

ЧЕРНЫШОВ СТАНИСЛАВ ВИКТОРОВИЧ

**ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ АДЕНОМ И
АДЕНОКАРЦИНОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**

14.01.17. – Хирургия

14.01.12. – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр колопроктологии им А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Шельгин Юрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Вашакмазде Леван Арчилович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения радиохирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Хубезов Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, главный внештатный колопроктолог Министерства здравоохранения Рязанской области, доцент, заведующий кафедрой хирургии, акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Васильев Сергей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, главный колопроктолог Санкт-Петербурга, главный врач СпбГБУЗ «Городская больница № 9», заведующий кафедрой хирургических болезней стоматфакультета с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Ведущая организация: ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России (директор – академик РАН, д.м.н., проф. А.Ш. Ревишвили)

Защита состоится «_____» _____ 2017 года в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.021.01 на базе ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России по адресу: 123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2; и на сайте www.gnck.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2017 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Костарев Иван Васильевич

Общая характеристика работы

Актуальность исследования

За последнее столетие 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. Важно отметить, что выполнение стандартных радикальных трансабдоминальных операций, которые с онкологической точки зрения несомненно оправданны, сопряжено с высокой частотой послеоперационных осложнений, достигающей 38–40%, мочеполовых расстройств, развивающихся у каждого третьего пациента и изменением качества жизни – синдром низкой передней резекции, нарушение функции анального сфинктера с развитием послеоперационной инконтиненции (Emhoff I.A. et al., 2014; Morino M. et al., 2009; Van der Pas M.H.G.M. et al., 2013). В связи с этим перспективным направлением в хирургическом лечении опухолей прямой кишки является органосохраняющий подход с использованием локального удаления новообразований (Васильев С.В. и соавт., 2016; Кит О.И. и соавт., 2015; Allaix M.E. et al., 2009).

Наиболее изученный и распространенный метод локального удаления опухолей прямой кишки – трансанальная эндомикрохирургия (ТЭМ), разработанная в начале 1980-х годов Buess G. (Buess G. et al., 1983).

ТЭМ невозможна без тщательного отбора пациентов. 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. Однако, противоречивость данных о диагностической ценности представленных методов до настоящего времени

является предметом для широкой дискуссии, не оставляя приоритет ни за одним из них. Так, чувствительность ЭРУЗИ в отношении визуализации глубины инвазии опухолью кишечной стенки (uT) колеблется от 84 до 94% (Vipat S. et al., 2004; Peeters K.C. et al., 2007). Тем не менее, качество полученных данных в большей степени зависит от исследователя, расположения датчика. Также, определенные трудности «ультразвукового» диагноза существуют при крупных аденомах, которые могут потенциально содержать фокусы инвазивного рака, частота которых колеблется от 13% до 30% (Serra-Aracil X. et al., 2014). Диагностическая точность МРТ в дооперационном стадировании всех новообразований прямой кишки, также варьирует в широких пределах – от 65% до 100%, вместе с тем, в отличие от ЭРУЗИ, качество выполненного исследования в меньшей степени зависит от исследователя (Beets-Tan R.G. et al., 2004; Vipat S. et al., 2004; Brown G. et al., 2003; Gagliardi G. et al., 2002). Роль МРТ в стадировании ранних форм рака прямой кишки невысока в связи с плохой визуализацией слизистого и подслизистого слоев кишечной стенки (Gagliardi G. et al., 2002). Однако, этот метод эффективен в оценке состояния лимфатических узлов мезоректума и отношении опухоли к собственной фасции прямой кишки (Laghi A. et al., 2002). 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.

Инновационным направлением для диагностики опухолей прямой кишки является компрессионная соноэластография, проведение которой в сочетании с ЭРУЗИ, потенциально может быть эффективным в отношении выявления скрытой малигнизации в крупных аденомах (Waage J.E.R. et al., 2015). Вместе с тем, редкие публикации в мировой литературе и сравнительно небольшой зарубежный и отечественный опыт применения её при опухолях прямой кишки, до настоящего времени не позволяют однозначно высказаться о диагностической информативности этой методики. В равной мере это относится к определению

порогового уровня 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.

По данным литературы частота рецидивов аденом после ТЭМ колеблется в достаточно широких пределах: от 3% до 13% (Васильев С.В. и соавт., 2016; Buess G. et al., 1983; Endreseth В.Н. et al., 2005). 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 (первичная или рецидивная). 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. Органосохраняющий подход в лечении таких опухолей в первую очередь зависит от глубины инвазии опухолью подслизистого слоя стенки кишки (Tytherleigh M.G. et al., 2008; Tsai В.М. et al., 2010; Ruiz-Tovar J. et al., 2010). Так, при поверхностной инвазии T1SM1-SM2 в соответствии с субклассификацией Kikuchi R. и соавт., 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 (Kikuchi R. et al., 1995). При этом данные проведенных патоморфологических исследований 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 (Egashira Y. et al., 2004; Kitajima K. et al., 2004; Mellgren A. et al., 2000; Morino M. et al., 2013; Nastro P. et

al., 2005; Nivatvongs S. et al., 2002; Paty P. et al., 2002; Sung H.Y. et al., 2010; Tateishi Y. et al., 2010). Однако, в большей части работ среднее количество исследованных лимфоузлов не достигает 12 – количества, рекомендуемого AJCC «Anatomic Stages/Prognostic Groups» для установления стадии N (Edge S.B. et al., 2010; Egashira Y. et al., 2004; Kitajima K. et al., 2004; Nascimbeni R. et al., 2004, Okabe S. et al., 2004; Sung H.Y. et al., 2010; Tominaga K. et al., 2005; Wang H. et al., 2005). В этом контексте необходимо дальнейшее исследование лимфогенного метастазирования ранних опухолей прямой кишки, что должно основываться на репрезентативном клиническом материале.

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 параректальных лимфоузлах, 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. Все вышеизложенное позволило нам сформулировать цель и задачи собственного исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных аденомами и ранним раком прямой кишки путем мультидисциплинарного определения факторов адекватности проведенного органосохраняющего лечения.

Задачи исследования:

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 стандартных трансабдоминальных резекций.
3. Изучить непосредственные результаты лечения после 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 лечения 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.

Основные 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 эндомикрoхирургия 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%), $p=0,0001$. 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.

- б. Наличие в опухоли лимфоваскулярной инвазии, слизистой аденокарциномы и/или низкодифференцированной аденокарциномы служит противопоказанием к органосохраняющему лечению.

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. 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 позволяет выделить категорию больных, которым не показано органосохраняющее хирургическое лечение.

На репрезентативном клиническом материале, на основании патоморфологических исследований 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 ложноположительных результатов в сторону завышения стадии опухоли (0,30, 95% CI 0,20-0,37 при ЭРУЗИ и 0,20, 95% CI 0,13-0,30 при МРТ). 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.

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 при органосохраняющем лечении аденом и аденокарцином прямой кишки, которое возможно только у отобранных групп пациентов.

Практическая значимость

Внедрение разработанного дифференцированного подхода в клиническую практику специализированных колопроктологических и онкологических стационаров позволит улучшить результаты хирургического лечения больных ранним раком путем сохранения прямой кишки.

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 pT1 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 результатов в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им А.Н. Рыжих»

Минздрава России, Московского городского центра колопроктологии ГКБ № 24 Департамента Здравоохранения города Москвы.

Апробация результатов исследования

Основные материалы диссертации были представлены и обсуждены 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 конгрессе 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 национальном конгрессе клуба колопроктологов Польши (Сероцк, Польша, 2017);
- X конгрессе европейского общества (EFR) по изучению колоректального рака (Вена, Австрия, 2017).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научной конференции с участием онкологического отдела ободочной кишки и отдела онкопроктологии ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России 27 апреля 2017 года.

Личный вклад автора

При участии и лично автором была проведена подготовка основных публикаций по выполненной работе на тему диссертации, представление презентаций по данному исследованию на 11 отечественных и 10 зарубежных медицинских конференциях. Автором лично проведена работа по сбору и статистическому анализу клинического материала, освоен и внедрен органосохраняющий метод трансанальной эндомикрохирургии в ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, среди них в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ – 13 печатных работ.

Объем и структура работы

Диссертация представлена 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 содержит 41 таблицу и иллюстрирована 99 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ и МЕТОДЫ

Общая характеристика клинических наблюдений

В диссертационную работу включены результаты хирургического лечения и наблюдения 411 больных, у которых по данным гистологического исследования биоптатов и инструментальных методов обследования 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.

В соответствии с разработанным протоколом органосохраняющего лечения у 347/411 (84,4%) больных аденомами и аденокарциномами прямой кишки была выполнена трансанальная эндомикрочirurgия (ТЭМ). Остальным больным 64/411 (15,6%) произведены полостные хирургические вмешательства (Табл. 1) с частичной (РМЕ) или тотальной мезоректумэктомией (ТМЕ). 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).

Таблица 1. Распределение больных с аденомами и ранним раком прямой кишки в зависимости от методов хирургического лечения

Метод хирургического лечения	n=411
Локальное иссечение опухоли Трансанальная эндомиохирургия (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

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.

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.

Опухоли в большинстве случаев находились в среднеампулярном отделе прямой кишки (Табл. 2). 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).

Таблица 2. Характеристика новообразований у больных, перенесших ТЭМ

Характеристика новообразований	ТЭМ n=347
Диаметр опухоли, M±SD (min-max), см	
- Аденомы (n=279)	3,7±1,5 (0,5-10,0)
- Аденокарциномы (n=68)	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)	4,1±2,7 (0-12,0)
- Аденокарциномы (n=68)	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)	6,6±2,6 (2,0-14,0)
- Аденокарциномы (n=68)	7,7±2,5 (3,0-14,0)

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.

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 ранее больные перенесли трансанальное иссечение опухоли (ТАИ,) и у 6/279 (2,2%) пациентов была выполнена трансанальная эндохирургия в безгазовом варианте.

В соответствии с предоперационным патоморфологическим исследованием биопсийного материала 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. 3).

Таблица 3. Характеристика новообразований у больных, перенесших стандартные полостные вмешательства

Характеристика новообразований	Стандартные резекции 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 большинства больных 22/33 (66,6%) новообразования имели строение ворсинчатых аденом, реже встречались тубулярные аденомы – 5/33 (15,15%). В представленной группе больных средний диаметр аденом составил 6,0±1,9 (2,5-10,0) см, средний диаметр аденокарцином был 3,65±1,1 (1,5-6,5) см.

У каждого пятого пациента 13/64 (20,3%) опухоли располагались в нижнеампулярном отделе прямой кишки, что диктовало необходимость выполнения брюшно-анальной резекции прямой кишки. Образования локализовались в верхнеампулярном и среднеампулярном отделе прямой кишки у 26/64 (40,6%) и 25/64 (39,1%) пациентов, соответственно.

Необходимо отметить, что в группу полостных оперативных вмешательств были включены 10/64 (15,6%) больных (пять пациентов с аденокарциномами и 5 пациентов с аденомами) у которых по данным ЭРУЗИ имелись 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.

Результаты исследования

Таким образом, органосохраняющее хирургическое лечение аденом и аденокарцином прямой кишки в объеме трансанальной эндомикрохирургии было выполнено у 347/411 (84,4%) пациентов.

Медиана длительности ТЭМ составила 40 мин (15-220), при этом время, необходимое для выполнения оперативного вмешательства находилось в прямо пропорциональной зависимости от размера новообразования. 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 ≥3,0 см, $p=0,0001$ (Тест Манн-Уитни).

Конверсия в трансабдоминальное вмешательство произошла у 3/347 (0,9%) больных. 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. 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. Во всех случаях сигмостомы были ликвидированы через 5-6 недель, за исключением одной пациентки, у которой по данным патоморфологического исследования операционного препарата выявлена инвазия опухолью стенки кишки pT2, в связи с чем, больной произведена передняя резекция прямой кишки.

После изучения макропрепаратов большая часть ТЭМ – 341/347 (98,3%) признаны R0 операциями с негативными краями резекции (Табл. 4).

Таблица 4. 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.

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.

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивали согласно классификации Clavien-Dindo (Dindo D. 2004).

Интраоперационных осложнений не отмечено ни в одном наблюдении.

Послеоперационные осложнения в сроки до 30 дней возникли у 18/347 (5,2%) пациентов, перенесших ТЭМ. Летальных исходов не было (Табл. 5).

Таблица 5. Характеристика послеоперационных осложнений после ТЭМ

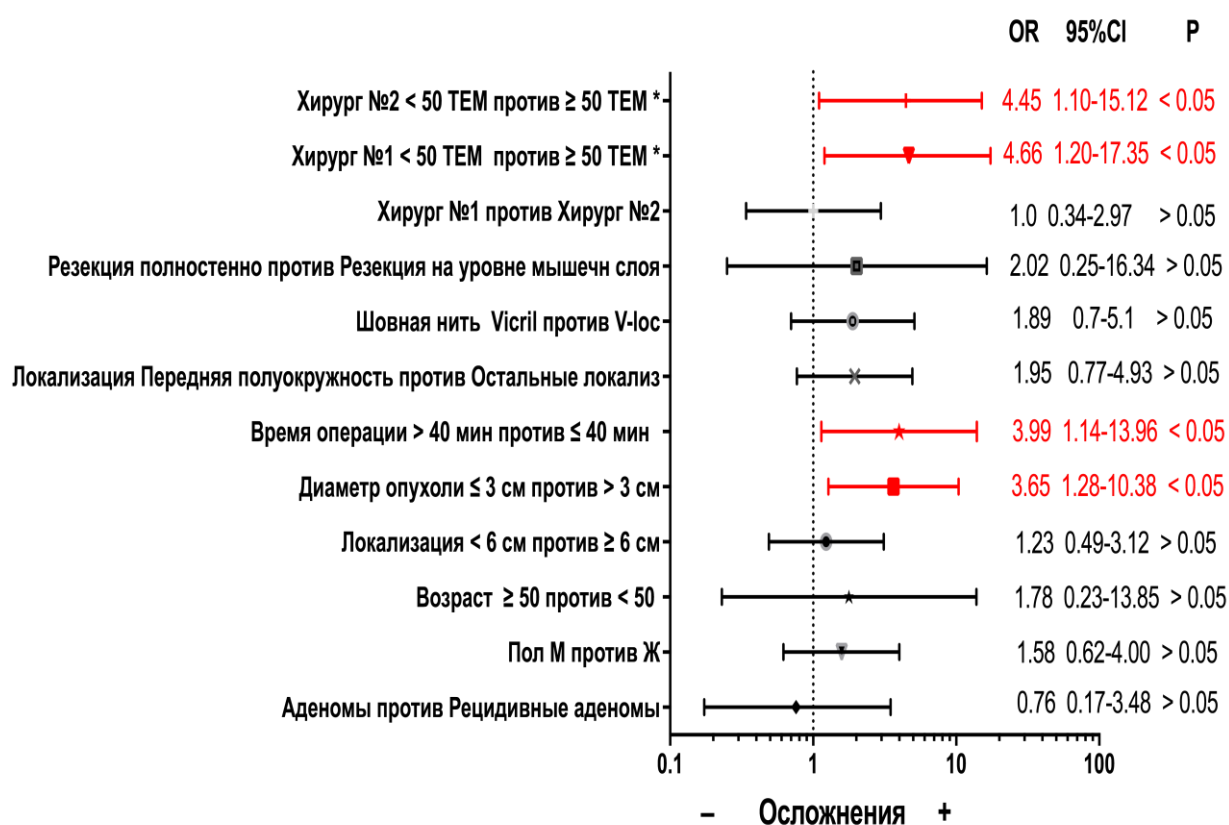
Характер осложнений	Тяжесть осложнений	ТЭМ (n=347)
Несостоятельность швов	I	6/347
Кровотечение	II	1/347
Криптогенный парапроктит	IIIa	1/347
Кровотечение	IIIa/b	5/347
Несостоятельность швов	IIIa/b	2/347
Абсцесс малого таза	IIIa/b	3/347
Ректовагинальный свищ	IIIa	1/347
Всего:		18/347 (5,2%)

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

Для выявления факторов, влияющих на развитие послеоперационных осложнений после ТЭМ проведен унивариантный анализ (Рис. 1). 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, опыт выполнения ТЭМ хирургами и т.д.

Унивариантный анализ выявил, что статистически значимыми факторами риска развития послеоперационных осложнений после ТЭМ являются индивидуальный опыт хирурга №1 менее 50 ТЭМ ($p < 0,05$, OR=4,66, 95%CI 1,20-17,35); индивидуальный 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).



* первые 50 операций, выполненные хирургами

Рисунок 1. Факторы, влияющие на развитие послеоперационных осложнений после ТЭМ (унивариантный анализ).

При сравнении непосредственных результатов ТЭМ и трансабдоминальных резекций (Табл. 6) 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 6. Сравнение непосредственных результатов ТЭМ и трансабдоминальных 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 ($p=0,012$).

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. 7). Таким образом, тотальное патоморфологическое исследование

операционных препаратов позволило выявить скрытую аденокарциному в аденоме в 26,1%.

При патоморфологическом исследовании после ТЭМ 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%).

Таблица 7. Сопоставление результатов патоморфологического исследования предоперационных биоптатов и препаратов после ТЭМ.

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 (Kikuchi R., 1995) у больных с pT1.

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.

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. Остальные 22 пациента с опухолями pT1SM3 категорически отказались от стандартного трансабдоминального вмешательства, и только трое дали согласие на продолжение лечения – проведение химиолучевой терапии по радикальной программе и через 24, 24 и 28 месяцев у них отсутствуют признаки возврата заболевания.

Из 23/141 (16%) больных с инвазией опухоли pT2 в 9/23 наблюдениях выполнены стандартные операции. 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 ХЛТ.

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).

Микроскопическое исследование операционных препаратов позволило установить, что в 93,4% случаев ТЭМ выполнялась с резекцией всех слоев стенки кишки, а в 6,6% наблюдений резекция кишечной стенки произведена с частичным удалением мышечного слоя. Средняя латеральная граница по слизистой оболочке ($M \pm SD$) у больных с аденомами составила $3,5 \pm 2,3$ мм, а у больных с аденокарциномами – $4,1 \pm 2,9$ 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 окончательном патоморфологическом исследовании послеоперационных препаратов наряду с определением строения опухоли

изучались и другие факторы, характеризующие новообразования: инвазия опухолью венных сосудов (venous invasion - VI), периневральный рост опухоли (perinevral invasion – PNI), инвазия опухолью сосудов лимфатической системы (lymphovascular invasion – LVI), (Табл. 8).

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%.

Таблица 8. 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%)

Мы заметили определенные тенденции в частоте выявления различных неблагоприятных факторов в зависимости от глубины инвазии опухолью подслизистого слоя, что может косвенно свидетельствовать о степени её агрессивности (Табл. 9).

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.

Таблица 9. 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%)

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).

По данным макроскопического исследования удаленных препаратов после стандартных резекций, 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. Ни в одном наблюдении, качество мезоректумэктомии, соответствующее Grade I по классификации Quirke P. (Quirke P. 1986), выявлено

не было, у большинства больных 50/64 (79,6%) качество мезоректумэктомии соответствовало Grade III, и у – 14/64 (20,4%) – Grade II.

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 (Табл. 10).

Таблица 10. Патоморфологические особенности аденокарциномы pT1 в зависимости от глубины инвазии подслизистой основы у больных перенесших стандартные резекции

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%)

Важным обстоятельством являлось то, что среднее количество исследованных лимфатических узлов в мезоректальной клетчатке составило $13,2 \pm 7,1$, что соответствовало требованиям AJCC/UICC «Anatomic Stages/Prognostic Groups» (7th edition) для установки стадии N (Edge S.B. et al., 2010).

Исследование лимфатических узлов мезоректальной клетчатки показало, что у 8/37 (21,6%) пациентов с pT1 выявлены метастазы. Наиболее часто метастазы в лимфоузлы 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%).

По данным унивариантного анализа наличие низкодифференцированной аденокарциномы или слизистой аденокарциномы ($p=0,005$, $OR=16,67$, $95\%CI$ 1,56-177,5), а также 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 (Рис. 2).

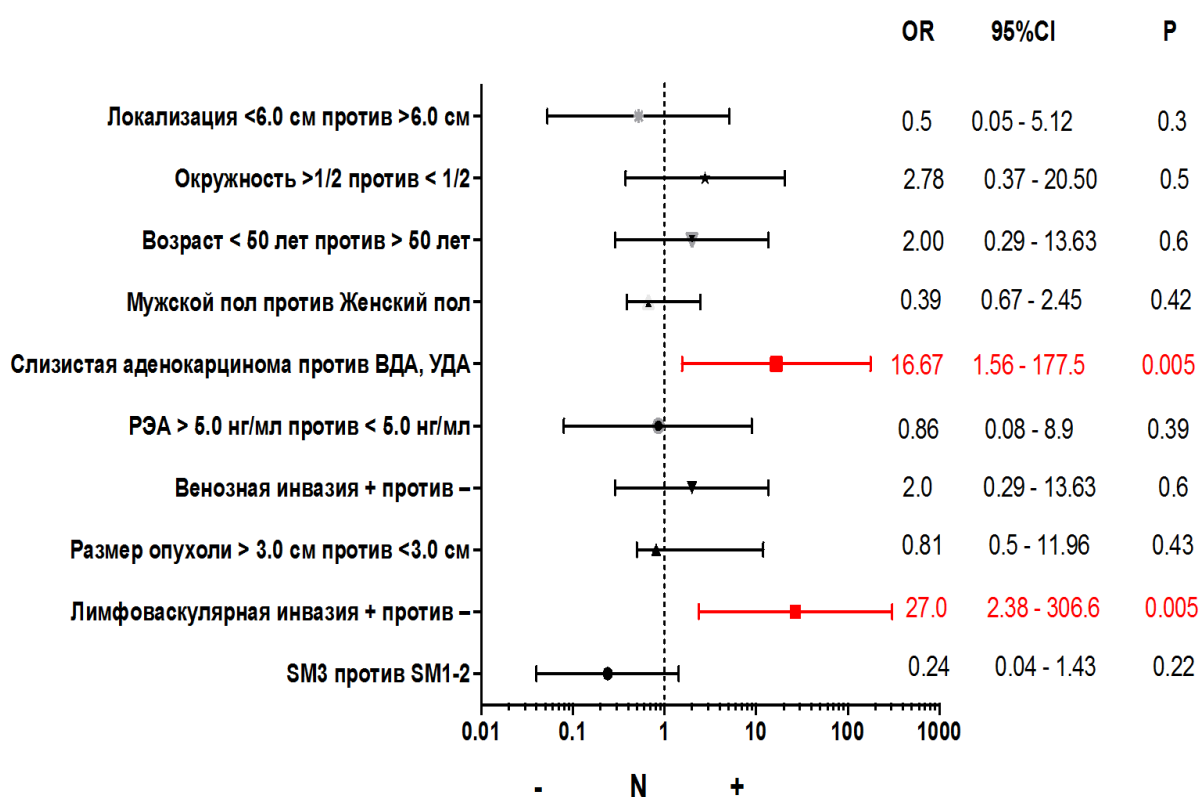


Рисунок 2. Факторы, влияющие на развитие метастазов в параректальные лимфатические узлы при раннем раке прямой кишки pT1 (унивариантный анализ).

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.

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.

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.

В предоперационном периоде, перед трансанальной эндомикрохирургией, ЭРУЗИ было выполнено у 312/347 (89,9%) больных. 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.

Данные ЭРУЗИ об отсутствии инвазии опухоли в стенку кишки (uT0) получены у 200/312 пациентов, при этом истинно положительный (pT0) результат был получен 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. 11).

Таблица 11. 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

При анализе диагностической ценности компрессионной соноэластографии и 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), (Рис. 3).

Компрессионная соноэластография с измерением коэффициента жесткости 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).

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).

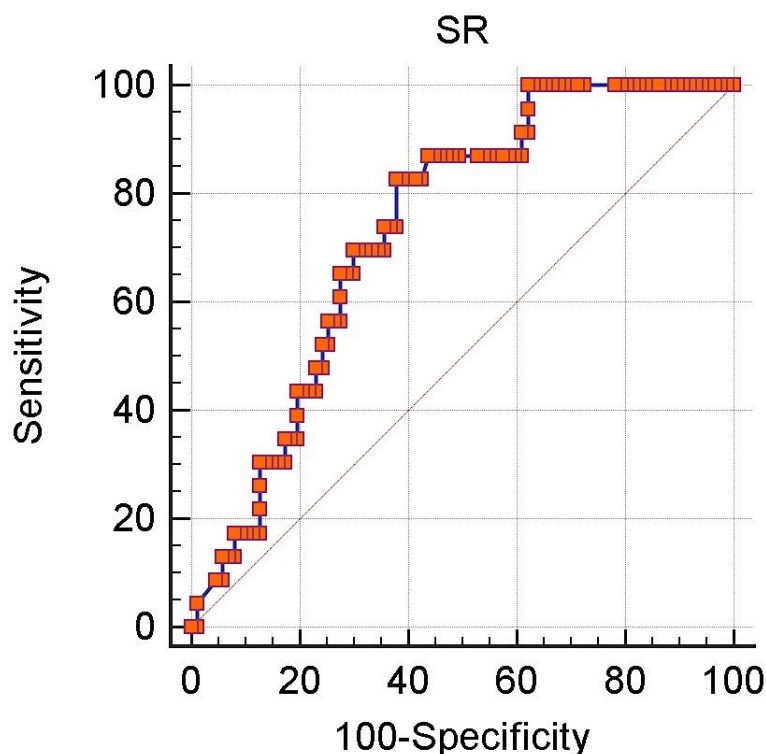


Рисунок 3. Сопоставление значений коэффициента жесткости при компрессионной соноэластографии и результатов патоморфологического исследования операционных препаратов у 152 пациентов (у 116 – pT0, у 36 – pT1-3) путем построения ROC-кривой.

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. 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 – коэффициент жесткости варьировал от 1,4 до 2,8.

МРТ малого таза было выполнено 139 больным, перенесших ТЭМ. Сравнение данных МРТ с результатами патоморфологического исследования

операционных препаратов продемонстрировало высокую чувствительность метода для mrT0, поскольку в 32/36 (89%) наблюдениях получены истинно положительные результаты pT0. 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%).

Чувствительность МРТ в отношении mrT1 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. 12).

Таблица 12. Диагностическая точность МРТ при выявлении инвазии у больных аденомами и аденокарциномами прямой кишки

	mrT0	95%CI	mr T1	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

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.

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.

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. 13).

Таблица 13. 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).

МРТ было выполнено 23 (62%) из 37 больных с инвазивным ранним раком, перенесших стандартные резекции. 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. 14).

Таблица 14. 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 rN+). 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.

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%).

После ТЭМ 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.

Местный рецидив опухоли в области послеоперационного рубца после ТЭМ, у больных аденомами и pTis развился в 6/226 (2,6%) наблюдениях. Рецидивы развились в сроки от 7 до 24 месяцев. Среди этих больных в двух наблюдениях по данным гистологического исследования операционного

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

Поскольку местные рецидивы аденом после ТЭМ 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. 4).

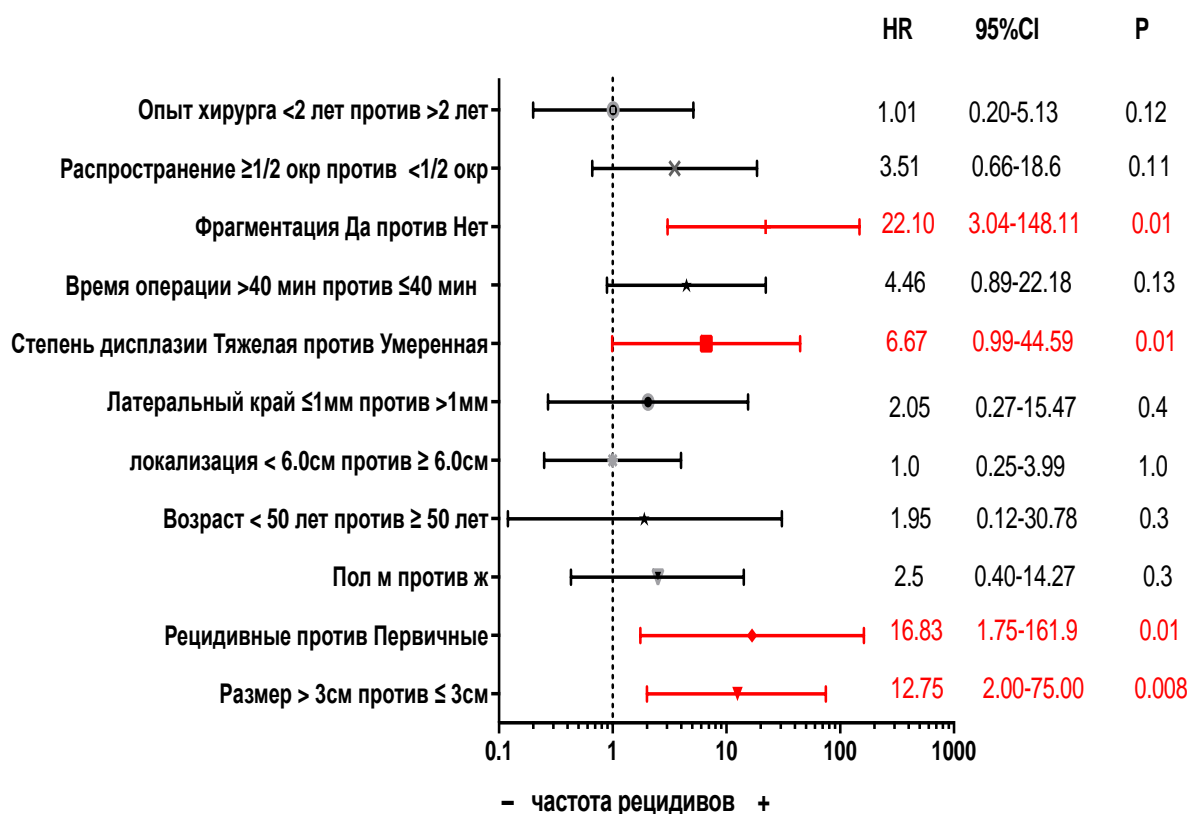


Рисунок 4. Факторы, влияющие на развитие местного рецидива аденомы после ТЭМ (унивариантный анализ).

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.

Мультифакторный анализ, 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 ($p=0,04$).

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.

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, пациенты живы без признаков рецидива опухоли в сроки от 2 до 56 месяцев (медиана 28 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 pT2, которые находились под наблюдением, через 9 и 12 месяцев развились локорегионарные рецидивы. Первый пациент погиб от прогрессирования заболевания (M1Ner) через 20 месяцев, а второй пациентке удалось выполнить полостную операцию в объеме НПР прямой кишки после проведения неоадьювантной пролонгированной ХЛТ СОД 50 Гр. Она прослежена в течение 8 месяцев без признаков повторного возврата заболевания. Таким образом, частота местных рецидивов при pT2 после ТЭМ составила 2/10 - 20%.

Среди 8 больных с pT3 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 pT3N0M0, 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.

Для определения факторов, влияющих на развитие локорегионарного рецидива аденокарцином после ТЭМ проведен унивариантный анализ (Рис. 5).

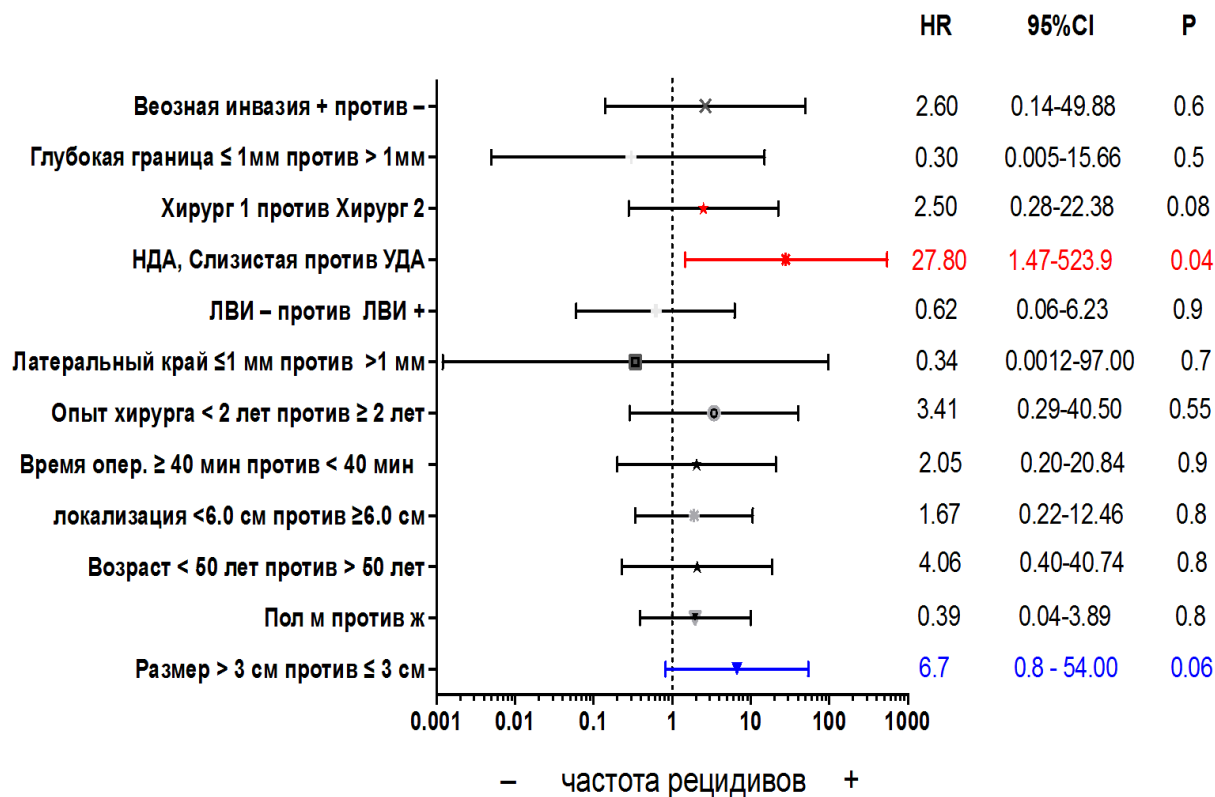


Рисунок 5. Факторы, влияющие на развитие местного рецидива аденокарциномы после ТЭМ (унивариантный анализ).

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).

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).

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.

Среди 19 из 55 прослеженных больных в сроки от 1 до 54 месяцев (медиана 21 месяц) с аденомами и аденокарциномами pTis после трансадоминальных стандартных резекций во всех случаях отмечен локальный контроль заболевания.

Также прослежено 36 из 38 (94%) больных инвазивными аденокарциномами (pT1-pT2) в сроки от 1 до 52 месяцев, медиана наблюдения – 24 мес. У одного из 36 прослеженных больных с инвазивным раком, 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.

Отдаленные метастазы рака прямой кишки в печень возникли у одной пациентки и были диагностированы через 14 месяца после НПР. 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.

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 в 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. 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, в

предоперационном периоде необходимо 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 эндомикрохирургии как по поводу аденом, так и аденокарцином прямой кишки, целесообразно только в условиях специализированного учреждения с высокой концентрацией больных.

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

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

ТЭМ – трансанальная эндомикрохирургия

TAR – 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. «Covidence incidence» - доверительный интервал

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шельгин Ю.А. Первый опыт трансанальных эндоскопических операций / Шельгин Ю.А., **Чернышов С.В.**, Пересада И.В., Жданкина С.В., Рыбаков Е.Г. // **Колопроктология.** – 2012. – № 2(40). – С. 34-40.
2. Шельгин Ю.А. Возможно ли применение трансанальных эндоскопических операций при ранних стадиях рака прямой кишки / Шельгин Ю.А., Рыбаков Е.Г, **Чернышов С.В.**, Пересада И.В. // **Онкологическая Колопроктология.** – 2012. – № 1. – С. 27-28.
3. Шельгин Ю.А. Перспективы трансанальной эндохирургии как органосохраняющего метода при аденомах и ранних стадиях рака прямой кишки / Шельгин Ю.А., Пересада И.В., **Чернышов С.В.**, Рыбаков Е.Г. // Сборник материалов научно-практической конференции. Медицинская реабилитация в колопроктологии. – 2012. – С. 225-228.

4. **Chernyshov S.** First experience of transanal endoscopic operation for rectal neoplasm / Chernyshov S., Peresada I., Rybakov E. // *Colorectal disease.* – 2012. – № 14(2). – P 44.
5. **Чернышов С.В.** Высокая частота скрытой малигнизации ворсинчатых опухолей, как фактор выбора трансанальных эндоскопических операций / Чернышов С.В., Орлова Л.П., Жданкина С.Н., Кузнецов Н.С., Кашников В.Н., Рыбаков Е.Г. // **Колопроктология.** – 2013. – №2(44). – С. 3-8.
6. **Chernyshov S.** Transanal endoscopic operations for rectal adenomas / Chernyshov S., Kuznetsov N., Rybakov E. // *Colorectal Disease.* – 2013. – № 15(3). – P. 73.
7. Кузнецов Н.С. Трансанальные эндомикрохирургические операции как органосохраняющие методы при лечении новообразований прямой кишки / Кузнецов Н.С., **Чернышов С.В.**, Рыбаков Е.Г. // **Вопросы Онкологии.** – 2013. –№3. – Приложение 59. – Том 2. – С. 606-607.
8. Рыбаков Е.Г. Роль карбоксиректум и видеоэндоскопии при трансанальных хирургических вмешательствах по поводу эпителиальных опухолей прямой кишки / Рыбаков Е.Г., **Чернышов С.В.**, Майновская О.А., Кузнецов Н.С., Севостьянов С.И.. // **Колопроктология.** – 2014. – № 2(48). – С. 10-14.
9. Шелыгин Ю.А. Является ли локализация опухоли в интраперитонеальной части прямой кишки противопоказанием к трансанальной эндомикрохирургии? / Шелыгин Ю.А., Рыбаков Е.Г., **Чернышов С.В.**, Кузнецов Н.С. // **Вестник хирургии имени И.И. Грекова.** – 2014. – № 4(173). – С. 43-46.
10. Шелыгин Ю.А. Возможности трансанальной эндоскопической хирургии при раннем раке прямой кишки / Шелыгин Ю.А., **Чернышов С.В.**, Орлова Л.П., Рыбаков Е.Г. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.** – 2014. – № 4. – С. 45-50.
11. Пикунов Д.Ю. Трансанальные операции при раннем раке прямой кишки / Пикунов Д.Ю., Рыбаков Е.Г., **Чернышов С.В.** // **Евразийский Онкологический Журнал.** – 2014. – № 3. – С. 504-505.

12. Rybakov E. High incidence of occult malignancy in rectal adenomas / Rybakov E., **Chernyshov S.**, Orlova L., Markova E., Zdankina S., Shelygin Y. // *Colorectal Disease*. – 2014. – № 16(2). – P. 90.
13. Rybakov E. Transanal endoscopic operations for neoplasms of upper rectum / Rybakov E., **Chernyshov S.**, Shelygin Y. // *Colorectal Disease*. – 2014. – № 16(3). – P. 85.
14. **Чернышов С.В.** Возможности трансанальной микрохирургии при локализации новообразований в верхнеампулярном отделе прямой кишки / Чернышов С.В., Рыбаков Е.Г., Кузнецов Н.С. // **Колопроктология**. – 2014. – №3(49). – С. 84.
15. **Чернышов С.В.** Возможности трансанальной эндомикрохирургии: опыт 202 операций / Чернышов С.В., Шельгин Ю.А., Майновская О.А., Рыбаков Е.Г. // **Вопросы онкологии**. – 2015. – № 6(61). – С. 998-1005.
16. **Чернышов С.В.** Результаты 202 случаев трансанальной эндомикрохирургии специализированного центра / Чернышов С.В., Майновская О.А., Рыбаков Е.Г. // **Колопроктология**. – 2015. – №1(51). – С. 91.
17. Шельгин Ю.А. Может ли трансанальная эндомикрохирургия являться основным методом лечения раннего рака прямой кишки / Шельгин Ю.А., **Чернышов С.В.**, Майновская О.А., Зароднюк И.В., Орлова Л.П., Рыбаков Е.Г. // **Вестник Российской академии медицинских наук**. – 2016. – №71(4). – С. 323-331.
18. **Chernyshov S.** Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer / Chernyshov S., Maynovskaya O., Rybakov E., Shelygin Yu. // *Colorectal Disease*. – 2016. – №18(1). – P. 74.
19. **Чернышов С.В.** Органосохраняющее лечение раннего рака прямой кишки / Чернышов С.В., Майновская О.А., Шельгин Ю.А., Рыбаков Е.Г. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии**. – 2017. – № 2(27). – С. 91-101.