uT3	95%CI
Se	0,87	0,81-0,9	0,87	0,81-0,9	0,67	0,3-0,94	1,0	0,4-1,0
Sp	0,30	0,2-0,37	0,45	0,35-0,5	0,98	0,9-0,99	0,99	0,8-0,9
PPV	0,58	0,5-0,6	0,76	0,69-0,8	0,50	0,21-0,7	0,96	0,7-0,9
NPV	0,67	0,6-0,76	0,64	0,51-0,7	0,99	0,9-0,99	1,0	0,9-1,0

Нами выявлена низкая чувствительность метода при определении uT2 – 0,67 (95%CI 0,3-0,94). Вместе с тем, высокая специфичность и отрицательная прогностическая значимость при uT2, равная 0,98 (95%CI 0,9-0,99) и 0,99 (95%CI 0,9-0,99) соответственно, практически исключают вероятность гипердиагностики и инвазии всех слоев кишечной стенки или вовлечения смежных органов. Значения чувствительности и положительной

прогностической значимости равные 1,0 (95%CI 0,9-1,0) и 0,96 для выявления Т3 с высокой вероятностью предполагают наличие инвазии опухолью всех слоев кишечной стенки с вовлечением параректальной клетчатки.

Важно подчеркнуть, что при оценке степени распространения опухоли внутри подслизистого слоя в целом (T1SM1-2-3), в 20/50 (40%) наблюдениях выявлены ложно отрицательные результаты, что снижает диагностическую ценность метода (Рис. 77).

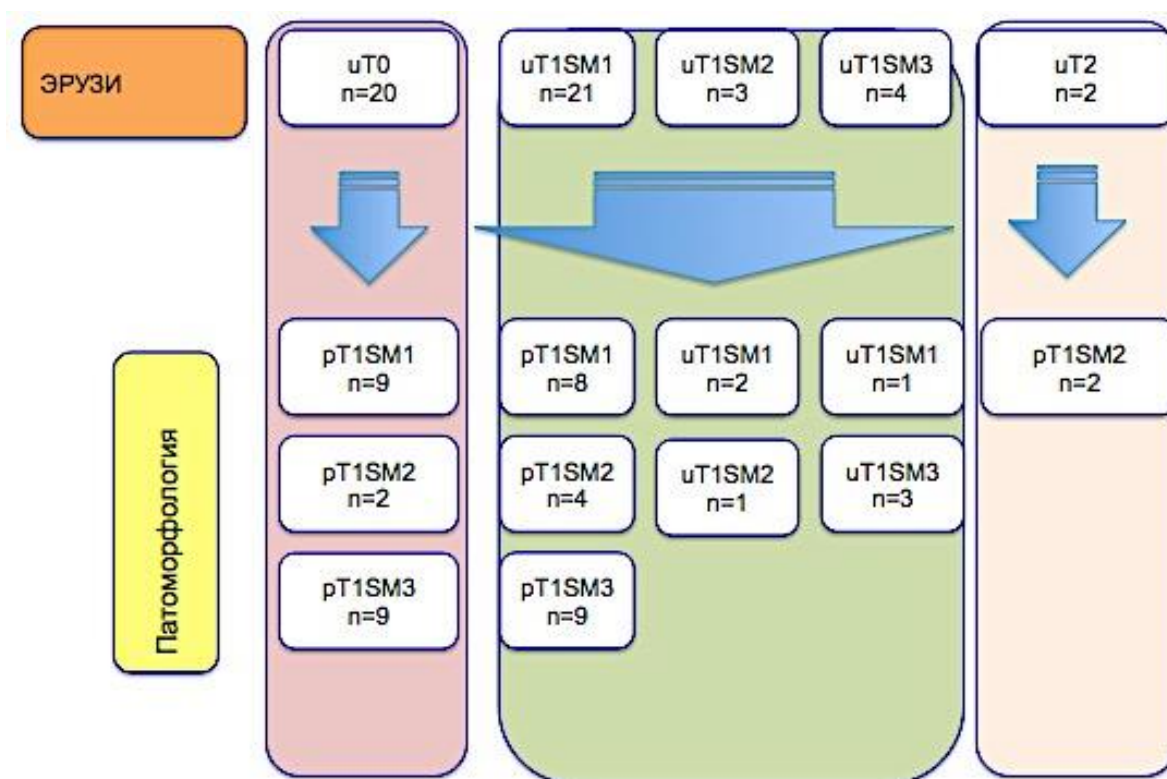


Рисунок 77. Сопоставление данных ЭРУЗИ и результатов патоморфологического исследования операционных препаратов после ТЭМ с pT1 (n=50).

Необходимо отметить, что частота совпадения данных ЭРУЗИ с результатами патоморфологического исследования различается в зависимости от глубины инвазии подслизистого слоя. Истинно положительные результаты при uT1SM1 отмечены только в 8/21 (38%) наблюдениях. Инвазия uT1SM2 подтверждена только в 1/3 (33%) препарате. Напротив,

истинно положительные результаты существенно чаще были отмечены у больных с pT1SM3 – 3/4 (75%).

В соответствии с этим, при оценке диагностической ценности ЭРУЗИ для различной глубины инвазии опухолью подслизистого слоя выявлено, что чувствительность при поверхностной инвазии (pT1SM1-2) ниже – 0,64, (95%CI 0,49-0,76), чем при глубокой инвазии (pT1SM3) – 0,74 (95%CI 0,57-0,87).

Таблица 36

Диагностическая точность ЭРУЗИ при pT1 в зависимости от степени инвазии опухолью подслизистого слоя

	uT1SM1-SM2	95% CI	uT1SM3	95%CI
Se	0,64	0,49-0,76	0,74	0,57-0,87
Sp	0,54	0,37-0,71	0,42	0,15-0,74
PPV	0,41	0,20-0,54	0,80	0,64-0,96
NPV	0,49	0,21-0,65	0,25	0,11-0,43

Вместе с тем, низкая специфичность и отрицательная прогностическая значимость при глубокой инвазии подслизистого слоя (Sp 0,42, 95%CI 0,15-0,74 и NPV 0,25, 95%CI 0,11-0,43, соответственно) отражают преобладающее количество случаев гипердиагностики (Табл. 36).

5.3.2. Диагностическая ценность компрессионной соноэластографии (коэффициента жесткости) в выявлении злокачественной трансформации аденом.

Потенциально компрессионная соноэластография может стать одним из немногих методов лучевой диагностики, позволяющих минимизировать влияние субъективных факторов в трактовке полученных данных, поскольку предполагает количественное измерение плотности (жесткости)

новообразований прямой кишки и соответственно позволяет объективно судить о наличии или отсутствии злокачественной трансформации.

Для определения порога отсечения коэффициента жесткости – идентификации его значения, при котором распознавание наличия или отсутствия инвазивного роста в аденоме будет иметь максимальную чувствительность и специфичность, был проведен ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic). В основе анализа лежит построение ROC-кривой, которая показывает зависимость количества истинно положительных результатов от количества истинно отрицательных результатов, определяя при этом нужный дискриминационный уровень порога отсечения. Качество проведенного исследования оценивалось по шкале значений площади под кривой (AUC – Area Under Curve), в соответствии с которой интервал AUC равный 0,9 - 1,0 соответствует отличному качеству модели проведенного исследования, AUC = 0,8 - 0,9 характеризует очень хорошее качество модели, AUC = 0,7 - 0,8 – хорошее, интервал AUC = 0,6 - 0,7 – отражает среднее качество модели, а AUC = 0,5 - 0,6 – неудовлетворительное, т.е. значение площади под ROC-кривой равное 0,5 отражает непригодность используемого теста для диагностики, поскольку высока вероятность как ложно положительных, так и ложно отрицательных результатов.

В представленной работе компрессионная соноэластография с измерением коэффициента жесткости (Strain Ratio – SR) выполнена 152 пациентам с аденомами и инвазивным раком прямой кишки, находившихся в ГНЦК им А.Н. Рыжих с января 2014 по декабрь 2016 гг. По данным патоморфологического исследования удаленных препаратов у 116/152 (76%) пациентов выявлена аденома (pT0) и у 36/123 (24%) пациентов – инвазивная аденокарцинома (pT1-3).

С целью отбора уровня отсечки значений коэффициента жесткости нами была построена ROC-кривая. Площадь под кривой (AUC) составила 0,73, что характерно для хорошего качества модели анализа данных (Рис. 78).

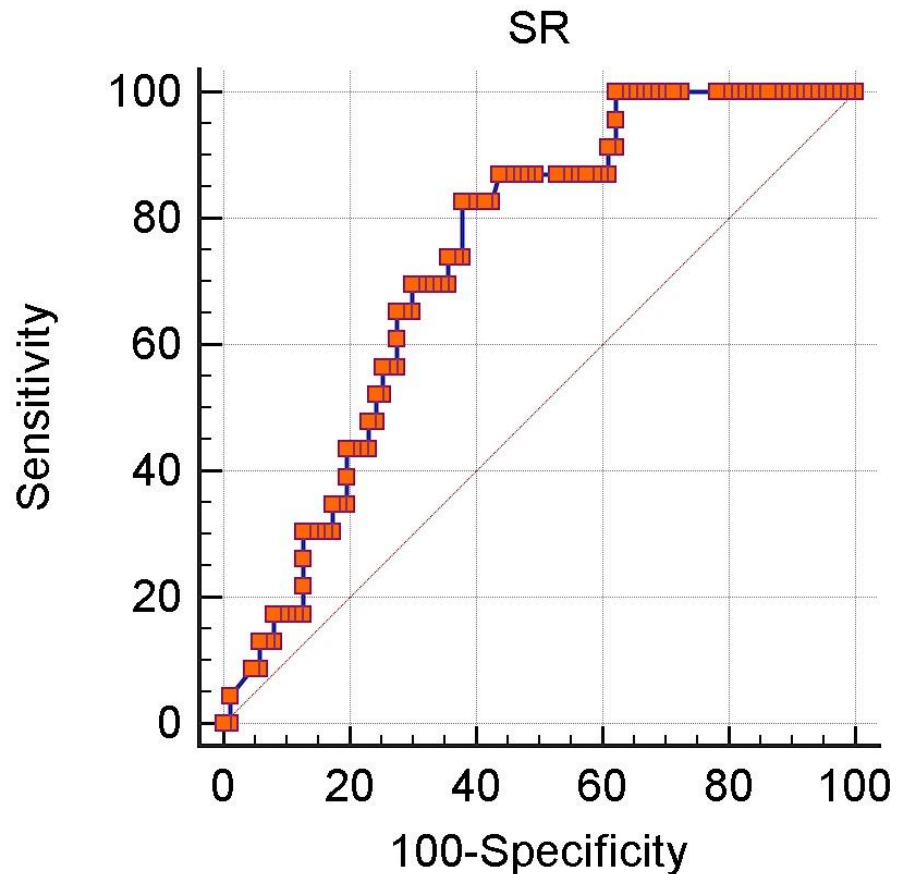


Рисунок 78. Сопоставление значений коэффициента жесткости при компрессионной соноэластографии и результатов патоморфологического исследования операционных препаратов у 152 пациентов (у 116 – pT0, у 36 – pT1-3) путем построения ROC-кривой.

В соответствии с построенной ROC-кривой был выявлен порог отсечки коэффициента жесткости равный 2,9.

Чувствительность (Se) компрессионной соноэластографии при уровне 2,9 составила 0,82 (95%CI 0,61 – 0,95), специфичность (Sp) - 0,62 (95%CI 0,51 – 0,72), положительная прогностическая значимость (PPV) – 0,37 (95%CI 0,29 – 0,44), отрицательная прогностическая значимость (NPV) – 0,93 (95%CI 0,85 – 0,97). В соответствии с полученными данными, при выявлении значений коэффициента жесткости $> 2,9$ плотность ткани опухоли расценивается как высокая, что может быть обусловлено наличием малигнизации в опухоли, в то время как, при значениях коэффициента

жесткости $< 2,9$ вероятность отсутствия опухолевой инвазии составляет 94% (NPV – 0,94 95%CI 0,85–0,97).

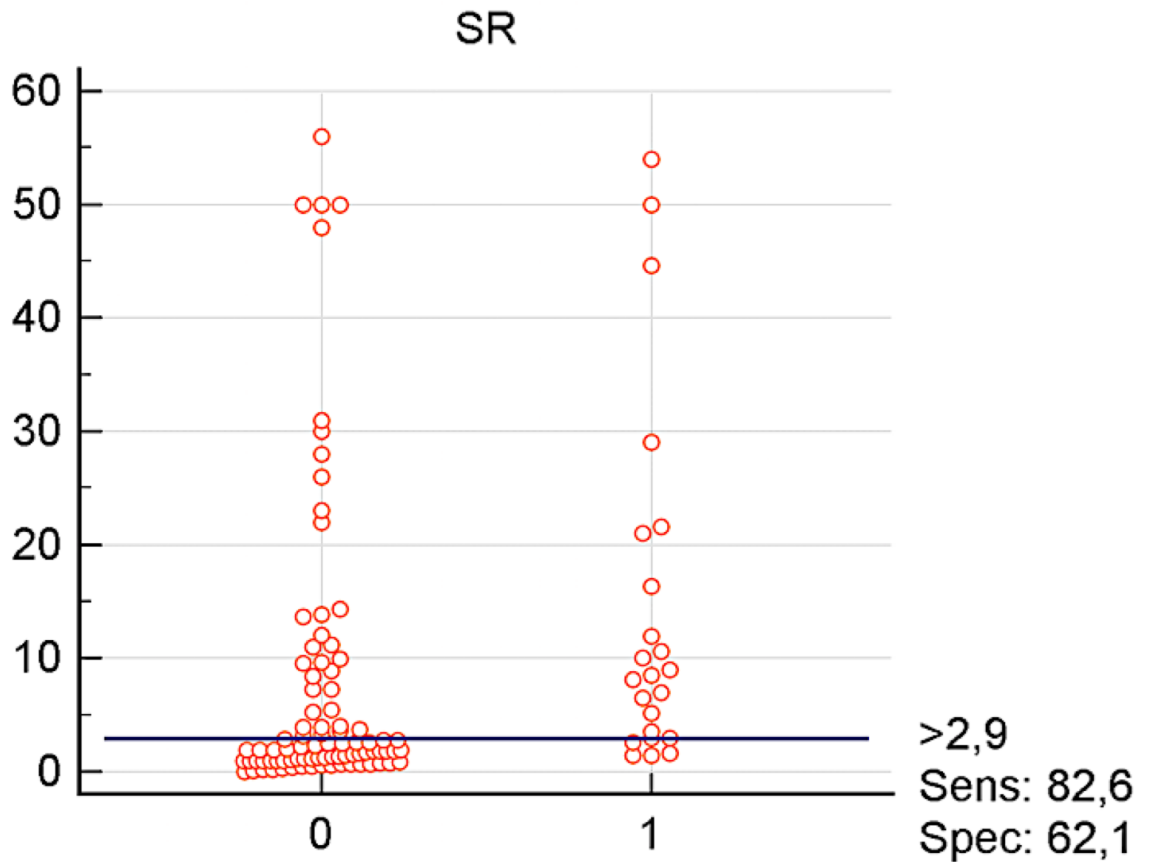


Рисунок 79. Значения коэффициента жесткости, соответствующие аденомам (0) и инвазивным аденокарциномам (1).

На основании полученного уровня коэффициента жесткости в группе с аденомами прямой кишки (pT0) у 78/116 (68%) значения коэффициента жесткости варьировали от 0,04 до 2,8 (Рис. 79). В то время как у остальных больных этой группы – 38/116 (32%) имели место ложно положительные результаты и коэффициент жесткости варьировал от 2,9 до 57. Среди больных с инвазивным раком (pT1-3) согласно значению уровня коэффициента жесткости 2,9 у большинства пациентов 30/36 (83%) его уровень варьировал от 2,9 до 54, в остальных случаях – 6/36 (17%) были ложно-отрицательные результаты от 1,4 до 2,8. Следовательно, различия в частоте ложно положительных результатов в группе с аденомами и с аденокарциномами (32% и 17%) на основании выявленного значения коэффициента жесткости 2,9 являются статистически значимыми, $p=0,0001$.

5.3.3. Диагностическая ценность МРТ в стадировании рака прямой кишки по индексу Т.

МРТ малого таза было выполнено 139 больным перенесших ТЭМ. Сравнение данных МРТ (Рис. 80) с результатами патоморфологического исследования операционных препаратов продемонстрировало высокую чувствительность метода для mrT0, поскольку в 32/36 (89%) наблюдениях получены истинно положительные результаты pT0.

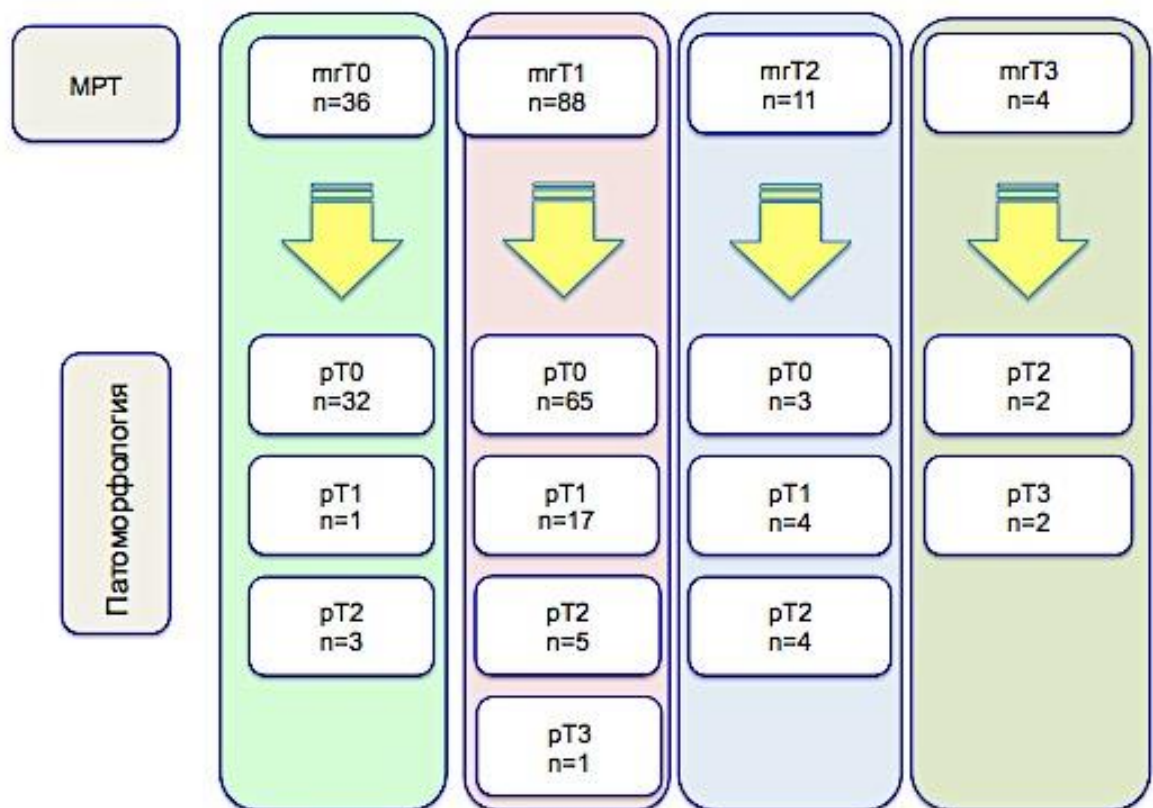


Рисунок 80. Сопоставление данных МРТ и результатов патоморфологического исследования операционных препаратов после ТЭМ (n=139).

Это подтверждено при статистическом анализе полученных данных, так как чувствительность при mrT0 составила 0,92 (95% CI 0,79-0,90), что несколько превышает этот показатель при ЭРУЗИ (0,87, 95% CI 0,81-0,90). Напротив, доля истинно положительных результатов среди mrT1 была

ниже, встретившись лишь в 17/88 (20%) наблюдениях, при этом преобладали ложно отрицательные результаты – 65/88 (73%). Это реализовалось в низких показателях чувствительности МРТ в отношении mrT1, которая составила 0,63 (95%CI 0,43-0,80), и была ниже чем, чувствительность ЭРУЗИ при uT1 (0,87). Следует подчеркнуть низкие показатели специфичности как МРТ так и ЭРУЗИ при mr/uT1, обусловленные большим количеством ложно положительных результатов с завышением стадии (Табл. 37).

Таблица 37

Диагностическая точность МРТ при выявлении инвазии у больных аденомами и аденокарциномами прямой кишки

	mrT0	95%CI	mrT1	95%CI	mrT2	95% CI	mrT3	95%CI
Se	0,92	0,79-0,9	0,63	0,43-0,8	0,61	0,4-0,73	0,74	0,6-0,87
Sp	0,34	0,26-0,4	0,20	0,13-0,3	0,57	0,3-0,84	0,81	0,7-1,0
PPV	0,34	0,26-0,4	0,42	0,34-0,6	0,91	0,77-0,9	0,63	0,5-0,87
NPV	0,92	0,79-0,9	0,84	0,64-0,9	0,57	0,25-0,8	0,55	0,36-0,68

В равной мере, для опухолей с инвазией T2 и T3 информативность МРТ была ниже, чем при ЭРУЗИ. Так, доля истинно положительных результатов МРТ при mrT2 была 4/11 (36%), а при mrT3 – 2/4 (50%). В соответствии с этим чувствительность МРТ для T2 составила 0,61 (95%CI 0,40-0,73) и была практически сопоставима с ЭРУЗИ (0,67), а чувствительность МРТ для T3 равнялась 0,74 (95%CI 0,60-0,87) и была ниже, чем у ЭРУЗИ (1,0).

При оценке с помощью МРТ степени инвазии опухолью подслизистого слоя (T1SM1-2-3), в отличие от ЭРУЗИ только в одном случае 1/22 (4,5%) выявлен ложно отрицательный результат. Однако, диагностическая точность МРТ для опухолей с различной степенью инвазии внутри подслизистого слоя невысока (Рис. 81).

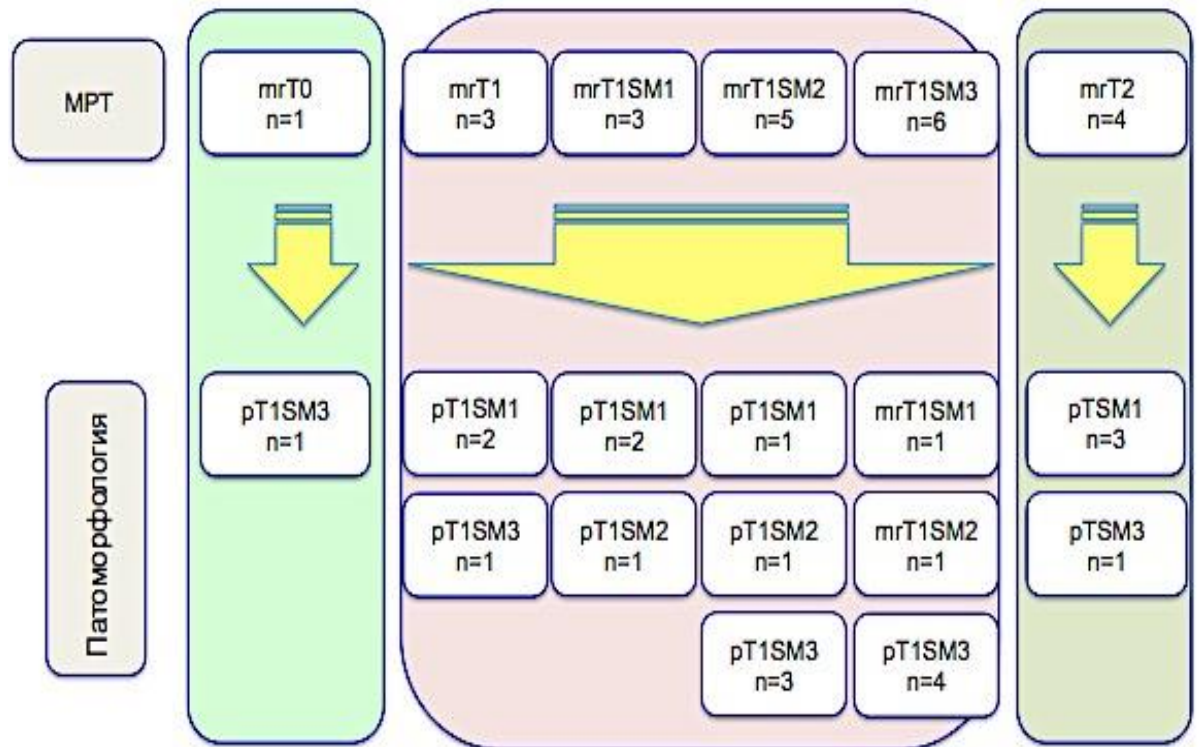


Рисунок 81. Сопоставление данных МРТ и результатов патоморфологического исследования операционных препаратов после ТЭМ с рТ1 (n=22).

Вместе с тем, метод показал интересные результаты при выявлении поверхностной инвазии подслизистого слоя рТ1SM1, так истинно положительные результаты отмечены у 2/3 (66,7%) пациентов. Также доля истинно положительных результатов была велика при глубокой инвазии подслизистого слоя рТ1SM3 – 4/6 (66,7%), напротив, она была низкой при выявлении рТ1SM2 – 1/5 (20%).

Таблица 38

Диагностическая точность МРТ при рТ1 в зависимости от степени инвазии опухолью подслизистого слоя

	mrT1SM1-SM2	95% CI	mrT1SM3	95%CI
Se	0,83	0,43-0,99	0,73	0,51-0,89
Sp	0,29	0,09-0,44	0,22	0,11-0,41
PPV	0,66	0,46-0,81	0,80	0,67-0,97
NPV	0,30	0,12-0,43	0,43	0,24-0,56

Соответственно чувствительность метода при поверхностной инвазии составила 0,83 (95% CI 0,43-0,99), при глубокой – 0,73 (95% CI 0,51-0,89). Важно подчеркнуть, что чувствительность МРТ и ЭРУЗИ сопоставима при uT1SM3 (0,73 и 0,74, соответственно), однако выше для определения начальной инвазии опухолью – 0,83 для МРТ и 0,64 для ЭРУЗИ. Вместе с тем, низкая специфичность демонстрирует более высокую частоту гипердиагностики в отличие от показателей при ЭРУЗИ.

5.4. Оценка диагностической ценности ЭРУЗИ и МРТ в определении метастазов в регионарных лимфоузлах (u/mrN).

Следует подчеркнуть, что при стадировании ранних форм рака важным фактором, влияющим на принятие решения о проведении органосберегающего лечения является не только определение глубины инфильтрации кишечной стенки, но и выявление признаков метастатического поражения параректальных лимфатических узлов.

В связи с этим, нами проведен анализ диагностической ценности: чувствительности, специфичности, общей точности методов медицинской визуализации поражения параректальных лимфатических узлов при раннем раке прямой кишки. Референтным методом являлось окончательное тотальное патоморфологическое исследование операционных препаратов после радикальных операций.

5.4.1. Диагностическая ценность ЭРУЗИ в определении метастазов в регионарных лимфоузлах (uN).

Как было описано выше, патоморфологическое исследование операционных препаратов после стандартных резекций идентифицировало у 37/64 (58%) больных инвазивный ранний рак прямой кишки – pT1, при этом в 8 случаях выявлены метастазы рака в мезоректальные

лимфатические узлы. Среди этих пациентов в предоперационном периоде ЭРУЗИ было выполнено в 32/37 (86%) наблюдениях (Рис. 82).

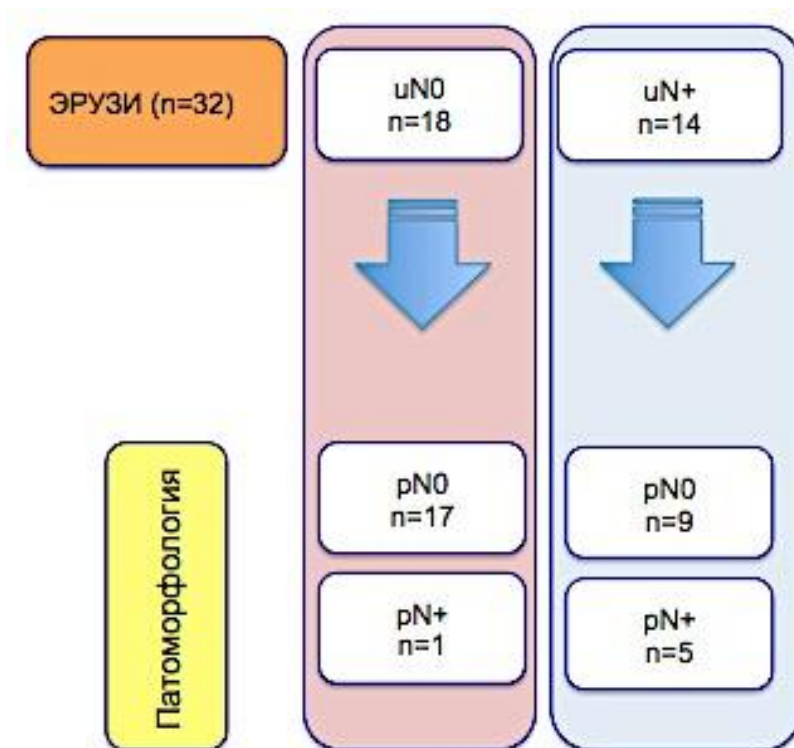


Рисунок 82. Сопоставление данных ЭРУЗИ и результатов патоморфологического исследования операционных препаратов после стандартных резекций в определении стадии N (n=32).

При сравнении данных ЭРУЗИ с результатами патоморфологических исследований операционных препаратов оказалось, что истинно положительные результаты в установлении стадии uN0 (отсутствие визуализации лимфоузлов при ЭРУЗИ или отсутствие нарушения структуры лимфоузлов) выявлены в 17/18 случаях, и чувствительность ЭРУЗИ для uN0 составила 0,94 (95% CI 0,76-0,98) (Табл. 39).

Диагностическая точность ЭРУЗИ при выявлении метастазов раннего рака прямой кишки в параректальные лимфоузлы

	uN0	95% CI	uN+	95%CI
Se	0,94	0,76-0,98	0,64	0,38-0,83
Sp	0,36	0,23-0,65	0,94	0,74-0,99
PPV	0,65	0,45-0,77	0,90	0,59-0,99
NPV	0,83	0,66-0,98	0,77	0,56-0,89

Напротив, из 14 больных с данными ЭРУЗИ об увеличении размеров лимфоузлов или нарушении их структуры, только в 5 операционных препаратах обнаружены метастатически пораженные узлы, т.е. получены истинно положительные результаты, а в 9 наблюдениях – ложно отрицательные, при этом, чувствительность ЭРУЗИ для выявления uN+ составила 0,64 (95%CI 0,38-0,83). При этом, относительно высокий показатель отрицательной прогностической значимости (NPV 0,83 95%CI 0,66-0,98) отражает лишь высокую вероятность (83%) отсутствия метастатически пораженных лимфоузлов при отсутствии каких-либо признаков изменения их структуры или невозможности их визуализации в процессе выполнения ЭРУЗИ. В равной мере, высокий уровень положительной прогностической значимости (PPV 0,90 95%CI 0,59-0,99) при uN+, прежде всего демонстрирует высокую вероятность их метастатического поражения в случае их визуализации при исследовании.

5.4.2. Диагностическая ценность МРТ в выявлении метастазов в регионарных лимфоузлах (mrN).

МРТ было выполнено 23 (62%) из 37 больных с инвазивным ранним раком, перенесших стандартные резекции (Рис. 83).

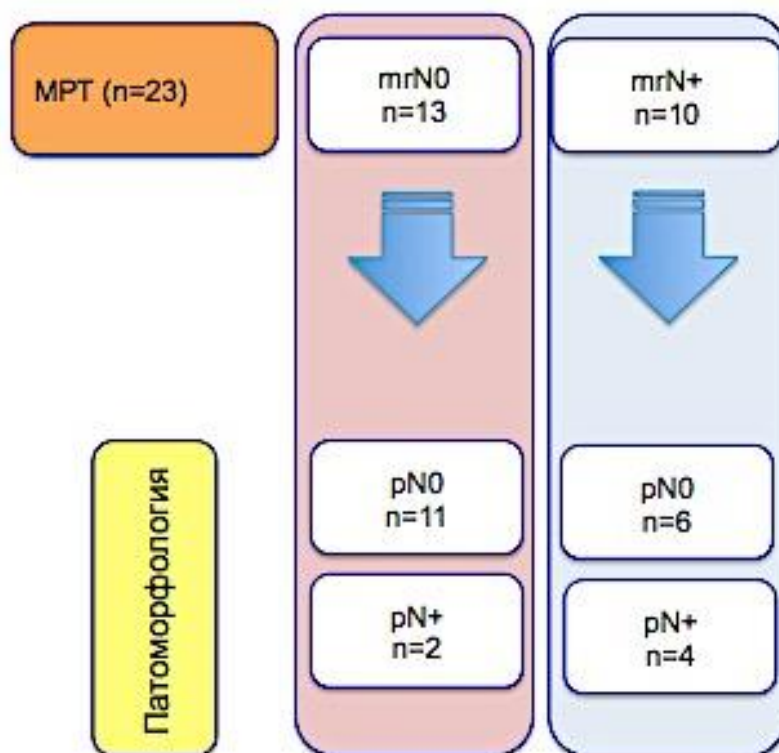


Рисунок 83. Сопоставление данных МРТ и результатов патоморфологических исследований операционных препаратов после стандартных резекций в диагностике стадии N (n=23).

Преобладающее число истинно положительных результатов отмечено для mrN0 – 11/13, у 2 из 13 пациентов с pN+ (mrN0) имелся ложно отрицательный результат. Чувствительность МРТ для mrN0 составила 0,85 95%CI 0,57-0,97, специфичность 0,40 95%CI 0,16-0,68 (Табл. 40).

Таблица 40

Диагностическая точность МРТ при выявлении метастазов инвазивного раннего рака в мезоректальных лимфоузлах

	mrN0	95% CI	mrN+	95%CI
Se	0,85	0,57-0,97	0,60	0,31-0,83
Sp	0,40	0,16-0,68	0,16	0,02-0,42
PPV	0,65	0,41-0,82	0,35	0,17-0,58
NPV	0,67	0,3-0,94	0,33	0,05-0,70

Напротив, $mrN+$ в большинстве наблюдений – 6/10 были получены ложно отрицательные результаты, и только в 4 из 10 операционных препаратов были обнаружены метастатически пораженные лимфатические узлы (истинно положительные результаты при $pN+$). Соответственно чувствительность для $mrN+$ составила 0,60 95%CI 0,31-0,83, специфичность 0,16 95% CI 0,02-0,42. Низкая специфичность прежде всего обусловлена высокой частотой (6/10) ложно отрицательных результатов.

Сравнительно невысокий показатель положительной прогностической значимости (PPV 0,35 95%CI 0,17-0,58) отражает тот факт, что при МРТ возможно идентифицировать пораженные лимфоузлы при их визуализации только у каждого третьего больного. В то время как, NPV соответствующая 0,33 95%CI 0,005-0,70 иллюстрирует, что только у каждого третьего больного метастазы в лимфоузлах будут отсутствовать если при МРТ они не визуализируются.

Таким образом, сравнивая данные чувствительности ЭРУЗИ и МРТ для идентификации $N0$ и $N+$, следует констатировать, что ЭРУЗИ имеет более высокую чувствительность для выявления $N0$ – 0,94 (95%С 0,76-0,98) в сравнении с МРТ – 0,85 (95%CI 0,57-0,97), тем не менее, оба метода обладают низкой специфичностью за счет прогнозирования опухолевого процесса в сторону большей стадии. В отношении $N+$ чувствительность ЭРУЗИ и МРТ практически одинакова и составляет 0,64 (95%CI 0,38-0,83) и 0,60 (95% CI 0,31-0,83), соответственно.

Глава 6. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ.

При анализе отдаленных результатов лечения больных аденомами и раком прямой кишки нами была исследована частота местных рецидивов опухоли, частота появления отдаленных метастазов рака. Среди больных с инвазивным раком прямой кишки оценивалась безрецидивная актуриальная выживаемость. У больных аденомами прямой кишки местным рецидивом после ТЭМ считали появление опухоли в области послеоперационного рубца, за местный рецидив после стандартной резекции принимали появление аденомы в области сформированного анастомоза, либо в культе прямой кишки или в анальном канале в случае обструктивной резекции. У больных с инвазивным раком прямой кишки к местному рецидиву после ТЭМ относили появление опухоли в полости малого таза: в области послеоперационного рубца, либо в мезоректальных лимфатических узлах, местным рецидивом аденокарциномы после стандартной резекции считали появление опухоли в полости малого таза, в области колоректального анастомоза, культе прямой кишки. Отдаленными метастазами считали проявления злокачественного процесса вне полости малого таза (гематогенные метастазы и/или лимфогенные метастазы).

Всю информацию о состоянии оперированных больных получали при непосредственном их осмотре и обследовании в научно-консультативной поликлинике ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России, а также при опросе пациента или его родственников.

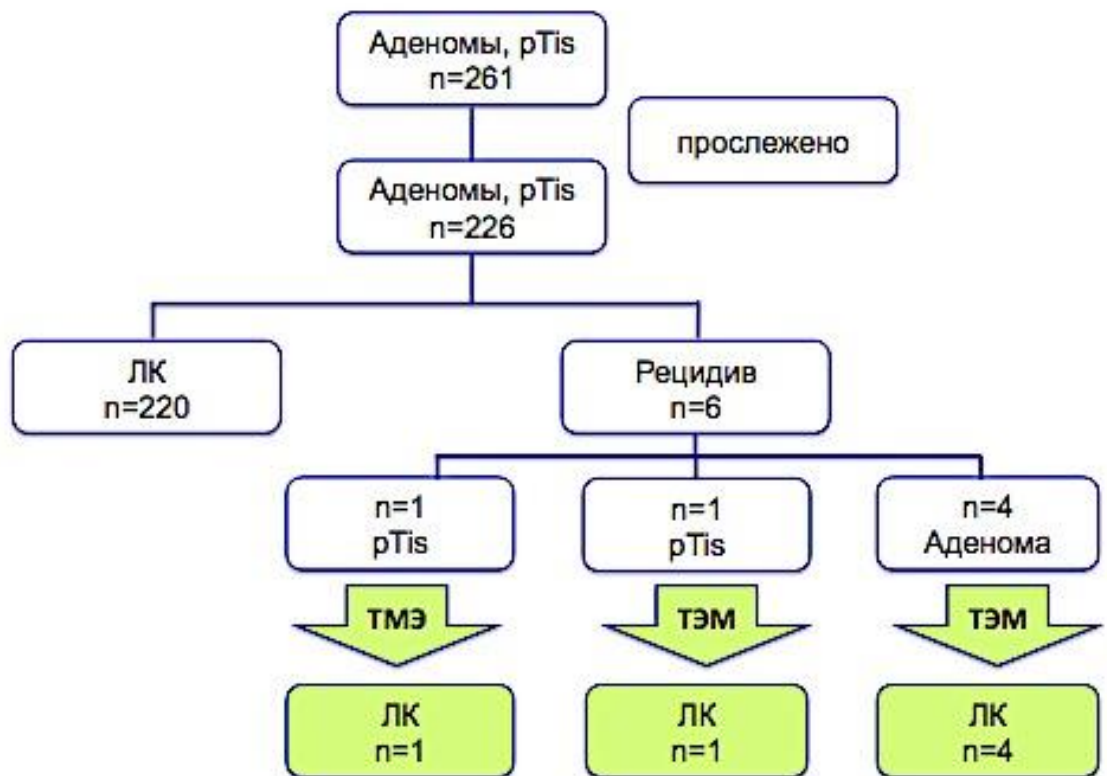
6.1. Отдаленные результаты ТЭМ.

Для анализа отдаленных результатов ТЭМ больные разделены на две группы – больные аденомами и неинвазивными аденокарциномами (pTis) – 261/347 (75,2%) и больные инвазивными аденокарциномами (pT1, pT2, pT3) - 86/347 (24,8%).

Прослежено 226/261 (86%) пациентов с аденомами и pTis и 76/86 (88%) больных инвазивными аденокарциномами (pT1-pT3). Сроки прослеженности больных аденомами прямой кишки составили 1-61 месяцев с медианой наблюдения 25 месяцев. Сроки прослеженности больных аденокарциномами pT1-T3 составили 1-60 месяцев, медиана наблюдения – 27 месяцев.

6.1.1. Отдаленные результаты ТЭМ при аденомах прямой кишки.

Местный рецидив опухоли в области послеоперационного рубца после ТЭМ, у больных аденомами и pTis развился в 6/226 (2,6%) наблюдениях (Рис. 84).



ЛК – локальный контроль

Рисунок 84. Отдаленные результаты ТЭМ у пациентов с аденомами прямой кишки.

Рецидивы развились в сроки от 7 до 24 мес (Рис. 85). Среди этих больных в двух наблюдениях по данным гистологического исследования

операционного препарата после ТЭМ имелась pTis, у остальных четырех больных имелись аденомы.

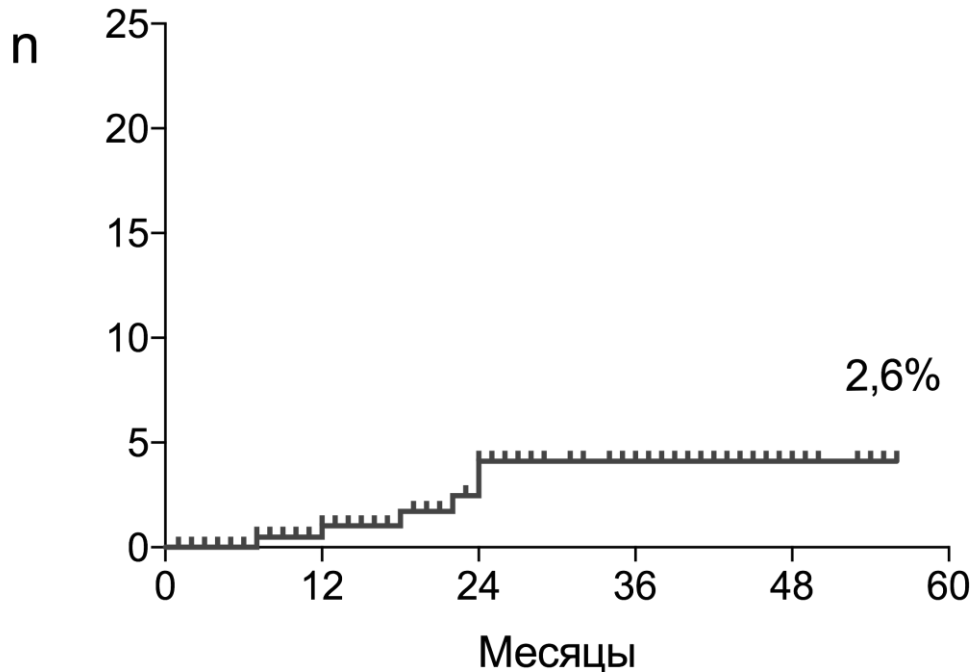


Рисунок 85. Динамика развития местных рецидивов аденом и pTis после ТЭМ.

В первом наблюдении у пациента с pTis местный рецидив опухоли был диагностирован через 24 мес., необходимо отметить, интраоперационно была фрагментация экзофитного компонента опухоли. По данным патоморфологического исследования операционного препарата после ТЭМ размер образования составил 7,0×3,0 см, латеральная граница резекции была 1,0 мм. Выявленный рецидив опухоли по данным проведенного обследования локализовался в области послеоперационного рубца и по данным патоморфологического исследования биоптата имел строение умереннодифференцированной аденокарциномы, при этом, по распространенности опухоль соответствовала uT3 с начальными признаками инвазии в мезоректальную клетчатку. Причиной выявления столь позднего и распространенного рецидива стало несоблюдение пациентом сроков динамического наблюдения, интервал между осмотрами составил 12 мес. По поводу рецидива опухоли больной был оперирован в

объеме брюшно-анальной резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией, низведением сигмовидной кишки, формированием колоанального анастомоза и превентивной трансверзостомы. При гистологическом исследовании удаленного препарата №2042-63/15 была выявлена слизистая аденокарцинома, инфильтрирующая все слои стенки кишки с начальными явлениями инвазии в мезоректальную клетчатку, ни в одном из 19 исследованных лимфоузлов метастазов опухоли выявлено не было. После повторной операции, через 3 месяца, больной перенес восстановительную операцию. В дальнейшем, в сроки прослеженности 24 мес. признаков возврата заболевания не выявлено.

Во втором случае рецидив опухоли развился через 18 мес. у пациентки после ТЭМ по поводу циркулярной рецидивной ворсинчатой опухоли прямой кишки, при этом по данным патоморфологического исследования операционного препарата после ТЭМ были выявлены комплексы pTis, размер препарата составил 8,0×4,0 см, латеральная граница резекции – 2,0 мм, фрагментации не было. Выявленный рецидив опухоли не превышал 1,5 см в диаметре, что позволило выполнить повторно ТЭМ. При патоморфологическом исследовании удаленного препарата выявлена ворсинчатая аденома с умеренной дисплазией эпителия, без признаков малигнизации, латеральная граница резекции составила 3,0 мм. После повторной операции, больная прослежена в сроки 12 мес, без признаков местного рецидива опухоли.

У четырех больных с аденомами прямой кишки рецидивы развились после ТЭМ в сроки 7, 12, 22 и 24 месяца. Во всех случаях первичные новообразования имели размер, более 3,0 см, при этом в двух случаях аденомы были рецидивными, после попытки трансанального иссечения и в одном наблюдении интраоперационно была фрагментация опухоли ввиду выраженного экзофитного компонента с позитивной границей резекции (0 мм). Вместе с тем, рецидивы были выявлены своевременно и размер

опухоли не превышал 1,0 см, что позволило во всех четырех случаях выполнить ТЭМ.

В настоящее время все больные живы без признаков возврата заболевания, в сроки 40-57 месяцев.

Важно подчеркнуть, что частота местных рецидивов у больных с аденомами менее 3,0 см (0%) была статистически значимо ниже, чем у больных с аденомами более 3,0 см (2,6%), $p=0,005$ (Рис. 86).

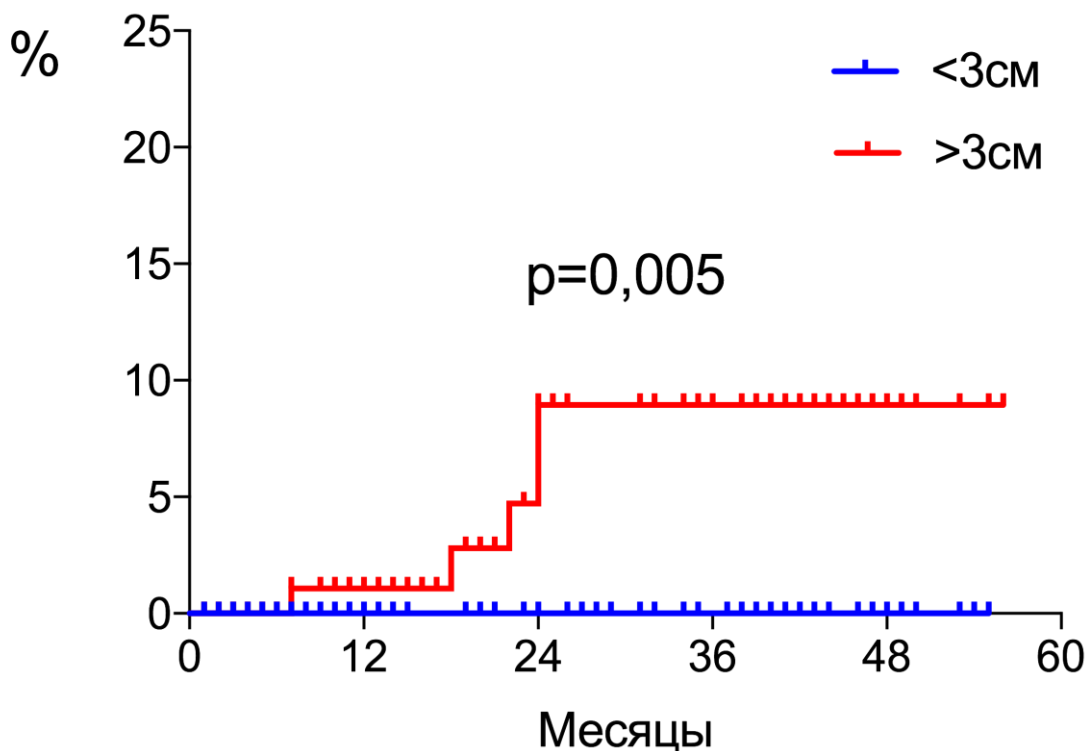


Рисунок 86. Зависимость частоты местных рецидивов аденом после ТЭМ от размера новообразования.

Поскольку местные рецидивы опухоли чаще развивались у пациентов с образованиями, превышающими 3,0 см, с рецидивными опухолями и наличием интраоперационной фрагментации с латеральной границей резекции менее 1 мм для выявления статистически значимых факторов риска местного рецидива аденом после ТЭМ в представленном исследовании был проведен унивариантный и мультивариантный анализ (Рис. 87).

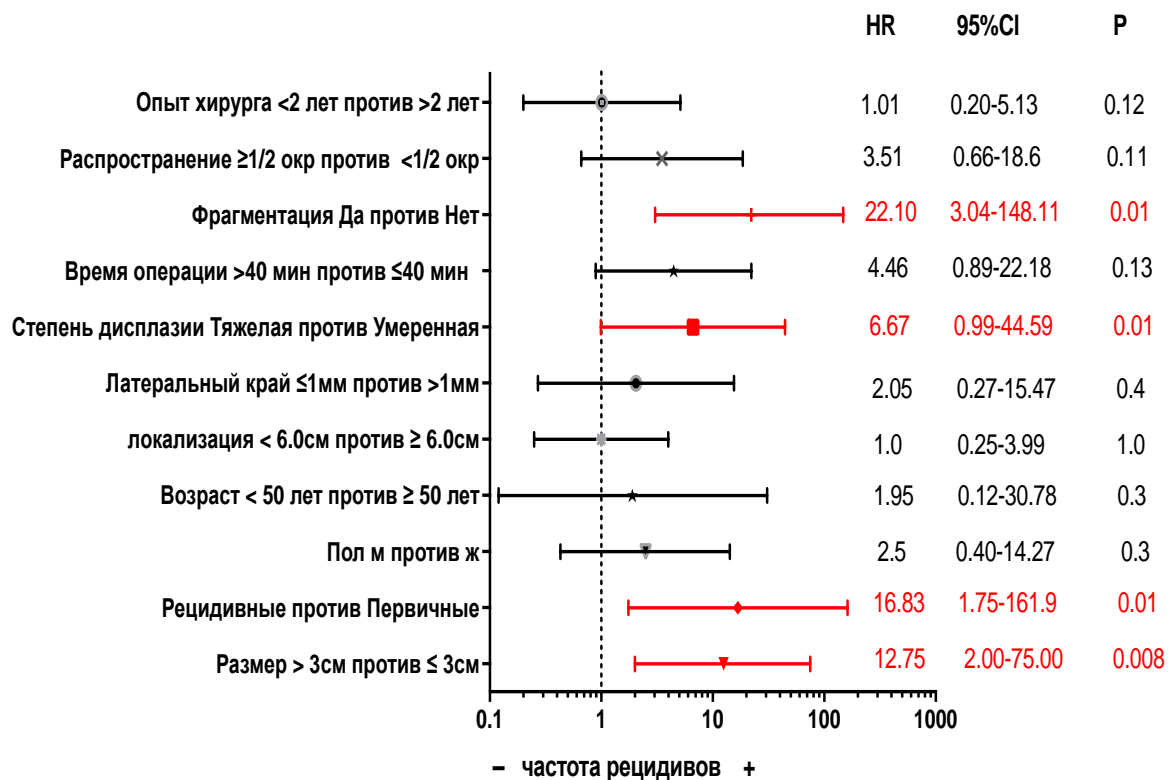


Рисунок 87. Факторы, влияющие на развитие местного рецидива аденомы после ТЭМ (унивариантный анализ).

Установлено, что фрагментация опухоли ($p=0,01$, $HR=22,10$, $95\%CI$ 3,04-148,11), тяжелая дисплазия эпителия ($p=0,01$, $HR=6,77$, $95\%CI$ 0,99-44,59), размер новообразования более 3,0 см ($p=0,008$, $HR=12,75$, $95\%CI$ 2,0-75,00) и рецидивный характер аденомы ($p=0,01$, $HR=16,83$, $95\%CI$ 1,75-161,9) являются факторами риска развития местного рецидива.

Таблица 41

Факторы, влияющие на развитие местного рецидива аденомы после ТЭМ (мультивариантный анализ)

Фактор	HR	95%CI	p
Фрагментация аденомы	37,5	4,56-224,1	0,2
Тяжелая дисплазия аденомы	11,8	1,31-55,7	0,01
Рецидивный характер аденомы	6,7	2,14-188,4	0,04
Размер аденомы > 3,0 см	68,2	15,75-178,7	0,3

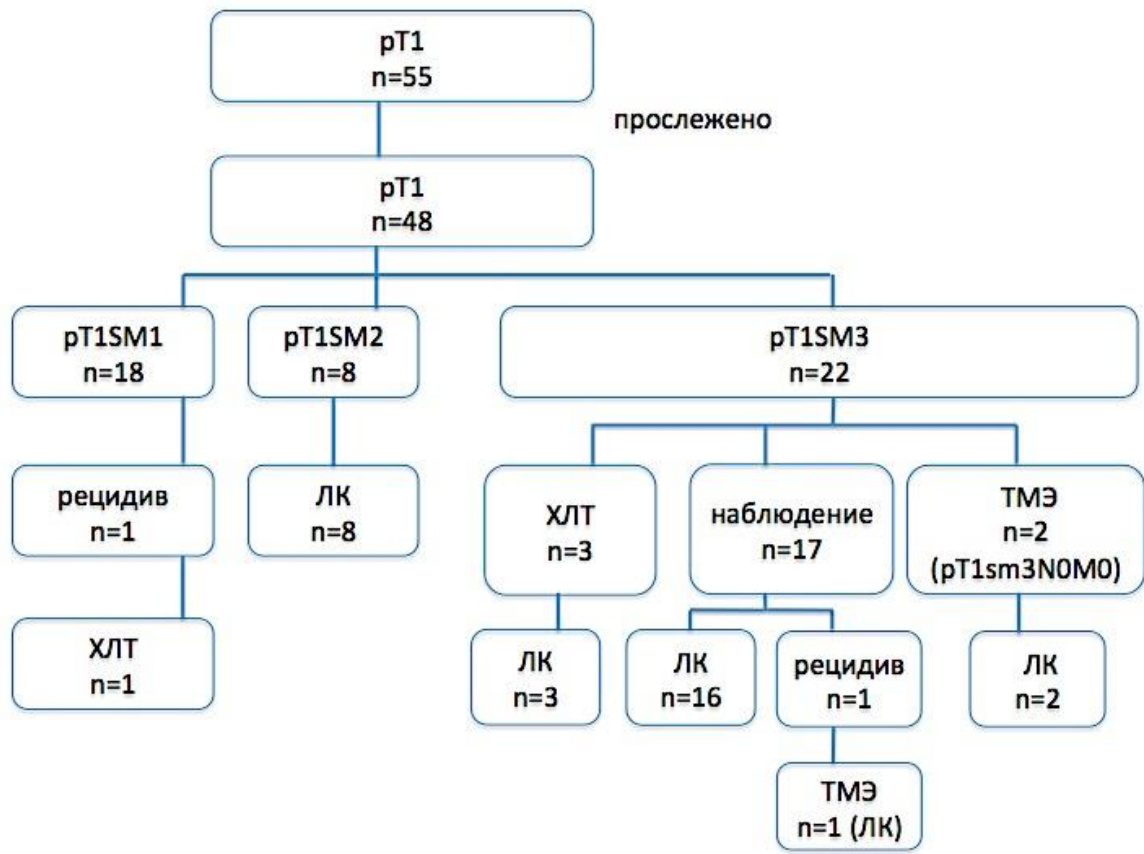
Мультифакторный анализ (Табл. 41), проведенный с помощью метода логистической регрессии, показал наличие двух независимых факторов развития местного рецидива аденом после ТЭМ – тяжелая дисплазия эпителия ($p=0,01$) и рецидивный характер опухоли ($p=0,04$).

6.1.2. Отдаленные результаты ТЭМ при инвазивных аденокарциномах прямой кишки.

В сроки от 1 до 60 месяцев прослежены 76 из 86 (88,3%) больных, перенесших ТЭМ по поводу инвазивного рака прямой кишки. В настоящее время ни у одного из прослеженных пациентов не выявлены отдаленные метастазы. Вместе с тем, у 4 (5,2%) из 76 человек развился локорегионарный рецидив опухоли.

Для выявления корреляции между частотой возврата заболевания и степенью инфильтрации опухолью кишечной стенки мы провели отдельный анализ пациентов с pT1, pT2 и pT3.

Отдаленные результаты прослежены у 48 из 55 (87%) пациентов с pT1, и в 2 (4,1%) наблюдениях (pTSM1 и pT1SM3) выявлен местный рецидив опухоли (Рис. 88).



ЛК – локальный контроль

Рисунок 88. Отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки pT1.

Так, среди 18 пациентов с pT1SM1, которые оставались под наблюдением в сроки от 3 до 58 месяцев, у одного больного локорегонарный рецидив возник через 9 мес после ТЭМ. По данным предоперационного обследования образование у больного располагалось на высоте 7 см от наружного края анального канала, по передне-левой полуокружности и имело диаметр 4,0 см. По данным предоперационной биопсии № 20198-99/15 выявлена тубуло-ворсинчатая аденома. Тем не менее, по результатам ЭРУЗИ и МРТ были выявлены признаки малигнизации новообразования, соответствующие u/mrT1, увеличенные или измененные лимфоузлы в параректальной клетчатке выявлены не были. Во время проведенной ТЭМ интраоперационной фрагментации опухоли не было. Патоморфологическое исследование удаленного препарата № 20377-94/15 показало наличие умереннодифференцированной

аденокарциномы, прорастающей в поверхностные отделы подслизистого слоя с латеральной границей резекции по слизистой оболочке в 2,5 мм и с глубокой границей резекции, составившей 9 мм. Вместе с тем, через 9 месяцев динамического наблюдения у пациента был выявлен местный рецидив опухоли в зоне послеоперационного рубца, до 1,5 см в диаметре, в дополнение к этому при МРТ в параректальной клетчатке идентифицированы увеличенные до 1,2 см в диаметре лимфатические узлы с измененной структурой, один из которых располагался в непосредственной близости от послеоперационного рубца (Рис. 89).

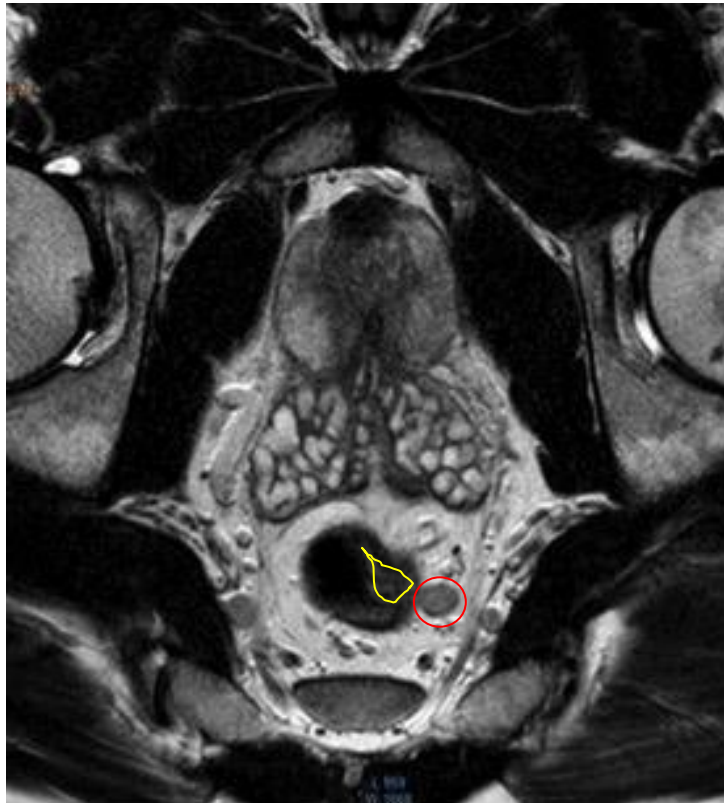


Рисунок 89. МР-томограмма пациента И., 36 лет, а/к № 6469-15. Диагноз: Рецидив рака прямой кишки после ТЭМ, метастаз в параректальный лимфатический узел. Желтым цветом отмечен рецидив рака в области рубца после ТЭМ, распространяющийся на всю толщину стенки кишки. Красным цветом отмечен увеличенный параректальный лимфатический узел с измененной структурой.

При микроскопическом исследовании биоптата из послеоперационного рубца № 18344-46/16 выявлены комплексы аденокарциномы. По всей видимости, местный рецидив опухоли связан с гиподиагностикой

метастатически пораженных лимфоузлов в предоперационном периоде. Учитывая выявленные изменения больной был направлен на проведение ХЛТ. На момент написания работы, пациент получает неоадьювантную пролонгированную ХЛТ с последующим решением вопроса об объеме оперативного вмешательства.

Следует отметить, что среди всех 8 больных с pT1SM2, находившихся под наблюдением в сроки от 5 до 56 месяцев местного рецидива опухоли выявлено не было.

Всем больным, у которых по результатам патоморфологического исследования препаратов после ТЭМ была выявлена глубокая инвазия опухолью подслизистого слоя – pT1SM3, были предложены трансабдоминальные резекции. Тем не менее, на полостные операции дали согласие только двое больных, при этом патоморфологическое исследование удаленных препаратов после резекций показало полное совпадение стадии опухоли – pT1SM3N0M0, при этом в зоне резекции после ТЭМ признаков остаточной опухоли выявлено не было и ни в одном случае не выявлены пораженные регионарные лимфоузлы.

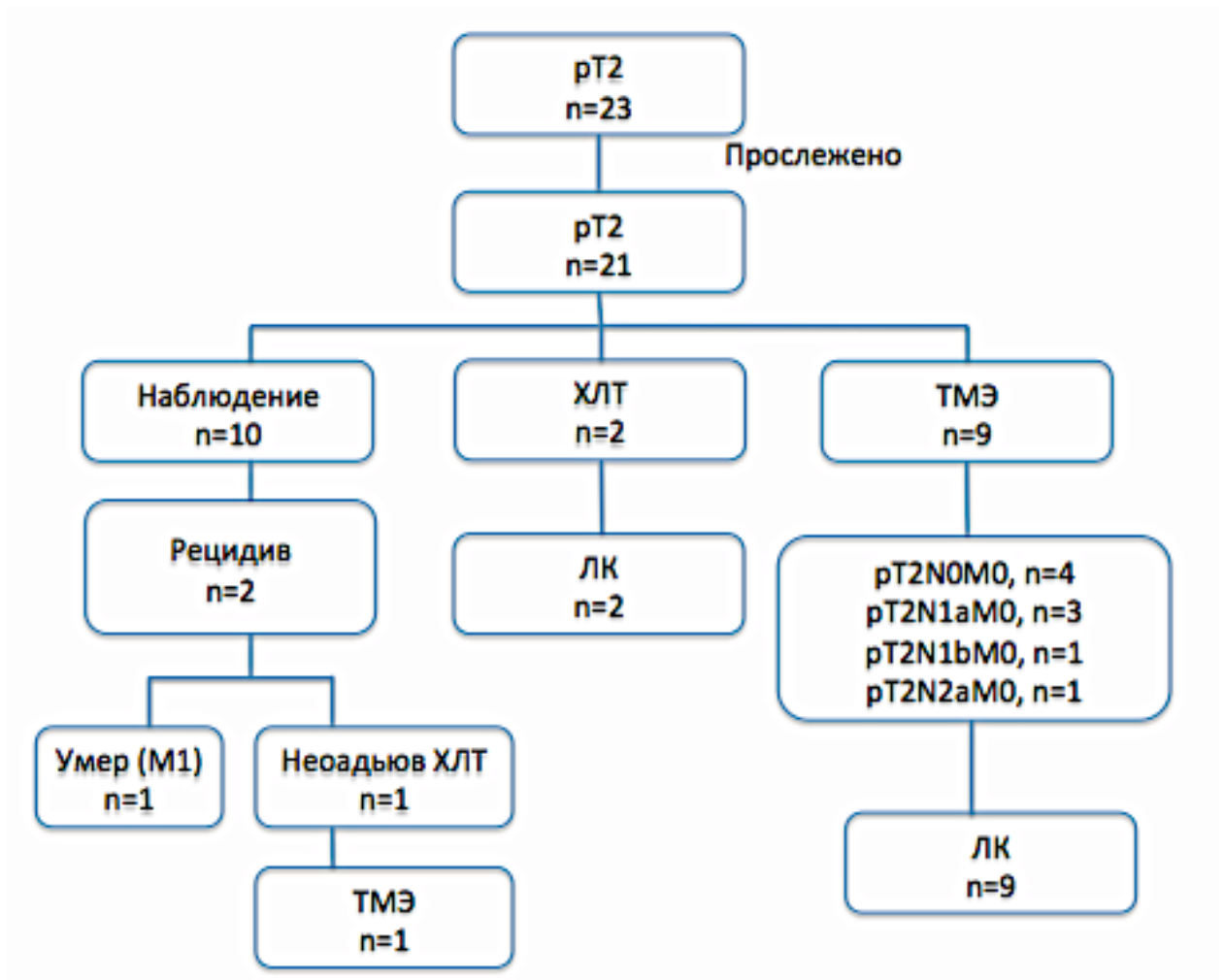
Среди 20 больных с pT1SM3, в 3 наблюдениях была проведена послеоперационная ХЛТ вследствие наличия тяжелых сопутствующих заболеваний, которые служили противопоказанием к трансабдоминальной хирургии. В сроки наблюдения 11, 26 и 48 месяцев пациенты живы без признаков рецидива.

Остальные 17 пациентов с pT1SM3 категорически отказались от каких-либо дополнительных методов лечения и остаются под наблюдением в сроки от 3 до 58 месяцев с медианой 28 месяцев. У 1/17 пациентки с pT1SM3 через 7 месяцев развился местный рецидив аденокарциномы в области послеоперационного рубца, размерами до 1,0 см. При гистологическом исследовании биоптата из рецидивного образования № 12344-46/12 обнаружены комплексы аденокарциномы. Крайне интересно, что по данным предоперационного обследования перед ТЭМ признаков

малигнизации опухоли выявлено не было (uT0), у больной имелась крупная ворсинчатая опухоль прямой кишки на высоте 6,0 см от наружного края анального канала, расположенная по передней полуокружности до 5,0 см в диаметре. В операционном препарате после ТЭМ была выявлена низкодифференцированная аденокарцинома, прорастающая всю толщу подслизистого слоя (SM3), при этом латеральный край резекции составил 3,0 мм, а глубокая граница резекции – 4,0 мм. Пациентка категорически отказалась от предложенной ей полостной операции. По всей видимости, местный рецидив опухоли обусловлен наличием низкодифференцированной аденокарциномы, являющейся неблагоприятным фактором прогноза. Учитывая наличие только рецидивной опухоли в зоне послеоперационного рубца, без признаков увеличения и изменения регионарных лимфоузлов (u/mrN0), больной была выполнена брюшно-анальная резекция прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией и низведением левых отделов ободочной кишки в анальный канал с формированием коло-анального анастомоза и выведением двуствольной илеостомы. При гистологическом исследовании удаленного препарата в области рубца после ТЭМ была выявлена низкодифференцированная аденокарцинома с инвазией мышечного слоя. В исследованных лимфатических узлах мезоректальной клетчатки (n=9) метастазов опухоли не выявлено, установлена стадия pT1sm3N0M0. В настоящее время больная жива без признаков возврата заболевания со сроком наблюдения 36 мес.

Среди 23 больных с pT2 был прослежен 21 пациент (91%) в сроки от 2 до 56 месяцев (медиана 24 месяца). Важно подчеркнуть, что всем больным с pT2, после ТЭМ, и выявления прорастания опухоли в мышечный слой стенки кишки были предложены трансабдоминальные резекции. Тем не менее, полостные вмешательства с тотальной мезоректумэктомией были выполнены в 9 наблюдениях (Рис. 90). При этом среди них, у 5/9 больных при окончательном патоморфологическом исследовании удаленной кишки выявлены метастазы в параректальные лимфатические узлы. Ни в одном

случае, признаков остаточной опухоли в зоне ТЭМ выявлено не было. В настоящее время все 9 пациентов живы без признаков рецидива опухоли в сроки от 2 до 56 месяцев (медиана 28 месяцев).



ЛК – локальный контроль

Рисунок 90. Отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки pT2.

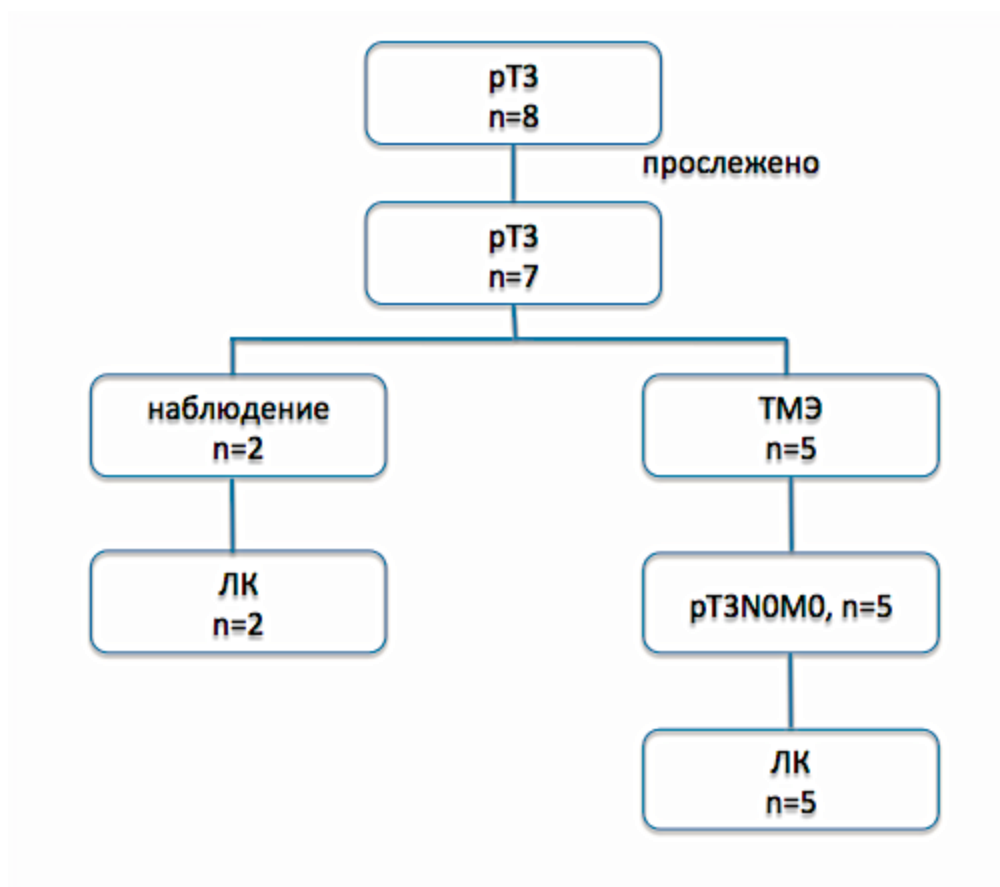
Остальным 12/21 больным с pT2 не удалось выполнить трансабдоминальные резекции вследствие того, что двое пациентов категорически отказались от дальнейшего хирургического лечения, связанного с формированием кишечной стомы, но они были направлены для проведения ХЛТ, которую перенесли по радикальной программе СОД 50 Гр и в настоящее время живы без признаков возврата заболевания в сроки 12 и 16 месяцев.

У 10 пациентов в связи с наличием противопоказаний к радикальной операции из-за тяжелых сопутствующих заболеваний ТЭМ был основным методом лечения. У 2/10 с рТ2, которые находились под наблюдением, через 9 и 12 месяцев развились локорегионарные рецидивы. Следует отметить, что у этих больных при патоморфологическом исследовании операционных препаратов после ТЭМ были адекватные латеральная и глубокая границы резекции, в обоих наблюдениях опухоль имела строение низкодифференцированной аденокарциномы и у 1 пациентки также была выявлена лимфоваскулярная инвазия. Первый пациент погиб от прогрессирования заболевания (M1Her) через 20 месяцев, а второй пациентке удалось выполнить полостную операцию в объеме НПР прямой кишки с ТМЭ, формированием колоректального анастомоза и илеостомии по Торнболлу после проведения неоадьювантной пролонгированной ХЛТ СОД 50 Гр. Она прослежена в течение 8 месяцев без признаков повторного возврата заболевания.

Таким образом, частота местных рецидивов рака рТ2 после ТЭМ составила 2/10 - 20%.

Среди 8 больных с рТ3 были прослежены 7 пациентов (87,5%) в сроки от 8 до 44 месяцев (медиана 20 месяцев). Всем больным были предложены абдоминальные резекции, но один пациент категорически отказался от дальнейшего хирургического лечения, связанного с формированием кишечной стомы и в дальнейшем выпал из-под наблюдения. В 5/7 наблюдениях были выполнены полостные оперативные вмешательства. У всех оперированных в радикальном объеме пациентов, после патоморфологического исследования удаленной прямой кишки окончательная стадия опухоли соответствовала рТ3N0M0, ни в одном случае метастатически измененных лимфоузлов в параректальной клетчатке выявлено не было, также отсутствовали признаки остаточной опухоли после ТЭМ во всех 5 операционных препаратах. Двое больных, оставшихся под наблюдением, у которых тяжелые сопутствующие заболевания послужили

противопоказанием для продолжения хирургического лечения живы в сроки 4 и 7 месяцев, без признаков локорегионарного рецидива рака (Рис. 91).



ЛК – локальный контроль

Рисунок 91. Отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки pT3.

Для определения факторов, влияющих на развитие локорегионарного рецидива аденокарцином после ТЭМ проведен унивариантный анализ (Рис. 92). Единственным фактором риска, достигшим статистически значимой величины была низкая дифференцировка и/или слизистый характер аденокарциномы ($p=0,04$, HR 27,80, 95% CI 1,47-523,9).

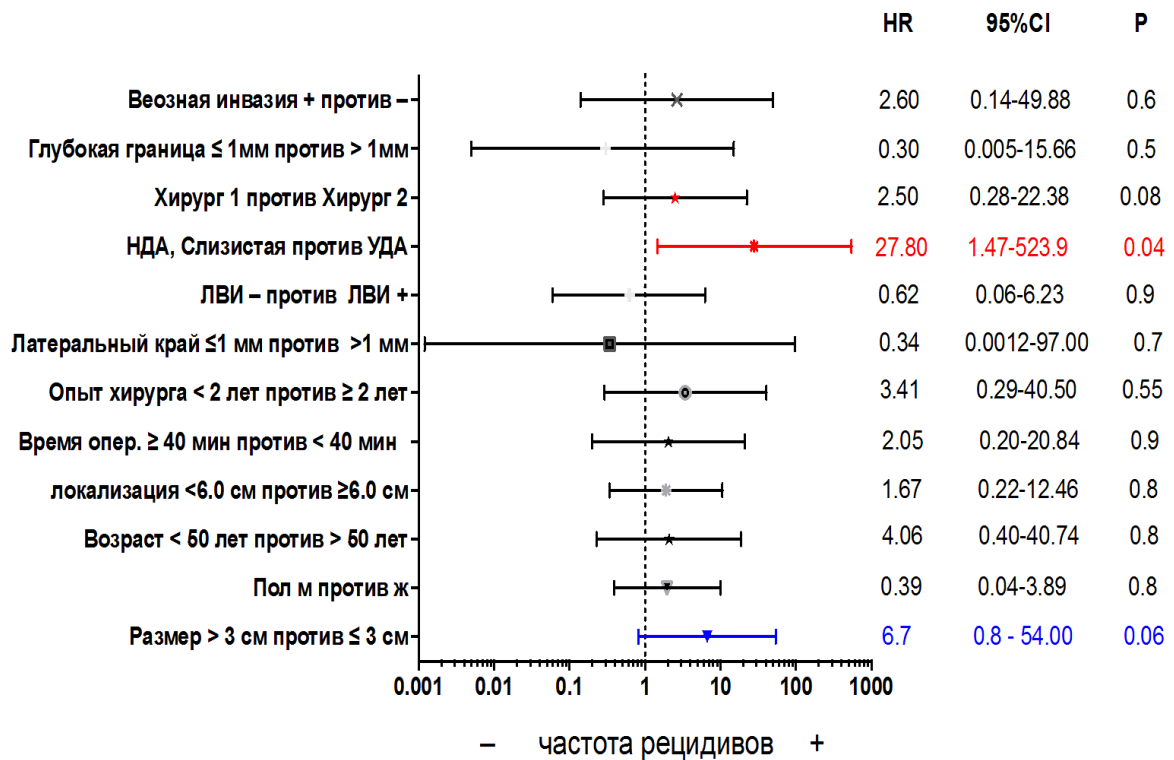


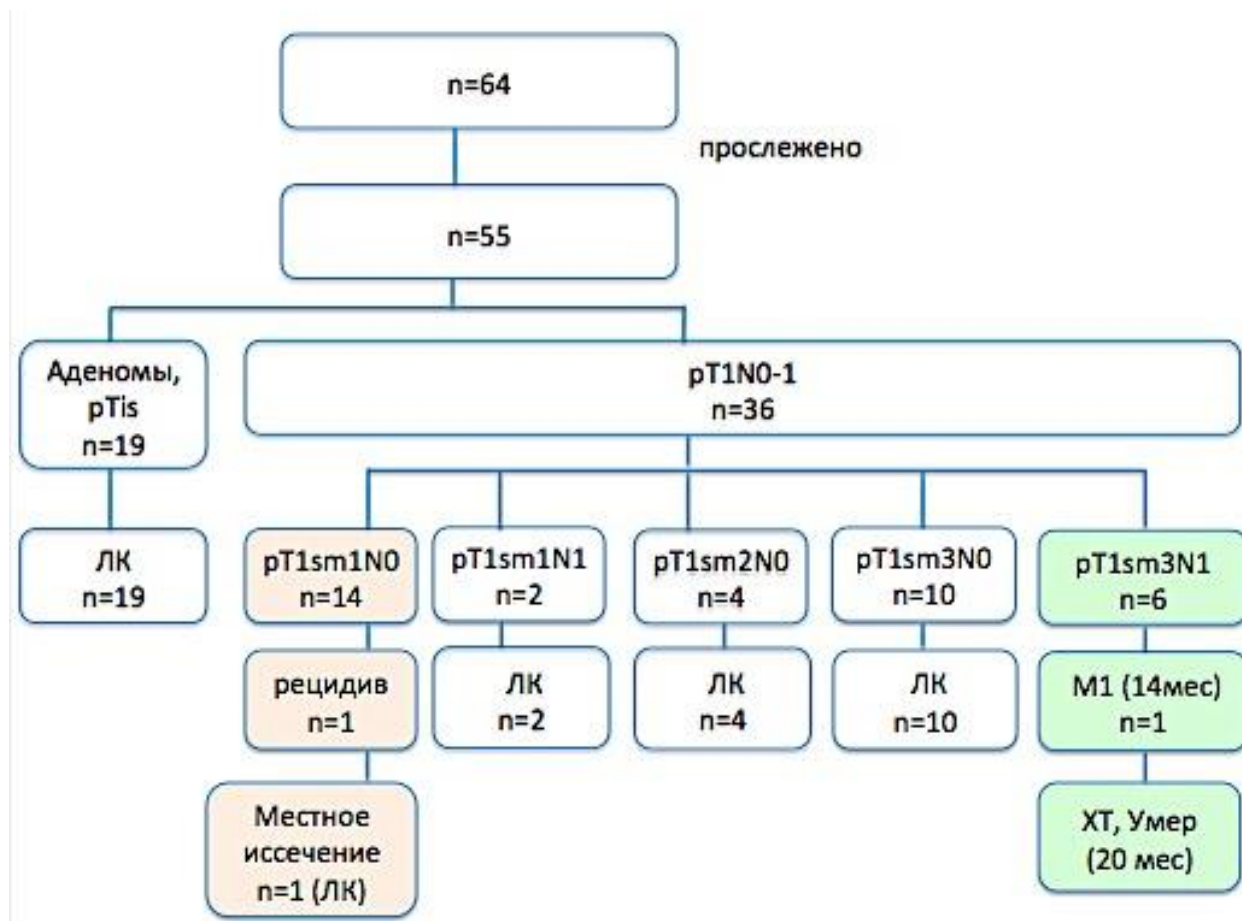
Рисунок 92. Факторы, влияющие на развитие местного рецидива аденокарциномы после ТЭМ (унивариантный анализ).

Вместе с тем, обращает на себя внимание возможное влияние размера аденокарциномы, более 3,0 см на развитие локорегионарного рецидива рака после трансанальной эндомикрохирургии ($p=0,06$, HR 6,7; 95%CI 0,8-54,0).

6.2. Отдаленные результаты стандартных трансабдоминальных резекций.

Также как и в группе больных с ТЭМ, пациенты со стандартными резекциями для анализа отдаленных результатов были разделены на две группы – больные аденомами и неинвазивными аденокарциномами (pTis) – 26/64 (40,6%) и больные инвазивными аденокарциномами (pT1, pT2) - 38/64 (59,4%).

Прослежено 19 из 26 (73%) пациентов с pTis и аденомами в сроки от 1 до 54 месяцев с медианой наблюдения 21 мес.



ЛК – локальный контроль

Рисунок 93. Отдаленные результаты лечения у больных аденомами и аденокарциномами после стандартных трансабдоминальных резекций прямой кишки.

Среди 19 из 55 прослеженных больных в сроки от 1 до 54 месяцев (медиана 21 месяц) с аденомами и аденокарциномами pTis после трансабдоминальных стандартных резекций во всех случаях отмечен локальный контроль заболевания (Рис. 93).

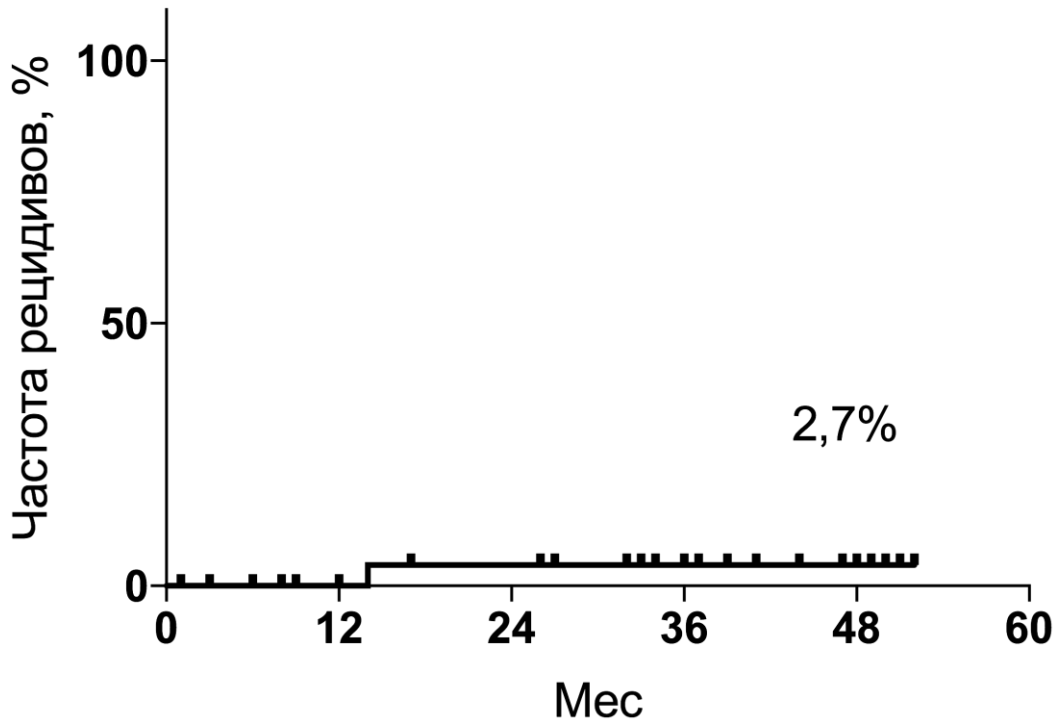


Рисунок 94. Частота местных рецидивов рака прямой кишки pT1 после стандартных трансабдоминальных резекций.

Также прослежено 36 из 38 (94%) больных инвазивными аденокарциномами (pT1-pT2) в сроки от 1 до 52 месяцев, медиана наблюдения – 24 мес. У одного больного из 36 прослеженных больных с инвазивным раком прямой кишки, через 14 месяцев после брюшно-анальной резекции прямой кишки с формированием одноствольной забрюшинной сигмостомы по поводу pT1SM1N0M0 развился локорегионарный рецидив в области культы анального канала (Рис. 93, 94).

Больной С. 71 лет, а.к. О-3290-2012 находился на стационарном лечении в ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» МЗ РФ с 25.06.2012 по 16.07.2012; и/б 3290-12.

При госпитализации предъявлял жалобы на примесь крови в стуле.

Из анамнеза заболевания известно, что стал отмечать вышеописанные жалобы в течение последнего года, при этом в указанный период времени к врачам не обращался. По настоянию родственников был обследован в поликлинике по месту жительства, где была выявлена

крупная, циркулярная опухоль прямой кишки. Направлен в научно-консультативную поликлинику ГНЦК.

История жизни. В течение многих лет страдает язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. В 2010 году перенес простатэктомию по поводу ее доброкачественной гиперплазии. В последние годы страдает ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения, ФК II, в 2005 году перенес острый инфаркт миокарда.

При поступлении состояние удовлетворительное, по органам и системам без особенностей.

Status localis: при осмотре перианальной области следов расчесов и мацерации не выявлено. При пальцевом исследовании прямой кишки тонус и волевые усилия сфинктера удовлетворительные. На 2,0 см проксимальнее зубчатой линии по задней полуокружности определяется ворсинчатого вида опухоль мягко-эластической консистенции, с выраженным экзофитным компонентом, в проксимальном направлении опухоль циркулярно охватывает стенку кишки и имеет протяженность не менее 9,0 см.

Ректороманоскопия: На 2,0 см выше зубчатой линии определяется нижний полюс ворсинчатого вида опухоли, которая в проксимальном направлении приобретает циркулярный характер и имеет протяженность около 8,0-9,0 см.

При гистологическом исследовании биоптата опухоли № 17292-01/12 – тубулярно-ворсинчатая аденома с умеренной дисплазией эпителия.

При ЭГДС от 12.06.2012 г – недостаточность кардии. хронический рефлюкс-эзофагит, хронический гиперпластический антральный гастрит, дуоденит, рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

При колоноскопии от 22.06.2012 г – аппарат проведен в купол слепой кишки. В сигмовидной кишке множественные дивертикулы с устьями от 0,8 до 2 см в диаметре. В дистальной/3 поперечно-ободочной кишки полип до 0,5 см в диаметре. В проксимальной /3 сигмовидной кишки - полип до 0,5 см в диаметре. Начиная с 2 см от края ануса вплоть до ректосигмоидного

отдела – определяется циркулярное ворсинчатое образование, суживающее просвет кишки на 1/3 окружности с контактной кровоточивостью.

При ЭРУЗИ от 20.06.2012 г – практически на уровне зубчатой линии по задней полуокружности определяется нижний полюс смешанной формы роста ворсинчатой опухоли. Ангиоархитектоника в области нижнего полюса опухоли нарушена (Рис. 95). Структура стенки кишки нарушена (Рис. 96), мышечный слой прослеживается (uT1sm3). В параректальной клетчатке по правой полуокружности между семенным пузырьком и стенкой кишки увеличенный лимфоузел около 4 мм.

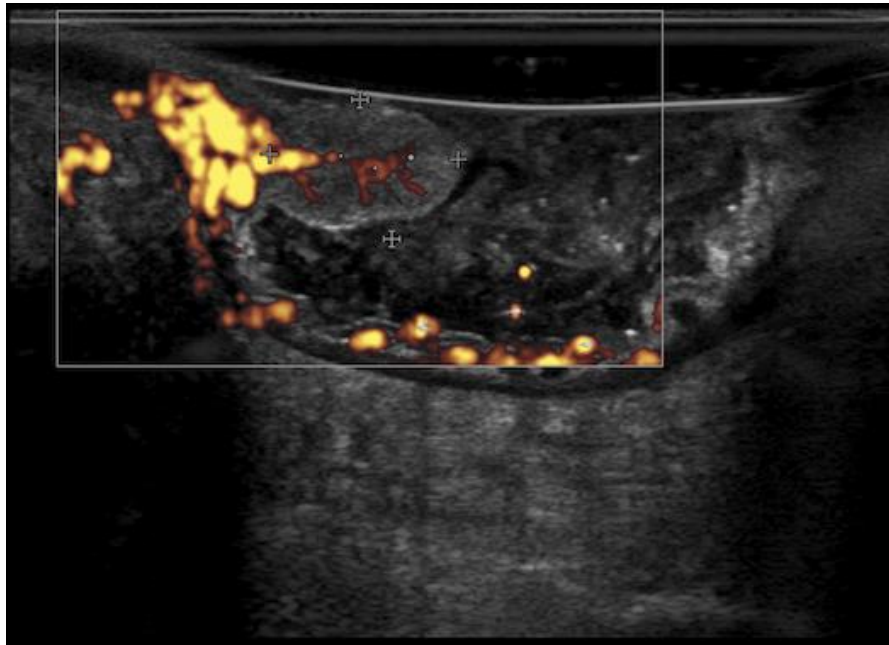


Рисунок 95. Ультрасонограмма больного С., 71 лет, и/б 3290-12.
Диагноз: Ворсинчатая опухоль прямой кишки с признаками малигнизации.
Определяется нарушенная ангиоархитектоника опухоли.

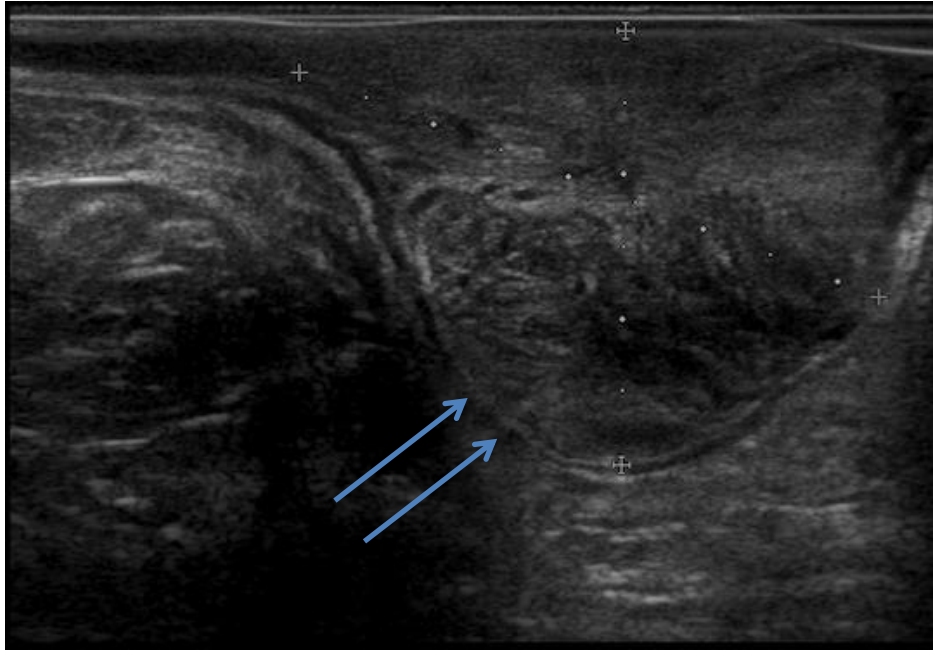


Рисунок 96. Ультрасонограмма больного С., 71 лет, и/б 3290-12. Диагноз: Ворсинчатая опухоль прямой кишки с признаками малигнизации, инвазией подслизистой основы uT1. Стрелками указано нарушение структуры стенки кишки, нарушение подслизистого слоя.

При МРТ малого таза от 14.06.2012 г. – в проекции прямой кишки с уровня анального канала визуализируется опухолевое образование, протяжённостью 82 мм, толщиной до 27 мм, циркулярно суживающее просвет кишки. Данных за распространения опухоли за пределы органа не получено (Рис. 97). В основании опухоли нечетко прослеживается подслизистый слой (mrT1).



Рисунок 97. МР-томограмма пациента С., 71 лет, и/б 3290-12. Диагноз: Ворсинчатая опухоль прямой кишки с признаками малигнизации, инвазией подслизистой основы mT1.

На основании клинических данных и комплексного инструментального обследования установлен диагноз: Крупная циркулярная ворсинчатая аденома прямой кишки на 2 см выше зубчатой линии, протяженностью до 9,0 см с признаками малигнизации (u/mrT1). Принимая во внимание протяженность опухоли, глубокую инвазию подслизистой основы по данным ЭРУЗИ, наличие лимфатических узлов в параректальной клетчатке, 28.06.2012 г, выполнена брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием забрюшинной сигмостомы. Противопоказанием к двухэтапному хирургическому лечению послужило наличие тяжелых сопутствующих заболеваний. В послеоперационном периоде отмечена стойкая атония мочевого пузыря, проведение консервативного лечения не привело к положительному результату, в результате чего 13.07.2012 г была сформирована троакарная эпицистостома. Больной был выписан в удовлетворительном состоянии.

При патоморфологическом исследовании удаленного препарата (№14991-15000): макропрепарат длиной 26 см, представлен прямой и частью сигмовидной кишки, мезоректумэктомия выполнена в полном объеме, повреждений мезоректальной фасции не определяется (Рис. 98). Просвет кишки выполняет ворсинчатая аденома с выраженным экзофитным компонентом (Рис. 99). При микроскопическом исследовании установлено что определяются участки, имеющие строение умереннодифференцированной аденокарциномы, прорастающей в поверхностную часть склерозированной подслизистой основы. Основная масса образования представлена крупной стелющейся ворсинчатой аденомой с умеренной дисплазией эпителия. Дистальная граница резекции по слизистой оболочке равна 3 мм, циркулярная (латеральная) граница резекции – 7 мм. В исследованных лимфатических узлах (2) метастазов не выявлено.



Рисунок 98. Макропрепарат удаленной прямой и части сигмовидной кишки. Пациент С., 71 лет, и/б 3290-12. Макропрепарат после ТМЭ, без повреждения мезоректальной фасции (Grade III).



Рисунок 99. Макропрепарат. Пациент С., 71 лет, и/б 3290-12. Макропрепарат после ТМЭ, просвет кишки выполняет экзофитный компонент опухоли.

После выписки из стационара больной на динамические осмотры не являлся. Обратился в поликлинику ГНЦК через 14 месяцев, когда стал отмечать появление крови из заднего прохода. При осмотре был выявлен местный рецидив опухоли в культе анального канала с распространением на наружный геморроидальный узел на 3 часах. Больной госпитализирован для хирургического лечения.

Status localis: при осмотре перианальной области следов расчесов и мацерации не выявлено. При пальцевом исследовании анальный канал оканчивается слепо и имеет протяженность около 3,0 см. По его левой полуокружности определяется плотное, контактно болезненное при пальпации образование до 2,0 см в диаметре с инфильтрацией окружающих тканей распространяющееся на геморроидальный узел на 3 часах по условному циферблату. Биопсия.

При гистологическом исследовании биоптата опухоли № 26314-2013 - тубулярно-ворсинчатая аденома с умеренной дисплазией эпителия.

СКТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза - в легких и печени очаговых образований не выявлено. По левой полуокружности анального канала определяется опухоль в виде утолщения стенки анального канала до 1,0 см. Других изменений в полости малого таза и в области анального канала не выявлено.

Больной был оперирован, выполнено местное удаление рецидива промежностным доступом.

Гистологическое исследование № 22431-43 – при микроскопическом исследовании выявлены комплексы умереннодифференцированной аденокарциномы инфильтрирующей внутренний сфинктер. Латеральная граница резекции 4 мм.

Течение послеоперационного периода без осложнений, был выписан в удовлетворительном состоянии. В настоящее время у больного локальный контроль опухоли в сроки наблюдения 26 мес.

Данный клинический пример иллюстрирует, что выполнение трансабдоминального полостного вмешательства не всегда является гарантией радикализма. По всей видимости, местный рецидив опухоли у данного больного был связан с неадекватным дистальным краем резекции, и промежностный этап операции необходимо было начинать по типу интерсфинктерной резекции с целью достижения адекватной границы.

Таким образом, частота местных рецидивов аденом и неинвазивных аденокарцином (pTis) составила 0%, а частота локорегионарных рецидивов рака прямой кишки pT1 после радикальных резекций – 1/36 (2,7%), (Рис. 93, 94).

Отдаленные метастазы рака прямой кишки в печень возникли у одной пациентки и были диагностированы через 14 мес. после радикальной операции – низкой передней резекции прямой кишки. При патоморфологическом исследовании операционного препарата у больной была выявлена слизистая аденокарцинома с глубокой инвазией опухоли в подслизистую основу и два метастатически измененных лимфоузла в

мезоректальной клетчатке (pT1SM3N1b(2/10)cM0). Больной была назначена противоопухолевая терапия, однако через 8 месяцев она погибла от прогрессии заболевания.

По данным анализа отдаленных результатов лечения больных ранним раком прямой кишки после стандартных трансабдоминальных резекций частота отдаленного метастазирования опухолей pT1 (1/36), составила 2,7%. Среди больных с pT1SM3 (1/16) частота отдаленного метастазирования составила 6,25%. Вместе тем, среди больных с pT1SM3N1 (1/6), т.е. у больных с третьей стадией заболевания частота отдаленного метастазирования составила 16,6%.

Важно подчеркнуть, что для исследования факторов риска отдаленного метастазирования в нашей работе недостаточно клинических наблюдений, тем не менее, опухоль у этой пациентки была представлена слизистой аденокарциномой, что в целом совпадает с идентифицированными независимыми факторами риска развития метастазов.

Глава 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени основным методом лечения рака прямой кишки являются стандартные операции с удалением или резекцией органа. Вместе с тем, бурное совершенствование в последнее время технологий, направленных на улучшение прецизионности вмешательств, на уменьшение операционной травмы и сохранение качества жизни без ухудшения онкологических результатов, мотивирует колопроктологов и онкологов к разработке органосохраняющих хирургических методов лечения. Это во многом обусловлено тем, что выполнение полостных операций сопряжено с высокой частотой послеоперационных осложнений, достигающей 38–40%, мочеполовых расстройств, возникающих в 30% наблюдений, изменением качества жизни у подавляющего большинства больных, перенесших НПР прямой кишки (синдром низкой передней резекции).

Наиболее перспективным методом органосохраняющего лечения опухолей прямой кишки является трансанальная эндомикрoхирургия. ТЭМ позволяет достаточно прецизионно удалять новообразования, расположенные во всех отделах прямой кишки. В настоящее время ТЭМ обладает очевидными преимуществами в сравнении с другими методами локального удаления крупных доброкачественных аденом.

Однако внедрение и использование ТЭМ при злокачественных опухолях прямой кишки невозможно без тщательного отбора пациентов, поскольку онкологические результаты во многом зависят от надежности предоперационного стадирования процесса. Эндоректальное ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография являются основными методами оценки распространенности опухолевого процесса. Однако, в настоящее время результаты ЭРУЗИ и МРТ нередко не совпадают с результатами патоморфологического исследования удаленных препаратов, особенно в определении степени инвазии опухолью подслизистого слоя, что

имеет решающее значение для возможности проведения органосберегающего хирургического лечения.

Так, Yimei J. и соавт. [230], оценили диагностическую значимость ЭРУЗИ и МРТ и показали, что для определения T1, ЭРУЗИ имеет большую чувствительность, чем МРТ (0,87 и 0,50, соответственно). Тем не менее, исследователи показали, что МРТ обладает большей чувствительностью для идентификации метастазов в параректальные лимфатические узлы, по сравнению с ЭРУЗИ (0,84 и 0,55, соответственно). Вместе с тем, испанские исследователи не выявили каких-либо различий в чувствительности ЭРУЗИ и МРТ как в отношении T1 (0,76 и 0,77, соответственно), так и в отношении выявления пораженных лимфатических узлов параректальной клетчатки (0,65 и 0,79, соответственно) [83].

В выполненном нами диссертационном исследовании проведен анализ чувствительности, специфичности и общей точности ЭРУЗИ и МРТ. Необходимо отметить, что в анализ результатов ЭРУЗИ включено 312 пациентов, а результатов МРТ – 139 человек. Хотелось бы подчеркнуть, что приведенные выше работы основаны на результатах обследования не более 90 человек. Оказалось, что по нашим данным, ЭРУЗИ и МРТ являются высокоинформативными методами только в отношении выявления отсутствия инвазии опухолью кишечной стенки (u/mrT0), так чувствительность ЭРУЗИ при этом составила 0,87 (95% CI 0,81-0,90), а МРТ – 0,92 (95% CI 0,79-0,99). Однако, чувствительность ЭРУЗИ в отношении T1 сопоставима с литературными данными – 0,87 (95% CI 0,81-0,90), в то время чувствительность МРТ в выявлении инвазии опухолью подслизистой основы (T1), равна лишь 0,63 (95% CI 0,43-0,80).

Совершенно очевидно, что выявление в предоперационном периоде признаков метастатического поражения параректальных лимфатических узлов может кардинально изменить план лечения. В настоящей работе на основании результатов патоморфологического исследования препаратов после трансабдоминальных резекций нами был проведен анализ

чувствительности, специфичности и общей точности ЭРУЗИ и МРТ в идентификации поражения параректальных лимфатических узлов при раннем раке прямой кишки.

Наши данные демонстрируют высокие показатели чувствительности ЭРУЗИ в отношении N0 – 0,94 (95%CI 0,76-0,98), в то время как чувствительность ЭРУЗИ для выявления N+ была 0,64 (95%CI 0,38-0,83) и сопоставима с опубликованными в литературе показателями (0,76 и 0,55, соответственно) [83, 230]. Напротив, в отличие от ЭРУЗИ, чувствительность МРТ, как в отношении отсутствия поражения регионарных лимфатических узлов (mrN0) – 0,85 (95%CI 0,57-0,97), так и для их идентификации (mrN+) – 0,60 (95%CI 0,31-0,83) была заметно ниже.

Крайне важно в предоперационном периоде, у больных, которым планируется локальное удаление опухоли, иметь информацию о степени инвазии опухоли подслизистого слоя. Так Akasu T. и соавт. [21], показали высокую точность ЭРУЗИ в отношении оценки инвазии опухоли в поверхностные отделы подслизистой основы и определили, что чувствительность ЭРУЗИ при T1sm1 и/или T1sm2 составляет 99%, при специфичности 74%. Напротив, Mondal D. и соавт. [142], отмечают высокую диагностическую ценность ЭРУЗИ, составляющую 90% в определении инфильтрации кишечной стенки, как при T1, так и при T2. Вместе с тем, у больных ранним раком, авторы сомневаются в возможности достаточно точной визуализации степени инвазии опухоли подслизистого слоя. Следует подчеркнуть, что в литературе, до настоящего времени отсутствуют публикации о информативности МРТ в распознавании инвазии опухоли подслизистого слоя. Тем самым, представленное диссертационное исследование является пионерским в этом направлении.

Несмотря на достаточно высокие показатели чувствительности ЭРУЗИ, полученные японскими авторами [21], в нашей работе мы не получили этому подтверждения – чувствительность метода при поверхностной инвазии (uSM1-SM2) составила 0,64 (95%CI 0,49-0,76), а при

глубокой (uT1SM3) – 0,74 (95%CI 0,57-0,87). Важно подчеркнуть, что диагностическая точность МРТ для опухолей в отношении инвазии подслизистого слоя оказалась выше чем, при ЭРУЗИ, так чувствительность МРТ при поверхностной инвазии подслизистого слоя (mrT1SM1-2) составила 0,83 (95%CI 0,43-0,99), а для глубокой инвазии (mrT1SM3) была такой же, как при ЭРУЗИ – 0,73 (95%CI 0,51-0,89). Полученные данные крайне интересны, так как низкая информативность ЭРУЗИ иллюстрирует прежде всего большую зависимость методики от исследователя, за счет субъективной трактовки полученных данных.

С нашей точки зрения, в настоящее время существует реальная возможность повышения информативности ЭРУЗИ с помощью компрессионной соноэластографии [217, 218, 219]. В настоящий момент в литературе имеется всего лишь несколько публикаций, описывающих преимущества соноэластографии при опухолях прямой кишки, так как трактовка данных при этом методе основана на измерении объективного количественного показателя – коэффициента жесткости, уровень которого отражает наличие или отсутствие плотной опухолевой ткани. Так, Waage J. и соавт. [218] в одной из своих публикаций, посвященных соноэластографии, описывают опыт её совмещения с ЭРУЗИ у больных ранним раком прямой кишки и сообщают о 100% чувствительности, 88% специфичности и 95% общей точности метода. В последующем, Waage J. и соавт. [217, 219] привели результаты компрессионной соноэластографии у 23 пациентов с аденомами и 46 больных ранним раком прямой кишки, сопоставляя их с данными патоморфологического исследования операционных препаратов. На основании проведенного ROC-анализа с построением ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic) для определения уровня отсечки значений коэффициента жесткости, с помощью которого выявляют малигнизацию новообразования, авторы сообщают об уровне коэффициента жесткости в 1,25, при котором инвазия в опухоли определяется с 93% чувствительностью и 96% специфичностью. Тем не

менее, небольшое число больных, включенных в исследование не позволяет однозначно высказаться о возможных преимуществах метода. В нашей стране Кузнецов Н.С. [13] проведя анализ данных компрессионной соноэластографии не выявил статистически значимых различий в определении коэффициента жесткости вследствие небольшого по численности и разнородного клинического материала.

В представленной нами диссертационной работе имеется наибольшая выборка больных, превышающая зарубежные данные в несколько раз. В исследование было включено 152 пациента с аденомами и инвазивными аденокарциномами прямой кишки. В соответствии с построенной ROC-кривой был выявлен уровень коэффициента жесткости равный 2,9. При этом, чувствительность компрессионной соноэластографии при данном уровне составила 0,82 (95% CI 0,61 – 0,95), а специфичность – 0,62 (95% CI 0,51 – 0,72), положительная прогностическая значимость (PPV) – 0,37 (95% CI 0,29 – 0,44), отрицательная прогностическая значимость (NPV) – 0,93 (95% CI 0,85 – 0,97).

При этом в группе с аденомами прямой кишки (pT0) у 78/116 (68%) пациентов коэффициент жесткости варьировал от 0,04 до 2,8, у 38/116 (32%) человек – от 2,9 до 57. При инвазивном раке (pT1-3) коэффициент жесткости у большинства пациентов – 30/36 (83%) варьировал от 2,9 до 54, в остальных случаях – 6/36 (17%) он колебался от 1,4 до 2,8. Таким образом, при вычисленном нами коэффициенте жесткости равном 2,9 ложно отрицательные результаты в группе с аденомами были получены в 32% наблюдений, а в группе с аденокарциномами в 17%.

Анализируя представленные данные можно констатировать, что стадирование опухолей прямой кишки занимает основное место на этапе планирования хирургического лечения, особенно в контексте использования органосберегающего подхода для лечения инвазивного рака. Возможность использования нескольких методов диагностики (ЭРУЗИ, МРТ и соноэластография) или их комбинации, увеличивает достоверность

получаемой информации о характере и глубине инвазии опухоли, наличии метастатически измененных лимфоузлов мезоректума.

В контексте проведения стадирования новообразований прямой кишки, необходимо отметить, что ТЭМ может стать основным методом лечения только у пациентов с поверхностной инвазией опухоли в подслизистый слой стенки кишки (T1SM1–T1SM2), а при глубокой инвазии опухоли – T1SM3, высокая частота поражения мезоректальных лимфатических узлов равная 23-30% может являться препятствием для сохранения прямой кишки. Данное обстоятельство отражено и в рекомендациях NCCN, ESMO: глубокая инвазия опухоли в подслизистый слой стенки – SM3, как фактор высокой частоты поражения регионарных лимфоузлов, является показанием для выполнения радикальной резекции. Тем не менее, в большей части работ [75, 121, 153, 159, 200, 205, 220], на которые опираются вышеописанные рекомендации, среднее количество исследованных лимфоузлов не достигает 12 – количества, рекомендуемого AJCC «Anatomic Stages/Prognostic Groups» для установления стадии N, что требует дальнейшего исследования частоты лимфогенного метастазирования ранних форм рака прямой кишки на репрезентативном клиническом материале.

Проблема корреляции между глубиной инвазии опухоли и частотой поражения регионарных лимфоузлов являлась одной из основных составляющих представленного диссертационного исследования. Так, анализируя результаты патоморфологического исследования операционных препаратов после трансабдоминальных резекций по поводу раннего рака прямой кишки с целью идентификации метастазов в мезоректальные лимфоузлы и выявления факторов риска для их развития мы показали, что среднее количество выявленных и исследованных лимфатических узлов мезоректальной клетчатки составило $13,2 \pm 7,1$, что соответствовало требованиям AJCC/UICC «Anatomic Stages/Prognostic Groups» (7th edition) для установки стадии N.

Проведенное нами исследование лимфатических узлов мезоректальной клетчатки показало, что у 8/37 (21,6%) пациентов с pT1 выявлены метастазы аденокарциномы. Таким образом, частота поражения лимфоузлов при инвазивном раннем раке прямой кишки составила 21,6%. Это сопоставимо со многими исследованиями, в которых изучалась частота регионарного метастазирования раннего рака прямой кишки [119, 153, 202, 210]. Нельзя не отметить, что все-таки наиболее часто метастазы в лимфоузлы мезоректума определялись в операционных препаратах больных с pT1SM3 – 6/37 (16,2%). Кроме того, у 4 из 6 больных с pT1SM3 и метастазами была выявлена лимфоваскулярная инвазия, а у 3 из 6 этих пациентов опухоль имела низкодифференцированную структуру, что свидетельствует об агрессивном характере новообразований, приводящих к более глубокой инвазии подслизистого слоя. Напротив, по результатам гистологического исследования, лимфоваскулярная, венозная инвазия встречалась реже в опухолях с поверхностной инвазией подслизистого слоя: SM1 и SM2. Это обстоятельство подтверждается и результатами гистологического исследования операционных препаратов после ТЭМ, выполненных по поводу инвазивного рака прямой кишки. Мы выявили определенную тенденцию к увеличению частоты признаков, характерных для более агрессивных опухолей по мере изменения глубины инвазии в подслизистом слое – от pT1SM1 к pT1SM3. Так, если при поверхностной инвазии (SM1) в 31,8% операционных препаратов опухоли были представлены высокодифференцированными аденокарциномами (G1), то уже при SM2 – аденокарцинома G1 встречалась только в 11,1% препаратах, а при SM3 – аденокарцином G1 не было. Вместе с тем, SM3 опухоли были в основном представлены G2-G3 аденокарциномами (56,25% и 37,5%, соответственно). Также по мере увеличения глубины инвазии опухолью подслизистого слоя отмечено увеличение частоты лимфоваскулярной инвазии – 9,1% при SM1 и 33,3% при SM2, SM3.

Для выявления статистически значимых факторов, влияющих на развитие метастазов в мезоректальные лимфатические узлы у больных инвазивным ранним раком в представленной работе был проведен унивариантный и мультивариантный анализ. Оказалось, что наличие низкодифференцированной аденокарциномы (G3) ($p=0,005$, $OR=16,67$, $95\%CI 1,56-177,5$), лимфоваскулярной инвазии в опухоли ($p=0,005$, $OR=27,0$, $95\%CI 2,38-306,6$) являются статистически значимыми факторами риска развития метастазов в регионарные лимфоузлы. Мультивариантный анализ с помощью биномиальной логистической регрессии подтвердил, что низкодифференцированная аденокарцинома ($p=0,014$) и лимфоваскулярная инвазия ($p=0,005$) являются независимыми факторами риска развития метастазов в параректальных лимфатических узлах. Вместе с тем, в отличие от литературных данных, результаты проведенного нами унивариантного и мультивариантного анализа показали, что инфильтрация опухоли всей толщи подслизистого слоя (SM3) не является фактором риска развития метастазов в параректальных лимфатических узлах.

Анализируя литературу мы установили, что в некоторых публикациях встречаются неоправданно высокие показатели частоты местных рецидивов у больных с аденомами, перенесших ТЭМ, достигающие 13% [29, 37]. В равной мере определенные опасения вызывает увеличение частоты локорегионарных рецидивов при раннем раке прямой кишки после ТЭМ в сравнении с традиционными трансабдоминальными резекциями. Так, Sajid M.S. и соавт. [177] проведя метаанализ литературы, посвященной опыту применения ТЭМ при раке прямой кишки T1 показали, что частота местных рецидивов после ТЭМ в 3 раза выше, чем после радикальных операций – 10,7% и 3,0%, соответственно. При этом, необходимо подчеркнуть, что в настоящее время сравнительно мало опубликовано работ, содержащих анализ отдаленных результатов ТЭМ. Morino M. и соавт. [143], проведя унивариантный и мультивариантный анализ факторов риска развития местного рецидива опухоли, показали, что

глубокая инвазия подслизистой основы (sm2-sm3), низкая дифференцировка опухоли (G3), наличие лимфоваскулярной инвазии и позитивный край резекции являются независимыми факторами риска развития местного рецидива опухоли после локального удаления. Однако, большинство опубликованных данных основаны на разрозненном и малочисленном клиническом материале. Также, в литературе нам не встретилось ни одного исследования с идентификацией факторов риска локального рецидива аденом после ТЭМ, хотя до настоящего времени вопрос о показаниях к ТЭМ или другим методам локального удаления аденом является предметом для дискуссии. В связи с этим, исследование и определение факторов риска развития рецидива аденом и аденокарцином прямой кишки является крайне актуальным.

Представленное диссертационное исследование основано на результатах обследования, хирургического лечения 411 больных, у которых по данным гистологического исследования биоптата имелись аденомы и ранние аденокарциномы прямой кишки. В соответствии с разработанным протоколом органосохраняющего лечения основной части больных аденомами и аденокарциномами прямой кишки 347/411 (84,4%) была выполнена ТЭМ. Остальным больным 64/411 (15,6%) произведены стандартные трансабдоминальные вмешательства. Критерием качества хирургического лечения как при локальном иссечении, так и при резекционном методе, является патоморфологическое исследование, которое нами проводилось у всех больных. При окончательном патоморфологическом исследовании удаленных препаратов после ТЭМ в 206/347 (59,4%) случаев выявлена аденома и у 141/347 (40,6%) больных - аденокарцинома. Интересным обстоятельством являлось то, что из 279/347 больных с аденомами, в 73 (26,1%) наблюдениях выявлена скрытая аденокарцинома с различной степенью инвазии стенки кишки. Важно подчеркнуть, что патоморфологическое исследование показало, что среди больных с аденокарциномами (n=141) преобладающее количество

110/141 (78%) соответствовало раннему раку (pTis и pT1). Половина из них 55/110 (50%) имела неинвазивную форму рака – интраэпителиальную карциному – pTis, а остальные 55 больных – рак с инвазией pT1. В 22% наблюдений выявлены опухоли с более глубокой инвазией стенки кишки: pT2 – 23/141 (16%) и pT3 – 8/141 (6%).

Среди больных с pT1 (55/110), согласно субклассификации Kikuchi R. опухоли по глубине инвазии распределились следующим образом: pT1SM1 идентифицирована в 22/55 (40%) наблюдениях, pT1SM2 – в 9/55 (17%) и pT1SM3 выявлена у 24/55 (43%) больных. Скрупулезный анализ операционных препаратов показал, что по мере увеличения глубины инвазии подслизистой основы, опухоли становятся биологически разнообразнее, чаще встречаются признаки более агрессивного течения заболевания – лимфоваскулярная инвазия, венозная инвазия, низкодифференцированные и слизистые аденокарциномы. На основании выявленных данных, нами был проведен унивариантный анализ факторов риска развития локорегионарных рецидивов аденокарцином после ТЭМ, были анализированы следующие факторы, которые могут являться причиной возврата заболевания: лимфоваскулярная инвазия и венозная инвазия в опухоли, степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии опухолью стенки кишки, состояние латерального и периферического краев резекции, размер и локализация новообразования, возраст и пол пациентов, а также длительность оперативных вмешательств и личный опыт хирурга. Следует отметить, что у больных инвазивным раком прямой кишки локорегионарный рецидив после ТЭМ развился у 4/76 (5,2%) пациентов, и на основании унивариантного анализа установлено, что единственным фактором риска, достигшим статистически значимой величины была низкая дифференцировка и/или слизистый характер аденокарциномы ($p=0,04$, HR 27,80, 95%CI 1,47-523,9). Однако, в отличие от опубликованных исследований [143, 177], в которых имелся анализ факторов риска рецидивов рака нами не было получено статистически достоверных данных

о влиянии глубокой инвазии опухоли (T1SM3) на увеличение частоты развития локорегионарных рецидивов аденокарцином, что позволяет расширить показания к ТЭМ для больных с глубокой инвазией опухолью подслизистого слоя.

Таким образом, важным результатом нашей работы является то, что глубокая инвазия опухолью подслизистого слоя кишечной стенки, соответствующая SM3 не является статистически значимым фактором риска как развития метастазов в параректальных лимфатических узлах, так и локорегионарных рецидивов опухоли. В связи с этим, появляется весомый аргумент в пользу использования органосберегающего подхода у больных с глубокой инвазией опухолью подслизистого слоя при отсутствии лимфоваскулярной инвазии и низкой дифференцировки новообразования.

Полученные нами данные свидетельствуют, что развитие локорегионарных рецидивов ранних форм рака прямой кишки возможно после стандартных резекций в 2,7% наблюдений. Это совпадает с опубликованными в литературе результатами, где говорится о частоте местных рецидивов до 3,0% [177]. Важно подчеркнуть, что местный рецидив ранних опухолей зачастую связан с определенными техническими сложностями выполнения хирургических вмешательств. В нашей работе причиной возврата болезни у одного пациента явилась неадекватная дистальная граница резекции, что требует более тщательного контроля радикализма выполняемых операций.

Анализ отдаленных результатов лечения больных аденомами и pTis показал, что местный рецидив в области послеоперационного рубца после ТЭМ развился в 6 (2,6%) наблюдениях. Кроме того, была выявлена статистически значимая зависимость частоты рецидивов аденом от их размеров: уровень местных рецидивов у больных с аденомами менее 3,0 см (0%) был статистически значимо ниже, чем у больных с аденомами более 3,0 см (2,6%), $p=0,005$.

Поскольку местные рецидивы опухоли чаще развивались у пациентов с образованиями, превышающими 3,0 см, с рецидивными опухолями, наличием интраоперационной фрагментации и с латеральной границей резекции менее 1 мм, был проведен унивариантный и мультивариантный анализ. Было установлено, что фрагментация опухоли ($p=0,01$, $HR=22,10$, $95\%CI$ 3,04-148,11), тяжелая дисплазия эпителия ($p=0,01$, $HR=6,77$, $95\%CI$ 0,99-44,59), размер новообразования более 3,0 см ($p=0,008$, $HR=12,75$, $95\%CI$ 2,0-75,00) и рецидивный характер аденомы ($p=0,01$, $HR=16,83$, $95\%CI$ 1,75-161,9) являются факторами риска развития местного рецидива. Проведенная логистическая регрессия идентифицировала, что независимыми факторами развития местного рецидива аденом после ТЭМ являются тяжелая дисплазия эпителия ($p=0,01$) и рецидивный характер опухоли ($p=0,04$). Важно отметить, что в большинстве случаев (у пяти из шести больных – 83%) местный рецидив аденомы подлежит локальному удалению.

Немаловажным аспектом в обсуждении результатов трансанальной эндомиохирургии является безопасность проводимых вмешательств. Следует отметить, что ТЭМ не приводит к летальным исходам, и частота осложнений ниже, чем при радикальных трансабдоминальных операциях в 4 раза ($OR=0,19$, $95\%CI$ 0,08-1,44, $0,00001$): 9,7% против 39,9% [177].

В проведенной нами работе ни у одного пациента, перенесшего ТЭМ не отмечено интраоперационных осложнений и летальности. Послеоперационные осложнения в сроки до 30 дней возникли у 18/347 (5,2%) пациентов.

Для выявления факторов, влияющих на развитие послеоперационных осложнений после ТЭМ проведен унивариантный и мультивариантный анализ. Унивариантный анализ выявил, что статистически значимыми факторами риска развития послеоперационных осложнений после ТЭМ являются индивидуальный опыт хирурга менее 50 вмешательств ТЭМ ($p<0,05$, $OR=4,66$, $95\%CI$ 1,20-17,35); диаметр опухоли более 3,0 см ($p<0,05$,

OR=4,66, 95%CI 1,28-10,38) и длительность оперативного вмешательства, превышающая 40 мин ($p < 0,05$, OR=3,99, 95%CI 1,14-13,96). Но, при проведении мультивариантного анализа, независимых факторов риска развития послеоперационных осложнений выявлено не было.

Важно отметить, что при сравнении непосредственных результатов ТЭМ и стандартных резекций выявлено, что частота осложнений после ТЭМ – 5,2% статистически значимо ниже, чем после стандартных резекций – 29,7% ($p = 0,0001$). В равной мере, после ТЭМ достоверно реже развиваются тяжелые раневые осложнения, соответствующие III-IV степени: 11/347 (3,3%) и 7/64 (10,9%) соответственно, $p = 0,014$. Также, статистически значимые отличия получены в частоте формирования отключающих и концевых стом при ТЭМ и стандартных трансабдоминальных операциях (2,3% и 9,4%, соответственно, $p = 0,012$).

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало, что для принятия решения о выполнении органосохраняющего лечения у больных аденомами и ранним раком прямой кишки в предоперационном периоде необходимо проведение ЭРУЗИ, МРТ и компрессионной соноэластографии для исключения малигнизации аденом и прецизионного стадирования ранних форм рака. На основании анализа непосредственных результатов лечения установлено, что ТЭМ является безопасным методом лечения, связанный с минимальной частотой развития послеоперационных осложнений. Установленные нами факторы риска метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, развития рецидивов аденом и ранних форм рака позволили определить категорию пациентов, у которых ТЭМ является адекватным методом органосберегающего лечения.

ВЫВОДЫ

1. Удельный вес аденом прямой кишки с узкоспециализированном онкопроктологическом стационаре составляет 11%, а частота раннего рака прямой кишки (pTis и pT1) среди злокачественных новообразований составляет 5,7%.
2. Метастатическое поражение параректальных лимфатических узлов при раннем раке прямой кишки (pT1) отмечается в 21,6% наблюдений. Чаще всего – 16,2%, метастазы определяются при инвазии опухолью всей толщи подслизистого слоя (pT1SM3). Слизистая и/или низкодифференцированная аденокарцинома (p=0,014), лимфоваскулярная инвазия (p=0,005) являются независимыми факторами риска развития метастазов в параректальных лимфатических узлах при pT1.
3. ТЭМ является безопасным методом лечения аденом и раннего рака прямой кишки с частотой послеоперационных осложнений 5,2%, что статистически значимо ниже частоты послеоперационных осложнений после стандартных трансабдоминальных резекций – 29,7% (p=0,0001). Статистически значимыми факторами, влияющими на развитие послеоперационных осложнений после ТЭМ являются размер опухоли более 3,0 см (p<0,05, OR=4,66, 95%CI 1,28-10,38), длительность оперативного вмешательства превышающая 40 мин (p<0,05, OR=3,99, 95%CI 1,14-13,96) и индивидуальный опыт хирургов < 50 ТЭМ (p<0,05, OR=4,66, 95%CI 1,20-17,35).
4. ЭРУЗИ имеет высокую диагностическую ценность для стадирования опухолей прямой кишки. Чувствительность и специфичность метода при pT1 составляет 0,87 (95%CI 0,79-0,90) и 0,45, (95%CI 0,35-0,50), соответственно, при uT1SM1-2 – 0,64 (95%CI 0,49-0,976) и 0,54 (95%CI 0,37-0,71), при uT1SM3 – 0,74 (95%CI 0,57-0,87) и 0,42 (95%CI 0,15-0,74). Чувствительность и специфичность ультразвуковой

компрессионной соноэластографии в выявлении скрытой малигнизации аденом составляет 0,82 (95% CI 0,61–0,95) и 0,62 (95% CI 0,51–0,72), соответственно. Чувствительность и специфичность ЭРУЗИ в распознавании метастазов рака прямой кишки в параректальных лимфоузлах составляет 0,64 (95% CI 0,38–0,83) и 0,94 (95% CI 0,74–0,99), соответственно.

5. МРТ малого таза высокоинформативный метод для стадирования опухолей прямой кишки. Чувствительность и специфичность при определении инвазии mrT1 составляет 0,63 (95% CI 0,43–0,80) и 0,20, (95% CI 0,13–0,30), соответственно. МРТ позволяет дифференцировать глубину инвазии опухолью подслизистого слоя с чувствительностью и специфичностью для mrT1SM1-2 0,83 (95% CI 0,43–0,99) и 0,29 (95% CI 0,09–0,44), а для mrT1SM3 – 0,73 (95% CI 0,51–0,89) и 0,22 (95% CI 0,1–0,41), соответственно. Чувствительность и специфичность МРТ в отношении распознавания метастазов рака прямой кишки в параректальных лимфоузлах составляет 0,60 (95% CI 0,31–0,83) и 0,16 (95% CI 0,02–0,42), соответственно.
6. Частота местных рецидивов аденом после ТЭМ составляет 2,6%. В большинстве случаев (83%) местный рецидив аденомы подлежит локальному удалению методом ТЭМ. Статистически значимыми факторами риска развития местного рецидива аденом после ТЭМ является – фрагментация опухоли ($p=0,01$, HR=22,10, 95% CI 3,04–148,11), тяжелая дисплазия эпителия ($p=0,01$, HR=6,77, 95% CI 0,99–44,59), размер новообразования более 3,0 см ($p=0,008$, HR=12,75, 95% CI 2,0–75,00), рецидивный характер аденомы ($p=0,01$, HR=16,83, 95% CI 1,75–161,9). Независимыми факторами риска развития рецидива аденом после ТЭМ являются тяжелая дисплазия эпителия в опухоли ($p=0,01$) и рецидивный характер аденомы ($p=0,04$).
7. Частота развития локорегионарных рецидивов рака прямой кишки pT1 после ТЭМ составляет 4,1% (pT1SM1 – 2,05% и pT1SM3 – 2,05%).

Локорегионарные рецидивы при раке прямой кишки pT2 после ТЭМ развиваются у каждого пятого больного – 20%. Слизистая и/или низкодифференцированная аденокарцинома является статистически значимым и независимым фактором, влияющим на развитие локорегионарных рецидивов аденокарциномы после ТЭМ при pT1-T2 ($p=0,04$, $HR=27,8$, $95\%CI$ 1,47-523,9).

8. Ни в одном наблюдении у больных ранним раком прямой кишки перенесших ТЭМ не возникли отдаленные метастазы, в связи с назначением адекватного лечения, включая выполнение трансабдоминальных резекций, в случае выявления неблагоприятных факторов риска в процессе патоморфологических исследований операционных препаратов после ТЭМ.
9. Инвазия опухолью всей толщи подслизистого слоя стенки прямой кишки – pT1SM3, при отсутствии неблагоприятных факторов прогноза не служит показанием к удалению органа. Обнаружение лимфоваскулярной инвазии в опухоли, наличие слизистой аденокарциномы и/или низкодифференцированной аденокарциномы, вне зависимости от глубины инвазии подслизистого слоя, является показанием к стандартной трансабдоминальной резекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При расположении опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки из-за технических трудностей проведения ультразвукового ректального датчика, необходимо в предоперационном периоде выполнение МРТ с целью стадирования новообразования, а также определения отношения опухоли к тазовой брюшине и прогнозирования проникновения в брюшную полость во время выполнения ТЭМ.
2. У пациентов астенического телосложения целесообразно выполнять МРТ для исследования диаметра прямой кишки во всех её отделах с целью предотвращения несоответствия размера просвета кишки и размера тубуса операционного ректоскопа.
3. Локальное иссечение новообразования при ТЭМ необходимо проводить без фрагментации с соблюдением негативного края резекции, который должен составлять более 1 мм, для исключения риска развития местного рецидива опухоли.
4. Локальное иссечение опухоли должно производиться полностенно, что позволяет идентифицировать наличие скрытой малигнизации с точным определением степени инвазии стенки прямой кишки и адекватности латеральной (вертикальной) границы резекции.
5. При проникновении во время ТЭМ в брюшную полость, необходимо стандартно транслюминально ушить послеоперационную рану, а затем выполнить лапароскопию, промыть полость таза, провести воздушную пробу и при необходимости сформировать отключающую кишечную стому.
6. Выявление в операционном препарате после ТЭМ факторов риска поражения параректальных лимфатических узлов и местного рецидива опухоли (лимфоваскулярная инвазия, низкая дифференцировка опухоли), или вовлечение в процесс мышечного слоя и параректальной

клетчатки требует обсуждения плана дальнейшего лечения пациента, включая выполнение трансабдоминальной стандартной резекции.

7. Наличие в операционном препарате после ТЭМ только глубокой инвазии подслизистого слоя – pT1SM3, без факторов риска поражения регионарных лимфоузлов, не требует выполнения трансабдоминальной резекции.
8. Динамическое наблюдение у больных, перенесших ТЭМ по поводу аденом прямой кишки необходимо проводить каждые 6 месяцев после вмешательства в течение первых трех лет, а затем ежегодно. План обследования должен включать ректороманоскопию и колоноскопию.
9. Динамическое наблюдение у больных, перенесших ТЭМ по поводу инвазивного раннего рака прямой кишки необходимо проводить каждые 3 месяца после вмешательства в течение первого года, а затем каждые 6 месяцев на протяжении 5 лет. В план обследования необходимо включать ректороманоскопию, колоноскопию, МРТ малого таза, ЭРУЗИ и УЗИ печени и забрюшинных лимфоузлов, а также определение уровня онкомаркеров (РЭА и СА19-9).
10. Применение метода трансанальной эндомиохирургии как по поводу аденом, так и аденокарцином прямой кишки, целесообразно только в условиях специализированного учреждения с высокой концентрацией больных.

Список литературы

1. Абелевич А. И. Новые технологии в диагностике и хирургическом лечении рака прямой кишки : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / Абелевич Александр Исакович.- Нижний Новгород, 2004. - 249 с.
2. Ванин А.И. Результаты активного выявления, хирургического лечения и динамического наблюдения пациентов с колоректальными полипами: дис. ...канд. мед. наук : 14.00.27 / Ванин Анатолий Иванович. - М., 2003. - 78с.
3. Васильев С.В. Ранний рак прямой кишки: современное состояние проблемы / С.В.Васильев, Д.Е. Попов, А.В.Семенов // Колопроктология. – 2016. - №3(57). – С. 76-83.
4. Васильев С.В. Опыт малоинвазивного лечения больных ранним раком прямой кишки / С.В.Васильев, А.В. Семенов, Д.Е. Попов // Колопроктология. – 2016. - № 1. – С. 55.
5. Веселов В.В. Эндоскопическое лечение больных с большими и гигантскими аденомами толстой кишки: дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.14 / Веселов Виктор Владимирович. - М., 1997 – С. 295
6. 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.
7. Земляной В.П. Современные методы диагностики и оценки степени распространенности рака ободочной и прямой кишки / В.П. Земляной, Т.Н.Трофимова, С.Л.Непомнящая, Т.В. Дементьева // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6, №2. – С. 71-80.
8. Кайзер А. М. Колоректальная хирургия / А.М. Кайзер; пер. с англ. под ред. Ю.А. Шелыгина, С.Е. Урядова. - М.: Издательство Панфилова: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 751 с.

9. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / А.Д Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. –М. : МНИОИ им. П.А. Герцена; филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. - 236 с.
10. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (Заболеваемость и смертность) / А.Д Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с.
11. Кит О.И. Современные возможности колопроктологии, трансанальная эндоскопическая хирургия / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В.Солдаткина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2015. – Т. 25. - № 4. – С. 86-91.
12. Кит О.И. Первично-множественный рак: возможности миниинвазивных оперативных вмешательств / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина // Колопроктология. – 2017. - № 1(59). – С. 38-42.
13. Кузнецов Н. С. Трансанальные эндохирургические операции при эпителиальных новообразованиях прямой кишки: дис. ... канд.мед.наук: 14.01.17 / Кузнецов Никита Сергеевич. - М., 2015.- 111 с.
14. Одарюк Т.С. Трансанальная резекция прямой кишки при крупных ворсинчатых опухолях и начальных формах рака нижнеампулярного отдела прямой кишки / Т.С. Одарюк, П.В. Еропкин, П.В. Царьков, И.В. Пересада // Колопроктология. – 2003. - №1. – С. 12-20.
15. Сорокин Е.В. Трансанальное эндохирургическое удаление доброкачественных эпителиальных опухолей прямой кишки: дис.

- ... канд. мед.наук: 14.00.27 / Сорокин Евгений Владимирович; - М., 2004.- 111с.
16. Тазалов, В. А. Классификация хирургических осложнений / В. А. Тазалов // Новый хирургический журнал. – 2004. – Т. 2 (4). – С. 27-39.
 17. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; пер. с англ. под ред. С.Е. Бащинского, С.Ю. Варшавского. – М.: Медиа Сфера. 1998. – 352 с.
 18. Чиссов В.И. Исследование диагностической чувствительности новых опухолеассоциированных копрологических маркеров при колоректальном раке / В.И.Чиссов, Г.И.Воробьёв, Н.С. Сергеева // Российский онкологический журнал. – 2010. - № 2. - С. 24-32.
 19. 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.
 20. Шельгин Ю.А. Первый опыт трансанальных эндоскопических операций / Ю.А.Шельгин, С.В. Чернышов, И.В. Пересада // Колопроктология. - 2012. – №2(40). – С. 34-40.
 21. Akasu T. Endorectal ultrasonography and treatment of early stage rectal cancer / T. Akasu, H. Kondo, Y. Moriya, K. Sugihara //World J. Surg. - 2000. - №.24 (9). – P.1061-68.
 22. Allaix M.E. Transanal endoscopic microsurgery for rectal neoplasms: experience of 300 consecutive cases / M.E. Allaix, A. Arezzo, M. Caldart // Dis Colon Rectum. - 2009. - №52. – P. 1831-6.
 23. Allaix M.E. Transanal endoscopic microsurgery vs. laparoscopic total mesorectal excision for T2N0 rectal cancer / M.E. Allaix, A. Arezzo, G. Giraudo // Gastrointest Surg. - 2012. - V. 16 (12). - P. 2280-7.

24. Allaix M.E. Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer: T1 and beyond? An evidence-based review / M.E. Allaix, A. Arezzo, M. Morino // *Surg Endosc.* – 2016. – V. 22. – P.4841–52
25. 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.
26. Althumairi A.A. Local excision for early rectal cancer: transanal endoscopic microsurgery and beyond / A.A. Althumairi , S.L. Gearhart // *J. Gastrointest. Oncol.* – 2015. –V. 6(3). – P. 296-306.
27. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 7th ed. / S.B Edge, D.R. Byrd, C.C Compton, A.G Fritz, F.L Greene, A. Trotti. – NY. : Springer, 2010.-648 p.
28. Araki Y. Clinical efficacy of video-assisted gasless transanal endoscopic microsurgery (TEM) for rectal carcinoid tumor / Y. Araki, H. Isomoto, K. Shirouzu // *Surg. Endosc.* – 2001. - №15. – P.402-4.
29. Arezzo A. Transanal endoscopic microsurgery for giant circumferential rectal adenomas / A. Arezzo, S. Arolfo, M.E. Allaix // *Colorectal. Dis.* – 2016. – V. 19. – P. 87-91.
30. Azah A.A. Local excision for early rectal cancer: transanal endoscopic microsurgery and beyond / A.A. Azah, L.G. Susan // *J. Gastrointest. Oncol.* – 2015. –V. 6(3). – P. 296-306.
31. Baartrup G. Transanal endoscopic microsurgery in 143 consecutive patients with rectal adenocarcinoma: results from a Danish multicenter study / G. Baartrup, B. Breum, N. Qvist // *Colorectal disease.* – 2009. – V.11. - P.270-275.
32. Baartrup G. Cunningham C., Qvist N. Perforation into the peritoneal cavity during transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer is not associated with major complications or oncological compromise / G. Baartrup, T. Borschitz, C. Cunningham, N. Qvist // *Surg Endosc.* - 2009. – V. 23(12). - P. 2680-2683.

33. Baatrup G. Preoperative staging and treatment options in T1 rectal adenocarcinoma / G. Baatrup, B.H. Endreseth, V. Isaksen // *Acta. Oncol.* – 2009. – V.48. – P.328-42.
34. Bach S.P. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer / S.P. Bach, J. Hill, J.R.T. Monson // *Br J Surg.* – 2009. – V. 96. – P. 280-290.
35. Balfour D.C. A Method of Anastomosis between Sigmoid and Rectum *Ann Surg* / D.C. Balfour // *Ann Surg.* – 1910. - V. 51. – P. 239-241.
36. Barendse R.M. Colorectal surgeons' learning curve of transanal endoscopic microsurgery / R.M. Barendse, M.G. Dijkgraaf, U.R. Rolf // *Surg. Endosc.* - 2013. V. 27(10). - P. 3591-3602.
37. Barendse R.M. Endoscopic mucosal resection vs transanal endoscopic microsurgery for the treatment of large rectal adenomas / R.M. Barendse, F.J. van den Broek, J. van Schooten // *Colorectal Dis.* – 2012. – V. 14(4). – P. 191-196.
38. Basso L. Transanal endoscopic microsurgery for management of early invasive cancer / L. Basso, M. Pescatori // *Dis Colon Rectum.* – 1996. – V. 39(7). - P.827-828.
39. Beets-Tan R.G. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging / R.G. Beets-Tan, G.L. Beets // *Radiology.* – 2004. – V. 232. – P.335-46.
40. Beets-Tan R.G. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery / R.G. Beets-Tan, G.L. Beets, R.F. Vliegen // *Lancet.* - 2001. – V. 357. – P.497-504.
41. Bedenne L. Adenoma – carcinoma sequence or “de novo” carcinogenesis? A study of adenomatous remnants in a population-based series of large bowel cancers / L. Bedenne, J. Faivre, M.C. Boutron // *Cancer.* – 1992. – N. 69. – P.883–888.
42. Bentrem D.J. T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery / D.J. Bentrem, S. Okabe, W.D. Wong // *Ann. Surg.* – 2005. - №242. – P.472-9.

43. Bhattacharjee H.K. A novel single-port technique for transanal rectosigmoid resection and colorectal anastomosis on an ex vivo experimental model / H.K. Bhattacharjee, G.F. Buess, F.C. Becerra Garcia // *Surg. Endosc.* – 2011. - №25. – P.1844-57.
44. Bignell M.B. Complications of transanal endoscopic microsurgery (TEMS): a prospective audit / M.B. Bignell, A. Ramwell, J.R. Evans // *Colorectal Dis.* - 2010. – V. 12. – P. 99–103
45. 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. -№232. – P.773-83.
46. Bokkerink G.M. Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTS study) / G.M. Bokkerink, E.J. de Graaf, C.J. Punt // *BMC Surg.* – 2011. – V(11). – P. 34-38.
47. Bonnen M. Long-term results using local excision after preoperative chemoradiation among selected T3 rectal cancer patients / M. Bonnen, C. Crane, J.N. Vauthey // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2004. – V. 60. – P. 1098–1105.
48. Borschitz T. Transanal endoscopic microsurgical excision of pT2 rectal cancer: results and possible indications / T. Borschitz, A. Heintz, T. Junginger // *Dis. Colon Rectum.* – 2007. - №50. – P.292-301.
49. Borschitz T. Neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2-3 rectal cancer / T. Borschitz, D. Wachtlin, M. Möhler // *Ann Surg. Oncol.* - 2008. – 15(3). – P. 712 – 20.
50. Bretagnol F. Local excision of rectal tumours by transanal endoscopic microsurgery / F. Bretagnol, A. Merrie, B. George // *Br J Surg.* – 2007. – V. 94. – P. 627–633.
51. Brown G. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer

- using high-resolution magnetic resonance imaging / G. Brown, A.G. Radcliffe, R.G. Newcombe // *Br J Surg.* – 2003. - №90. – P.355-64.
52. Buess G., B. Transanal endoscopic microsurgery (TEM) / G. Buess, B. Mentges // *Minim Invasive Ther Allied Technol.* – 1992. - №1. – P.101-9.
53. Buess G. Technique and results of transanal endoscopic microsurgery in early rectal cancer / G. Buess, B. Mentges, K. Manncke // *Am J Surg.* – 1992. – V. 163. – P. 63-70.
54. Buess G. Transanal endoscopic surgery of the rectum — testing a new method in animal experiments / G. Buess, R. Theiss, F. Hutterer // *Leber Magen Darm.* – 1983. - №13. – P.73-7.
55. Bujko K. Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer with immediate radical re-operation for poor responders: a prospective multicentre study / K. Bujko, P. Richter, F.M. Smith // *Radiother. Oncol.* – 2013. – V. 106(2). – P. 198–205.
56. Caricato M. Complementary use of local excision and transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation / M. Caricato, D. Borzomati, F. Ausania // *Surg. Endosc.* - 2006. – V. 20. – P. 1203–1207.
57. Carrington E.V. Traditional measures of normal anal sphincter function using high-resolution anorectal manometry (HRAM) in 115 healthy volunteers / E.V. Carrington, A. Brokjaer, H. Claven // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2014. – V. 26(5). – P. 625-635.
58. Carroll M.R. Tests and investigations for colorectal cancer screening / M.R. Carroll, H.E. Seaman, S.P. Halloran // *Clin. Biochem.* – 2014. –N. 47(10-11). – P.921-39.
59. 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.
60. Cartana E.T. Advances in endoscopic ultrasound imaging of colorectal

- diseases / E.T. Cartana, D.I. Gheonea, A. Saftoiu // World J. Gastroenterol. – 2016. – №. 7; 22(5). – P. 1756-1766.
61. 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. – V.249. - P.776-782.
 62. Cole P.P. The intramural spread of rectal carcinoma / P.P. Cole // Br Med J. – 1913. - V. 1. – P. 431-433.
 63. Corman M.L. Colon and rectal surgery / M.L. Corman. - Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1989. - p. 1051
 64. Demartines N. Transanal endoscopic microsurgical excision of rectal tumors: indications and results / N. Demartines, M.O. Von Flue, F.H. Harder // World J Surg. – 2001. – V. 25(7). – P. 870-875.
 65. Dias A.R. Transanal endoscopic microsurgery: indications, results and controversies / A.R. Dias, C.S. Nahas, C.F. Marques // Tech Coloproctol. – 2009. V. 13. – P. 105–111.
 66. Dindo D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P.A. Clavien // Ann Surg. - 2004. - № 240(2). - P.205-213.
 67. Dixon C.F. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid / C.F. Dixon // Ann. Surg. – 1948. – V. 128. – P. 425-442.
 68. Dixon C.F. Surgical removal of lesions occurring in sigmoid and rectisigmoid / C.F. Dixon // Am J Surg. – 1939. – V.46. – P. 12-17.
 69. 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. Colorectal Dis. – 2008. - №23. – P.709-713.
 70. Doornebosch P.G. Quality of life after transanal endoscopic

- microsurgery and total mesorectal excision in early rectal cancer / P.G. Doornebosch, R. Tollenaar, M.P. Gosselink // *Colorectal Disease*. – 2007. – V. 9. – P. 553-558.
71. Duek S.D. Outcome of transanal endoscopic microsurgery and adjuvant radiotherapy in patients with T2 rectal cancer / S.D. Duek, N. Issa, D.D. Hershko // *Dis Colon Rectum*. – 2008. – V.51. - P.379-384.
 72. Dukes C.E. The spread of cancer of the rectum / C.E. Dukes // *Br J Surg*. – 1930. – V. 17. – P. 643-648.
 73. Dukes C.E. Simple tumors of the large intestine and their relationship to cancer / C.E. Dukes // *Br J Surg*. – 1926. – V.13. – P. 720–733.
 74. Edge S.B. AJCC cancer staging manual 7th ed. / S.B Edge, D.R. Byrd, C.C Compton, A.G Fritz, F.L Greene, A. Trotti. - New York: Springer, 2010. – 648p.
 75. Egashira Y. Analysis of pathological risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive colon cancer / Y. Egashira, T. Yoshida, I. Hirata // *Mod Pathol*. – 2004. – V.17. – P. 503–511.
 76. Eide T.J. Natural history of adenomas / T.J. Eide // *World J Surg*. – 1991. – V. 15. – P. 3–6.
 77. Elsafi S.H., Alqahtani N.I., Zakary N.Y., Zahrani E.M. The sensitivity, specificity, predictive values, and likelihood ratios of fecal occult blood test for the detection of colorectal cancer in hospital settings / S.H. Elsafi, N.I. Alqahtani, N.Y. Zakary, E.M. Zahrani // *Clin. Exp. Gastroenterol*. – 2015. –V. 9. - P. 279-84.
 78. Emhoff I.A., Lee G.C., Sylla P. Transanal colorectal resection using natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) / I.A. Emhoff, G.C. Lee, P. Sylla // *Dig. Endosc*. - 2014. - №1. – P.29-42.
 79. Endreseth B.H., Myrvold H.E., Romundstad P. et al. Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer / B.H. Endreseth, H.E. Myrvold, P. Romundstad // *Dis. Colon Rectum*. – 2005. - №48. – P.1380-8.
 80. Farmer K.C., Wale R., Winnett J. et al. Transanal endoscopic

- microsurgery: the first 50 cases / K.C. Farmer, R. Wale, J. Winnett // ANZ J. Surg. – 2002. - №72. – P.854-56.
81. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., et al. 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.
82. Ferlay J. Cancer Incidence and Mortality Worldwide 2008: IARC Cancer Base №. 10 [Internet] / J.Ferlay, H.R.Shin, F.Bray // GLOBOCAN. – 2010. - Available from: <http://globocan.iarc.fr>
83. Fernández-Esparrach G. EUS and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer: a prospective and comparative study / G. Fernández-Esparrach, J.R. Ayuso-Colella, O. Sendino, M. Pagés // Gastrointest. Endosc. – 2011. –N.74 (2). - P. 347-354.
84. Floyd N.D. Transanal endoscopic microsurgical resection of pT1 rectal tumors / N.D. Floyd, T.J. Saclarides // Dis Colon Rectum. – 2006. – V. 49(2). – P. 164-168.
85. Gagliardi G. Preoperative staging of rectal cancer using magnetic resonance imaging with external phasearrayed coils / G. Gagliardi, S. Bayar, R. Smith // Arch Surg. – 2002. - №137. – P.447-451.
86. Ganai S. Local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal polyps and early cancers / S. Ganai, P. Kanumuri, R.S. Rao // Ann Surg Oncol. – 2006. –V. 13(4). – P. 547-556.
87. Garcia-Aguilar J., Shi Q., Thomas C.R. Jr. et al. 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. Jr. Thomas //Ann. Surg. Oncol. – 2012. - №19. – P.384-91.
88. Gerard J.P. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405- Prodiges 2 / J.P. Gerard, D. Azria, S. Gourgou-Bourgade, I. Martel-Laffay // J Clin Oncol. – 2010. – V. 28. – P.1638–

- 1644.
89. Glimelius B. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up/ B. Glimelius, E. Tiret, A. Cervantes, D. Arnold // *Annals of Oncology*. - 2013. – V. 24(6). – P. 81-88.
 90. Gordon P.H. Neoplasms of the colon, rectum, and anus. Second edition / P.H. Gordon, S. Nivatvongs. – NY. : Informa Healthcare, 2007. – 412p.
 91. Guerrieri M. Treatment of rectal cancer by transanal endoscopic microsurgery: Experience with 425 patients / M. Guerrieri, R. Gesuita, R. Ghiselli, G. Lezoche // *World J Gastroenterol*. – 2014. – V. 20(28). – P.9556-9563.
 92. Guyatt G.H. Measuring health-related quality of life / G.H. Guyatt, D.H. Feeny, D.L. Patrick // *Ann Intern Med*. – 1993. – V. 118. – P. 622-629.
 93. Habr-Gama A. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control / A. Habr-Gama, J. Gama-Rodrigues, G.P. Sao Juliao // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2014. - V. 88(4). – P. 822–828.
 94. Habr-Gama A. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long term results / A. Habr-Gama, R.O. Perez, W. Nadalin // *Ann Surg*. - 2004. – V. 240. – P. 711–718.
 95. Habr-Gama A. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period / A. Habr-Gama, R.O. Perez, J. Sabbaga // *Dis Colon Rectum*. - 2009. – V. 52. – P. 1927–1934.
 96. Haggitt R.C. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic

- polypectomy / R.C. Haggitt, R.E. Glotzbach, E.E. Soffer // *Gastroenterology*. – 1985. - №89. – P.328-336.
97. 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. - №48. – P.429-437.
98. Han Y. Local resection for rectal tumors: comparative study of transanal endoscopic microsurgery vs. conventional transanal excision - the experience in China / Y. Han, Y.G. He, M.B. Lin // *Hepatogastroenterology*. – 2012. – V. 59(120). – P. 2490-2493.
99. Handley W.S. The surgery of the lymphatic system / W.S. Handley // *Br Med J*. – 1910. – V.1. – P. 922-928.
100. Heald R.J. A new approach to rectal cancer / R.J. Heald // *Br. J. Hosp. Med.* – 1979. – V. 22. – P. 277-281.
101. Heintz A. Comparison of results after transanal endoscopic microsurgery and radical resection for T1 carcinoma of the rectum / A. Heintz, M. Morschel, T. Junginger // *Surg Endosc*. – 1998. - №12. – P.1145-1148.
102. Hemingway D. Sphincter function after transanal endoscopic microsurgical excision of rectal tumours / D. Hemingway, M. Flett, R.F. McKee // *Br J Surg*. – 1996. - №83. – P.51-52.
103. 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.
104. Hoff G. The Science and Politics of Colorectal Cancer Screening / G. Hoff, M. Bretthauer // *PLoS Med*. - 2006. - N. 3(1). - P. 104.
105. Huddy S.P. Lymph node metastases in early rectal cancer / S.P. Huddy, E.M. Husband, M.G Cook // *Br J Surg*. – 1993. – N. 80(11). – P. 1457-1458.
106. Iafrate F. Preoperative staging of rectal cancer with MR imaging: correlation with surgical and histopathologic findings / F. Iafrate, A

- Laghi., P. Paolantonio // *Radiographics.* – 2006. - №26. – P.701-714.
107. Issa N. Laparoscopy following peritoneal entry during transanal endoscopic microsurgery may increase the safety and maximize the benefits of the transanal excision / N. Issa, Y. Fenig, M. Yasin // *Tech Coloproctol.* - 2016. – V. 23. – P. 125-128.
108. Jackman R.J. The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon / R.J. Jackman, C.W. Mayo // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1951. – N.93. – P. 327–330.
109. Japanese Society for cancer of colon and rectum. Japanese classification of colorectal carcinoma. - Tokyo: Kanehara & Co. LTD. - 1997.
110. Jeong W.K. Transanal endoscopic microsurgery for rectal tumors: experience at Korea`s National Cancer Center / W.K. Jeong, J.W. Park, H.S. Choi // *SurgEndosc.* – 2009. – V. 23(11). – P. 2575-2579.
111. Johnston C.F.. The management of patients with T1 adenocarcinoma of the low rectum: a decision analysis / C.F. Johnston, G. Tomlinson, L.K. Temple // *Dis Colon Rectum.* – 2013. – V. 56(4). – P. 400-407.
112. Jorge J.M.N. Etiology and management of rectal incontinence / J.M.N. Jorge, S.D. Wexner // *Dis Colon Rectum.* – 1993. – V. 36. – P. 77-97.
113. Jotautas V. Treatment of rectal tumours with transanal endoscopic microsurgery: six year`s experience in Lithuania / V. Jotautas, E. Poskus, P. Zeromskas // *New Surg.* – 2010. - №.1(18). – P. 67-74.
114. Junginger T. Influence of Local Recurrence and distant metastasis on prognosis after local excision of rectal carcinoma / T. Junginger, U. Goenner, M. Hitzler // *Anticancer Res.* – 2016. – 36(2). – P. 763-768.
115. Junginger T. Long-term oncologic outcome after transanal endoscopic microsurgery for rectal carcinoma / T. Junginger, U. Goenner, M. Hitzler // *Dis Colon Rectum.* – 2016. - 9(1). – P. 8-15.
116. Kennedy M.L. Transanal endoscopic microsurgery excision: Is anorectal function compromised / M.L. Kennedy, D.Z. Lubowski, D.W. King // *Dis Colon Rectum.* – 2002. - №45. – P.601-4.

117. Khakimov N. Screening for colon cancer: A test for occult blood / N. Khakimov, G. Khasanova, K. Ershova // *Int J Risk Saf Med.* – 2015. – N.27 (1). – P.110-111.
118. Khoury W. Transanal endoscopic microsurgery for upper rectal tumors / W. Khoury, I. Igov, N. Issa // *Surg Endosc.* – 2014. – 2. – P. 123-126.
119. Kikuchi R. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines / R. Kikuchi, M. Takano, K. Takagi // *Dis Colon Rectum.* – 1995. - №38. – P.1286-95.
120. Kim C.J. Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstagingchemoradiation / C.J. Kim, T.J. Yeatman, D. Coppola // *Ann Surg.* – 2001. - №234. – P.352-358.
121. 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. - №39. – P.534-543.
122. Kocher T. The colon, rectum and anus./ T.Kocher, F.W. Rankin J.A. Bargaen. -. Philadelphia, 1932. – p. 97.
123. 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.
124. Kreissler-Haag D. Complications after transanal endoscopic microsurgical resection correlate with location of rectal neoplasms / D. Kreissler-Haag, J. Schuld, W. Lindemann // *Surg Endosc.* – 2008. - №22. – P.612-616.
125. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer / Kudo S // *Endoscopy.* – 1993. - №25. – P.455-461.
126. Kumar A.S. Complications of transanal endoscopic microsurgery are rare and minor : a single institution’s analisis and and comparison to existing data / A.S. Kumar, J. Coralic, D.C. Kelleher // *Dis Colon*

Rectum. – 2013. - № 56(3). – P. 295-300.

127. Kunitake H. Transanal endoscopic microsurgery for rectal tumors: a review / H. Kunitake, M.A Abbas. // Perm J. – 2012. – № 16(2). – P. 45-50.
128. Kwok H., Bissett I.P., Hill G.L. Preoperative staging of rectal cancer / H. Kwok, I.P. Bissett, G.L. Hill // Colorectal disease. – 2000. - №15. – P.9-20.
129. Labianca R., Nordlinger B., Beretta G.D. et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / R. Labianca, B. Nordlinger, G.D. Beretta // Annals of Oncology. – 2013. – №24 (6). – 64-72.
130. Laghi A., Ferri M., Catalano C. et al. Local staging of rectal cancer with MRI using a phased array body coil / A. Laghi, M. Ferri, C. Catalano // Abdom Imaging. – 2002. - №27. – P.425-31.
131. Langer C., Liersch T., Suss M. et al. Surgical cure for early rectal carcinoma and large adenoma: transanal endoscopic microsurgery (using ultrasound or electrosurgery) compared to conventional local and radical resection / C. Langer, T. Liersch, M. Suss // Colorectal disease. - 2003. – №18. – P.222-229.
132. Lebedyev A., Tulchinsky H., Rabau M. et al. Long-term results of local excision for T1 rectal carcinoma: the experience of two colorectal units / A. Lebedyev, H. Tulchinsky, M Rabau // Tech Coloproctol. – 2009. – № 13. – P. 231-36.
133. Lezoche G., Baldarelli M., Guerrieri M. et al. A prospective randomized study with a 5-year minimum follow-up evaluation of transanal endoscopic microsurgery versus laparoscopic total mesorectal excision after neoadjuvant therapy / G. Lezoche, M. Baldarelli, M. Guerrieri //Surg Endosc. - 2008. - №22. – P.352-358.
134. Lin G.L., Meng W.C., Lau P.Y. et al. Local resection for early rectal tumours: Comparative study of transanal endoscopic microsurgery

- (TEM) versus posterior trans-sphincteric approach (Mason's operation) / G.L. Lin, W.C. Meng, P.Y. Lau // *Asian J Surg.* – 2006. – № 29(4). – P.227-232.
135. Lisfranc J. Mémoire sur l'excision de la partie inférieure du rectum devenue carcinomateuse / J. Lisfranc // *Rev Méd Franc.* – 1826. - V. 2. – P. 380.
136. Madbouly K.M. Recurrence after transanal excision of T1 rectal cancer: should we be concerned? / K.M. Madbouly, F.M. Remzi, B.A. Erkek // *Dis Colon Rectum.* – 2005. – N.48. – P.711–721.
137. Mainprize K.S. Early colorectal cancer: recognition, classification and treatment / K.S. Mainprize, N.J. Mortensen, B.F. Warren // *Br. J. Surg.* – 1998. - №85. – P. 469-476.
138. Marques C.F. Postoperative complications in the treatment of rectal neoplasia by transanal endoscopic microsurgery: a prospective study of risk factor and time course / C.F. Marques, C.S. Nahas, U. Jr. Ribeiro // *Int J Colorectal Dis.* – 2016. - № 9. – P. 157-161.
139. Mayo W.J. The radical operation for cancer of the rectum and rectosigmoid / W.J. Mayo // *Ann Surg.* – 1916. – № 64. – P. 304-310.
140. 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.
141. Miles E.W. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon / E.W. Miles // *Lancet.* – 1908. – №2. – P. 1812-1813.
142. Mondal D. How useful is endorectal ultrasound in the management of early rectal carcinoma / D. Mondal, M. Betts, C. Cunningham, N.J. Mortensen, I. Lindsey, A. Slater // *Int J Colorectal Dis.* – 2014. – №29(9) – P.1101-1104
143. Morino M. Risk factors for recurrence after transanal endoscopic

- microsurgery for rectal malignant neoplasm / M. Morino, E.M. Allaix, M. Caldart // *Surg Endosc.* – 2011. – N. 25. - P.3683-3690.
144. Morino M. Transanal endoscopic microsurgery: what indications in 2013? / M. Morino, M.E. Allaix // *Gastroenterology.* – 2013. – № 5. – P. 75-84.
145. Morino M. Does peritoneal perforation affect short- and long-term outcomes after transanal endoscopic microsurgery? / M. Morino, M.E. Allaix, F. Famiglietti // *Surg Endosc.* - 2013. № 27(1). - P. 181-188.
146. Morino M. Male sexual and urinary function after laparoscopic total mesorectal excision / M. Morino, U. Parini, M.E. Allaix, G. Monasterolo // *Surg Endosc.* – 2009. - 23(6). – P.1233-1240
147. Mörschel M. Follow-up after transanal endoscopic microsurgery or transanal excision of large benign rectal polyps / M. Mörschel, A. Heintz, M. Bussmann // *Langenbecks Arch. Surg.* – 1998. - №383. – P.320-324.
148. Muto T. The evolution of cancer of the colon and rectum / T. Muto, H.J. Bussey, B.C. Morson // *Cancer.* – 1975. - N36. – P. 2251–2270.
149. Muto T. Colorectal cancerogenesis. Historical review / T. Muto, H. Nagawa, T., Masaki, T. Watanabe, T. Sawada // *Dis Colon Rectum.* – 1997. - № 40. – P. 580-585.
150. Nair R.M. Long-term Results of transanal excision after neoadjuvant chemoradiation for T2 and T3 adenocarcinomas of the rectum / R.M. Nair, E.M. Siegel, D.T. Chen // *J Gastrointest Surg.* – 2008. – № 12. - P. 1797–1806.
151. Nakagoe T. Local rectal tumor resection results: gasless video-endoscopic transanal excision versus the conventional posterior approach / T. Nakagoe, T. Sawai, T. Tsuji // *World J Surg.* – 2003. – № 27. – P. 197-202.
152. Nash G.M. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer / G.M. Nash, M.R. Weiser, J.G. Guillem // *Dis. Colon Rectum.* –

2009. - №52. – P.577-582.
153. Nascimbeni R. Long-term survival after local excision for T1 carcinoma of the rectum / R. Nascimbeni, S. Nivatvongs, D.R. Larson // *Dis Colon Rectum*. – 2004. - №47. – P.1773-1779.
154. Nastro P. Local excision of rectal cancer: review of literature / P. Nastro, D. Beral, J. Hartley // *Dig Surg*. – 2005. - №22. – P.6-15.
155. Nivatvongs S. Surgical management of malignant colorectal polyps / S. Nivatvongs // *Surg Clin North Am*. – 2002.- N. 82. – P.959–966.
156. Nusko G. Invasive carcinoma in colorectal adenomas: multivariate analysis and adenoma characteristics / G. Nusko, U. Mansmann, U. Partzsch // *Endoscopy*. – 1997. - N.29. - P.626–631.
157. O’Brien M.J. Colorectal adenomas: concepts and controversies / M.J. O’Brien // *Semin Colon Rectal Surg*. – 1992. – N. 3. – P.195–206.
158. O’Brien M.J. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas / M.J. O’Brien, S.J. Winawer, A.G. Zauber // *Gastroenterology*. – 1990. – N. 98. – P. 371–379.
159. Okabe S. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum / S. Okabe, J. Shia, G. Nash // *J Gastro-intest Surg*. - 2004. – N.8. – P.1032–1039.
160. Palma P. Local excision of early rectal cancer: Is transanal endoscopic microsurgery an alternative to radical surgery / P. Palma, K. Horisberger, A. Joos // *Rev Esp Enferm Dig*. – 2009. - №101. – P.172-178.
161. Parks A.G. The management of villous tumours of the large bowel / A.G. Parks, A.E. Stuart // *Br J Surg*. – 1973. - №9. - P.688-695.
162. Paty P.B. Long-term results of local excision for rectal cancer / P.B. Paty, G.M. Nash, P. Baron // *Ann. Surg*. – 2002.- N.236. – P.522–530.
163. Peeters K.C. 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.
164. Perez R.O. Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer (ypT0-2) following neoadjuvant chemoradiation therapy: another word of caution / R.O. Perez, A. Habr-Gama, P.B. Lynn, G.P. Sao-Julio // *Dis Colon Rectum.* – 2013. - №56. – P.6-13.
165. Pucciarelli S. Local excision after pre-operative chemoradiotherapy for rectal cancer: results of a multicenter phase II clinical trial / S. Pucciarelli, A. De Paoli, M. Guerrieri // *Dis Colon Rectum.* – 2013. –№ 56(12). – P. 1349–56.
166. Qiu H.Z. Posterior transsphincteric approach for the surgery of the rectum / H.Z. Qiu // *ZhonW Ke Za Zhi.* – 1993. – №31. – 124-126.
167. Quirke P. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision / P. Quirke, P. Durdey, M.F. Dixon // *Lancet.* – 1986. – №2. – P. 996-999.
168. Rai V. Transanal Approach to Rectal Polyps and Cancer / V. Rai, N. Mishra // *Clin Colon Rectal Surg.* – 2016. – №29(1). – P. 65-70.
169. Rackley T.P. Transanal Local Excision for Patients With Rectal Cancer: Can Radiation Compensate for What Is Perceived as a Nondefinitive Surgical Approach? / T.P. Rackley, R.M. Ma, C.J Brown // *Dis Colon Rectum.* – 2016. –№ 59(3). – P. 173-178.
170. Ramirez J.M. Transanal full-thickness excision of rectal tumours: should the defect be sutured? A randomized controlled study / J.M. Ramirez, V Aguilera., D. Arribas // *Colorectal Dis.* – 2002. –№4. – P. 51–55.
171. Rectal cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 3. 2017 [электронный ресурс]. Режим доступа http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf,

172. Rickert R.R., Averbach O., Garfinkel L., et al. Adenomatous lesions of the large bowel: an autopsy survey / R.R. Rickert, O. Averbach, L. Garfinkel // *Cancer*. – 1979. – N. 43. – P.1847–1857.
173. Rockwood T.H. Fecal incontinence quality of life scale: quality of life instrument for patients with fecal incontinence / T.H. Rockwood, J.M. Church, J.W. Fleshman // *Dis Colon Rectum*. – 2000. -№ 43. – P. 9-16.
174. Ruiz-Tovar J. Endoscopic resection as unique treatment for early colorectal cancer / J. Ruiz-Tovar, J. Jiménez-Miramón, A. Valle, M. Limones // *Rev Esp Enferm Dig*. – 2010. – N. 7 (102).– P. 435-441.
175. Rullier E. Can mesorectal lymph node excision be avoided in rectal cancer surgery? / E. Rullier, V. Vendrely // *Colorectal Dis*. – 2011. – № 7. – P. 37-42.
176. Saget A.. Peritoneal perforation during transanal endoscopic microsurgery (TEM): what is the best management / A. Saget, L. Maggiori, M. Ferron, Y. Panis // *Colorectal Diseases*. - 2013. - №15 (3). - P. 94-96.
177. Sajid M.S. Systematic review and meta-analysis of published trials comparing the effectiveness of transanal endoscopic microsurgery and radical resection in the management of early rectal cancer / M.S. Sajid, S. Farag, P. Leung, P. Sains, W.F. Miles, M.K. Baig // *Colorectal Dis*. – 2014. – №16(1). – P.2-14.
178. Sakamoto G.D. Transanal excision of large, rectal villous adenomas / G.D. Sakamoto, J.M. MacKeigan, A.J. Senagore // *Dis Colon Rectum*. – 1991. - №34. – P.880-885.
179. Sakata N. Repeated screening with fecal immunochemical tests reduced the incidence of colorectal cancers in Saga, Japan / N. Sakata, Y. Sakata, R. Shimoda // *Hepatogastroenterology*. – 2014. – N. 61(133). – P. 1224-1228.
180. Santos B.F. Development of a feasible transrectal natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES(R)) approach in a cadaveric

- appendectomy model: Anterior is better / B.F. Santos, E.S. Hungness, A.M. Boller // *Surg Endosc.* – 2011. - №25. – P.3773-3783.
181. Saraste D. Predicting lymph node metastases in aerly rectal cancer / D. Saraste, U. Gunnarsson, M. Janson // *Eur J Cancer.* – 2013. – № 49. – P. 1104-08.
182. Seifert B. Results of the Czech National Colorectal Cancer screening programme - faecal occult blood tests / B. Seifert, O. Májek, M. Zavoral // *Klin. Onkol.* – 2014. –N. 27(2). – P. 87-97.
183. Sengupta S. Local excision of rectal cancer: What is the evidence / S. Sengupta, J.J. Tjandra // *Dis. Colon Rectum.* – 2001. - №44. – P.1345-1361.
184. Serra Aracil X. Surgical excision of retrorectal tumour using transanal endoscopic microsurgery / X. Serra Aracil, C. Gomez Diaz, J. Bombardo Junca // *Colorectal disease.* – 2010. - №12. – P.594-595.
185. Serra-Aracil X. Transanal endoscopic surgery in rectal cancer / X. Serra-Aracil, L. Mora-Lopez, M. Alcantara-Moral // *World J of Gastroenterology.* – 2014. - 20(33). - P.11538-11545.
186. Serra-Aracil X. Atypical indications for transanal endoscopic microsurgery to avoid major surgery / X. Serra-Aracil, L. Mora-Lopez, Alcantara-Moral M., C. Corredera-Cantarín // *Tech. Coloproctology.* - 2014. - 18(2). - P.157-164.
187. 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, A. Caro-Tarrago // *Int J Colorectal Dis.* – 2014. – V.29(5). – P.605-610.
188. Shimoda T. Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo / T. Shimoda, M. Ikegami, Fujisaki J. Fujisaki // *Cancer.* – 1989. - N. 64. -. P.1138–1146.
189. Slater A. Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer / A.

- Slater, M. Betts, E.M. Anderson // *Clin Radiol.* – 2016. – № 71(2). – P. 121-129.
190. Smith R.K. Surveillance after neoadjuvant therapy in advanced rectal cancer with complete clinical response can have comparable outcomes to total mesorectal excision / R.K. Smith, R.D. Fry, N.N. Mahmoud, E.C. Paulson // *Int J Colorectal Dis.* – 2015. - № 30(6). – P. 769–774.
191. Song Y. Evaluation of anal function and quality of life after transanal endoscopic microsurgery / Y. Song, G. Yang, J. Qui // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* – 2014. – V. 17(8). – P. 809-812.
192. Stamos M.J. Management of early rectal T1 and T2 cancers / M.J. Stamos, Z. Murrell // *Clin. Cancer Res.* – 2007. - №13. - P.6885-6889.
193. Stipa F. Outcomes for early rectal cancer managed with transanal endoscopic microsurgery: a 5-year follow-up study / F. Stipa, A. Burza, G. Lucandri // *Surg Endosc.* – 2006. – №. 20(4). – P. 541-545.
194. Stipa F. Management and outcome of local recurrence following transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer / F. Stipa, V. Giaccaglia, A. Burza // *Dis colon Rectum.* – 2012. – V. 55. – P. 262-269.
195. Stipa F. Local excision of rectal cancer with transanal endoscopic microsurgery (TEM) / F. Stipa, G. Lucandri, M. Ferri // *Anticancer Res.* – 2004. - №24. – P.1167-1172.
196. Stolte M. Colorectal mini–de novo carcinoma: a reality in Germany too / M. Stolte, B. Beckte // *Endoscopy.* – 1995. – N. 27. – P.286–290.
197. Strum W.B. Colorectal adenomas / W.B. Strum // *N Engl J Med.* – 2016. – № 374. – P. 1065-1075.
198. Sugimoto K. Analysis of predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma / K. Sugimoto, K. Sato, H. Maekawa // *Surgical Science.* – 2014. – N.5. – P.75-83.
199. Sun Myint A. Combined modality treatment of early rectal cancer: the

- UK experience / A. Sun Myint, R.J. Grieve, A.C. McDonald // *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. – 2007. – 19(9). – P. 674-681.
200. Sung H.Y. Risk factors for lymph node metastasis in patients with submucosal invasive colorectal carcinoma / H.Y. Sung, W.K. Kang, S.W. Kim // *J. Korean Surg. Soc.* – 2010. – N.78. – P.207-212.
201. 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. – P.710-717.
202. Tateishi Y. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma / Y. Tateishi, Y. Nakanishi, H. Taniguchi // *Modern Pathology*. – 2010. – N. 23. – P.1068–72.
203. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon: November 30 to December 1, 2002// *Gastrointest Endosc.* – 2003. – N. 58(6). - P. 3-43.
204. Tio T.L. Colorectal carcinoma: preoperative TNM classification with endosonography / T.L. Tio, P.P. Coene, O.M. van Delden // *Radiology*. – 1991. - №179. – P.165-170.
205. Tominaga K. Predictive histopathologic factors for lymph node metastasis in patients with nonpedunculated submucosal invasive colorectal carcinoma / K. Tominaga, Y. Nakanishi, S. Nimura // *Dis Colon Rectum*. - 2005. - N.48. – P. 92–100.
206. Tsai B.M. Transanal endoscopic microsurgery resection of rectal tumors: outcomes and recommendations / B.M. Tsai, C.O. Finne, J.F. Nordenstam // *Dis Colon Rectum*. – 2010. – №53(1). – P.16-23.
207. Tsvetanova Dimova R. Feasibility of immunochemical faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in Bulgaria / R. Tsvetanova Dimova, D. Dimitrova Dimitrova, B. Angelova Levterova // *J BUON*. – 2015. - N. 20(2). – P. 413-420.

208. Turner J. Transanal endoscopic microsurgery / J. Turner, T.J. Saclarides // *Minerva Chir.* – 2008. – № 63(5). - P. 401-412.
209. Tytherleigh M.G. Management of early rectal cancer/ M.G. Tytherleigh, B.F. Warren, N.J. Mortensen // *Br J Surg.* – 2008. –№ 95. – P. 409–23.
210. Ueno H. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma / H. Ueno, H. Mochizuki, Y. Hashiguchi // *Gastroenterology.* – 2004. - N.127. – P. 385–394.
211. Ung L. A systematic review of local excision combined with chemoradiotherapy for early rectal cancer / L. Ung, T.C. Chua, A.F. Engel // *Colorectal Disease.* – 2014. – № 16. – P. 502-15.
212. Van der Pas M.H.G.M. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial / M.H.G.M. Van der Pas, E. Haglind, M.A. Cuesta // *Lancet Oncol.* - 2013. – № 14. – P. 210-218.
213. Varma M.G. Local excision of rectal carcinoma / M.G. Varma, S.J. Rogers, T.R. Schrock // *Arch. Surg.* – 1999. - №134. – P.863-867.
214. Vavra P. Transanal endoscopic microsurgery: a novel technique for the repair of benign rectovaginal fistula / P. Vavra, J. Dostalík, M. Vavrova // *Surgeon.* – 2009. – №7. – P. 126–127.
215. Vendrely V. Local excision versus total mesorectal excision in patients with good response after neoadjuvant radiochemotherapy for T2-T3 low rectal cancer: preliminary results of the GRECCAR 2 randomized phase 3 trial / V. Vendrely, É. Rullier, P. Rouanet // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2014. – № 90. – P. 20-25.
216. Verseveld M. Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTS study) / M. Verseveld, E.J. de Graaf, C. Verhoef // *Br J Surg Jun.* - 2015. – V. 102(7). – P. 853–860.
217. Waage J.E.R. Combined endorectal ultrasonography and strain

- elastography for the staging of early rectal cancer / J.E.R. Waage, S.P. Bach, F. Pfeffer // *Colorectal Dis.* – 2015. – N.17(1). – P. 50-56.
218. Waage J.E.R. Endorectalelastography in the evaluation of rectal tumours / J.E.R. Waage, R.F. Havre, S. Odegaard // *Colorectal Dis.* – 2011. – N.13(10). – P.1130-1137.
219. Waage J.E.R. Strain Elastography Evaluation of Rectal Tumors: Inter- and Intraobserver Reproducibility / J.E.R. Waage, S.R. Rafaelsen, N.R. Borley // *Ultraschall Med.* – 2015. – N 36(6). – P. 611-617.
220. Wang H.S. Curative resection of T1 colorectal carcinoma: risk of lymph node metastasis and long-term prognosis / H.S. Wang, W.Y. Liang, T.C. Lin // *Dis Colon Rectum.* – 2005. – N.48. – P.1182–1192.
221. Willett C.G. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer / C.G. Willett, C.C. Compton, P.C. Shellito // *Cancer.* - 1994. - №73. – P.2716-2720.
222. Williams A.R. Polyps and cancer of the large bowel: a necropsy study in Liverpool / A.R. Williams, B.A. Balasooriya, D.W. Day // *Gut.* – 1982. – N. 23. – P. 835–842.
223. Williamson M.E. Recovery of physiologic and clinical function after low anterior resection of the rectum for carcinoma: myth or reality? / M.E. Williamson, W.G. Lewis, P.J. Finan // *Dis Colon Rectum.* – 1995. – № 38. – P. 411-418.
224. Winde G. Surgical cure for early rectal carcinomas (T1) transanal endoscopic microsurgery vs anterior resection / G. Winde, H. Nottberg, R. Keller // *Dis Colon Rectum.* – 1996. – №39(9). – P. 969-976.
225. Whiteford M.H. Transanal endoscopic microsurgery (TEM) resection of rectal tumors / M.H. Whiteford // *J Gastrointest Surg.* – 2007. – №11 (2). - P. 155-157.
226. Whitehouse P.A. Transanal endoscopic microsurgery: local recurrence rate following resection of rectal cancer / P.A. Whitehouse, J.N. Armitage, H.S. Tilney // *Colorectal disease.* – 2008. - №10. – P.187-

- 193.
227. Whitehouse P.A. Transanal endoscopic microsurgery: risk factors for local recurrence of benign rectal adenomas / P.A. Whitehouse, H.S. Tilney, J.N. Armitage // *Colorectal Dis.* – 2006. – №8. – P. 795-799.
228. Wishner J.D. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve / J.D. Wishner, J.W.Jr. Baker, G.C. Hoffman // *Surg. Endosc.* - 1995. - №9. – P.1179-1183.
229. Woolf S. H. The Best Screening Test for Colorectal Cancer - A Personal Choice / S. H. Woolf // *N Engl J Med.* – 2000. – 3.(22). - P. 1603-1607.
230. Yimei J. A comparison between the reference values of MRI and EUS and their usefulness to surgeons in rectal cancer / J. Yimei, Z. Ren, X. Lu, Z. Huan // *Eur Rev Med Pharma Sci.* – 2012. – 16. – P. 2069-2077.
231. York-Mason A. Trans-sphincteric surgery of the rectum / A. York-Mason // *Prog. Surg.* – 1974. – V.13. – P. 66-97.