

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КОЛОПРОКТОЛОГИИ ИМЕНИ А.Н. РЫЖИХ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Киргизов Филипп Игоревич

Хирургическое лечение больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый
слой и факторами негативного прогноза

3.1.9. Хирургия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Чернышов Станислав Викторович

доктор медицинских наук

Хомяков Евгений Александрович

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Рак прямой кишки с инвазией в подслизистый слой. Эпидемиология и определение	11
1.2 Рак прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторы негативного прогноза.....	12
1.3 Стадирование рака прямой кишки с инвазией в подслизистый слой.....	15
1.4 Методы хирургического лечения рака прямой кишки с инвазией в подслизистый слой.....	19
1.5 Систематический обзор литературы и метаанализ сравнения методов хирургического лечения больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза	21
1.6 Резюме	29
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ	31
2.1 Дизайн исследования	31
2.2 Характеристика клинических наблюдений	33
2.2.1 Демографическая характеристика пациентов, жалобы, клинические симптомы и сопутствующие заболевания.....	33
2.2.2 Характеристика пациентов, которым выполнено локальное иссечение опухоли в объеме ТЭМ.....	36
2.2.3 Характеристика пациентов, которым выполнена первичная мезоректумэктомия	37
2.3. Методы исследования.....	39
2.4 Техника выполнения трансанального эндомикрохирургического удаления опухоли прямой кишки.....	50
2.5 Техника выполнения трансабдоминальных хирургических вмешательств.....	53
2.6 Оценка непосредственных результатов	55

2.7 Наблюдение пациентов.....	56
2.8 Статистическая обработка данных.....	57
ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ С ИНВАЗИЕЙ В ПОДСЛИЗИСТЫЙ СЛОЙ И ФАКТОРАМИ НЕГАТИВНОГО ПРОГНОЗА	59
3.1 Непосредственные результаты выполнения трансанальной эндомикрохирургии	59
3.2 Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов после ТЭМ.....	60
3.3 Непосредственные результаты выполнения вторичной тотальной мезоректумэктомии.....	62
3.4 Непосредственные результаты выполнения первичной мезоректумэктомии..	68
3.5 Результаты патоморфологического исследования удаленного препарата после пТМЭ	70
ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ С ИНВАЗИЕЙ В ПОДСЛИЗИСТЫЙ СЛОЙ И ФАКТОРАМИ НЕГАТИВНОГО ПРОГНОЗА	74
4.1 Отдаленные результаты лечения пациентов в группах нТЭМ, вТМЭ и пТМЭ	74
4.2 Характеристика рецидивов и тактика лечения пациентов из группы нТЭМ ...	76
4.3 Характеристика рецидивов и тактика лечения пациентов из группы пТМЭ ...	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	82
ВЫВОДЫ	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	92

ВВЕДЕНИЕ

Выполнение тотальной мезоректумэктомии по-прежнему остается золотым стандартом лечения рака прямой кишки. Однако такого рода вмешательства сопряжены с высоким риском послеоперационных осложнений, нарушением мочеполовой функции, синдромом низкой передней резекции и необходимостью рутинного формирования кишечной стомы, которая в 10–15% случаев может стать постоянной [29, 35, 42, 106, 107].

В настоящее время большое внимание уделяется хирургическому лечению раннего рака прямой кишки. Это опухоли с инвазией в подслизистый слой при отсутствии как локорегионарных, так и отдаленных метастазов [51, 87]. Несмотря на достаточно четкое определение, к раннему раку относят весьма гетерогенную группу аденокарцином, которые в зависимости от наличия факторов агрессивности разделяют на опухоли высокого и низкого риска локорегионарного метастазирования. При выявлении у пациента опухоли низкого риска открываются перспективы для выполнения органосохраняющего лечения с благоприятным онкологическим результатом [15, 44, 75, 84, 102, 105].

Вместе с тем местное иссечение рака прямой кишки с инвазией в подслизистый слой может являться только вершиной айсберга, связанного с тем, что зачастую об адекватном выявлении факторов негативного прогноза можно говорить только после тотального патоморфологического исследования удаленного операционного препарата. В этих ситуациях выполнение органосохраняющего лечения в объеме трансанальной эндомикрoхирургии (ТЭМ) как единственного метода хирургического лечения недостаточно, и существует высокий риск недолечить пациента.

В этом контексте возникает необходимость выполнения мезоректумэктомии после ТЭМ как вмешательства спасения – вторичной мезоректумэктомии (вТМЭ), и промедление в таких ситуациях может стать причиной неблагоприятных онкологических результатов лечения такого рода больных.

Проблема выбора объема оперативного лечения больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и его влияние на отдаленные результаты лечения, а также отказ от продолжения этапного хирургического лечения у части пациентов не находит отражения в специализированной литературе. Таким образом, актуальным и своевременным является проведение исследования, направленного на определение тактики лечения достаточно сложной и редкой категории больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза, такими как: глубокая инвазия опухоли в подслизистый слой, низкодифференцированный характер опухоли, наличие лимфоваскулярной инвазии, позитивная (менее 1 мм) граница резекции или фрагментация в ходе локального иссечения.

Объект исследования

Больные раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза.

Цель исследования

Определить целесообразность и безопасность концепции этапного хирургического лечения больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза.

Задачи исследования

1. Изучить частоту выявления факторов негативного прогноза при раке прямой кишки с инвазией в подслизистый слой, выявить частоту выполнения вторичной мезоректумэктомии у этой категории больных.
2. Провести метаанализ исследований, оценивающих эффективность различных объемов хирургического лечения больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза.
3. Оценить непосредственные результаты трансанальной эндомикрхирургии, вторичной мезоректумэктомии и первичной мезоректумэктомии в хирургическом лечении больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза.

4. На основании патоморфологического исследования удаленных препаратов после вТМЭ и пТМЭ изучить частоту локорегионарного метастазирования, частоту наличия остаточной опухоли после локального иссечения, качество операционного препарата.

5. Изучить отдаленные результаты в зависимости от метода лечения больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза.

Научная новизна

Впервые на репрезентативном клиническом материале, включившем в себя сложную и редкую категорию больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза, выполнен анализ результатов использования трех разных подходов к оперативному лечению. Оценены приоритетные хирургические методы лечения, исследованы непосредственные и отдаленные результаты лечения, также в каждом клиническом случае выполнено тотальное патоморфологическое исследование операционного препарата. Изучена частота встречаемости рака прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза, частота выполнения вТМЭ и наличия остаточной опухоли после ТЭМ. Также впервые проведен анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от использованных хирургических подходов: ТЭМ и наблюдение, вТМЭ и пТМЭ.

Практическая значимость работы

Результатами проведенного исследования показано, что локальное хирургическое лечение раннего рака прямой кишки с высоким риском локорегионарного рецидива и метастазирования как единственного и основного метода компрометирует онкологические результаты. Также доказано, что выполнение вторичной мезоректумэктомии после локального иссечения статистически значимо снижает частоту локорегионарного рецидива и является неотъемлемой частью лечения данной категории пациентов, однако выполнение вторичной мезоректумэктомии должно производиться крайне скрупулезно, так как

предшествующая ТЭМ является фактором риска повреждения мезоректальной фасции и плохого качества операционного препарата.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза после трансанального удаления опухоли с последующим отказом от выполнения радикального хирургического вмешательства значительно чаще возникает рецидив заболевания при сравнении с пациентами, которым было выполнено резекционное хирургическое вмешательство, вероятность рецидива возрастает в 4,1 раза (HR (отношение рисков (HR – hazard ratio); 4,1; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,1–15,2; $p=0,03$).
2. Качество операционного препарата после вТМЭ хуже, чем после пТМЭ ($p=0,01$).
3. Метастазы в регионарные лимфоузлы у пациентов с раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза выявляются с частотой 5/22 (22,7%) после вТМЭ и 13/40 (32,5%) после пТМЭ.
4. Остаточная опухоль после ТЭМ у больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза выявляется в 18,2% случаев.

Публикации

Предварительные результаты проведенного исследования и основные положения диссертационной работы доложены на Ученом совете ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, а также на:

- 1) Юбилейном конгрессе Российского общества эндоскопических хирургов «35 лет эндохирургии в России, достижения и перспективы». г. Москва, 07–08.04.2025.
- 2) Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Съезд колопроктологов России». г. Москва, 01–04.10.2025.
- 3) Научно-практической конференции и мастер-классе «Хирургическое и комбинированное лечение колоректального рака – от минимально инвазивного до максимально агрессивного». г. Обнинск, 24.10.2025.

4) XIV Ежегодном российском конгрессе по колоректальному раку. г. Москва, 27–29.11.2025.

По теме диссертации опубликованы 3 печатные работы в периодических изданиях, рекомендуемых ВАК:

1) Чернышов С.В., Шельгин Ю.А., Нагудов М.А., Майновская О.А., Киргизов Ф.И., Чупина П.И., Рыбаков Е.Г. Сравнение трансанальной эндомиохирургии и тотальной мезоректумэктомии в лечении раннего рака прямой кишки (систематический обзор литературы и метаанализ). Колопроктология. 2023; т. 22, № 3, с. 176–183.

2) Киргизов Ф.И., Чернышов С.В., Нагудов М.А., Рыбаков Е.Г. Влияет ли трансанальная эндомиохирургия на результаты «мезоректумэктомии спасения» у больных ранним раком прямой кишки. Систематический обзор литературы и метаанализ. Хирургия и онкология. 2024;14(1):11–20.

3) Киргизов Ф.И., Чернышов С.В., Хомяков Е.А., Майновская О.А., Рыбаков Е.Г. Результаты хирургического лечения больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза. Колопроктология. 2026; т. 25, № 2, с. 59–66.

Личный вклад автора

Диссертантом был разработан дизайн исследования, проведен систематический обзор литературы и метаанализ исследований, посвященных сравнению различных методик хирургического лечения раннего рака прямой кишки. Также самостоятельно проведен анализ результатов лечения больных ранним раком прямой кишки, полностью выполнена статистическая обработка полученных данных.

Апробация работы

Апробация работы состоялась 25.03.2026 на расширенном заседании Ученого совета ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Диссертационное исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом (протокол № 9/23 от 21.09.2023) ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и изложена на 104 страницах текста, набранного на компьютере в редакторе Word MS Office 2021 for Windows шрифтом Times New Roman кеглем № 14. Содержит 26 таблиц, 36 рисунков, указатель литературы содержит ссылки на 108 источников.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Систематический обзор и метаанализ исследований, посвященных сравнению используемых хирургических методов лечения рака прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза, которые включают в себя как методику локального иссечения при помощи технологии трансанальной эндомикрохирургии, так и выполнение оперативного вмешательства открытым и лапароскопическим доступом с тотальной мезоректумэктомией, проведенный в рамках диссертационной работы, соответствует пункту 3 «Обобщение интернационального опыта в отдельных странах, разных хирургических школ и отдельных хирургов», а также пункту 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» Паспорта специальности 3.1.9. Хирургия.

Также в диссертационном исследовании оценивается эффективность методов хирургического лечения пациентов с подтвержденным онкологическим диагнозом, которые включают, с одной стороны, полностенное локальное иссечение опухоли при помощи методики трансанальной эндомикрохирургии, с другой стороны – выполнение тотальной мезоректумэктомии, что соответствует п. 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний» паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Выражаю благодарность директору ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, доктору медицинских наук, профессору, член-корреспонденту РАН, Сергею Ивановичу Ачкасову и научному руководителю ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, доктору медицинских наук, профессору, академику РАН Юрию Анатольевичу Шелыгину за предоставленную возможность выполнить настоящее исследование.

Считаю своим долгом выразить искреннюю благодарность доктору медицинских наук, заведующему отделением малоинвазивной онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России Станиславу Викторовичу Чернышову, доктору медицинских наук, профессору РАН, руководителю отдела онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Рыбакову Евгению Геннадьевичу и кандидату медицинских наук, заведующей отделом патоморфологии и иммуногистохимических исследований ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России Майновской Ольге Александровне за неоценимую помощь в разработке научного исследования и написании данной работы. Хочу выразить огромную признательность всему коллективу отделения малоинвазивной онкопроктологии и отдела онкопроктологии за поддержку и помощь на всех этапах в проведении данного исследования.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Рак прямой кишки с инвазией в подслизистый слой. Эпидемиология и определение

Колоректальный рак является одним из наиболее часто выявляемых видов злокачественных новообразований. Согласно глобальной базе данных онкологических заболеваний (GLOBOCAN), за 2022 год во всем мире было выявлено 1926425 случаев колоректального рака, и на протяжении уже многих лет он занимает 3 место среди общих показателей заболеваемости. Из этих случаев колоректального рака 729833 случаев приходится на рак прямой кишки [28].

В Российской Федерации, согласно статистике за 2023 год, установлено 74888 случаев колоректального рака, что составляет 10,6% среди всех случаев онкологических заболеваний. Среди них выявлено 31322 случая рака прямой кишки, что составило 4,5% среди всех онкологических заболеваний. Распространенность колоректального рака среди населения на момент 2023 года составила 214,8 случая на 100 тыс. населения, рака прямой кишки – 93,4 на 100 тыс. [4].

Из 31322 зарегистрированных в РФ случаев рака прямой кишки, выявленных в 2023 году, на долю I стадии пришлось 17,6%, II стадии – 29,4%, III – 31,2%, IV – 21%. Отмечается ежегодный рост как количества выявляемых пациентов, так и удельный вес этих пациентов. Также стоит отметить увеличение количества пациентов с ранними стадиями рака прямой кишки, что косвенно можно объяснить общим улучшением качества диспансеризации и амбулаторной помощи в РФ. Немалую роль сыграло внедрение разнообразных программ скрининга. Скринингом называют обследование лиц с целью выявления скрытых заболеваний без клинической симптоматики, как правило это заболевания на ранних стадиях [8, 41, 47]. Основными его целями в случае онкологической заболеваемости является выявление новообразований до клинической манифестации заболевания, в том числе до появления первых симптомов. Общая выживаемость больных в большей

степени зависит от стадии опухоли на момент установления диагноза, и при ранних стадиях составляет более 85%, в то время как при III–IV стадиях показатели выживаемости сильно снижаются, и при III стадии составляют не более 60%, а при IV стадии менее 20% [3]. Так, отмечено, что смертность на 1 году с момента установления диагноза составляет 18,2%, общая же летальность составляет 6,7% [4].

Важно подчеркнуть, что I стадию рака прямой кишки составляют пациенты с опухолями, соответствующими T1–T2 согласно классификации TNM [24]. При этом изолированно T1, то есть опухоли с инвазией в подслизистый слой, встречаются гораздо реже и в статистике заболеваемости обычно не фигурируют. Следовательно, такие данные можно встретить только в единичных публикациях, что не может служить отражением общей проблемы локального контроля раннего рака прямой кишки.

Впервые в литературе упоминание термина «ранний рак прямой кишки», рак с инвазией в подслизистый слой, было в 1983 году и установлено Японским обществом по изучению колоректального рака. Так, под ранним раком прямой кишки подразумевают опухоли с инвазией в подслизистый слой стенки прямой кишки при отсутствии как локорегионарных, так и отдаленных метастазов [51, 87].

Также консенсус, основанный на экспертных мнениях Европейской ассоциации эндоскопических хирургов и Европейского общества колопроктологов в 2015 году, определил ранний рак прямой кишки как «рак прямой кишки с хорошими прогностическими характеристиками, который может быть удален с сохранением прямой кишки и который имеет низкий риск рецидивирования после локального иссечения» [69].

1.2 Рак прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторы негативного прогноза

Рак прямой кишки, ограниченный инвазией в подслизистый слой, – это опухоль с достаточно благоприятным прогнозом, при этом местное иссечение

рассматривается как привлекательная альтернатива лечения, показывающая хорошие онкологические результаты. Однако наличие разного рода факторов негативного прогноза может в корне изменить стратегию лечения и исход заболевания в целом.

К факторам риска развития локорегионарного рецидива и метастазирования, согласно данным исследований [5, 70, 74, 78], относят: глубокую инвазию опухоли в подслизистый слой (до уровня sm3), низкодифференцированный характер опухоли (G3), наличие лимфоваскулярной инвазии, наличие опухолевого почкования (tumor budding), выявление позитивной (менее 1 мм) границы резекции или фрагментация операционного препарата в ходе локального иссечения (R1, R2).

В работе Beaton C. и соавт. [17] был выполнен метаанализ 23 исследований, включивших в себя 4510 больных ранним раком прямой кишки. Согласно результатам, было отмечено, что у этой категории пациентов возрастает риск поражения регионарных лимфоузлов при инвазии опухолью всей толщины подслизистого слоя (sm3) в 3,87 раза (отношение шансов (ОШ)=3,87; 95% ДИ: 1,50–10,0; $p=0,005$), при наличии лимфоваскулярной инвазии – в 4,81 раза (ОШ=4,81; 95% ДИ: 3,14–7,37; $p=0,00001$), в случае низкой дифференцировки опухоли (G3) – в 5,6 раза (ОШ=5,6; 95% ДИ: 2,9–10,82; $p=0,00001$), а наличие единичных или изолированных (до 4) кластеров опухолевых клеток опухоли (tumour budding) увеличивает вероятность поражения лимфатических узлов в 7,74 раза (ОШ=7,74; 95% ДИ: 4,47–13,39; $p=0,00001$).

В метаанализе Ichimasu K. и соавт. [49], включившем в себя 24 исследования, который был направлен на изучение влияния факторов негативного прогноза на риск метастазирования в регионарные лимфоузлы, было установлено, что лимфоваскулярная инвазия (ОШ ранжируется от 2,19 до 268,71), низкая дифференцировка опухоли (ОШ ранжируется от 2,47 до 90,92) и tumour budding (ОШ ранжируется от 1,65 до 194,33) статистически значимо повышают вероятность метастазирования, тем не менее глубина инвазии (sm3) отмечена как фактор с наименьшим прогностическим значением (ОШ ранжируется от 0,37 до 136,69).

Майновская О.А. и соавт. [5], изучив 66 операционных препаратов после резекций прямой кишки, отметили, что глубокая инвазия как фактор негативного прогноза не достигла статистической значимости ($p=1,0$) наряду с низкодифференцированным характером опухоли ($p=0,73$). Только лимфоваскулярная инвазия (ОШ=38,0; 95% ДИ: 2,1–670; $p<0,0001$) и tumour budding (ОШ=6,2; 95% ДИ: 1,2–31; $p<0,0001$) показали свою высокую значимость в увеличении риска поражения регионарных лимфоузлов.

В других исследованиях также указываются противоречивые данные о значимости представленных факторов негативного прогноза, и лимфоваскулярная инвазия в большей степени влияет на риск локорегионарного метастазирования [70, 74], увеличивая его, согласно исследованию Okabe [78], в 4,4 раза (ОШ=4,4; 95% ДИ: 1,7–11; $p<0,003$), а также, согласно исследованию Nascimbeni [76], в 3,5 раза (ОШ=3,5; 95% ДИ: 1,4–8,9; $p<0,009$).

Учитывая, что о факторах негативного прогноза мы узнаем только по результатам патоморфологического исследования, такие пациенты сталкиваются с дилеммой выбора лечебной тактики. Основные клинические сценарии включают: выполнение локального иссечения с последующей вторичной мезоректумэктомией, что потенциально может приводить к осложненному послеоперационному периоду и потенциальному ухудшению онкологических результатов вследствие повреждения операционного препарата; отказ части пациентов от трансабдоминального вмешательства после локального иссечения с переходом на динамическое наблюдение; выполнение первичной мезоректумэктомии у пациентов в результате гипердиагностики, преимущественно связанной с ошибочной оценкой глубины инвазии с поражением мышечного слоя (T2).

Отдаленные результаты лечения во всех указанных группах остаются недостаточно изученными в связи с ограниченным количеством наблюдений. Это создает существенные сложности в определении оптимальной хирургической стратегии для данной категории пациентов. Отсутствие четкой доказательной базы

делает выбор лечебной тактики предметом дискуссии и требует проведения дальнейших исследований.

Несмотря на противоречивые данные по риску поражения регионарных лимфатических узлов в зависимости от глубины инвазии, предоперационная диагностика имеет ключевое значение, и в этом контексте небезынтересно использование методов уточняющей диагностики и стадирования, таких как: колоноскопия, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза.

1.3 Стадирование рака прямой кишки с инвазией в подслизистый слой

Предоперационное стадирование является основополагающим при выборе метода оперативного лечения у пациентов с ранним раком прямой кишки [27, 86]. Подтверждение поражения локорегионарных лимфоузлов в мезоректальной клетчатке является неоспоримым аргументом в пользу выбора резекционного метода лечения – мезоректумэктомии.

Для предоперационной диагностики и стадирования раннего рака прямой кишки используются: колоноскопия, ТРУЗИ и МРТ.

Колоноскопия является стандартом диагностики и скрининга раннего рака прямой кишки, она позволяет определить наличие и локализацию опухоли, при этом возможен забор материала для биопсии с целью морфологической верификации. Для оценки новообразований и идентификации возможной инвазии применяются различные классификации, основанные на характеристиках сосудистого рисунка и структуры поверхности (классификация JNET) с использованием узкоспектральной визуализации, а также на изменениях крипт слизистой оболочки (KUDO).

Согласно классификации JNET различают типы: 1, 2A, 2B, 3 [56, 57]. При этом 3 тип характеризуется выраженным, нерегулярным сосудистым рисунком и значительным нарушением структуры поверхности образования, что говорит о вероятном инвазивном росте. В исследовании Ikematsu H. и соавт. [50] указывается

высокая роль хромоэндоскопии, так, в случае выявления сосудистого рисунка 2В по классификации JNET, обязательно проводится исследование ямочного рисунка и оценка его согласно классификации Kudo.

Согласно классификации Kudo различают следующие типы [58]: I, II, IIIS/L, IV, Vi/n. При этом V тип характеризуется полным отсутствием крипт и их хаотичной формой, этот тип ассоциирован со злокачественными опухолями. Согласно одному из исследований [50], в 76% случаев у пациентов с установленным Vn типом опухоль имеет глубокую инвазию, T1sm3 и более.

Новообразование, классифицированное как JNET 3 и Kudo тип V, с высокой вероятностью указывает на наличие инвазивного рака, что является основополагающим критерием для выбора тактики лечения. В целом эндоскопическое исследование и использование классификаций (JNET, KUDO) является серьезным инструментом для прогнозирования глубины инвазии опухоли и выбора метода лечения.

Основным методом стадирования опухолей прямой кишки является МРТ органов малого таза [21, 26]. Точность данного метода в отношении инвазии в подслизистую основу по результатам исследований составляет от 71% до 91% [18] и от 67% до 83% [20]. МРТ – приоритетный метод для оценки: глубины инвазии опухоли, состояния регионарных лимфатических узлов, а также вовлеченности циркулярной границы резекции [61]. Так, согласно литературным данным, лимфатические узлы считаются пораженными, если они имеют следующие характеристики: нечеткие границы, неровные контуры, гетерогенный сигнал [19, 85]. Пациенты с такими признаками и изменениями лимфоузлов в большей степени являются кандидатами на выполнение мезоректумэктомии. Особое внимание уделяется также оценке глубины инвазии опухоли, МРТ с высокой точностью показывает вовлечение мышечного слоя стенки прямой кишки и мезоректума, однако точное определение глубины инвазии в подслизистую основу при данном методе исследования затруднительно.

При ТРУЗИ возможность точной полнослойной визуализации стенки прямой кишки позволяет оценить глубину инвазии опухоли всей толщины стенки прямой

кишки с точностью до 94% [22], а также определить глубину инвазии опухоли именно в подслизистый слой. Однако ТРУЗИ обладает малой специфичностью в отношении поражения регионарных лимфоузлов по сравнению с МРТ органов малого таза [48, 60, 96]. Также при ТРУЗИ можно более четко оценить структуру лимфоузлов, при этом, сопоставив с данными МРТ, с точностью до 80% [60] спрогнозировать их метастатическое поражение.

С целью повышения информативности и получения более точной картины ТРУЗИ возможно совмещать с компрессионной эластографией [103, 104]. В основе этого метода лежит принцип определения жесткости тканей в ответ на прилагаемое давление. Согласно данному методу, злокачественные опухоли имеют более жесткую структуру, при этом мягкие ткани деформируются в большей степени. Показатели при данном исследовании отражаются в виде цветовой шкалы и подсчитываются количественно. Цифровые показатели для жесткости тканей стенки прямой кишки варьируются от 25 до 238 кПа (килопаскаль), и выявление показателя более 50 можно расценивать как подозрение на злокачественную инвазию [7].

Использование колоноскопии, МРТ и ТРУЗИ, интерпретация обобщенных данных о состоянии кишечной стенки и регионарных лимфоузлов позволяет избрать наиболее правильную стратегию лечения больных ранним раком прямой кишки [43, 54, 99].

Экстраполируя полученную информацию на субклассификации, которые разработаны для идентификации взаимосвязи инвазии с поражением регионарных лимфоузлов, такие как: Haggitt, Kikuchi, Ueno, можно планировать адекватное лечение раннего рака прямой кишки.

Так, в 1985 г. Haggitt R.C. и соавт. [43] была представлена субклассификация опухолей на ножке с инвазивным характером роста, в которой было выделено 4 уровня инвазии. Согласно Haggitt 4, опухоль прорастает в ножку и затрагивает подслизистый слой практически на всю глубину, при этом повышается риск поражения регионарных лимфоузлов до 30%.

Для плоских новообразований была разработана субклассификация Kikuchi R. [54]. Выделяют следующие уровни: sm1 – поверхностная инвазия, опухоль прорастает 1/3 подслизистого слоя; sm2 – промежуточная инвазия, опухоль прорастает до половины либо 2/3 подслизистого слоя; sm3 – глубокая инвазия, опухоль прорастает всю толщу подслизистого слоя, не затрагивая мышечный слой. Учитывая результаты патоморфологического исследования согласно данной классификации, установлена связь между глубиной инвазии подслизистого слоя и частотой поражения лимфатических узлов: чем глубже инвазия, тем больше риск метастатического поражения [55, 65, 66, 68, 77, 79, 95, 97]. Так, выявлено, что при уровне прорастания опухоли sm3 вероятность поражения лимфатических узлов составляет 25% [54].

При сопоставлении 2 вышеуказанных субклассификаций можно соотнести 1 уровень по Haggitt с sm1 по Kikuchi, уровень 2–3 с sm2, а уровень 4 с sm3 [43], соответственно, глубине инвазии сопоставимы и риски метастазирования в региональные лимфатические узлы.

Необходимо отметить и субклассификацию Ueno H. [99], в которой оценивается как глубина, так и ширина инвазии опухолью подслизистой основы, определяемая в микрометрах, и, в отличие от классификации Kikuchi R., граница определения глубины инвазии составляет 2000µm, а ширина инвазии 4000µm. Показано, что при глубине инвазии более 2000 вероятность поражения лимфатических узлов составила 17,1%, а при ширине инвазии более 4000 – 18,2%.

Таким образом, при использовании методов предоперационной диагностики и стадирования и сопоставления данных с субклассификациями раннего рака прямой кишки можно получить наиболее точную картину, идентифицировать инвазию опухоли и риск поражения регионарных лимфоузлов, чтобы планировать стратегию хирургического лечения.

1.4 Методы хирургического лечения рака прямой кишки с инвазией в подслизистый слой

В отношении выбора тактики хирургического лечения раннего рака прямой кишки существует дискуссия. С одной стороны, основным методом лечения является выполнение мезоректумэктомии, однако данное вмешательство сопряжено с высоким риском послеоперационных осложнений (до 30%), летальностью до 1–2%, нарушением мочеполовой функции (до 30%), синдромом низкой передней резекции (частота развития до 70–80%) и необходимостью рутинного формирования отключающей кишечной стомы, которая в 10–15% случаев становится постоянной [18, 35, 42, 72, 101, 106, 107].

С другой стороны, у отобранной категории больных ранним раком прямой кишки радикальным вмешательством можно считать и местное иссечение опухоли [25, 52, 53]. При этом онкологически оправданным является полностенное иссечение [15, 44, 75, 84, 102, 105], когда в последующем при тотальном патоморфологическом исследовании можно определить факторы негативного прогноза опухоли и расширить показания для хирургического лечения, если это будет необходимо. Так, приоритетом в локальном удалении таких опухолей с инвазией в подслизистый слой является технология трансанальной эндомикрхирургии (ТЭМ) [2, 23, 31, 34, 67, 83, 90, 94, 98].

Основными достоинствами ТЭМ являются низкая частота послеоперационных осложнений, минимальная длительность госпитализации в сравнении с трансабдоминальными вмешательствами, возможность избежать формирования кишечной стомы, быстрая реабилитация и отсутствие нарушения качества жизни [14, 39, 59, 88, 91].

Так, в одной из немногих работ [59], посвященных результатам лечения больных ранним раком прямой кишки, в которой проводилось сравнение частоты местных рецидивов и частоты отдаленного метастазирования после локального иссечения и тотальной мезоректумэктомии, указывается высокий риск возникновения локорегионарного рецидива у пациентов после ТЭМ с факторами

негативного прогноза, что указывает на отсутствие четких показаний к резекционным методам лечения, когда это крайне необходимо.

Исследование Garret M. и соавт. [74], проведенное в 2009 году, было ретроспективным, и включались пациенты за период 1995–2004 гг., кроме того, сравнивались результаты не ТЭМ, а трансанального иссечения (ТАИ) и мезоректумэктомии. Так, частота местного рецидива после ТАИ составила 13,2%, в то время как у пациентов после мезоректумэктомии – 2,7%, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 87% в группе локального иссечения и 96% после мезоректумэктомии. Результаты представленного исследования показывают, что лечение больных ранним раком прямой кишки – крайне сложная задача и в большой степени зависит не от хирургической техники, а от метастатического потенциала и инвазивности новообразования.

Следует отметить, что таких работ в международной, а тем более и отечественной литературе крайне мало, и результаты крайне скудны и неоднозначны [33, 36, 62, 63, 64, 71, 100].

Все исследования, направленные на изучение результатов лечения больных раком прямой кишки, ограниченным подслизистым слоем, отражают только непосредственные результаты оперативных вмешательств (ТЭМ и ТМЭ). Вне поля зрения исследователей зачастую остаются отдаленные результаты лечения, а тем более у пациентов с выявленными факторами негативного прогноза.

Существует лишь несколько ретроспективных работ, которые посвящены сравнению первичной и вторичной ТМЭ, которая выполнялась после локального иссечения опухоли при наличии и идентификации факторов негативного прогноза [33, 36, 62, 63, 64, 71, 100]. При этом отсутствуют публикации результатов лечения больных, которым не удалось выполнить операцию спасения при раннем раке прямой кишки с факторами негативного прогноза. В связи с этим мы выполнили метаанализ и систематический обзор литературы, посвященный сравнению первичной мезоректумэктомии и мезоректумэктомии спасения после ТЭМ у этой сложной категории больных ранним раком прямой кишки с факторами негативного прогноза.

1.5 Систематический обзор литературы и метаанализ сравнения методов хирургического лечения больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза

Данные проблемы недостаточно освещены в специализированной литературе. Имеются отдельные работы, которые показали, что при сравнении непосредственных результатов лечения больных ранним раком прямой кишки после выполнения первичной тотальной мезоректумэктомии (пТМЭ) без предшествующей трансанальной эндомикрохирургии отмечаются различия в частоте послеоперационных осложнений, качестве операционного препарата, а при низкорасположенных опухолях возможность выполнения сфинктеросохраняющей операции вызывает сомнение.

Цель данного систематического обзора литературы и метаанализа — определить, насколько предшествующая ТЭМ влияет на результаты выполнения вТМЭ у больных ранним раком прямой кишки. Поиск источников производился в электронных базах литературы MEDLINE, COCHRANELIBRARY, SCOPUS, GOOGLE SCHOLAR соответственно критериям PRISMA, охватывал период публикаций с 1 января 1999 по 1 апреля 2023 и проводился по запросу, содержащему ключевые слова: total mesorectal excision, TME, transanal endoscopic microsurgery, TEM, TAMIS, rectal cancer и colorectal cancer.

Статистическую обработку данных проводили в программе ReviewManager 5.3 (Cochrane collaboration software). Суммарное значение дихотомических данных описывали в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). ОШ рассчитывали по методу Peto, если одно из значений четырехпольной таблицы равнялось 0. Непрерывные данные описывали нестандартизированным взвешенным средним с ДИ 95%. Степень гетерогенности исследований оценивали с помощью I^2 (при значениях $\geq 50\%$ она считалась высокой), а ее значимость оценивали с помощью χ^2 теста (при $p < 0,05$ она считалась значимой). Вне зависимости от степени гетерогенности строились модели со случайным эффектом. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Были включены клинические исследования, в которых проводилось сравнение вТМЭ и пТМЭ. Исследования, в которых проводилось сравнение вТМЭ с пТМЭ по поводу рецидива рака прямой кишки, были исключены. Также были исключены исследования, обзоры статей, тезисы, комментарии к статьям. В равной мере не включались работы, в которых отсутствовали: отдаленные и ранние результаты лечения и оценка качества операционного препарата.

Подвергались анализу следующие показатели: качество операционного препарата, частота выполнения брюшно-промежностной экстирпации, частота локальных рецидивов и отдаленных метастазов, летальность, частота послеоперационных осложнений, продолжительность оперативного вмешательства, частота несостоятельности анастомоза, продолжительность послеоперационного койко-дня, частота позитивного циркулярного края резекции.

Отобрано 636 публикаций. После скрининга были исключены 512 работ, из них 340 несравнительные исследования и 172 обзора литературы. При дальнейшем рассмотрении были исключены публикации, в которых отсутствовали: группы, соответствующие цели исследования, отдаленные или ранние результаты лечения, оценка качества операционного препарата. По итогам отбора в систематический обзор и метаанализ были включены 7 исследований (рисунок 1). Характеристика исследований представлена в таблицах 2–5.

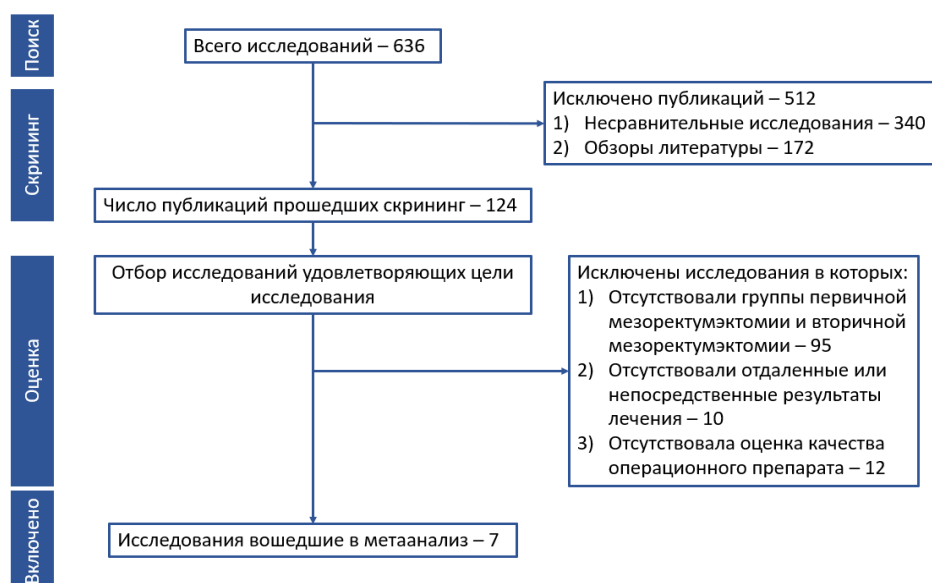


Рисунок 1. Диаграмма поиска литературы по PRISMA

Исследование	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Общее
Dulskas [36]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9
Letarte [62]	+	+	+	-	+	-	+	+	+	7
Levic [63]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9
Morino [71]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9
Van Gijn W. [100]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9
Clermonts [33]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9
Levic [64]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9
Репрезентативность экспонированной когорты										
Формирование неэкспонированной когорты										
Воздействие фактора										
Отсутствие исхода										
Сопоставимость по важному критерию										
Сопоставимость по дополнительному критерию										
Источник информации об исходах										
Продолжительность наблюдения										
Выбывание пациентов										

Таблица 2. Характеристика включенных исследований по их типу и дате публикации, количеству пациентов и их возрасту

Автор	Тип исследования	Страна	Год	Число пациентов (n)		Время между ТЭМ и ТМЭ (нед) (Me)	Возраст	
				пТМЭ	вТМЭ		пТМЭ	вТМЭ
Dulskas A. [36]	Ретроспек	Литва	2018	18	9	н/д	62,78 ± 6,82	62,56 ± 7,98
Letarte F. [62]	Ретроспек	Канада	2018	11	30	13,0	63,9	66,6
Levic Souzani K. [63]	Ретроспек	Дания	2012	25	25	5,2	71,0	73,0
Morino M. [71]	Ретроспек	Италия	2013	34	17	5,2	62,6 ± 11,6	61,1 ± 11,1
Van Gijn W. [100]	Ретроспек	Нидерланды	2013	881	59	10,1	65,4	64,7
Clermonts S.H.E.M. [33]	Ретроспек	Нидерланды	2020	40	20	8,0	73,0 ± 8,3	70 ± 9,9
Levic Souzani K. [64]	Ретроспек	Дания	2020	120	60	12,0	н/д	н/д

Таблица 3. Характеристика включенных исследований по виду предоперационного лечения и осложнениям

Автор	Неоадьювантная терапия (%)		Период наблюдения (мес.)		Осложнения		Летальный исход		Вовлечение CRM	
	пТМЭ	вТМЭ	пТМЭ	вТМЭ	пТМЭ	вТМЭ	пТМЭ	вТМЭ	пТМЭ	вТМЭ
Dulskas A. [36]	н/д	н/д	19,33	22,8	3	2	0	0	0	2
Letarte F. [62]	Исключены	Исключены	н/д	н/д	4	11	н/д	н/д	0	3
Levic Souzani K. [63]	Исключены	Исключены	19	25	3	3	0	2	1	1
Morino M. [71]	ХЛТ 11,8%	0	н/д	н/д	8	2	0	0	н/д	н/д
Van Gijn W. [100]	ЛТ 96,4%	ЛТ 69,5%	136,8	30	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Clermonts S.H.E.M. [33]	ЛТ 37,5%	ЛТ 20%	38,4	30	28	13	1	0	н/д	н/д
Levic Souzani K. [64]	н/д	н/д	68,4	78	31	19	3	1	н/д	н/д

Таблица 4. Характеристика включенных исследований по непосредственным результатам, несостоятельности анастомоза и частоте сфинктеросохраняющих операций

Автор	Продолжительность оперативного вмешательства		Несостоятельность анастомоза (n)		Койко-дней		Экстирпации	
	пТМЭ	вТМЭ	пТМЭ	вТМЭ	пТМЭ	вТМЭ	пТМЭ	вТМЭ
Dulskas A. [36]	122 ± 46,9	165 ± 39,92	0	0	9,11 ± 2,44	13,2 ± 9,68	н/д	н/д
Letarte F. [62]	245 ± 48,3	178 ± 47,4	1	1	6	7	0	15
Levic Souzani K. [63]	193	165	1	1	10	10	11	11
Morino M. [71]	188,1 ± 12,6	206 ± 42,0	1	0	11,1 ± 4,6	10,9 ± 4,9	4	7
Van Gijn W. [100]	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	251	19
Clermonts S.H.E.M. [33]	226 ± 67	238 ± 69	4	3	6	5	20	9
Levic Souzani K. [64]	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	21	17

Таблица 5. Характеристика включенных исследований по результатам патоморфологического исследования и отдаленным результатам

Автор	Качество операционного препарата		Местный рецидив (n)		Отдаленные метастазы (n)	
	пТМЭ	вТМЭ	пТМЭ	вТМЭ	пТМЭ	вТМЭ
Dulskas A. [36]	18	7	0	0	0	0
Letarte F. [62]	11	26	1	4	0	0
Levic Souzani K. [63]	15	9	2	0	3	1
Morino M. [71]	34	17	н/д	н/д	0	0
Van Gijn W. [100]	н/д	н/д	46	6	133	7
Clermonts S.H.E.M. [33]	40	17	0	0	1	3
Levic Souzani K. [64]	92	38	5	3	8	4

При анализе результатов не было выявлено статистически значимых различий между группой вТМЭ и группой пТМЭ в продолжительности оперативного вмешательства (РС 1,73; 95% ДИ: -41,5–45; $p=0,94$) (рисунок 2).

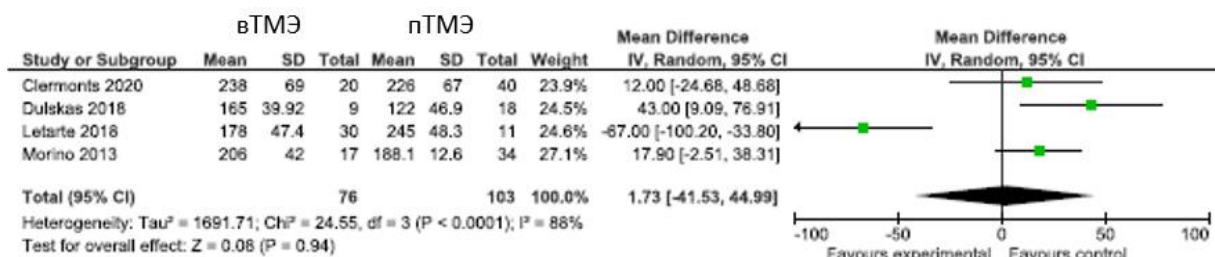


Рисунок 2. Продолжительность оперативного вмешательства в группах вТМЭ и пТМЭ

Вероятность развития послеоперационных осложнений (ОШ 1,06; 95% ДИ: 0,65–1,70; $p=0,82$) (рисунок 3), в том числе несостоятельности анастомоза (ОШ 1,14; 95% ДИ: 0,34–3,88; $p=0,83$) (рисунок 4) и летальность (ОШ 1,15; 95% ДИ: 0,23–5,71; $p=0,86$) (рисунок 5) в группах статистически значимо не отличалась.

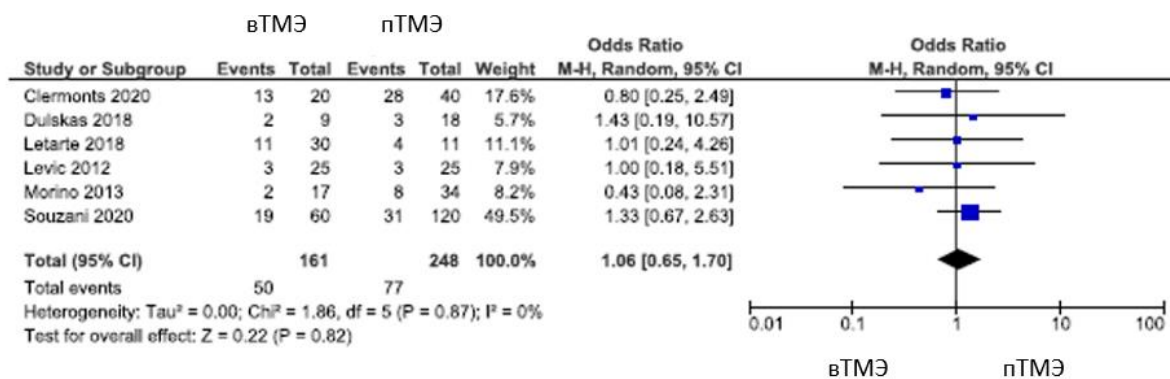


Рисунок 3. Частота послеоперационных осложнений в группах вТМЭ и пТМЭ

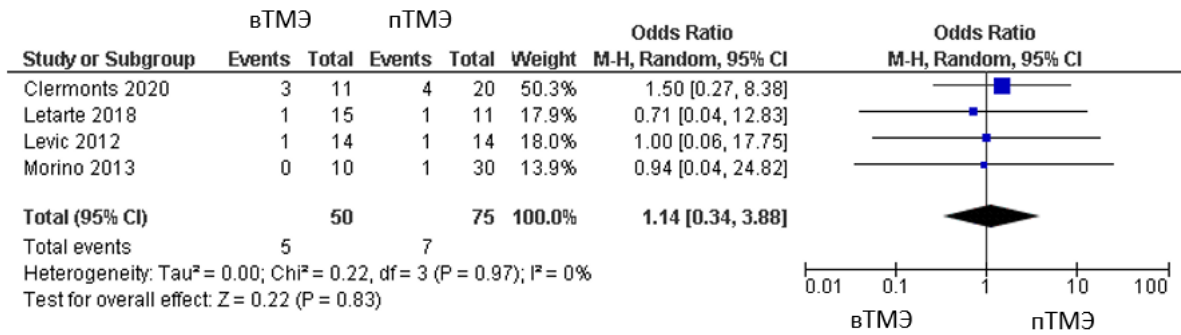


Рисунок 4. Частота несостоятельности анастомоза в группах вТМЭ и пТМЭ

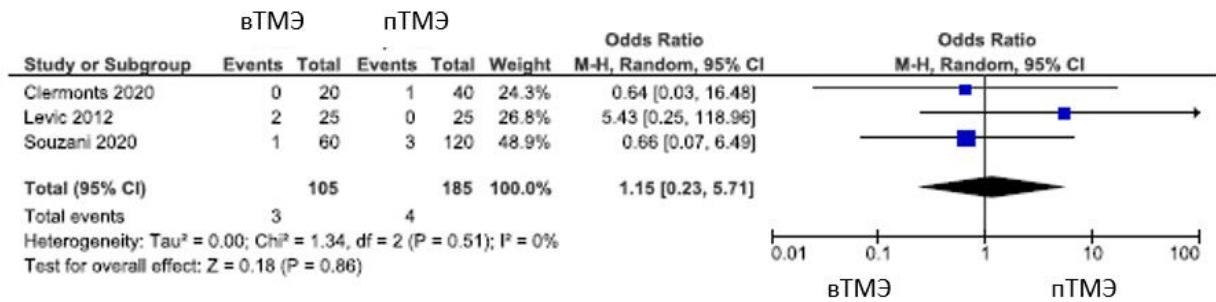


Рисунок 5. Частота летальных исходов в группах вТМЭ и пТМЭ

Важно подчеркнуть, что при выполнении пТМЭ вероятность получения операционного препарата хорошего качества (Grade 3 по Quirke) была в 2 раза выше, чем при выполнении вТМЭ (ОШ 0,42; 95% ДИ: 0,24–0,72; $p=0,002$) (рисунок 6). В большинстве исследований авторы указывали, что основной причиной этого было развитие воспалительных изменений и фиброза в полости таза, что создавало трудности при поиске и выделении межфасциального слоя.

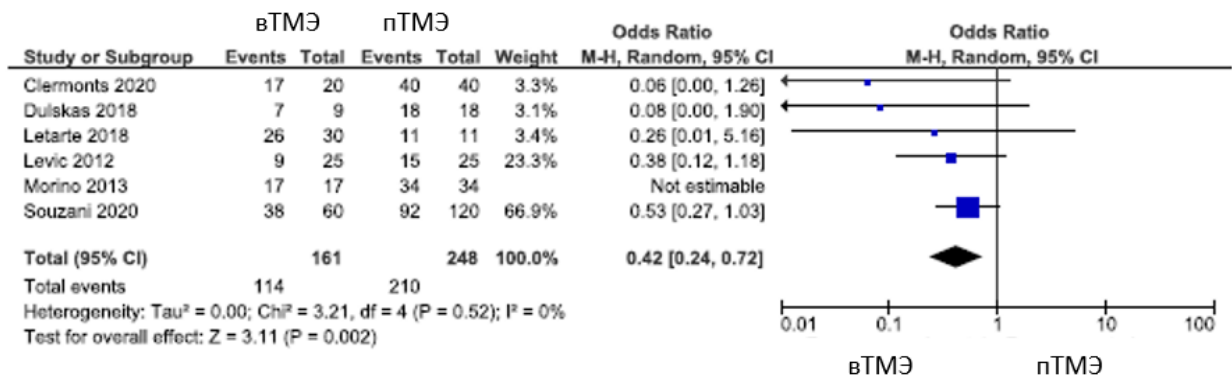


Рисунок 6. Вероятность повреждения мезоректальной фасции в группах вТМЭ и пТМЭ

Следует отметить, что частота выполнения брюшно-промежностной экстирпации после ТЭМ была выше в 1,84 раза по сравнению с группой пТМЭ, хотя эти различия не достигли достоверности (ОШ 1,84; 95% ДИ: 0,96–3,52; $p=0,06$) (рисунок 7).

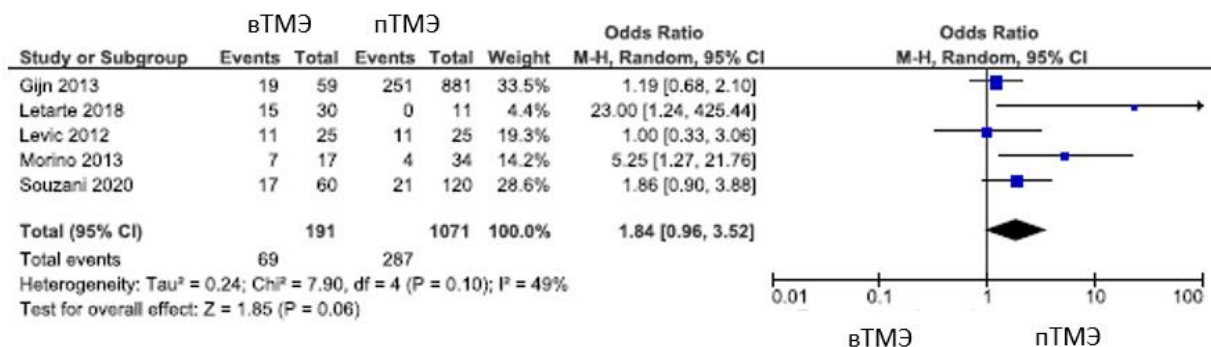


Рисунок 7. Частота брюшно-промежностной экстирпации в группах вТМЭ и пТМЭ

Анализируя частоту вовлечения циркулярного края резекции (CRM+), также не было выявлено статистически значимых различий между двумя группами (ОШ 3,02; 95% ДИ: 0,53–17,06; $p=0,21$) (рисунок 8).

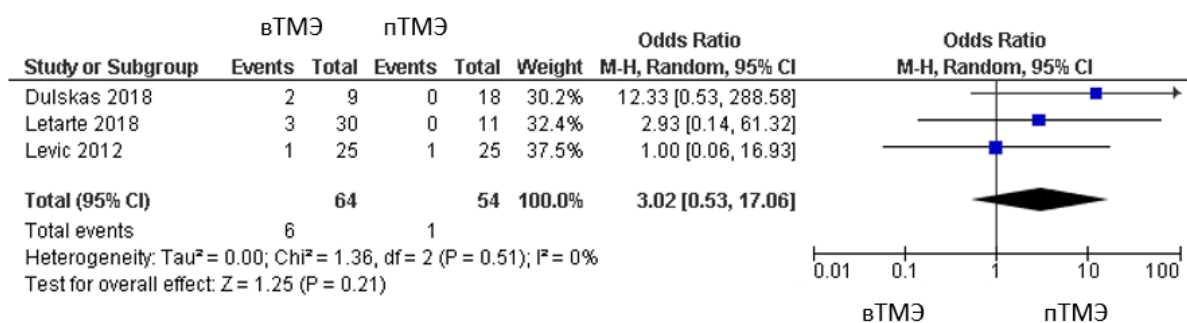


Рисунок 8. Частота вовлечения циркулярного края резекции в группах вТМЭ и пТМЭ

Частота локорегионарных рецидивов (ОШ 1,56; 95% ДИ: 0,77–3,16; $p=0,22$) (рисунок 9) и отдаленного метастазирования между двумя группами (ОШ 0,94; 95% ДИ: 0,42–2,11; $p=0,89$) (рисунок 10) была сопоставима.

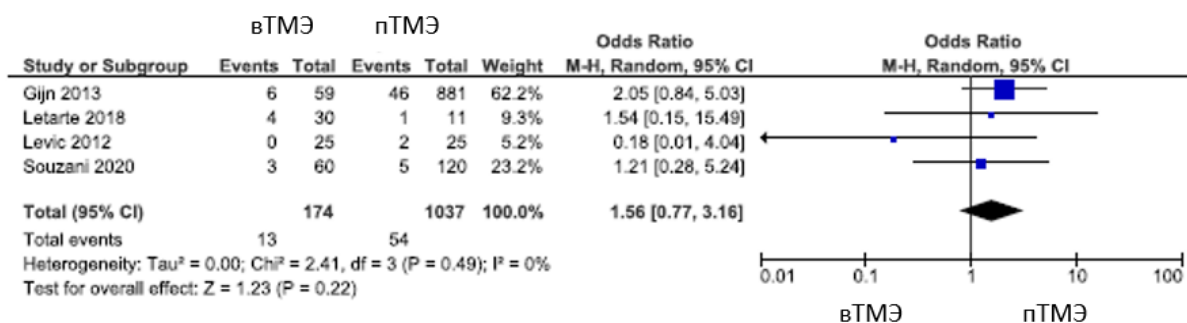


Рисунок 9. Частота локальных рецидивов в группах вТМЭ и пТМЭ

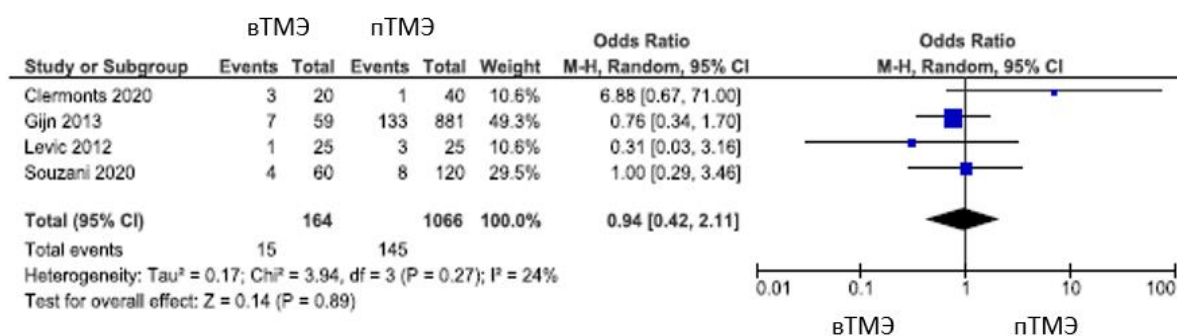


Рисунок 10. Частота отдаленных метастазов в группах вТМЭ и пТМЭ

1.6 Резюме

Таким образом, больные раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и наличием факторов негативного прогноза – это сравнительно небольшая категория пациентов относительно общего количества больных раком прямой кишки, стратегия лечения которой представляет сложную задачу. Причиной этого является малое количество публикаций в мировой литературе, а также неоднозначность трактовки показаний к хирургическому лечению. С одной стороны, выполняя только локальное иссечение (ТЭМ), мы рискуем недолечить пациента, с другой стороны, сложно оценить показания и выстроить стратегию проведения мезоректумэктомии спасения как второго этапа лечения. В то же время первичная мезоректумэктомия в сложных случаях, таких как гиподиагностика или гипердиагностика по глубине инвазии или наличию поражения регионарных лимфоузлов, не всегда является первичным звеном оперативного лечения. Проведенный нами метаанализ исследований этой группы пациентов оставил

нерешенным вопросом относительно отдаленных результатов лечения у пациентов, которым по тем или иным причинам не была выполнена вТМЭ. В связи с представленными предпосылками было инициировано собственное исследование, в котором мы постарались обобщить опыт лечения больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза, оценить безопасность и отдаленные результаты разных методов хирургического лечения.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Материалом для настоящего исследования послужили результаты обследования, лечения и наблюдения такой редкой категории – больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза.

Критерии включения: гистологически подтвержденный рак прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза: T1sm3, лимфоваскулярная инвазия, низкодифференцированный характер опухоли, инвазия венозных сосудов, R1–R2 резекция после ТЭМ [5, 70, 74, 78].

Критерии исключения: проведенная неоадьювантная химиолучевая терапия, наличие синхронных отдаленных метастазов.

По данным патоморфологического исследования всех операционных препаратов пациентов, прооперированных в условиях ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих», были отобраны 312 больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой в период с января 2015 по декабрь 2025. Согласно критериям отбора в исследование были включены 126/312 (40,4%) больных с наличием факторов негативного прогноза: низкодифференцированный характер опухоли, лимфоваскулярная инвазия, позитивная граница резекции R1/R2 после ТЭМ, инвазия опухолью подслизистого слоя до уровня sm3, инвазия венозных сосудов.

Стоит отметить, что пациентам, у которых не были выявлены факторы негативного прогноза, возможно было выполнение ТЭМ удаления опухоли прямой кишки в качестве радикального метода хирургического лечения.

Из всех 126 пациентов, включенных в исследование, 86/126 (68,3%) пациентам в качестве первого этапа хирургического лечения было выполнено локальное иссечение в объеме трансанальной эндомикрохирургии, а 40/126 (31,7%) выполнена первичная резекция прямой кишки с мезоректумэктомией.

Критериями отбора для локального иссечения послужили данные предоперационного обследования (МРТ, ТРУЗИ, колоноскопия с биопсией), позволяющие установить глубину инвазии опухоли, соответствующей T1, при этом уже факторы негативного прогноза были идентифицированы на основании патоморфологического исследования операционного препарата.

В группу первичной мезоректумэктомии включены пациенты, у которых, по результатам предоперационного стадирования, была выявлена более глубокая инвазия опухоли, чем T1, или признаки поражения мезоректальных лимфоузлов. При этом при патоморфологическом исследовании операционного препарата стадия соответствовала T1, и в данных случаях была отмечена гипердиагностика новообразования.

Согласно национальным клиническим рекомендациям, всем пациентам после ТЭМ было показано и предложено выполнение операции спасения – вторичной мезоректумэктомии (вТМЭ). Однако вТМЭ была выполнена только 22/86 (25,6%) больным, остальные 64/86 (74,4%) отказались от трансабдоминального вмешательства в пользу динамического наблюдения, о чем в каждой стационарной карте пациента имеется документальный отказ.

Таким образом, для последующего анализа больные с локальным иссечением (n=86) распределялись следующим образом: 1) группа наблюдения (нТЭМ), пациенты с отказом от вТМЭ, n=64; 2) группа больных, которым была выполнена вТМЭ, n=22.

В группе первичной мезоректумэктомии (n=40) хирургическое лечение было закончено, и по данным полученного патоморфологического исследования устанавливалась окончательная стадия заболевания, по показаниям назначалась адъювантная химиотерапия, выполнялась реконструктивно-восстановительная операция при наличии превентивной стомы.

Исследование было одноцентровым, сравнительным, ретроспективным (рисунок 11).

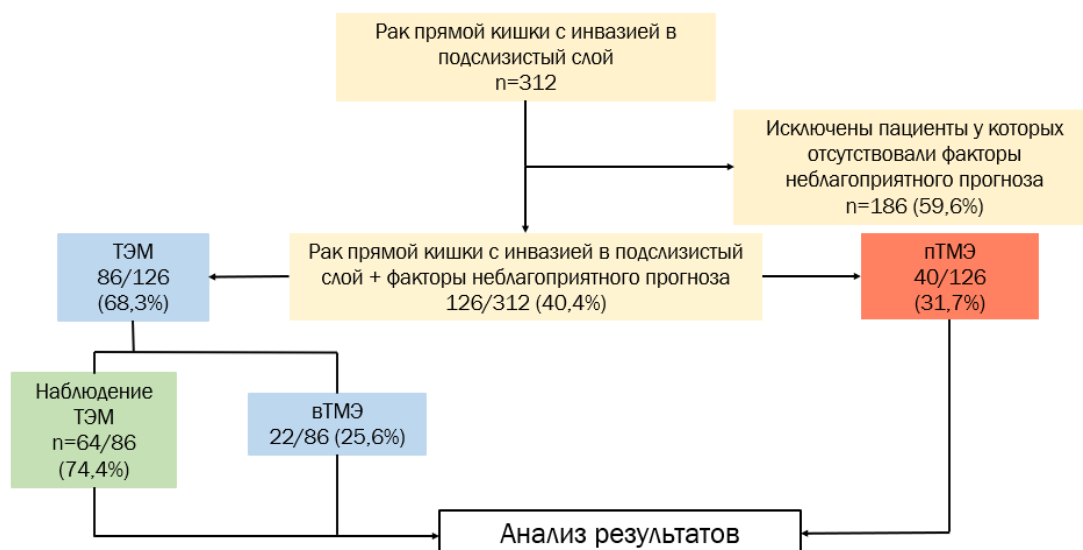


Рисунок 11. Дизайн исследования

Первичная точка: 2-летняя безрецидивная выживаемость.

Вторичные точки: частота и тяжесть послеоперационных осложнений, частота выявления остаточной опухоли после ТЭМ, частота метастазирования в регионарные лимфоузлы при вТМЭ и пМЭ, качество операционного препарата после вТМЭ и пТМЭ, частота местных рецидивов и отдаленного метастазирования.

2.2 Характеристика клинических наблюдений

2.2.1 Демографическая характеристика пациентов, жалобы, клинические симптомы и сопутствующие заболевания

Среди пациентов, включенных в исследование, количество женщин составило 73/126 (57,9%), мужчин было 53/126 (42,1%). Медиана возраста составила 63 (27–88) года, при этом возраст самого молодого пациента был 27 лет, самому пожилому пациенту было 88 лет (рисунок 12).

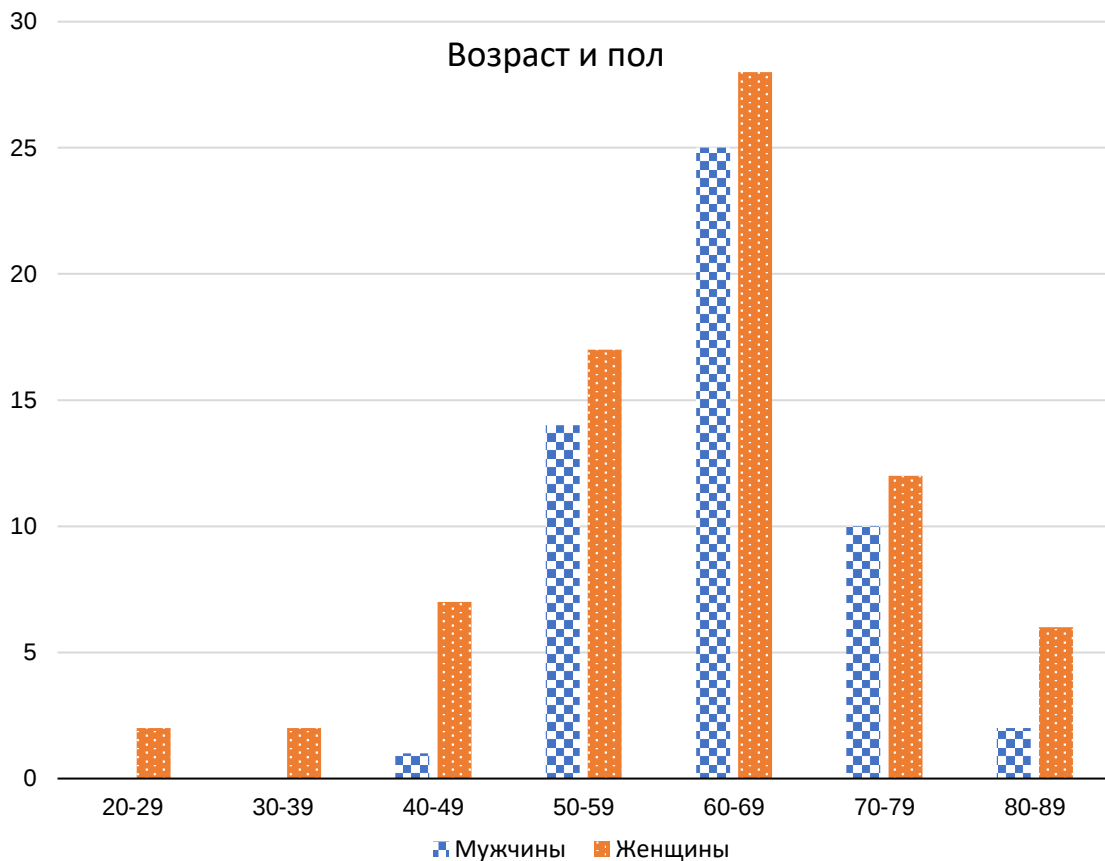


Рисунок 12. Демографическая характеристика пациентов

Клинические проявления опухоли у пациентов сопровождались в основном типичными жалобами (рисунок 13). В большинстве случаев пациенты обращались на прием к колопроктологу при появлении жалоб, и уже в дальнейшем, при дообследовании, выявлялась опухоль прямой кишки. Наиболее частой жалобой 83/126 (65,9%) у таких пациентов была примесь крови в стуле либо выделение крови из заднего прохода. Выделение слизи из заднего прохода либо примесь слизи в стуле отмечали 64/126 (50,8%) больных. Жалобы на боли в области ануса были у 31/126 (24,6%) пациентов, и, как правило, при обследовании у них была выявлена опухоль в нижеампулярном отделе прямой кишки. Наиболее редко, 14/126 (11,1%), пациенты отмечали выпадение новообразования из прямой кишки, так как данная жалоба подразумевает наличие у опухоли выраженного экзофитного компонента, а также ее дистальное расположение.

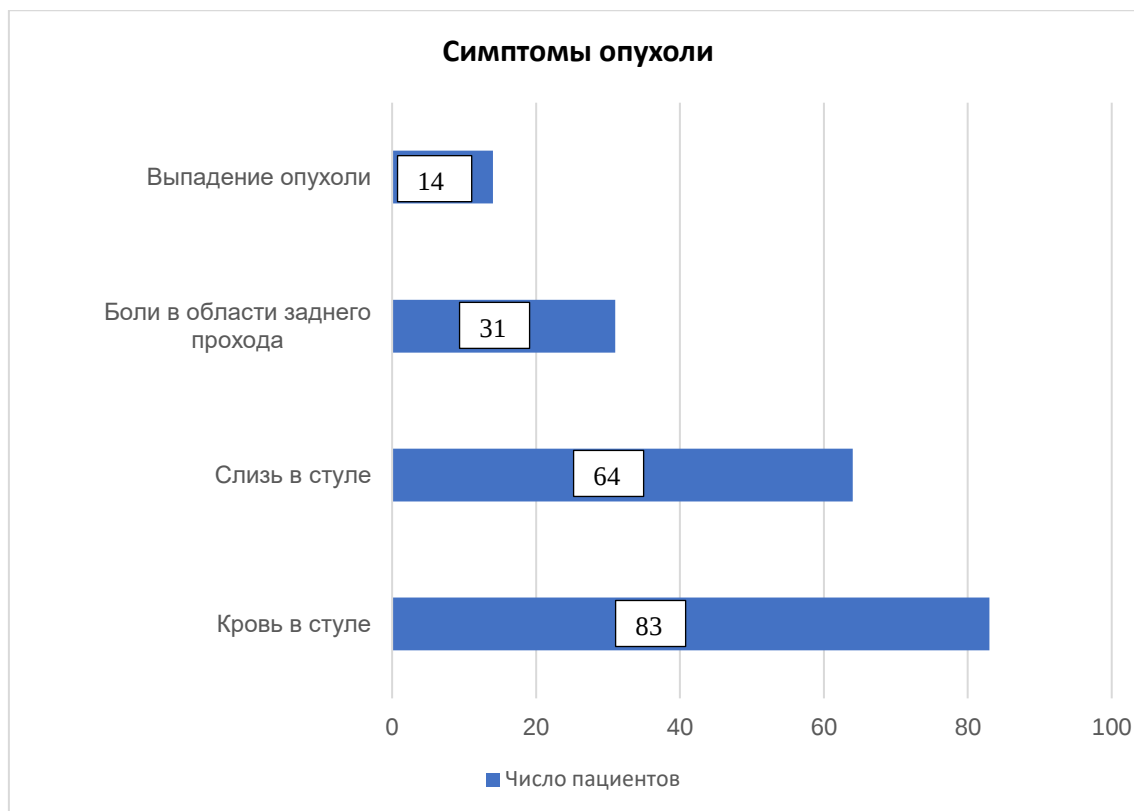


Рисунок 13. Характеристика клинических проявлений опухоли у пациентов

Сопутствующие заболевания выявлялись у большинства пациентов в возрасте >40 лет (таблица 6). Все выявленные при дообследовании у пациентов сопутствующие заболевания находились в стадии компенсации на момент оперативного вмешательства.

У 80/126 (63,5%) пациентов встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, в основном артериальная гипертензия и различные формы ишемической болезни сердца, реже нарушения сердечного ритма.

Заболевания эндокринной системы были у 20/126 (15,9%), среди них 17/20 (85%) пациентов страдали сахарным диабетом 2 типа, у 2/20 (10%) пациентов отмечены заболевания щитовидной железы, и у 1/20 (5%) пациента патология надпочечников.

Среди заболеваний пищеварительной системы у 12/126 (9,5%) наиболее часто выявлялась: желчнокаменная болезнь у 7/12 (58,3%) и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у 5/12 (41,7%) пациентов.

Таблица 6. Характеристика сопутствующих заболеваний

Характер сопутствующих заболеваний	Все пациенты N=126
Заболевания сердечно-сосудистой системы	80 (63,5%)
Заболевания пищеварительной системы	12 (9,5%)
Заболевания органов мочеполовой системы	4 (3,2%)
Заболевания эндокринной системы	20 (15,9%)
Заболевания органов дыхания	2 (1,6%)

2.2.2 Характеристика пациентов, которым выполнено локальное иссечение опухоли в объеме ТЭМ

В представленном исследовании 86/126 (68,3%) пациентов были оперированы в объеме ТЭМ удаления опухоли прямой кишки. У всех этих пациентов на этапе предоперационного исследования по данным биопсии была выявлена аденокарцинома.

Медиана (Q1;Q3) размера опухоли была 2,8 (2;4) см. Высоту расположения опухоли определяли от наружного края анального канала Медиана (Q1;Q3) – 7 (5;10) см и от зубчатой линии – 4 (2;6) см (таблица 7).

Локализацию опухоли в прямой кишке определяли относительно окружности: так, локализация по передней стенке была отмечена у 29/86 (33,7%) пациентов, по задней стенке у 28/86 (32,5%), по правой стенке у 17/86 (19,8%) и по левой стенке у 12/86 (14,0%) больных.

Таблица 7. Характеристика опухоли по размерам, высоте расположения и локализации у пациентов, которым была выполнена ТЭМ

Показатель	Пациенты после ТЭМ N=86
Размер опухоли см, медиана (Q1; Q3)	2,8 (2;4)
Высота от анального края см, медиана (Q1; Q3)	7 (5;10)
Высота от зубчатой линии см, медиана (Q1; Q3)	4 (2;6)
Локализация по стенке прямой кишки	
Передняя	29 (33,7%)
Задняя	28 (32,5%)
Правая	17 (19,8%)
Левая	12 (14,0%)

2.2.3 Характеристика пациентов, которым выполнена первичная мезоректумэктомия

В объеме первичной мезоректумэктомии было прооперировано 40/126 (31,7%) больных. У всех этих пациентов на этапе предоперационного исследования по данным биопсии была выявлена аденокарцинома. Наиболее частой локализацией опухоли по окружности прямой кишки являлась передняя – 16/40 (40%), локализация по задней стенке отмечалась у 7/40 (17,5%) пациентов, по правой стенке у 7/40 (17,5%) и по левой стенке у 10/40 (25%) больных (таблица 8).

Медиана (Q1;Q3) размера опухоли у пациентов из этой группы была 3 (2,25; 4) см. Медиана высоты опухоли от наружного края анального канала (Q1; Q3) составила 10 (6; 12) см и от зубчатой линии 6,5 (3; 8) см.

Таблица 8. Характеристика опухоли у пациентов, которым была выполнена первичная мезоректумэктомия

Показатель	пТМЭ N=40
Размер опухоли см, медиана (Q1; Q3)	3 (2,25;4)
Высота от анального края см, медиана (Q1; Q3)	10 (6;12)
Высота от зубчатой линии см, медиана (Q1; Q3)	6,5 (3;8)
Локализация по стенке прямой кишки	
Передняя	16 (40%)
Задняя	7 (17,5%)
Правая	7 (17,5%)
Левая	10 (25%)

Ни одному пациенту из этой группы не была произведена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Однако у 3/40 (7,5%) больных оперативное вмешательство закончено формированием концевой колостомы, 1 пациенту в последующем выполнена реконструктивно-восстановительная операция с ликвидацией стомы. У 6/40 (15%) пациентов было выполнено оперативное вмешательство в объеме брюшно-анальной резекции прямой кишки (БАР) и 34/40 (85%) – низкая передняя резекция прямой кишки (НПР) (таблица 9).

У большей части больных вмешательство проводилось лапароскопическим доступом – 27/40 (67,5%). Остальным 13/40 (32,5%) из-за перенесенных ранее хирургических вмешательств и спаечного процесса применен открытый доступ.

Вопрос формирования превентивной стомы решался интраоперационно. Наиболее часто, у 33/40 (82,5%) выполнялось формирование превентивной двуствольной илеостомы, превентивная трансверзостома была

выведена у 3/40 (7,5%) пациентов, и 1/40 (2,5%) пациенту превентивная стома не была сформирована.

Таблица 9. Характер оперативных вмешательств у пациентов из группы первичной мезоректумэктомии

Показатель	пТМЭ N=40
Тип операции	
Брюшно-анальная резекция	6 (15%)
Низкая передняя резекция	34 (85%)
Доступ	
Лапароскопический	27 (67,5%)
Открытый	13 (32,5%)
Формирование стомы	
Илеостома (превентивная)	33 (82,5%)
Трансверзостома (превентивная)	3 (7,5%)
Сигмостома (концевая)	2 (5%)
Трансверзостома (концевая)	1 (2,5%)
Без стомы	1 (2,5%)

2.3. Методы исследования

Все пациенты (n=126) проходили лечение в условиях ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Программа предоперационного осмотра и обследования включала в себя: первичный физикальный осмотр пациента и сбор анамнеза, пальцевое исследование прямой кишки, ригидную ректоскопию, колоноскопию с биопсией, ультразвуковое исследование ректальным датчиком, магнитно-резонансную томографию органов малого таза, определение уровня онкомаркеров крови.

Физикальный осмотр включал в себя: клинический осмотр, пальпацию периферических лимфоузлов, перкуссию/пальпацию/аускультацию грудной клетки и живота. Перед выполнением пальцевого ректального исследования проводился визуальный осмотр перианальной области, у женщин обязательно выполнялось вагинальное исследование.

Пальцевое исследование прямой кишки выполнялось в положении пациента на спине без седации. Определялась высота расположения опухоли, отношение к окружности прямой кишки, размеры, форма роста, характер экзофитного компонента, а также подвижность образования.

Ректоскопия выполнялась всем больным, исследование проводилось в положении пациента на спине либо на боку. Использовался ригидный ректоскоп длиной 20 см и диаметром тубуса 2 см. Оценивалась точная локализация верхнего и нижнего полюса опухоли относительно края анального канала и зубчатой линии, согласно меткам на ректоскопе, размеры опухоли, а также расположение по окружности. Биопсия новообразования выполнялась либо во время ректоскопии, либо во время колоноскопии при помощи щипцов с размерами ложек 2,5 мм.

Эндоскопические исследования выполнялись в отделе эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Применялись колоноскопы экспертного класса фирм Olympus, Pentax, Fujifilm. Эндоскопические исследования проводились как под седацией, так и без. В качестве подготовки желудочно-кишечного тракта к колоноскопии применялся антеградный лаваж полиэтиленгликольсодержащими препаратами («Фортранс», «Лавакол», «Мовипреп»). Согласно времени запланированного исследования, пациенты принимали препарат по определенной схеме.

При колоноскопии проводили исследование в белом свете и визуализировали новообразование, отмечая его характер, размеры, локализацию. Всем пациентам обязательно проводилось исследование в узком спектре света (NBI, I-scan3, BLI) для выявления признаков малигнизации и определения ямочного рисунка на поверхности опухоли с сопоставлением полученных данных с классификацией KUDO. Дополнительно к этому, используя режим оптического увеличения,

определялся сосудистый рисунок опухоли, результаты сопоставлялись с классификацией JNET.

Ультразвуковое исследование выполнялось в отделе ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Трансректальное исследование проводилось на ультразвуковом аппарате Hi Vision Preirus Hitachi при помощи бипланового ректального датчика с частотой 5–10 МГц.

Перед исследованием пациенты проходили ретроградную подготовку прямой кишки при помощи клизм («Микролакс», «Энема-Клин»). Производилась оценка состояния стенки прямой кишки в области опухоли, определялась глубина инвазии опухоли. Дополнительно оценивалось состояние лимфатических узлов мезоректальной клетчатки. Исследование проводилось в положении пациента на спине с согнутыми ногами либо в положении на боку.

На ультрасонограмме в норме стенка прямой кишки представлена 5 слоями. Первый слой, наиболее гиперэхогенный, – граница между датчиком с латексной изоляцией и слизистой оболочкой; 2 слой, более гипозэхогенный, – слизистая оболочка, в которой прослеживается прерывистая мышечная пластинка; 3 слой, гиперэхогенный, – подслизистая основа, ключевая структура для оценки глубины инвазии опухоли у пациентов из исследования; 4 слой – мышечная стенка прямой кишки; 5 слой – мезоректальная клетчатка, в которой возможно выявление пораженных лимфатических узлов. Данные об изменении структуры стенки прямой кишки в области опухоли интерпретировались на основании субклассификации раннего рака прямой кишки Kikuchi [54].

Рентгенологические исследования выполнялись в отделе рентгенодиагностики ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Всем пациентам с целью выявления сопутствующих заболеваний и исключения метастатического поражения печени и легких выполнялась компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости с контрастированием.

МРТ органов малого таза является одним из основных методов стадирования опухоли прямой кишки. МРТ выполнялось всем пациентам в нашем исследовании. Перед исследованием пациенты проходили ретроградную подготовку прямой кишки при помощи микроклизм («Микролакс», «Энема-Клин»).

С целью адекватной оценки глубины инвазии опухоли применялись серии T2 ВИ FOV-180 снимков высокого разрешения с толщиной среза 3 мм в ортогональных плоскостях, ориентированных по зоне стенки кишки с опухолью. Кроме этого, использовались изображения в коронарной плоскости T2 ВИ с подавлением жировой клетчатки и DWI серии. МРТ позволило оценить локализацию первичной опухоли прямой кишки, глубину инвазии опухоли. Особенно важной была оценка состояния мезоректальных лимфатических узлов, так как это было решающим этапом в выборе стратегии лечения пациента.

Патоморфологическое исследование операционных препаратов и биоптатов выполнялось в отделе патоморфологии и иммуногистохимических исследований ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Биоптаты опухоли фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, после чего проводили гистологическую обработку материала по стандартному протоколу, заливали в парафин, изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином.

Операционные препараты после ТЭМ сразу после удаления в расправленном виде закрепляли на пластине при помощи игл и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 12–24 часов. Макроскопически оценивалась целостность препарата, измерялись размеры опухоли и величина хирургического отступа от опухоли до края резекции слизистой.

Фиксированный препарат исследовался на серийных параллельных срезах, которые проходили гистологическую обработку по принятому в патологоанатомическом отделении протоколу. Далее образцы опухоли заливали в парафин и изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. При морфологическом исследовании микропрепаратов определялись тип опухоли, степень ее дифференцировки, глубина инвазии

опухоли, наличие лимфоваскулярной и венозной инвазии, проводилась оценка глубокой (вертикальной) и периферической (горизонтальной) границы резекции.

Препараты после резекционных вмешательств фиксировали в 5% растворе формалина на 24 часа, после чего проводилось вскрытие просвета продольным разрезом.

Препараты после резекции прямой кишки в группах «Вторичная мезоректумэктомия» и «Первичная мезоректумэктомия» исследовали по методике, предложенной Р. Quirke, с оценкой качества мезоректумэктомии [82]. Критериями качества являлись плоскость мезоректумэктомии, наличие дефектов мезоректальной фасции, параректальной клетчатки или стенки кишки.

Согласно использованной классификации выделяют три плоскости мезоректумэктомии: Grade 3 (complete/мезоректальная плоскость резекции) – сохраненные объем мезоректума и мезоректальная фасция; допускаются небольшие дефекты мезоректума глубиной не более 5 мм; Grade 2 (near complete/интрамезоректальная плоскость резекции) – практически сохраненный мезоректум, определяются дефекты фасции и/или клетчатки не достигающие мышечного слоя; Grade 1 (incomplete/плоскость резекции по собственному мышечному слою) – небольшой объем мезоректума, дефекты клетчатки достигающие мышечного слоя, неровный циркулярный край резекции (ЦКР) частично или полностью проходящий по мышечному слою стенки прямой кишки (рисунки 14–16) [82].



Рисунок 14. Качество мезоректумэктомии, Grade 3. Макропрепарат прямой кишки больная Л. 65 лет. Диагноз: рак прямой кишки на 10 см T1sm3N0M0



Рисунок 15. Качество мезоректумэктомии, Grade 2. Макропрепарат прямой кишки больная Д. 70 лет. Диагноз: рак прямой кишки на 10 см T1sm3N0M0

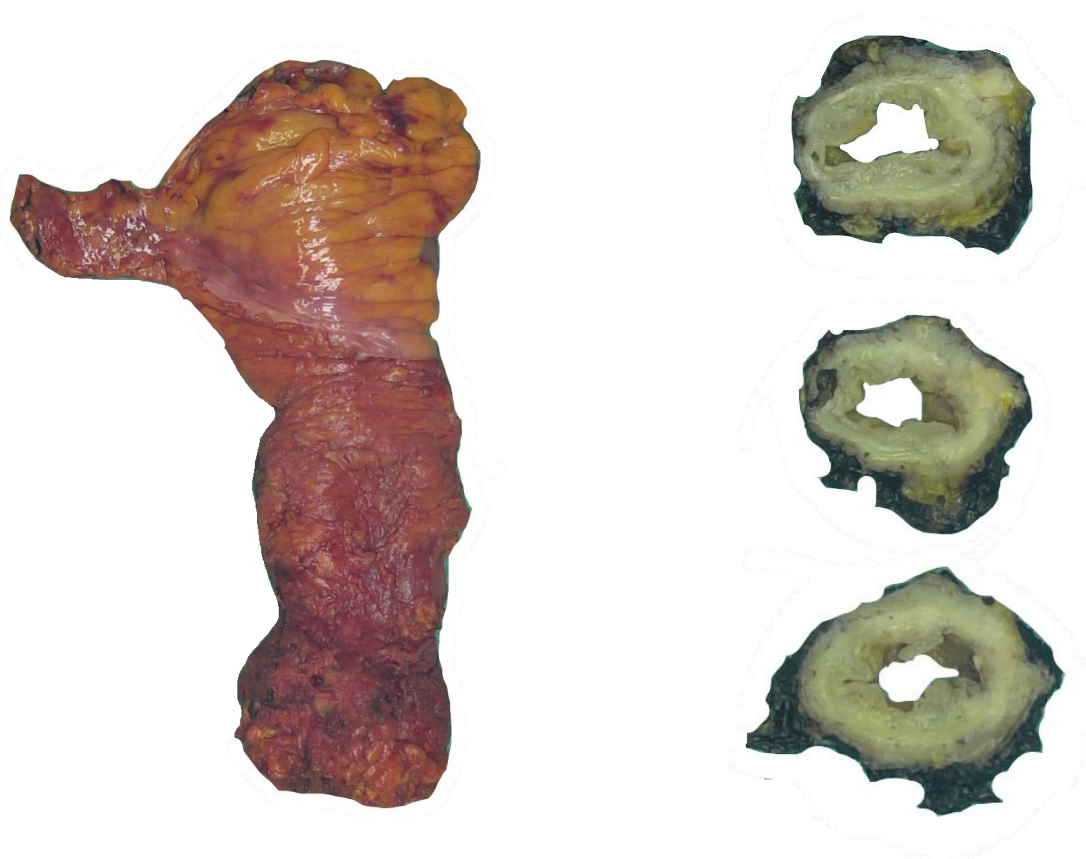


Рисунок 16. Качество мезоректумэктомии, Grade 1. Макропрепарат прямой кишки больной Б. 66 лет. Диагноз: рак прямой кишки на 6 см T1sm3N0M0

При макроскопическом исследовании определяли локализацию опухоли, ее размер, расстояние от проксимальной и дистальной границ резекции. Гистологическое исследование проводили на поперечных разрезах стенки прямой кишки с мезоректальной клетчаткой с шагом в 5 мм. Все обнаруженные в параректальной клетчатке и клетчатке резецированных участков брыжейки лимфоузлы исследовали микроскопически.

При морфологическом исследовании определяли глубину прорастания опухоли, а в группе «Вторичная мезоректумэктомия» определяли наличие остаточной опухоли после ТЭМ. Микроскопически оценивали повреждения фасции и параректальной клетчатки (рисунок 17), вовлеченность циркулярного края резекции (ЦКР). Критерием вовлечения ЦКР считали прямое вращение опухоли, наличие опухолевых депозитов или лимфоузлов с метастазом опухоли на расстоянии менее 1 мм.

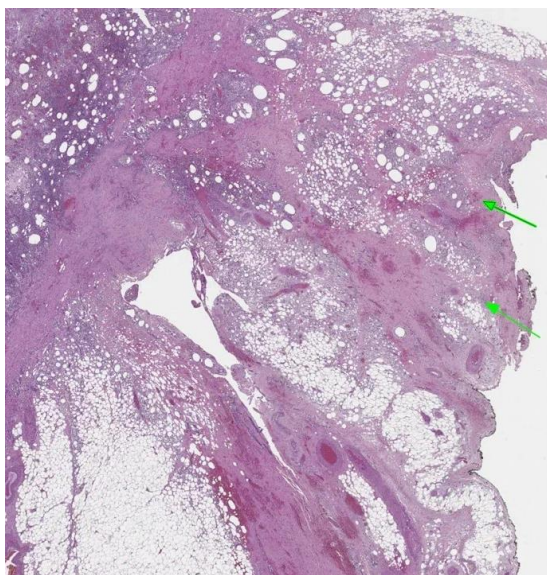


Рисунок 17. Микрофото дефект мезоректальной фасции после мезоректумэктомии. Больная Г. 68 лет. Диагноз: рак прямой кишки на 6 см T1sm3N0M0

Глубину инвазии в подслизистый слой оценивали в соответствии с субклассификацией Kikuchi (рисунки 18–20) [54].

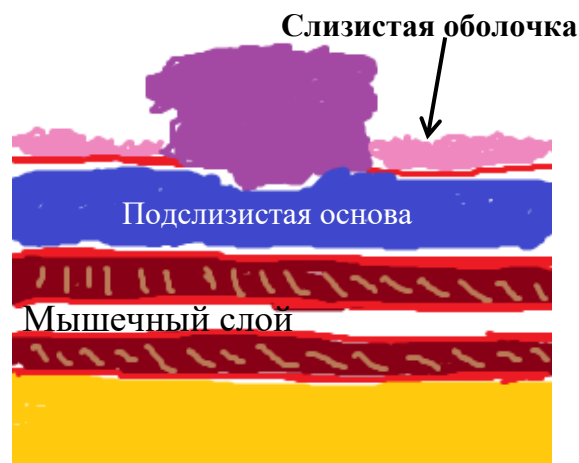
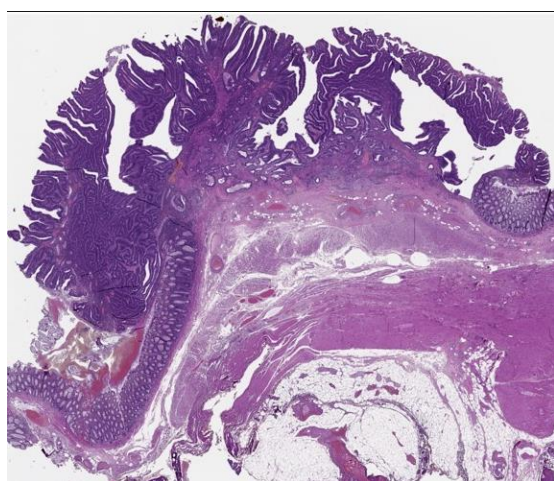


Рисунок 18. Инвазия в подслизистую основу, соответствующая sm1. Больная В. 65 лет. Диагноз: рак прямой кишки pT1sm1N0M0. Операционный препарат, окраска гематоксилином и эозином, $\times 6$

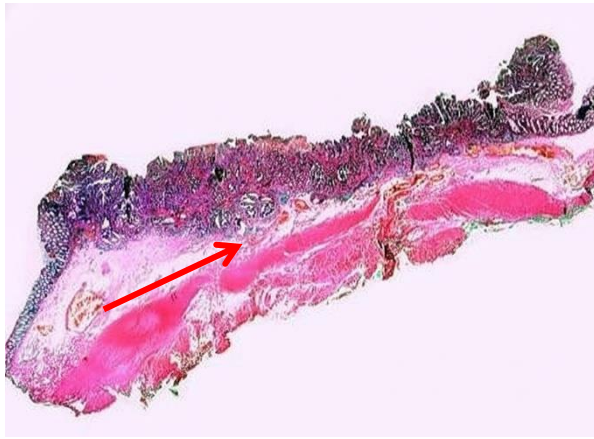


Рисунок 19. Инвазия в среднюю треть подслизистой основы, соответствующая sm2. Больная М. 75 лет. Диагноз: рак прямой кишки pT1sm2N0M0. Операционный препарат, окраска гематоксилином и эозином, $\times 6$

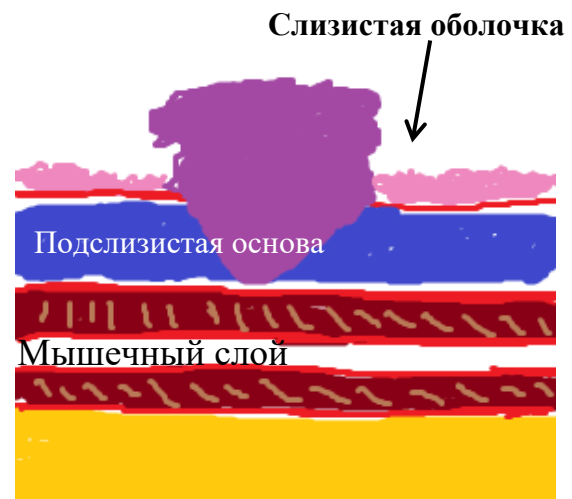
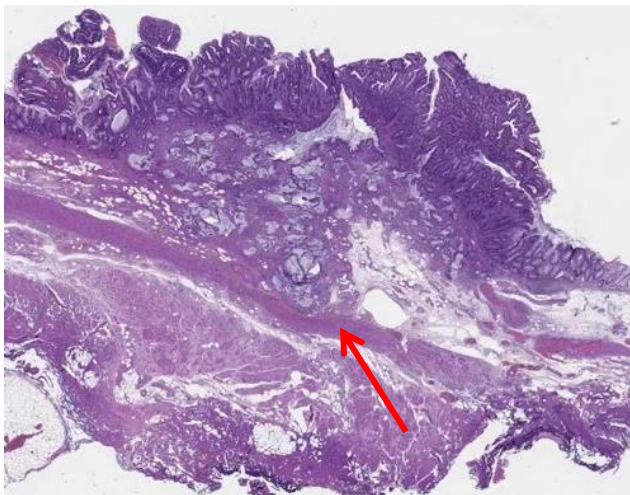


Рисунок 20. Инвазия всей толщины подслизистой основы, соответствующая sm3. Больной Ф. 70 лет. Диагноз: рак прямой кишки pT1sm3N0M0. Операционный препарат, окраска гематоксилином и эозином, $\times 6$

Также определялись: дифференцировка аденокарциномы (пример низкой дифференцировки/G3 опухоли – рисунок 24), наличие лимфоваскулярной (рисунок 21), венозной инвазии (рисунок 22), проводилась оценка границ резекции (R0 – в крае резекции опухолевого роста не обнаружено, R1 – структуры опухоли определяются на расстоянии ≤ 1 мм от края резекции (рисунок 23), R2 – в крае резекции макроскопически определяется опухоль).

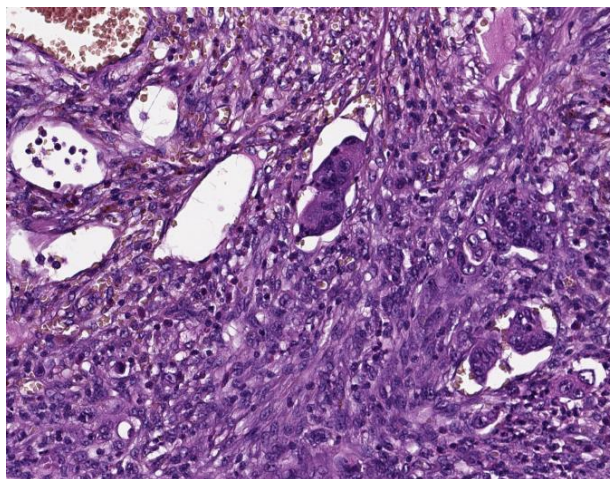


Рисунок 21. Лимфоваскулярная инвазия опухоли (L1). Препарат после ТЭМ. Больная О. 69 лет. Диагноз: рак прямой кишки на 10 см pT1(sm2)N0M0 L1. Операционный препарат, окраска гематоксилином и эозином, ×20

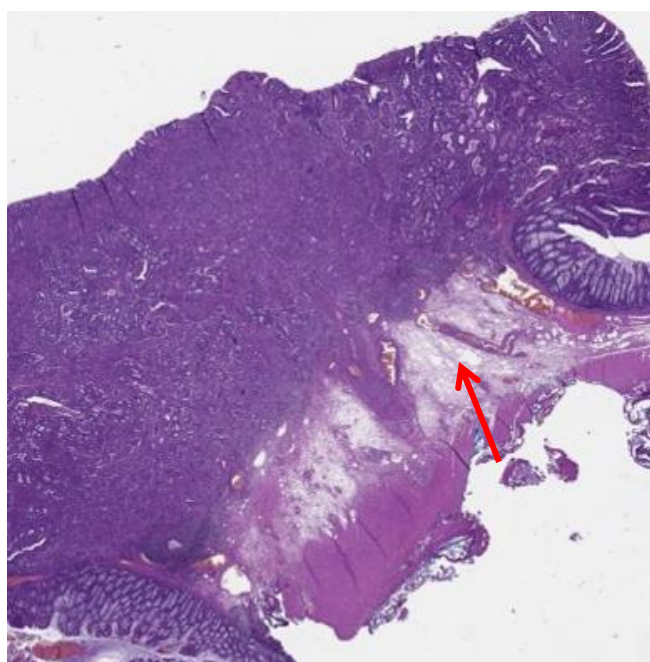


Рисунок 22. Лимфоваскулярная и венозная инвазия опухоли (L1 + V1). Препарат после ТЭМ. Больная М. 65 лет. Диагноз: рак прямой кишки на 10 см pT1(sm3)N0M0 L1V1. Операционный препарат, окраска гематоксилином и эозином, ×5

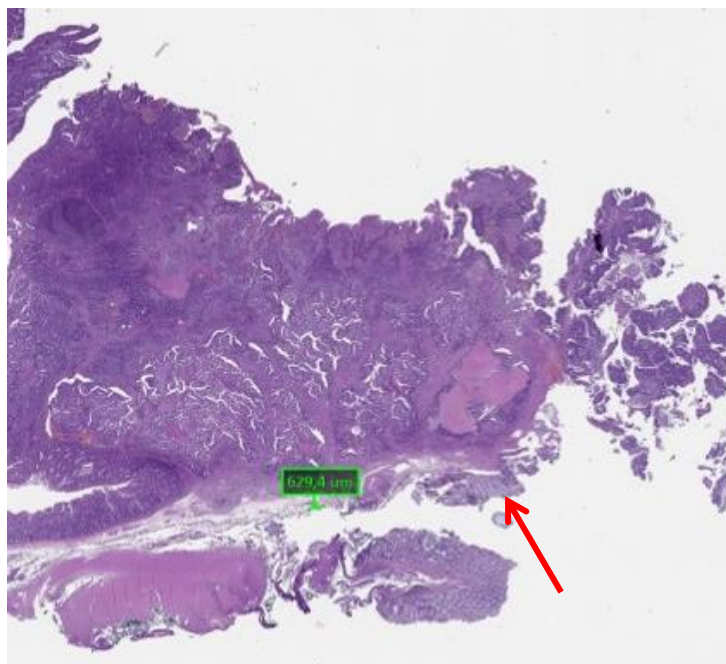


Рисунок 23. Комплексы аденокарциномы выявлены на расстоянии ≤ 1 мм от края резекции (R1). Препарат после ТЭМ. Больная К. 65 лет. Диагноз: рак прямой кишки на 8 см T1sm2N0M0 R1. Операционный препарат, окраска гематоксилином и эозином, $\times 5$

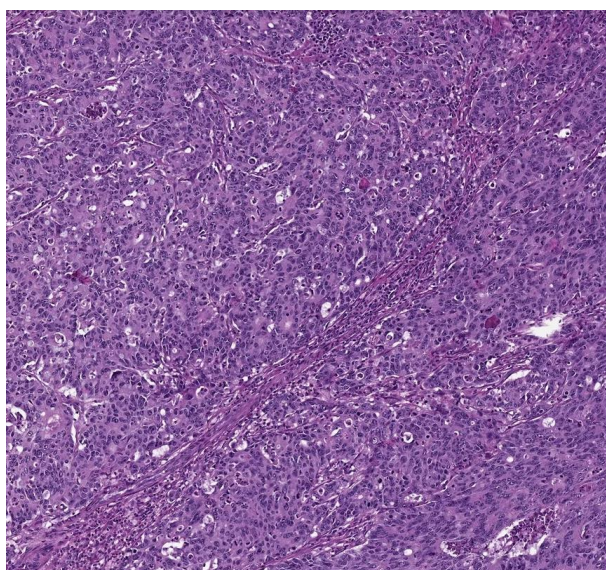


Рисунок 24. Низкодифференцированный характер опухоли (G3). Препарат после ТЭМ. Больная М. 75 лет. Диагноз: рак прямой кишки на 5 см pT1sm3N0(0/30)M0 G3. Операционный препарат, окраска гематоксилином и эозином, $\times 5$

Стадирование опухоли проводили в соответствии с классификацией TNM 8 редакции [24].

2.4 Техника выполнения трансанального эндомикрохирургического удаления опухоли прямой кишки

Всем больным, которым планировалась трансанальная эндомикрохирургия, перед оперативным вмешательством разъяснялось принятие решения об окончательной тактике лечения после получения результатов патоморфологического исследования. От всех пациентов получено информированное добровольное согласие.

С целью подготовки к операции пациентам назначались препараты, содержащие полиэтиленгликоль, накануне операции по схеме: с 16:00 по 200 мл препарата каждые 20 минут.

Основным методом анестезии являлась спинальная анестезия, дополненная внутривенным введением препаратов. За 30 минут до операции проводилась антибиотикопрофилактика. Производили катетеризацию мочевого пузыря.

В зависимости от локализации опухоли относительно окружности стенки прямой кишки положение пациента на операционном столе было следующим: по задней стенке – положение на спине с разведенными ногами, по передней – положение на животе с разведенными ногами, по правой или левой – положение на боку.

После обработки операционного поля, введения в просвет прямой кишки водного раствора йода до 20 мл отграничивали операционное поле стерильными простынями, далее при помощи обтуратора производили постепенную дивульсию анального сфинктера с последующим введением ректоскопа диаметром 40 мм, содержащего 2 порта 5 мм, 1 порт 10 мм, порт для введения углекислого газа и порт для видеокамеры; ректоскоп фиксировали к операционному столу при помощи полиартикулярного держателя.

Среднее значение карбоксиректум составляло 10–12 мм рт. ст., после чего вводилась видеокамера и производилась ревизия прямой кишки.

Первым этапом выполнялась визуализация новообразования с оценкой его размеров и локализации (рисунок 25). Далее при помощи монополярной

электрокоагуляции выполнялась разметка границы резекции с отступом от видимого края опухоли не менее 5 мм (рисунок 26).



Рисунок 25. Первый этап ТЭМ. Визуализация, оценка размеров и локализации. Больной В., 50 лет. Диагноз: рак прямой кишки на 6 см T1sm3N0M0



Рисунок 26. Второй этап ТЭМ. Разметка границ резекции при помощи электрокоагулятора. Больной В., 50 лет. Диагноз: рак прямой кишки на 6 см T1sm3N0M0

Третьим этапом было полностенное удаление опухоли при помощи ультразвукового скальпеля, основным ориентиром являлась визуализация мезоректальной клетчатки (рисунок 27).

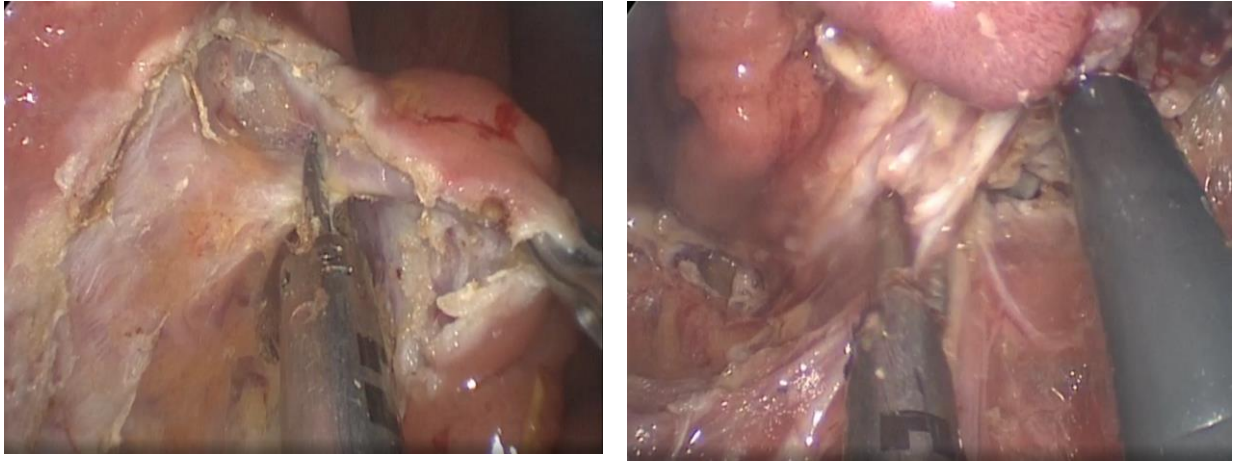


Рисунок 27. Третий этап ТЭМ – полностенное удаление опухоли. Больной В., 50 лет. Диагноз: рак прямой кишки на 6 см T1sm3N0M0

После удаления опухоли проводилось восстановление дефекта путем ушивания непрерывным швом. В качестве шовного материала использовались нити на атравматической игле № 20: Викрол 3-0, V-Loc 3-0 (рисунок 28).

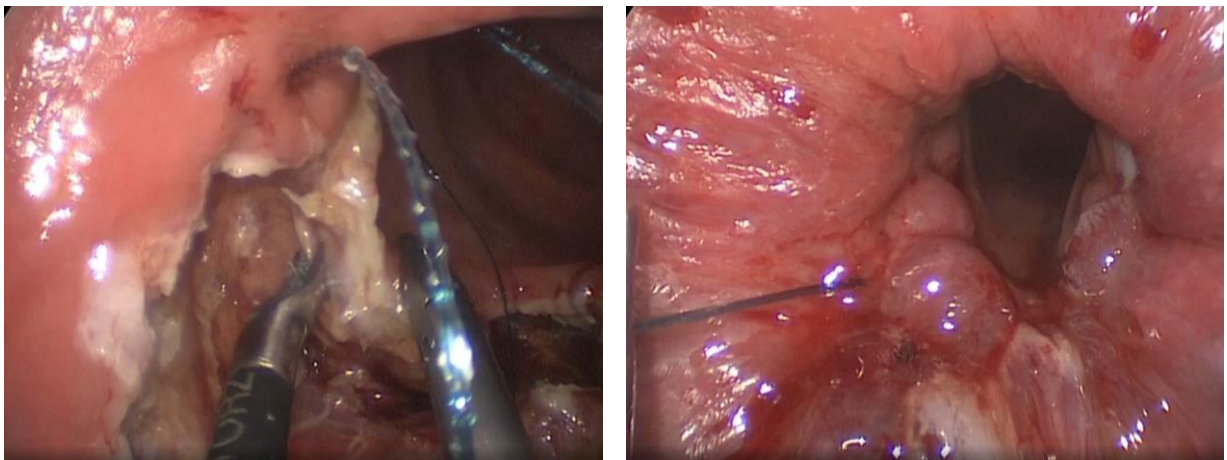


Рисунок 28. Четвертый этап ТЭМ. Ушивание дефекта. Больной В., 50 лет. Диагноз: рак прямой кишки на 6 см T1sm3N0M0

Все пациенты соблюдали постельный режим на первые сутки после операции. На второй день пациентам удалялся уретральный катетер, и больной переводился на общий режим.

2.5 Техника выполнения трансабдоминальных хирургических вмешательств

При лапароскопическом типе оперативного вмешательства выполняли установку 12 мм и 5 мм троакаров через переднюю брюшную стенку по стандартной методике с последующим созданием карбоксиперитонеума с уровнем внутрибрюшного давления 11–13 мм рт. ст. (рисунок 29).

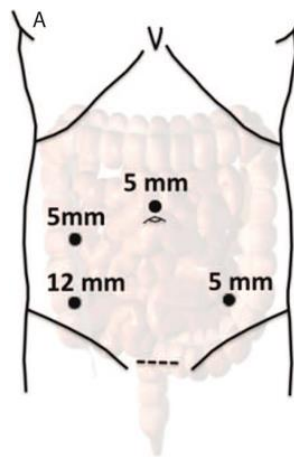


Рисунок 29. Схема установки троакаров при выполнении оперативного вмешательства лапароскопическим доступом [80]

Медиальным доступом, в слое между преренальной и ретроколической фасцией, с обязательной верификацией левого мочеточника и левых гонадных сосудов, при помощи ультразвуковых ножниц осуществляли доступ к нижней брыжеечной артерии (НБА), производили ее скелетизирование и далее клипирование и пересечение у места отхождения от брюшной аорты. Затем пересекали и клипировали нижнюю брыжеечную вену. Далее в латеральном направлении продолжалась мобилизация сигмовидной кишки и левых отделов ободочной кишки, по необходимости выполнялась мобилизация левого изгиба ободочной кишки.

Следующим этапом выполнялась тотальная мезоректумэктомия. Основным принцип этого этапа заключался в фасциально-футлярном выделении прямой кишки [45, 46]. Сначала выполнялась тракция сигмовидной и прямой кишки

кпереди с последующим выделением заднего листка мезоректальной фасции, при этом визуализировали правый и левый гипогастральные нервы с их сохранением. Далее в межфасциальном пространстве выполнялась мобилизация мезоректума в каудальном направлении.

У пациентов в группе «вТМЭ» отмечались выраженные технические сложности, обусловленные ранее перенесенной ТЭМ и развитием фиброзного процесса в малом тазу, что являлось причиной повреждения целостности мезоректальной фасции и мезоректума (рисунок 30).

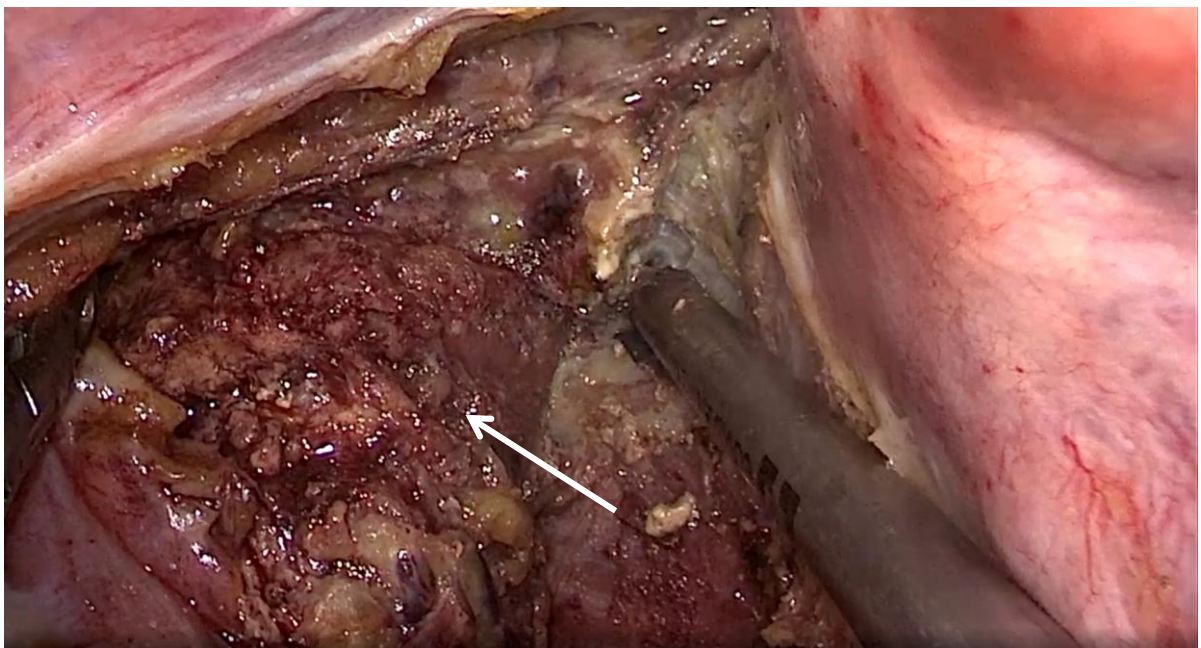


Рисунок 30. Этап мезоректумэктомии. Фиброзно-рубцовые изменения в области ранее выполненной ТЭМ. Стрелкой указано место дефекта мезоректальной фасции и повреждения мезоректума. Больная С. 28 лет. Диагноз: рак прямой кишки на 7 см pT1sm3N1cM0. Состояние после ТЭМ – удаления опухоли прямой кишки

Прямая кишка при низком расположении опухоли выделялась до уровня тазового дна, что считалось объемом тотальной мезоректумэктомии. При высоком расположении опухоли выполнялась парциальная мезоректумэктомия с разметкой дистального края резекции на 5 см дистальнее нижнего края опухоли, с пересечением мезоректума на этом уровне.

В области дистальной границы резекции прямая кишка пересекалась при помощи линейного степлера с последующим удалением операционного препарата. Анастомоз формировался циркулярным сшивающим аппаратом. В случае выполнения БАР прямая кишка выделялась со стороны промежности, и дистальная граница резекции размечалась на уровне зубчатой линии. Операционный препарат удаляли со стороны брюшной полости. Анастомоз формировался ручным швом.

Выбор типа превентивной стомы и необходимость ее формирования определялись интраоперационно.

По окончании операции осуществляли дренирование брюшной полости и малого таза путем установки силиконового дренажа.

2.6 Оценка непосредственных результатов

В послеоперационном периоде проводился ежедневный осмотр, включавший в себя сбор жалоб, пальпацию и перкуссию живота, оценку показателей сердечно-сосудистой системы (частота сердечных сокращений, артериальное давление, аускультация сердца), дыхательной системы (аускультация легких, частота дыхательных движений). Оценивались лабораторные показатели в общем клиническом, биохимическом анализе крови и коагулограмме.

Среди групп «Первичная мезоректумэктомия» и «Вторичная мезоректумэктомия» проводилась оценка и сравнение следующих параметров:

1. Тип выполняемого оперативного вмешательства – брюшно-анальная резекция прямой кишки (БАР), низкая передняя резекция прямой кишки (НПР), передняя резекция прямой кишки (ПР).
2. Доступ – лапароскопический, открытый.
3. Количество койко-дней в стационаре.
4. Длительность оперативного вмешательства.
5. Формирование кишечной стомы и ее вид.

Во всех трех группах оценивалась частота и тяжесть послеоперационных осложнений согласно классификации Clavien-Dindo (таблица 10), их характеристика, день появления осложнения, 30-дневная летальность.

Таблица 10. Классификация послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo

Класс	Характеристика
I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости медикаментозного лечения или хирургических, эндоскопических, радиологических вмешательств
II	Требующие лечения медикаментозными препаратами, помимо допускаемых для I класса осложнений
III	Требующие хирургических, эндоскопических, радиологических вмешательств
IIIA	Вмешательства без общего обезболивания
IIIB	Вмешательства под общим обезболиванием
IV	Жизнеопасные осложнения, требующие лечения в отделениях интенсивной терапии/реанимации
IVA	Дисфункция одного органа
IVB	Полиорганная недостаточность
V	Смерть пациента

2.7 Наблюдение пациентов

После выписки из стационара всем пациентам было рекомендовано наблюдение в условиях ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. План динамического наблюдения представлен в таблице 11.

Таблица 11. План динамического наблюдения больных ранним раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза

Годы	1				2		3		4>
Месяцы	3	6	9	12	18	24	30	36	Каждые 12
Осмотр	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Ректоскопия	*	*	*	*	*	*	*	*	*
МРТ ОМТ	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Онкомаркеры	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Колоноскопия		*		*		*		*	*
КТ ОГП + ОБП		*		*		*		*	*

Информацию о наличии или отсутствии рецидива заболевания получали после планового обследования пациента в условиях ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, а также при опросе самого пациента или его родственников, если он проходил обследования вне центра.

2.8 Статистическая обработка данных

Анализируемые в работе данные вносились в электронную таблицу Microsoft Excel 2021. Оценка на нормальное распределение проводилась по критерию Шапиро-Уилка. При нормальном распределении вариационного ряда количественные параметры представляли с помощью среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а при негауссовом распределении – в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей ($Me (Q1; Q3)$). Для сравнения средних величин между двумя группами был применен непарный t-тест Стьюдента, а для сравнения медиан использовали U-критерий Манна-Уитни. Различия в дихотомических величинах между группами оценивали с помощью двустороннего точного теста Фишера. Кривые выживаемости строили с помощью метода Каплан-Майера, сравнение

между группами проводили log-rank критерием, вычисляли отношение рисков (hazard ratio, HR) с 95% доверительным интервалом (ДИ). С целью определения оптимальных сроков для получения препаратов хорошего качества проводили ROC-анализ с построением ROC-кривых и получения отрезной точки по критерию Йодена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При проведении попарных сравнений применяли поправку Бонферрони, и различия считали статистически значимыми при $p < 0,017$. Описательные статистики и сравнение групп рассчитывались в программе Statistica 13.3 (TIBCO, США), анализ выживаемости производился в GraphPad Prism 10 (GraphPad Software, США), а ROC-анализ – в MedCalc 23.3 (MedCalc Software, Бельгия).

ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ С ИНВАЗИЕЙ В ПОДСЛИЗИСТЫЙ СЛОЙ И ФАКТОРАМИ НЕГАТИВНОГО ПРОГНОЗА

3.1 Непосредственные результаты выполнения трансанальной эндомикрохирургии

У отобранных нами 86/126 (68,3%) пациентов было выполнено органосохраняющее лечение в объеме трансанальной эндомикрохирургии в качестве первого этапа лечения.

Медиана (Q1;Q3) продолжительности оперативного вмешательства составила 40 (34;60) минут. Интраоперационных осложнений, конверсии выявлено не было, интраоперационная кровопотеря была до 15 мл. Во всех случаях образование удалялось полностью с визуализацией мезоректальной клетчатки. Фрагментации не было ни в одном случае. Медиана (Q1;Q3) послеоперационного койко-дня составила 7 (6;8) дней.

Послеоперационные осложнения в сроки до 30 дней развились у 4/86 (4,7%) пациентов (таблица 12). Среди них у 3/4 пациентов была выявлена несостоятельность швов раны прямой кишки на 3–4 сутки после оперативного вмешательства. Этим пациентам потребовалось назначение антибактериальной терапии и промывание просвета прямой кишки растворами антисептика.

Таблица 12. Характеристика и тяжесть послеоперационных осложнений после ТЭМ

Характер осложнений	Clavien-Dindo	ТЭМ N=86
Несостоятельность швов	II	3 (3,5%)
Кровотечение	IIIa	1 (1,2%)
Всего		4 (4,7%)

В 1/86 (1,2%) наблюдении после ТЭМ развилось кровотечение из послеоперационной раны, потребовавшее его остановки в условиях операционной путем прошивания кровоточащего участка; кровопотеря была клинически незначимой и не требовала переливания препаратов крови.

Следует отметить, что частота клинически значимых осложнений, IIIa по классификации Clavien-Dindo, составила всего 1,2%.

3.2 Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов после ТЭМ

При оценке глубины инвазии опухоли согласно субклассификации Kikuchi отмечено, что у 3/86 (3,5%) пациентов выявлена инвазия до уровня sm1, у 13/86 (15,1%) – sm2 и у 70/86 (81,4%) – sm3 (таблица 13).

Таблица 13. Характеристика операционных препаратов после трансанальной эндомикрхирургии

Показатель	ТЭМ N=86
Глубина инвазии опухоли по Kikuchi	
sm1	3 (3,5%)
sm2	13 (15,1%)
sm3	70 (81,4%)
L1	44 (51,2%)
V1	6 (7,0%)
G3	1 (1,2%)
R1	12 (14,0%)
Латеральная граница резекции мм, медиана (Q1;Q3)	5 (4;6)
Глубокая граница резекции мм, медиана (Q1;Q3)	3,25 (2;4,5)

Среди факторов негативного прогноза наиболее часто определялась лимфоваскулярная инвазия у 44/86 (51,2%) больных. Инвазия венозных сосудов выявлялась значительно реже, у 6/86 (7,0%) пациентов. Позитивная граница резекции была выявлена в 12/86 (14,0%) случаях. Низкая дифференцировка аденокарциномы отмечена в 1/86 (1,2%) операционном препарате.

Проводилась оценка латеральной (горизонтальной) и глубокой (вертикальной) границ резекции. Так, медиана (Q1;Q3) латеральной (горизонтальной) границы составила 5 (4;6) мм, глубокой (вертикальной) границы – 3,25 (2;4,5) мм.

Стоит отметить, что у большей части больных, 48/86 (55,8%), был выявлен 1 фактор негативного прогноза, в то время как у 38/86 (44,2%) пациентов было выявлено 2 и более факторов негативного прогноза. Лимфоваскулярная инвазия встречалась у 24/70 (34,3%) пациентов с инвазией на глубину sm3, а совместно с инвазией венозных сосудов – у 4/70 (5,7%) (таблица 14).

Таблица 14. Распределение опухолей в зависимости от наличия факторов негативного прогноза

Факторы негативного прогноза	Классификация sm по Kikuchi		
	Sm1 N=2	Sm2 N=14	Sm3 N=70
L1	1	7	24
L1+V1	-	1	4
L1+R1	-	2	5
R1	1	3	1
V1	-	-	1
G3	-	1	-

Таким образом, все пациенты в группе локального иссечения имели один или более факторов негативного прогноза, что включило этих больных раком прямой кишки в группу высокого риска развития локорегионарного рецидива. Всем этим пациентам было показано выполнение вТМЭ.

3.3 Непосредственные результаты выполнения вторичной тотальной мезоректумэктомии

Среди 86 пациентов после ТЭМ с опухолями высокого риска и показаниями для операции спасения только у 22/86 (25,6%) выполнена вТМЭ. Объем мезоректумэктомии определялся локализацией места ранее выполненной ТЭМ, во всех случаях была выполнена тотальная мезоректумэктомия (таблица 15).

Таблица 15. Характеристика оперативных вмешательств группы вТМЭ

Показатель	вТМЭ N=22
Тип операции	
Брюшно-анальная резекция	8 (36,4%)
Низкая передняя резекция	14 (63,6%)
Доступ	
Лапароскопический	18 (81,8%)
Открытый	4 (18,2%)
Вид превентивной стомы	
Илеостома	21 (95,5%)
Трансверзостома	1 (4,5%)
Длительность оперативного вмешательства (мин.), M ± SD	164,4 ± 23,4
Послеоперационный койко-день, медиана (Q1; Q3)	9,5 (7;12)

Всем пациентам из группы вТМЭ удалось выполнить сфинктеросохраняющую операцию с формированием первичного анастомоза. Таким образом, в представленной группе больных предшествующая ТЭМ не повлияла на выбор или отказ от сфинктеросохраняющей операции, как это было показано в выполненном нами метаанализе об увеличении частоты БПЭ после локального иссечения. Так, 8/22 (36,4%) пациентам было выполнено оперативное

вмешательство в объеме брюшно-анальной резекции прямой кишки (БАР), остальным 14/22 (63,6%) выполнена низкая передняя резекция прямой кишки (НПР).

В большинстве случаев, 18/22 (81,8%), оперативное вмешательство производилось лапароскопическим доступом. Всем пациентам рутинно формировалась превентивная стома: 1/22 (4,5%) больному сформирована двуствольная трансверзостома, остальным 21/22 (95,5%) – двуствольная илеостома. Среднее время операции составило $164,4 \pm 23,4$ мин. Медиана (Q1;Q3) послеоперационного койко-дня составила 9,5 (7;12).

Интраоперационных осложнений и конверсий во время выполнения вТМЭ отмечено не было, медиана (Q1;Q3) кровопотери была 70 (50;100) мл, переливания препаратов крови пациентам не потребовалось.

Послеоперационные осложнения в сроки до 30 дней развились у 6/22 (27,3%) пациентов (таблица 16). У 2/22 (9,1%) пациентов было отмечено развитие длительного, более 5 дней, пареза ЖКТ; во всех случаях осложнение было купировано консервативными мероприятиями (назогастральный зонд, инфузионная терапия, электростимуляция).

Таблица 16. Тяжесть и характер послеоперационных осложнений у пациентов после вТМЭ

Характер осложнений	Тяжесть осложнения	вТМЭ N=22
Длительный, более 5 дней, парез ЖКТ	I	2 (9,1%)
Пневмония	II	1 (4,5%)
Гематома малого таза	II	2 (9,1%)
Несостоятельность анастомоза	IIIб	1 (4,5%)
Всего		6 (27,3%)

В 1/22 (4,5%) случае послеоперационный период осложнился развитием двусторонней нижнедолевой пневмонии, что потребовало назначения антибактериальной терапии.

У 2/22 (9,1%) больных в послеоперационном периоде выявлена гематома в полости таза. Данное осложнение было купировано адекватным дренированием и антибактериальной терапией.

Наиболее грозное осложнение – несостоятельность колоректального анастомоза – развилось у одного (4,5%) больного, при этом местное консервативное лечение было безуспешным, и ситуация потребовала экстренного оперативного вмешательства, разобщения анастомоза. В дальнейшем течение послеоперационного периода было гладким, пациент был выписан на 10-е сутки после экстренной операции.

Следует отметить, что осложнения, соответствующие тяжести III и более, были у 1/22 (4,5%) больного.

3.4 Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов после вТМЭ

Среди всех 22 пациентов только в 1/22 (4,5%) случае отмечена позитивная граница резекции (R1) в связи с наличием метастатически пораженного лимфатического узла вблизи циркулярного края резекции (ЦКР) (таблица 17).

Стоит отметить, что во всех случаях вТМЭ отмечались технические сложности во время выделения мезоректума в полости таза. Это было связано с предшествующей ТЭМ и развитием фиброзно-воспалительных изменений, что реализовалось не в ухудшении непосредственных результатов, а в ухудшении качества мезоректумэктомии. Так, у половины, 11/22 (50,0%) пациентов, качество операционного препарата, согласно критериям P. Quirke, соответствовало Grade 1, у 2/22 (9,1%) – Grade 2 и у 9/22 (40,9%) – Grade 3.

Таблица 17. Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов у пациентов группы вТМЭ

Показатель	вТМЭ N=22
Пораженные лимфатические узлы	
N0	17 (77,3%)
N1a, N1c	5 (22,7%)
Количество исследованных лимфатических узлов, Me (Q1; Q3)	25,5 (22; 34)
Остаточная опухоль в области ТЭМ	
Есть	4 (18,2%)
Нет	18 (81,8%)
R0/R1 резекция	
R0 резекция	21 (95,5%)
R1 резекция (по латеральному краю)	1 (4,5%)
Качество мезоректумэктомии по Quirke	
Grade 1	11 (50%)
Grade 2	2 (9,1%)
Grade 3	9 (40,9%)
Дистальная граница резекции мм, Me (Q1; Q3)	15 (8; 27)

Остаточная опухоль, по результатам патоморфологического исследования, в зоне ранее выполненной ТЭМ выявлена в 4/22 (18,2%) случаях. Всего после ТЭМ отмечено 12/86 (14,0%) пациентов с R1, при этом вТМЭ была выполнена только у 7/12 (58,3%) из них. Так, среди этих 7 пациентов после ТЭМ с вТМЭ остаточная опухоль выявлена в 3/7 (42,8%) случаях.

У 1/22 (4,5%) пациента идентифицировано наличие диссеминатов опухоли в мезоректуме и была установлена стадия N1c. Также у 4/22 (18,2%) больных выявлено поражение мезоректальных лимфатических узлов и установлена стадия

N1a. Таким образом, частота стадии N1a–N1c составила 5/22 (22,7%), в остальных 17/22 (77,3%) случаях метастазы в лимфатические узлы не выявлены. Медиана (Q1; Q3) количества исследованных лимфатических узлов составила 25,5 (22; 34).

Определение дистальной границы резекции осуществлялось от места рубцово-фиброзных изменений по стенке кишки в области ранее выполненной ТЭМ. Как правило, это выглядело макроскопически как рубец. Медиана (Q1; Q3) дистальной границы резекции соответствовала 15 (8; 27) мм.

Важно подчеркнуть, что вТМЭ у всех 22 пациентов была выполнена в совершенно разные сроки после ТЭМ, от 2 до 12 недель. Учитывая различную степень фиброзно-воспалительных изменений после ТЭМ в полости таза и полученные данные о неудовлетворительном качестве операционного препарата, которое в большинстве случаев соответствовало 1–2 Grade (13/22, 59,1%), нами рассчитаны более благоприятные сроки выполнения вТМЭ, когда были получены операционные препараты качества Grade 3 (9/22, 40,9%). С этой целью был проведен ROC-анализ выявления пороговых значений времени выполнения вТМЭ. Оказалось, что минимальное время после ТЭМ для получения препарата Grade 3 соответствовало > 5 недель, площадь под кривой составила 0,85, $p=0,009$ (рисунок 31).

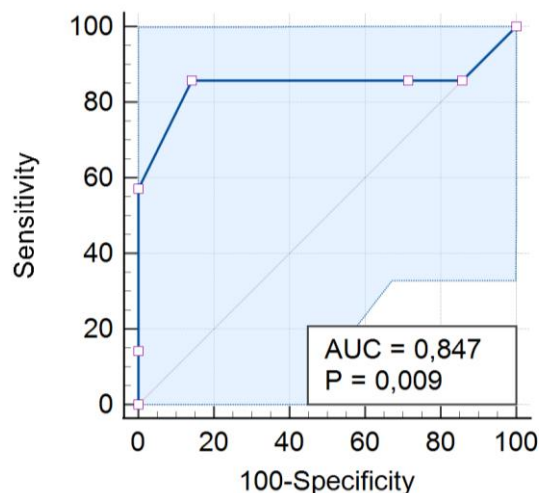


Рисунок 31. ROC-анализ минимальных сроков выполнения вТМЭ после ТЭМ для получения операционного препарата Grade 3

При определении верхнего порогового значения времени, прошедшего после ТЭМ для лучшего качества препарата Grade 3 при помощи ROC-анализа, получены значения, соответствующие сроку ≤ 8 недель, площадь под кривой составила 0,7 ($p=0,2$); отсутствие статистической значимости в данном случае можно объяснить малым количеством наблюдений в ТМЭ, включенных в исследование (рисунок 32).

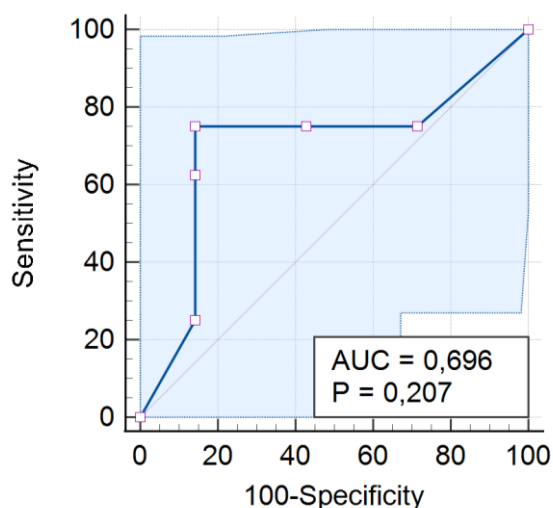


Рисунок 32. ROC-анализ максимальных сроков выполнения в ТМЭ после ТЭМ для получения операционного препарата Grade 3

Таким образом, нами был получен временной интервал 6–8 недель после ТЭМ, когда имеется тенденция к получению операционного препарата в ТМЭ хорошего качества, соответствующего Grade 3. В таблице 18 показано количество пациентов с разными сроками выполнения в ТМЭ и соответствие качеству мезоректумэктомии.

Таблица 18. Качество мезоректумэктомии в зависимости от сроков выполнения вторичной мезоректумэктомии

Качество мезоректумэктомии	Сроки	N	%
Grade 1-2	< 5 недель	6	86%
Grade 3		1	14%
Grade 1-2	6-8 неделя	1	14%
Grade 3		6	86%
Grade 1-2	≥ 8 недель	6	75%
Grade 3		2	25%

3.4 Непосредственные результаты выполнения первичной мезоректумэктомии

Характеристика оперативных вмешательств у этой группы пациентов описана в главе 2.2.3.

Медиана (Q1; Q3) продолжительности операции составила 180 (144,5; 212,5) мин. Медиана (Q1; Q3) послеоперационного койко-дня составила 11 (7; 14) (таблица 19).

Интраоперационных осложнений и конверсии во время выполнения пТМЭ отмечено не было, кровопотеря была клинически незначимой, переливание крови пациентам не потребовалось.

Таблица 19. Длительность пТМЭ и послеоперационный койко-день

Показатель	пТМЭ N=40
Длительность оперативного вмешательства (мин.), Me (Q1; Q3)	180 (144,5; 212,5)
Послеоперационный койко-день, Me (Q1; Q3)	11 (7; 14)

Послеоперационные осложнения в сроки до 30 дней развились у 10/40 (25%) пациентов (таблица 20). У 3/40 (7,5%) пациентов было отмечено развитие длительного, более 5 дней, пареза ЖКТ; осложнение купировано проведением консервативной терапии (назогастральный зонд, инфузионная терапия, электростимуляция). Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря была выявлена у 1/40 (2,5%) пациентов, потребовавшая длительной катетеризации мочевого пузыря, а также назначения медикаментозной терапии и электростимуляции.

Таблица 20. Характер и тяжесть послеоперационных осложнений у пациентов после пТМЭ

Характер осложнений	Тяжесть осложнения	пТМЭ (N=40)
Длительный, более 5 дней, парез ЖКТ	I	3 (7,5%)
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря	I	1 (2,5%)
Инфекция лапаротомной раны	II	1 (2,5%)
Несостоятельность анастомоза	IIIb	3 (7,5%)*
Гематома малого таза	IIIb	1 (2,5%)
Тонкокишечная непроходимость	IIIb	1 (2,5%)
Кровотечение в малом тазу	IIIb	1 (2,5%)*
Всего:		10 (25%)
*У одного больного развилось 2 осложнения		

Инфекцией лапаротомной раны осложнилось течение послеоперационного периода у 1/40 (2,5%) пациентов, что потребовало назначения антибактериальной терапии.

У 5/40 (12,5%) пациентов потребовалось выполнение экстренного оперативного вмешательства. У 3/40 (7,5%) больных на 6-е, 7-е и 10-е сутки развилась несостоятельность колоректального анастомоза. У двух больных было достаточно санации и дренирования малого таза, у другого больного потребовалось разобщение анастомоза. В дальнейшем у пациента после разобщения анастомоза развилось кровотечение в полости малого таза, что потребовало релапаротомии и остановки кровотечения (Clavien-Dindo IIIb). После этого течение послеоперационного периода было гладким, больной выписан на 9-е сутки после экстренного оперативного вмешательства.

У 1/40 (2,5%) пациента в послеоперационном периоде развилась картина спаечной тонкокишечной непроходимости, что потребовало релапаротомии и

разделения спаек. И у 1/40 (2,5%) больного на 5 сутки после операции была выявлена гематома в полости таза, что потребовало дренирования промежностным доступом под анестезией (Clavien-Dindo IIIb).

Частота послеоперационных осложнений, соответствующая Clavien-Dindo IIIb, составила 5/40 (12,5%).

3.5 Результаты патоморфологического исследования удаленного препарата после пТМЭ

При патоморфологическом исследовании удаленного препарата, согласно субклассификации Kikuchi, у 29/40 (72,5%) пациента была установлена стадия T1sm3, у 6/40 (15%) – T1sm2 и у 5/40 (12,5%) – T1sm1. Необходимо отметить, что у всех пациентов sm1–sm2 были выявлены другие факторы негативного прогноза (таблица 21). Лимфоваскулярная инвазия выявлена в 20/40 (50%) препаратах, инвазия венозных сосудов – в 4/40 (10%) и низкая дифференцировка опухоли – в 1/40 (2,5%).

Большинству, 39/40 (97,5%) пациентам, удалось выполнить резекцию в объеме R0, однако у 1/40 (2,5%) было выявлено вовлечение ЦКР в связи с наличием пораженного лимфатического узла вблизи мезоректальной фасции.

Согласно критериям P. Quirke, у большинства, 30/40 (75%) пациентов, качество операционного препарата установлено как Grade 3, у 5/40 (12,5%) качество было Grade 2 и у 5/40 (12,5%) – Grade 1.

При исследовании удаленных лимфатических узлов отмечено, что у 8/40 (20%) установлена стадия N1a, у 3/40 (7,5%) – N1b, у 2/40 (5%) пациентов отмечено 5 и 7 метастатически пораженных лимфатических узлов и установлена стадия N2a и N2b. Таким образом, частота метастазирования составила 32,5% (13/40). Медиана (Q1; Q3) количества исследованных лимфатических узлов составила 23 (18,5; 28,5).

Определяли дистальный край резекции (ДКР), медиана ДКР (Me, Q1; Q3) составила 20 мм (12; 35).

Таблица 21. Результаты патоморфологического исследования операционного препарата после пТМЭ

Показатель	пТМЭ N=40
Пораженные лимфатические узлы	
N0	27 (67,5%)
N1a – N2b	13 (32,5%)
Количество исследованных лимфатических узлов, Ме (Q1; Q3)	23 (18,5; 28,5)
T1sm1	5 (12,5%)
T1sm2	6 (15%)
T1sm3	29 (72,5%)
Факторы риска	
L1	20 (50%)
V1	4 (10%)
G3	1 (2,5%)
R0/R1 резекция	
R0	39 (97,5%)
R1 (по латеральному краю)	1 (2,5%)
Качество мезоректумэктомии по Quirke	
Grade 1	5 (12,5%)
Grade 2	5 (12,5%)
Grade 3	30 (75%)
Дистальная граница резекции мм, Ме (Q1; Q3)	20 (12; 35)

При распределении пациентов по количеству выявленных у них факторов негативного прогноза отмечено, что у 12/40 (30%) было 2 и более факторов негативного прогноза.

Таким образом, анализируя непосредственные результаты хирургического лечения больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и

факторами негативного прогноза, мы получили статистически значимую разницу в частоте послеоперационных осложнений в зависимости от объема оперативного вмешательства. Так, наиболее безопасным является локальное иссечение – ТЭМ, 4/86 (4,7%), в сравнении с резекционными методами (вТМЭ + пТМЭ) – 16/62 (25,8%) ($p=0,0003$).

Однако мы не получили значимых различий между группами первичной и вторичной ТМЭ в частоте послеоперационных осложнений: вТМЭ – 6/22 (27,3%) и пТМЭ – 10/40 (25%), $p=1$. Это говорит о том, что предшествующая ТЭМ не влияет на безопасность выполнения мезоректумэктомии.

Сравнивая вТМЭ и пТМЭ по результатам патоморфологического исследования операционных препаратов, стоит отметить, что эти пациенты действительно являются сложной категорией в отношении локорегионарного метастазирования (таблица 22). Так, выявлена высокая частота локорегионарного метастазирования, которая составила 22,7% и 32,5% после вТМЭ и пТМЭ соответственно, что подтверждает высокую метастатическую активность опухолей высокого риска.

Таблица 22. Сравнение результатов патоморфологического исследования удаленных препаратов в группах пТМЭ и вТМЭ

Показатель	вТМЭ N=22	пТМЭ N=40	p
Пораженные лимфатические узлы			0,56
N0	17 (77,3%)	27 (67,5%)	
N1a-N2b	5 (22,7%)	13 (32,5%)	
Количество исследованных лимфатических узлов, Me (Q1; Q3)	25,5 (22; 34)	23 (18,5; 28,5)	0,3
Остаточная опухоль после ТЭМ	4 (18,2%)	-	
R1 резекция (по латеральному краю)	1 (4,5%)	1 (2,5%)	1

Дистальная граница резекции мм, Me (Q1; Q3)	15 (8; 27)	20 (12; 35)	0,3
Качество мезоректумэктомии по Quirke			0,01
Grade 1-2	13 (59,1%)	10 (25%)	
Grade 3	9 (40,9%)	30 (75%)	

Важно подчеркнуть, что качество мезоректумэктомии страдало у пациентов, перенесших ТЭМ. Препараты неудовлетворительного качества были получены статистически значимо чаще после вТМЭ, чем после пТМЭ: 13/22 (59,1%) и 10/40 (25%), $p=0,01$.

Таким образом, концепция этапного хирургического лечения рака прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза является безопасной, не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений, вместе с тем предшествующая ТЭМ может привести к снижению качества операционного препарата после вТМЭ.

ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ С ИНВАЗИЕЙ В ПОДСЛИЗИСТЫЙ СЛОЙ И ФАКТОРАМИ НЕГАТИВНОГО ПРОГНОЗА

При анализе отдаленных результатов лечения больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза нами была исследована частота местных рецидивов опухоли и частота выявления отдаленных метастазов. Проводилась оценка безрецидивной выживаемости в каждой группе: нТЭМ, вТМЭ, пТМЭ.

Под локорегионарным рецидивом понимали появление опухоли в области послеоперационного рубца либо в области анастомоза, если была выполнена резекция прямой кишки; также к таким случаям относили выявление пораженных лимфоузлов в полости малого таза.

К отдаленным метастазам относилась гематогенная и лимфогенная диссеминация: метастазы в печень, легкие, а также метастазы в забрюшинные/средостенные лимфатические узлы.

Всего из 126 пациентов было прослежено 111 (88,1%). Из группы нТЭМ было прослежено 56/64 (87,5%) пациентов, из вТМЭ – 21/22 (95,5%) и из группы пТМЭ – 34/40 (85%).

4.1 Отдаленные результаты лечения пациентов в группах нТЭМ, вТМЭ и пТМЭ

Сроки прослеженности составили от 1 до 120 месяцев с медианой наблюдения 23 месяца. В группе вТМЭ Me (min–max) прослеженности составила 24 (5–62) месяца, в группе нТЭМ – 18 (3–120), в группе пТМЭ – 23,5 (2–86) мес.

В группе нТЭМ у 11/56 (19,6%) отмечен возврат заболевания в виде локорегионарного рецидива у 9/56 (16,1%) и отдаленных метастазов у 2/56 (3,6%).

В группе вТМЭ в указанные сроки наблюдения не было выявлено ни одного рецидива заболевания.

В группе пТМЭ отмечено развитие рецидива в 3/34 (8,8%) наблюдениях, которые появились в сроки от 12 до 24 месяцев; из них локорегионарный рецидив у 1/34 (2,9%) больного и отдаленные метастазы у 2/34 (5,9%).

Двухлетняя безрецидивная выживаемость в группе пТМЭ составила 86,2% (95% ДИ: 77,2–100), в группе вТМЭ – 100% (95% ДИ: 100–100), а в группе нТЭМ – 71,6% (95% ДИ: 67,7–92,6). Нами выявлена определенная тенденция между группами вТМЭ и нТЭМ ($p=0,03$) в сторону ухудшения результатов у группы наблюдения. При проведении анализа отношения рисков (HR) отмечено, что вероятность возникновения рецидива в группе наблюдения без последующей резекции после ТЭМ возрастает в 4,1 раза ($HR=4,1$; 95% ДИ: 1,1–15,2; $p=0,03$) (рисунок 33).

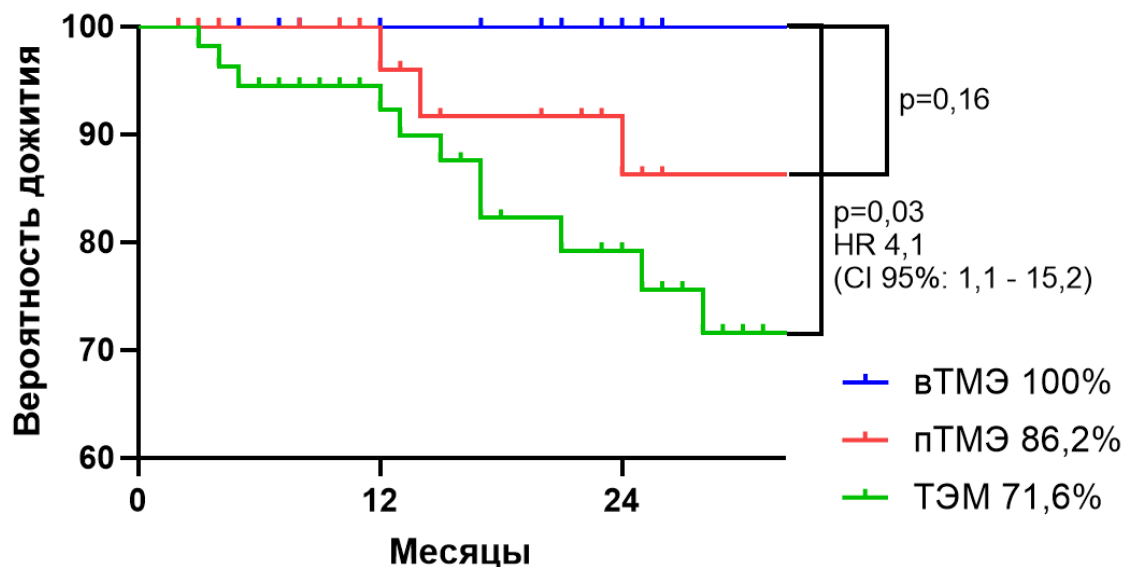


Рисунок 33. Двухлетняя безрецидивная выживаемость пациентов из трех групп

При сравнении частоты локорегионарных рецидивов не выявлено статистических различий, однако выявлена определенная тенденция между группами вТМЭ и нТЭМ в сторону ухудшения результатов у группы нТЭМ ($p=0,05$); вероятность развития местного рецидива составила 0% (95% ДИ: 0–0) и 23,9% (95% ДИ: 4,0–25,0) соответственно. Анализ отношения рисков показал увеличение вероятности возникновения местного рецидива в группе нТЭМ в 4,1

раза (HR=4,1; 95% ДИ: 1,0–17,3; p=0,05) по сравнению с группой вТМЭ (рисунок 34).

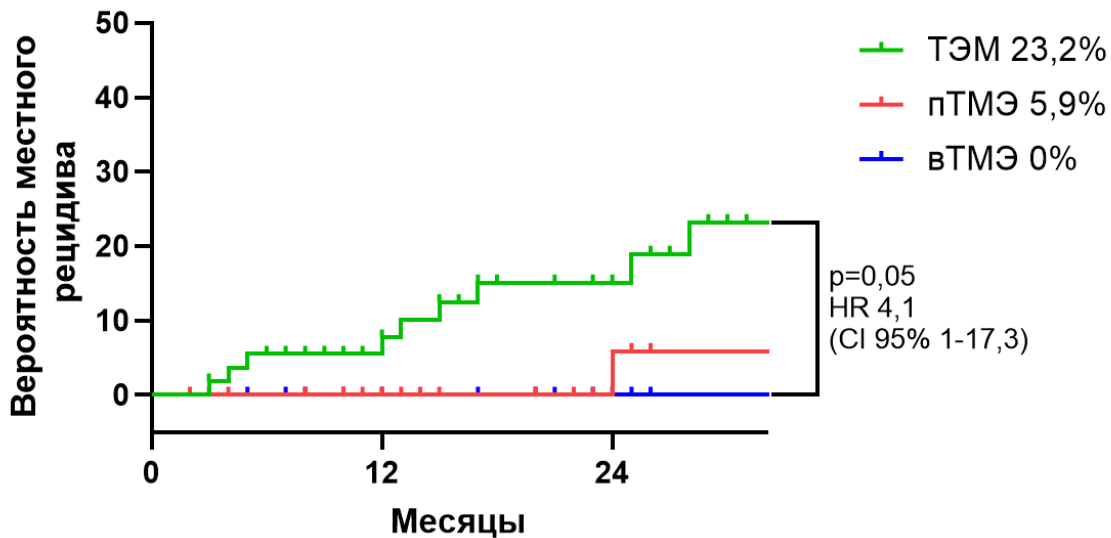


Рисунок 34. Двухлетний локальный контроль пациентов из трех групп

Таким образом, использование вТМЭ в этапном хирургическом лечении больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза является необходимым, что показывает значимое снижение рисков локорегионарного рецидива и отдаленного метастазирования.

4.2 Характеристика рецидивов и тактика лечения пациентов из группы нТЭМ

В таблице 23 представлена характеристика пациентов из группы нТЭМ, которые отказались от вТМЭ. Стоит отметить, что у одного больного был выявлен локорегионарный рецидив (в области рубца) и отдаленные метастазы в печень*.

Таблица 23. Характеристика пациентов в группе нТЭМ с рецидивом заболевания

№	Стадия Т	R 0/1 резекция	Ф-р риска	Локализация рецидива	Срок рецидива (мес.)	Лечение
1	T1sm2	0	L1	Параректальные л/у	18	БАР
2	T1sm1	1	R1	Рубец	16	ХЛТ> БПЭ
3	T1sm3	0	Sm3, L1	Параректальные л/у	21	ХЛТ> БПЭ
4	T1sm3	0	Sm3	Рубец	4	БАР
5	T1sm3	0	Sm3	Рубец	6	БАР
6*	T1sm3	0	Sm3, L1	Рубец + Печень*	22	ХТ палл.
7	T1sm2	0	L1	Параректальные л/у	4	НПР
8	T1sm3	0	Sm3	Рубец	13	БАР
9	T1sm3	0	Sm3	Печень	17	ХТ палл.
10	T1sm3	0	Sm3	Рубец	12	БПЭ
11	T1sm2	1	L1, R1	Рубец	28	НПР

На рисунке 35 представлена тактика лечения пациентов с рецидивом из группы нТЭМ. Так, пациентам с метастазами в печени было показано проведение паллиативной ХТ. В последующем эти пациенты выпали из наблюдения через 5 и 6 месяцев.

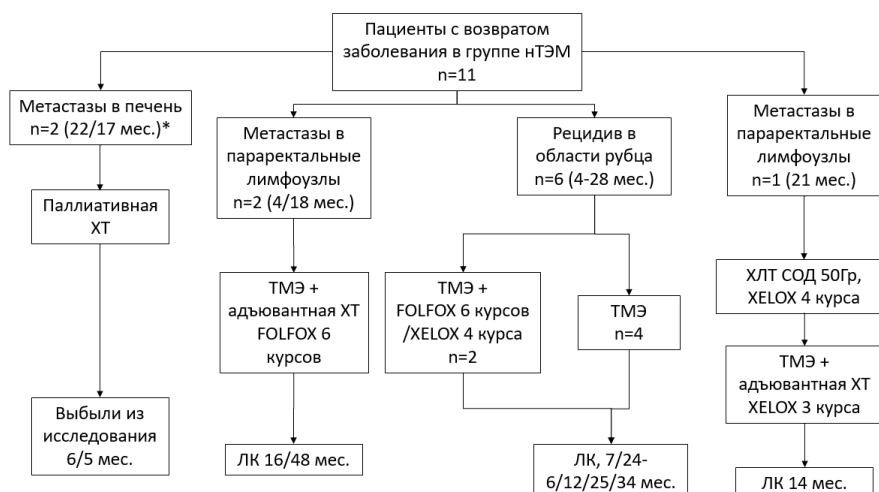


Рисунок 35. Стратегия лечения рецидивов у пациентов группы нТЭМ

Большей части больных, 9/11 (81,8%), были выполнены резекции; в одном случае пациентке после ТЭМ и появления метастазов в параректальные лимфоузлы проведена ХЛТ СОД 50 Гр, а затем была выполнена БПЭ прямой кишки.

В целом в условиях ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России были прооперированы 7 пациентов. Из них 3/7 (42,8%) пациентам была выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, 2/7 (28,6%) – низкая передняя резекция прямой кишки и 2/7 (28,6%) – брюшно-анальная резекция прямой кишки, при этом у 1 пациента вмешательство было закончено формированием концевой сигмостомы (таблица 24).

Таблица 24. Характер оперативного вмешательства у пациентов нТЭМ после мезоректумэктомии по поводу рецидива

Показатель	Оперированные пациенты с рецидивом из группы нТЭМ N=7
Тип операции	
Брюшно-анальная резекция	2 (28,6%)
Низкая передняя резекция	2 (28,6%)
Брюшно-промежностная экстирпация	3 (42,8%)

Доступ	
Лапароскопический	1 (14,3%)
Открытый	6 (85,7%)
Вид стомы	
Илеостома	3 (42,8%)
Концевая сигмостома	4 (57,2%)
Длительность оперативного вмешательства (мин.), Me (Q1; Q3)	160 (120; 180)
Койко-дни, Me (Q1; Q3)	14 (7; 20)

Открытым доступом оперативное вмешательство было выполнено 6/7 (85,7%) пациентам.

Медиана (Q1;Q3) продолжительности оперативного вмешательства и койко-дня составила 160 (120;180) и 14 (7;20) соответственно.

При патоморфологическом исследовании операционных препаратов после ТМЭ по поводу рецидивов у 4/7 (57,2%) пациентов было отмечено поражение регионарных лимфатических узлов: у 1/7 (14,3%) установлена стадия N1a, у 2/7 (28,6%) – N1b и у 1/7 (14,3%) – N2a. Медиана (min–max) количества исследованных лимфатических узлов составила 17 (5–41) (таблица 25).

Таблица 25. Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов после мезоректумэктомии по поводу рецидива

Показатель	Оперированные пациенты с рецидивом из группы нТЭМ N=7
Пораженные лимфатические узлы	
N0	2 (28,6%)
N1a	1 (14,3%)
N1b	2 (28,6%)
N2a	1 (14,3%)

Количество исследованных лимфатических узлов, Me (min–max)	17 (5–41)
Радикальность резекции/вовлеченность ЦКР	
R1/ЦКР+	2 (28,6%)
R0/ЦКР-	5 (71,4%)
Качество мезоректумэктомии по Quirke	
Grade 1	3 (42,8%)
Grade 2	2 (28,6%)
Grade 3	2 (28,6%)

У 2/7 (28,6%) пациентов по результатам гистологического исследования отмечены позитивные границы резекции, обусловленные наличием пораженного мезоректального лимфоузла вблизи мезоректальной фасции.

Согласно критериям мезоректумэктомии P. Quirke, у 3/7 (42,8%) качество мезоректумэктомии установлено как Grade 1, у 2/7 (28,6%) пациентов – Grade 2 и у 2/7 (28,6%) больных – Grade 3.

Таким образом, представленные данные иллюстрируют сложность тактики лечения и неудовлетворительный прогноз у больных с рецидивом в группе нТЭМ. Каждый третий больной, по данным патоморфологического исследования, имеет R1 границы резекции; практически половине пациентов – 42,8% – возможно выполнить только БПЭ прямой кишки.

4.3 Характеристика рецидивов и тактика лечения пациентов из группы пТМЭ

Из группы пТМЭ среди 3/34 (8,8%) пациентов с рецидивом заболевания у одного пациента были выявлены метастазы в печень, а также в лимфоузлы средостения на 14-й месяц наблюдения, у второго пациента выявлены метастазы в печень на 12-м месяце наблюдения, и у третьего был выявлен метастатически измененный лимфоузел в латеральной группе таза в сроки 24 месяца. Всем этим

пациентам по результатам онкологического консилиума было показано проведение системной полихимиотерапии (таблица 26).

Таблица 26. Характеристика пациентов в группе пТМЭ с рецидивом заболевания

№	Стадия Т	Стадия N	Фактор риска	Локализация рецидива	Срок (мес.)	Лечение
1	T1sm2	1b (2/10)	V1	Печень, л/у средостения	14	ХТ
2	T1sm3	1a (1/12)	Sm3, V1	Печень	12	ХТ
3	T1sm1	0	L1	Л/у малого таза	24	ХТ, очаг не определяется

У больного с метастатически пораженным латеральным лимфоузлом таза при плановом обследовании через 8 месяцев после окончания ПХТ отмечен локальный контроль; 2 пациента выпали из наблюдения после первого курса ПХТ (рисунок 36).

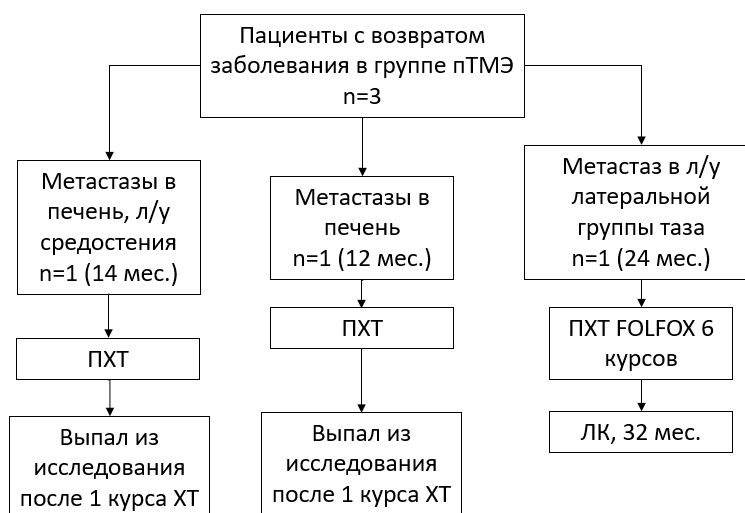


Рисунок 36. Стратегия лечения рецидивов у пациентов группы пТМЭ

Так, полученные результаты о наличии рецидивов у больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами неблагоприятного прогноза, которым была выполнена пТМЭ, лишь подчеркивают выраженные сложности в лечении данной категории пациентов, несмотря на изначально выполненную им радикальную операцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время золотым стандартом лечения рака прямой кишки, предполагающим наибольшую радикальность вне зависимости от стадии заболевания, остается оперативное вмешательство в объеме тотальной мезоректумэктомии. Однако операции такого типа имеют высокий риск как развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, так и ухудшения качества жизни с развитием синдрома низкой передней резекции.

Согласно данным нашего исследования, у 27,3% пациентов из группы вторичной тотальной мезоректумэктомии (вТМЭ) и 25% пациентов из группы первичной тотальной мезоректумэктомии (пТМЭ) отмечено развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде ($p=1$). Стоит отметить, что в результатах отечественных и зарубежных исследований частота осложнений при мезоректумэктомии достигает 40% [18, 35, 42, 72, 101, 106, 107].

Ранний рак прямой кишки – это опухоли с инвазией в подслизистый слой при отсутствии как локорегионарных, так и отдаленных метастазов [51]. Для выявления у пациента такой опухоли необходима тщательная предоперационная диагностика, включающая в себя такие методы исследования, как колоноскопия с биопсией новообразования, магнитно-резонансная томография органов малого таза и трансректальное ультразвуковое исследование. Основным методом стадирования опухолей прямой кишки является МРТ органов малого таза [21, 26]. Точность данного метода в отношении инвазии в подслизистую основу по результатам исследований составляет от 71% до 91% [18] и от 67% до 83% [20]. Также МРТ является основным методом в диагностике метастатического поражения регионарных лимфатических узлов [61]. Другим методом для определения глубины инвазии является ТРУЗИ, результаты которого соотносятся согласно классификации Kikuchi [54], где sm3 соответствует инвазии опухоли в подслизистый слой. Точность данного метода достигает 94% [22] и повышается при совмещении его с компрессионной эластографией [103, 104], однако оно обладает малой специфичностью в отношении поражения регионарных

лимфоузлов по сравнению с МРТ [48, 60, 96]. Подтверждение же метастатического поражения лимфатических узлов является неоспоримым аргументом для выполнения мезоректумэктомии. Только после выполнения всех исследований пациенту возможно установить диагноз «рак прямой кишки с инвазией в подслизистый слой».

Наиболее перспективным методом, и в то же время органосохраняющим, у таких пациентов является трансанальная эндомикрoхирургия, которая позволяет наиболее радикально удалить новообразование. При данном виде оперативного вмешательства отмечено значительное снижение частоты послеоперационных осложнений, которая составила 4,7% согласно нашему исследованию.

Однако после ТЭМ при гистологическом исследовании удаленного препарата могут выявляться определенные факторы негативного прогноза, которые невозможно установить при дооперационном исследовании; наличие их является показанием к выполнению радикального оперативного вмешательства в объеме резекции прямой кишки, так называемой вторичной тотальной мезоректумэктомией (вТМЭ). Частота выявления у пациентов таких опухолей составила 44,5% по результатам нашего исследования.

К факторам негативного прогноза относят глубокую инвазию опухоли в подслизистый слой (до уровня sm3), низкодифференцированный характер опухоли (G3), наличие лимфоваскулярной инвазии, наличие опухолевого почкования (tumor budding), выявление позитивной (менее 1 мм) границы резекции или фрагментацию в ходе локального иссечения (R1, R2) [5, 70, 74, 78].

Согласно данным немногочисленных исследований с небольшой выборкой пациентов, посвященных сравнению вТМЭ и пТМЭ [33, 36, 62, 63, 64, 71, 100], отмечаются различия в частоте послеоперационных осложнений, качестве операционного препарата, а при низкорасположенных опухолях возможность выполнения сфинктеросохраняющей операции вызывает сомнение. Стоит отметить, что выбор объема оперативного лечения и его влияние на отдаленные результаты лечения у таких больных, а также отказ от продолжения этапного

хирургического лечения у части пациентов после ТЭМ не находят отражения в известной нам литературе.

Был проведен систематический обзор литературы и метаанализ результатов лечения пациентов после первичной и вторичной тотальной мезоректумэктомии. Результаты проведенного нами метаанализа показывают, что выполнение вТМЭ не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений и летальности. В группе вТМЭ выявлено три летальных исхода, связанных с развившимися осложнениями, при этом после пТМЭ отмечено 4 летальных исхода, значимых различий между группами не было (ОШ 1,15; 95% ДИ: 0,23–5,71; $p=0,86$). Несостоятельность анастомоза на сегодняшний день остается наиболее грозным осложнением в послеоперационном периоде, частота которого достигает 23% [1, 32]; тем не менее статистически значимых различий между двумя группами не отмечено. Также обе группы не отличались между собой относительно продолжительности оперативного вмешательства (РС 1,73; 95% ДИ: –41–44; $p=0,94$).

Наш метаанализ показал, что вероятность получения операционного препарата хорошего качества (Grade 3 по Quirke) после пТМЭ была в 2 раза выше, чем при выполнении вТМЭ (ОШ 0,42; 95% ДИ: 0,24–0,72; $p=0,002$), что говорит о высокой частоте повреждения мезоректальной фасции в ходе вТМЭ. Прежде всего это обусловлено развившимся фиброзом и воспалением после предшествующей ТЭМ, которые затрудняют мобилизацию прямой кишки, что существенно повышает риск интраоперационного повреждения мезоректума. Более того, при ТЭМ происходит полнослойное удаление стенки кишки с опухолью, и повреждается не только стенка кишки, но и сам мезоректум. Несмотря на это, частота вовлечения циркулярного края резекции (ОШ 3,02; 95% ДИ: 0,53–17,06; $p=0,21$) в группах значимо не отличалась. Однако следует принять во внимание малое количество пациентов, у которых анализировался данный показатель. Поскольку большинство случаев CRM+ выявлено в группе вТМЭ, наиболее вероятной причиной вовлечения линии резекции является метастатическое поражение мезоректальных лимфоузлов, прилежащих непосредственно к

мезоректальной фасции. В этом случае наибольшую важность представляет точная дооперационная диагностика с использованием как трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), так и МРТ органов малого таза [22].

Именно наличие воспалительных и фиброзных изменений в малом тазу и является причиной более высоких рисков повреждения мезоректальной фасции, что и приводит к нарушению целостности мезоректума и невозможности получения качественного операционного препарата. Это косвенно подтверждает исследование К. Levis Souzani и соавт. [63], в котором указывается, что в 20% случаев оперативных вмешательств возникала интраоперационная перфорация стенки прямой кишки именно в области ранее выполненной ТЭМ.

В некоторых исследованиях показано, что наряду с повреждением мезоректума предшествующая ТЭМ является фактором риска выполнения брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки [71]. Настоящий метаанализ показал, что группы больных с пТМЭ и вТМЭ отличались по частоте выполнения БПЭ, однако различия не были статистически достоверными. Вместе с тем имеется выраженная тенденция к увеличению количества брюшно-промежностных экстирпаций после ТЭМ (ОШ 1,84; 95% ДИ: 0,96–3,52; $p=0,06$).

Стоит отметить, что во включенных в данный метаанализ исследованиях при морфологической оценке удаленного препарата после вТМЭ учитывались также такие параметры, как наличие остаточной опухоли после ТЭМ и частота поражения мезоректальных лимфатических узлов. Так, отмечено, что у больных ранним раком прямой кишки была обнаружена остаточная опухоль в 2% случаев, при этом практически в 30% наблюдений выявлялись метастазы в регионарные лимфатические узлы [64, 71]. Это, в свою очередь, подтверждает необходимость выполнения мезоректумэктомии у больных ранним раком прямой кишки с факторами негативного прогноза.

Выявлено, что существенных различий между группами в отношении частоты как локорегионарных рецидивов, так и отдаленного метастазирования нет. Несмотря на снижение качества операционного препарата в группе вТМЭ, это не является фактором риска увеличения частоты рецидивов заболевания.

Больные раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и наличием факторов негативного прогноза – это сравнительно небольшая категория пациентов, стратегия лечения которой представляет сложную задачу. С одной стороны, выполняя только ТЭМ, мы рискуем недолечить пациента, с другой стороны, сложно оценить показания и выстроить стратегию проведения вТМЭ как второго этапа лечения.

По данным патоморфологического исследования операционных препаратов были отобраны 312 больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой в период с января 2015 по декабрь 2025. Из них были исключены 186 пациентов, у которых не были выявлены факторы негативного прогноза. Стоит отметить, что таким пациентам возможно выполнение ТЭМ удаления опухоли прямой кишки в качестве радикального метода хирургического лечения.

Таким образом, в проведенное нами исследование было включено 126 больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза. Из них 86/126 (68,3%) пациентам в качестве первого этапа хирургического лечения было выполнено локальное иссечение в объеме трансанальной эндомикрхирургии, а 40/126 (31,7%) выполнена первичная резекция прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией в связи с подозрением на поражение регионарных лимфатических узлов либо глубину инвазии Т2 и более.

Всем пациентам после ТЭМ было показано и предложено выполнение операции спасения вТМЭ, однако она была выполнена только 22/86 (25,6%) больным, остальные 64/86 (74,4%) отказались от трансабдоминального вмешательства.

При анализе непосредственных результатов оперативного вмешательства среди групп пТМЭ и вТМЭ нами не было выявлено статистически значимой разницы в частоте развития послеоперационных осложнений: вТМЭ – 6/22 (27,3%) и пТМЭ – 10/40 (25%), $p=1$. Согласно данным результатам, предшествующая ТЭМ не влияет на безопасность выполнения тотальной мезоректумэктомии.

Сравнивая результаты патоморфологического исследования операционных препаратов этих групп больных, выявлена высокая частота локорегионарного

метастазирования, которая составила 22,7% и 32,5% после вТМЭ и пТМЭ соответственно, что подтверждает высокую метастатическую активность опухолей высокого риска. Особое внимание следует уделить наличию остаточной опухоли у пациентов после вТМЭ, которая была выявлена у 4/22 (18,2%) пациентов.

Действительно, качество мезоректумэктомии страдало у пациентов, перенесших ТЭМ. Это объясняется развитием выраженных фиброзно-воспалительных изменений в полости малого таза и нарушением дифференцировки слоев, что совпадает с данными анализированных нами исследований. Препараты неудовлетворительного качества были получены статистически значимо чаще после вТМЭ, чем после пТМЭ: 13/22 (59,1%) и 10/40 (25%), $p=0,01$.

Важно подчеркнуть, что вТМЭ у всех 22 пациентов была выполнена в совершенно разные сроки после ТЭМ, от 2 до 12 недель. С целью определения благоприятных сроков выполнения вТМЭ для получения Grade 3 качества операционного препарата был проведен ROC-анализ выявления пороговых значений времени. Оказалось, что минимальное время после ТЭМ для получения препарата Grade 3 соответствовало > 5 недель; площадь под кривой составила 0,85, $p=0,009$. При определении верхнего порогового значения времени получены значения, соответствующие сроку ≤ 8 неделям; площадь под кривой составила 0,7 ($p=0,2$). Так, нами определен временной интервал 6–8 недель после ТЭМ, когда имеется тенденция к получению операционного препарата вТМЭ хорошего качества. Но стоит отметить важные ограничения этого анализа ввиду относительно малого количества пациентов.

Анализ отдаленных результатов выявил возврат заболевания в группе нТЭМ у 11/56 (19,6%) пациентов, в группе вТМЭ не было ни одного рецидива заболевания и в группе пТМЭ отмечено развитие 3/34 (8,8%) рецидивов.

При анализе безрецидивной выживаемости между группами вТМЭ и нТЭМ была выявлена выраженная тенденция к ухудшению онкологических результатов у пациентов из группы наблюдения ($p=0,03$), которая составила 100% и 71,6% соответственно. Анализ отношения рисков (HR) показал, что вероятность возникновения рецидива в группе наблюдения с факторами неблагоприятного

прогноза без последующей резекции после ТЭМ возрастает в 4,1 раза (HR=4,1; 95% ДИ: 1,1–15,2; $p=0,03$).

Анализ частоты локорегионарных рецидивов также показал определенную тенденцию между группами вТМЭ и нТЭМ ($p=0,05$); частота рецидивов составила 0% и 23,9% соответственно. Анализ отношения рисков (HR) показал увеличение вероятности возникновения местного рецидива в группе нТЭМ в 4,1 раза (HR=4,1; 95% ДИ: 1,0–17,3; $p=0,05$) по сравнению с группой вТМЭ.

Между группами пТМЭ и вТМЭ не было выявлено статистически значимой разницы как в безрецидивной выживаемости, так и в частоте локальных рецидивов.

Стоит отметить, что у каждого третьего больного из группы нТЭМ, которому была выполнена резекция в условиях национального центра ($n=7$), по данным патоморфологического исследования выявлены R1 границы резекции; практически половине пациентов – 42,8% – возможно выполнить только БПЭ прямой кишки.

Таким образом, проведенное исследование показывает, что вТМЭ в сравнении с пТМЭ у больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами неблагоприятного прогноза ухудшает качество операционного препарата, не влияет на частоту послеоперационных осложнений, ЦКР и отдаленные результаты лечения.

Доказано, что у пациентов после ТЭМ с выявленными факторами негативного прогноза, которые отказались от выполнения радикального хирургического вмешательства, значительно возрастает вероятность развития локорегионарного рецидива и отдаленных метастазов.

ВЫВОДЫ

1. Факторы негативного прогноза при раке прямой кишки с инвазией в подслизистый слой встречаются в 40,4% операционных препаратов; частота выполнения вТМЭ у этой категории пациентов составляет 25,6%.

2. Метаанализ и систематический обзор литературы показали: вТМЭ сравнима по безопасности (ОШ 1,06; 95% ДИ: 0,65–1,70; $p=0,82$) и онкологическим результатам (ОШ 1,56; 95% ДИ: 0,77–3,16; $p=0,22$) с пТМЭ; предшествующая ТЭМ является фактором риска повреждения операционного препарата и мезоректальной фасции (ОШ 0,42; 95% ДИ: 0,24–0,72; $p=0,002$); существует некоторая тенденция (ОШ 1,84; 95% ДИ: 0,96–3,52; $p=0,06$) к увеличению частоты БПЭ после ТЭМ.

3. Частота послеоперационных осложнений после ТЭМ составила 4,7%. Частота послеоперационных осложнений у больных после вТМЭ и пТМЭ статистически значимо не отличалась – 27,3% и 25% соответственно ($p=1$). Ни в одном случае после ТЭМ не была выполнена БПЭ.

4. Частота метастазирования в локорегионарные лимфатические узлы в группе вТМЭ составила 22,7%, в группе пТМЭ – 32,5%. Остаточная опухоль у больных, перенесших ТЭМ, выявлена в 18,2% наблюдений. Неудовлетворительное качество операционного препарата (Grade 1-2) после вТМЭ было получено значительно чаще, чем после пТМЭ, – 59,1% и 25% соответственно ($p=0,01$).

5. Двухлетняя безрецидивная выживаемость больных раком прямой кишки с инвазией в подслизистый слой и факторами негативного прогноза после ТЭМ без выполнения вТМЭ составила 71,6%, после вТМЭ – 100%, пТМЭ – 86,2%. Вероятность возникновения рецидива после ТЭМ без вТМЭ возрастает в 4,1 раза ($HR=4,1$; 95% ДИ: 1,1–15,2; $p=0,03$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наиболее благоприятным сроком выполнения вторичной мезоректумэктомии у больных с опухолями высокого риска после локального иссечения является 6–8 недель для получения операционного препарата хорошего качества.

2. Выполнение трансанальной эндомикрохирургии у больных ранним раком прямой кишки возможно в качестве первого этапа. При выявлении факторов негативного прогноза данное вмешательство не компрометирует непосредственные результаты и онкологическую эффективность вторичной мезоректумэктомии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БАР – брюшно-анальная резекция

БПЭ – брюшно-промежностная экстирпация

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПР – низкая передняя резекция

ПР – передняя резекция

СОД – суммарная очаговая доза

ТЭМ – трансанальная эндомикрохирургия

ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦКР – циркулярный край резекции

вТМЭ – вторичная тотальная мезоректумэктомия

пТМЭ – первичная тотальная мезоректумэктомия

ЛК – локальный контроль заболевания

МП – мочевого пузыря

нТЭМ – наблюдение после трансанальной эндомикрохирургии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев М.В., Шельгин Ю.А., Рыбаков Е.Г. Может ли флуорисцентная ангиография снизить частоту несостоятельности толстокишечных анастомозов? (метаанализ). Колопроктология 2019;18(4):139–50. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-139-150 Alekseev M.V., Shelygin Yu.A., Rybakov E.G. Can fluorescent angiography reduce the leak rate of colonic anastomoses? (a metaanalysis). Coloproctology 2019;18(4):139–50. (In Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-139-150
2. 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.
3. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Злокачественные новообразования прямой кишки: эпидемиология и лечение. — М.: Издательская группа РОНЦ, 2021. — 200 с.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. – МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – илл. – 262 с.
5. Майновская О.А., Рыбаков Е.Г., Чернышов С.В., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И. Новые морфологические факторы риска метастазирования в регионарные лимфоузлы при раке прямой кишки с инвазией в подслизистую основу. Колопроктология. 2021;20(4):22-33. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-4-22-33>
6. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016. №3 (25).
7. Сандалевская А.Г. Возможности ультразвуковой эластографии в диагностике рака прямой кишки и его рецидива / Сандалевская А.Г., Минько Б.А.,

Жабина Р.А., Корытова Л.И. // Вопросы онкологии. 62, 3 (дек. 2016), 525–530. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2016-62-3-525-530>.

8. 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

9. Чернышов С.В., Нагудов М.А., Шелыгин Ю.А., Майновская О.А., Киргизов Ф.И., Чупина П.И., Рыбаков Е.Г. Сравнение трансанальной эндомикрхирургии и тотальной мезоректумэктомии в лечении раннего рака прямой кишки (систематический обзор литературы и метаанализ). Колопроктология. 2023;22(3):176-183. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-176-183>

10. Шелыгин Ю.А. Является ли локализация опухоли в интраперитонеальной части прямой кишки противопоказанием к трансанальной эндомикрхирургии? / Ю.А. Шелыгин, Е.Г. Рыбаков // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2014. - № 4(173). - С. 43-46.

11. Шелыгин Ю.А., Чернышов С.В., Майновская О.А. и др. Лечение раннего рака прямой кишки: может ли трансанальная эндомикрхирургия являться методом выбора. Вестник РАМН 2016;71(4):323–31. DOI: 10.15690/vramn719 Shelygin Y.A., Chernyshov S.V., Mainovskaya O.A. et al. Early rectal cancer: can transanal endoscopic microsurgery become the standard treatment? Vestnik RAMN=Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2016;71(4):323–31. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn719

12. Шелыгин Ю.А., Нагудов М.А., Пономаренко А.А. и др. Метаанализ методов лечения несостоятельности колоректального анастомоза. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2018;(8): 30–41. DOI: 10.17116/hirurgia201808230 Shelygin Y.A., Nagudov M.A., Ponomarenko A.A. et al. Metaanalysis of management of colorectal anastomotic leakage. Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova=N.I. Pirogov Russian Journal of Surgery 2018;8(2):30–41. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia201808230

13. 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.
14. 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.
15. Araki Y, Isomoto H, Shirouzu K. Clinical efficacy of video-assisted gasless transanal endoscopic microsurgery (TEM) for rectal carcinoid tumor. *Surg Endosc.* 2001 Apr;15(4):402-4. doi: 10.1007/s004640000332. Epub 2000 Dec 12. PMID: 11395824.
16. Baatrup G, Endreseth BH, Isaksen V, Kjellmo A, Tveit KM, Nesbakken A. Preoperative staging and treatment options in T1 rectal adenocarcinoma. *Acta Oncol.* 2009;48(3):328-42. doi: 10.1080/02841860802657243. PMID: 19180365.
17. Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2013 Jul;15(7):788-97. doi: 10.1111/codi.12129. PMID: 23331927.
18. 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.
19. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, Fenlon HM, Gollub MJ, Gourtsoyianni S, Halligan S, Hoeffel C, Kim SH, Laghi A, Maier A, Rafaelsen SR, Stoker J, Taylor SA, Torkzad MR, Blomqvist L. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol.* 2018 Apr;28(4):1465-1475. doi: 10.1007/s00330-017-5026-2. Epub 2017 Oct 17. Erratum in: *Eur Radiol.* 2018 Jun;28(6):2711. doi: 10.1007/s00330-017-5204-2. PMID: 29043428.
20. Beets-Tan R.G. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery / R.G. BeetsTan, G.L. Beets, R.F. Vliegen // *Lancet.* - 2001. – V. 357. – P.497-504.

21. 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.
22. Bipat S., Glas A.S., Slors F.J. et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging – a meta-analysis. *Radiology* 2004;232(3):773–83. DOI: 10.1148/radiol.2323031368
23. 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.
24. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. (eds.). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2017. 272p.
25. 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.
26. 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.
27. Brown G, Davies S, Williams GT, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Blethyn J, Dallimore NS, Rees BI, Phillips CJ, Maughan TS. Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging? *Br J Cancer.* 2004 Jul 5;91(1):23-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6601871. PMID: 15188013; PMCID: PMC2364763.
28. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.
29. Bryant CL, Lunniss PJ, Knowles CH, Thaha MA, Chan CL. Anterior resection syndrome. *Lancet Oncol.* 2012 Sep;13(9):e403-8. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70236-X. PMID: 22935240.

30. 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.
31. Buess, G. F., & Mentges, B. (1992). Transanal endoscopic microsurgery (TEM). Minimally Invasive Therapy, 1(2), 101–109. <https://doi.org/10.3109/13645709209152931>.
32. Chaouch M.A., Kellil T., Jeddi C. et al. How to prevent anastomotic leak in colorectal surgery? A systematic review. *Ann Coloproctol* 2020;36(4):213–22. DOI: 10.3393/ac.2020.05.14.2
33. Clermonts S.H.E.M., Köeter T., Pottel H. et al. Outcomes of completion total mesorectal excision are not compromised by prior transanal minimally invasive surgery. *Colorectal Dis* 2020;22(7):790–8. DOI: 10.1111/codi.14962
34. 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.
35. 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.
36. Dulskas A., Atkociunas A., Kilius A. et al. Is previous transanal endoscopic microsurgery for early rectal cancer a risk factor of worse outcome following salvage surgery? a case-matched analysis. *Visc Med* 2019;35(3):151–5. DOI: 10.1159/000493281
37. Esposito S, Formisano G, Giuliani G, Misitano P, Krizzuk D, Salvischiani L, Bianchi PP. Update on robotic surgery for rectal cancer treatment. *Ann Laparosc Endosc Surg* 2017;2:132 doi: 10.21037/ales.2017.06.07
38. 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.

39. 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.
40. Gomila A., Carratalà J., Camprubí D. et al.; VINCAt colon surgery group. Risk factors and outcomes of organ-space surgical site infections after elective colon and rectal surgery. *Antimicrob Resist Infect Control* 2017;6:40. DOI: 10.1186/s13756-017-0198-8
41. Grootendorst DC, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Screening: why, when, and how. *Kidney Int.* 2009 Oct;76(7):694-9. doi: 10.1038/ki.2009.232. Epub 2009 Jun 17. PMID: 19536087.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Heald R.J. A new approach to rectal cancer. *Br J Hosp Med*1979;22(3):277–81
46. Heald R.J. The ‘Holy Plane’ of rectal surgery. *J R Soc Med* 1988;81(9):503–8.
47. Hoff G. The Science and Politics of Colorectal Cancer Screening / G. Hoff, M. Bretthauer // *PLoS Med.* - 2006. - N. 3(1). - P. 104.
48. 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
49. Ichimasa K, Kudo SE, Miyachi H, Kouyama Y, Mochizuki K, Takashina Y, Maeda Y, Mori Y, Kudo T, Miyata Y, Akimoto Y, Kataoka Y, Kubota T, Nemoto T, Ishida F, Misawa M. Current problems and perspectives of pathological risk factors for

lymph node metastasis in T1 colorectal cancer: Systematic review. *Dig Endosc.* 2022 Jul;34(5):901-912. doi: 10.1111/den.14220. Epub 2022 Jan 11. PMID: 34942683.

50. Ikematsu H, Murano T, Shinmura K. Depth diagnosis of early colorectal cancer: Magnifying chromoendoscopy or image enhanced endoscopy with magnification? *Dig Endosc.* 2022 Jan;34(2):265-273. doi: 10.1111/den.14087. Epub 2021 Aug 9. Erratum in: *Dig Endosc.* 2022 Sep;34(6):1273. doi: 10.1111/den.14394. PMID: 34289171.

51. Japanese Society for cancer of colon and rectum. Japanese classification of colorectal carcinoma. - Tokyo: Kanehara & Co. LTD. – 1997.

52. 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.

53. 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.

54. 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.

55. 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.

56. Kobayashi S, Yamada M, Takamaru H, Sakamoto T, Matsuda T, Sekine S, Igarashi Y, Saito Y. Diagnostic yield of the Japan NBI Expert Team (JNET) classification for endoscopic diagnosis of superficial colorectal neoplasms in a large-scale clinical practice database. *United European Gastroenterol J.* 2019 Aug;7(7):914-923. doi: 10.1177/2050640619845987. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31428416; PMCID: PMC6683640.

57. Koyama Y, Fukuzawa M, Kono S, Madarame A, Morise T, Uchida K, Yamaguchi H, Sugimoto A, Nagata N, Kawai T, Takamaru H, Sekiguchi M, Yamada M,

Sakamoto T, Matsuda T, Saito Y, Itoi T. Diagnostic efficacy of the Japan NBI Expert Team classification with dual-focus magnification for colorectal tumors. *Surg Endosc*. 2022 Jul;36(7):5032-5040. doi: 10.1007/s00464-021-08863-7. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34845549.

58. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer / Kudo S // *Endoscopy*. – 1993. - №25. – P.455- 461.

59. Kumar A.S. Complications of transanal endoscopic microsurgery are rare and minor: a single institution's analysis and comparison to existing data / A.S. Kumar, J. Coralic, D.C. Kelleher // *Dis Colon Rectum*. – 2013. - № 56(3). – P. 295-300.

60. 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.

61. 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

62. Letarte F., Raval M., Karimuddin A. et al. Salvage TME following TEM: a possible indication for TaTME. *Tech Coloproctol* 2018;22(5):355–61. DOI: 10.1007/s10151-018-1784-3

63. Levic Souzani K., Bulut O., Hesselfeldt P., Bülow S. The outcome of rectal cancer after early salvage TME following TEM compared with primary TME: a case-matched study. *Tech Coloproctol* 2013;17(4):397–403. DOI: 10.1007/s10151-012-0950-2

64. Levic Souzani K., Bulut O., Kuhlmann T.P. et al. Completion total mesorectal excision following transanal endoscopic microsurgery does not compromise outcomes in patients with rectal cancer. *Surg Endosc* 2022;36(2):1181–90. DOI: 10.1007/s00464-021-08385-2

65. 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.

66. 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.

67. 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.

68. 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

69. Morino M, Risio M, Bach S, Beets-Tan R, Bujko K, Panis Y, Quirke P, Rembacken B, Rullier E, Saito Y, Young-Fadok T, Allaix ME European Association for Endoscopic Surgery; European Society of Coloproctology. Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference. Surg Endosc. 2015;29:755–773.

70. Morino M., Allaix M.E., Caldart M. et al. Risk factors for recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal malignant neoplasm. Surg Endosc 2011;25(11):3683–90. DOI: 10.1007/s00464-011-1777-z

71. Morino M., Allaix M.E., Arolfo S., Arezzo A. Previous transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer represents a risk factor for an increased abdominoperineal resection rate. Surg Endosc 2013;27(9):3315–21. DOI: 10.1007/s00464-013-2911-x

72. 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

73. Mustafa Mohamed, John B. Schofield. The pathology of colorectal polyps and cancers (including biopsy). Surgery (Oxford) 2014; 32(4), 165-171, ISSN 0263-9319, DOI: 10.1016/j.mpsur.2014.02.004.

74. Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, Temple LK, Shia J, Gonen M, Wong WD, Paty PB. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. Dis Colon

Rectum. 2009 Apr;52(4):577-82. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181a0adbd. PMID: 19404055.

75. 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.

76. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum. 2002 Feb;45(2):200-6. doi: 10.1007/s10350-004-6147-7. PMID: 11852333.

77. Nastro P. Local excision of rectal cancer: review of literature / P. Nastro, D. Beral, J. Hartley // Dig Surg. – 2005. - №22. – P.6-15.

78. Okabe S, Shia J, Nash G, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, Temple L, Sugihara K, Paty PB. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. J Gastrointest Surg. 2004 Dec;8(8):1032-9; discussion 1039-40. doi: 10.1016/j.gassur.2004.09.038. PMID: 15585391.

79. 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.

80. Patel CB, Ragupathi M, Ramos-Valadez DI, Haas EM. A three-arm (laparoscopic, hand-assisted, and robotic) matched-case analysis of intraoperative and postoperative outcomes in minimally invasive colorectal surgery. Dis Colon Rectum. 2011 Feb;54(2):144-50. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181fec377. PMID: 21228660.

81. 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.

82. 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.

83. Rai V. Transanal Approach to Rectal Polyps and Cancer / V. Rai, N. Mishra // Clin Colon Rectal Surg. – 2016. – №29(1). – P. 65-70.

84. 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.
85. Rollvén, E., Blomqvist, L., Öistämö, E. et al. Morphological predictors for lymph node metastases on computed tomography in colon cancer. *Abdom Radiol* 44, 1712–1721 (2019). DOI: 10.1007/s00261-019-01900-z
86. Rooney S, Meyer J, Afzal Z, et al. The role of preoperative imaging in the detection of lateral lymph node metastases in rectal cancer: a systematic review and diagnostic test meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2022;65:1436–1446.
87. 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.
88. Sajid M.S., Farag S., Leung P. et al. Systematic review and metaanalysis of published trials comparing the effectiveness of transanal endoscopic microsurgery and radical resection in the management of early rectal cancer. *Colorectal Dis* 2014;6(1):2–14. DOI: 10.1111/codi.12474
89. Saraste D. Predicting lymph node metastases in early rectal cancer / D. Saraste, U. Gunnarsson, M. Janson // *Eur J Cancer.* – 2013. – V. 49. – P. 1104–1108.
90. 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.
91. Slater A. Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer / A. Slater, M. Betts, E.M. Anderson // *Clin Radiol.* – 2016. – № 71(2). – P. 121-129.
92. Smith K.J.E. Lymphatic vessel distribution in the mucosa and submucosa and potential implications for T1 colorectal tumors / K.J.E. Smith, P.F. Jones, D.A. Burke // *Dis Colon Rectum.* – 2011. – V. 54. – P. 35-40.
93. Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg.* 2008 Feb;95(2):229-36. doi: 10.1002/bjs.5917. PMID: 17932879.

94. Stamos M.J. Management of early rectal T1 and T2 cancers / M.J. Stamos, Z. Murrell // Clin. Cancer Res. – 2007. - №13. - P.6885-6889.
95. 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
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, Matsukuma S, Kanai T, Kurihara H, Ozawa K, Yoshimura K, Bekku S. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. Gastroenterology. 2004 Aug;127(2):385-94. doi: 10.1053/j.gastro.2004.04.022. PMID: 15300569.
100. van Gijn W., Brehm V., de Graaf E. et al. Unexpected rectal cancer after TEM: outcome of completion surgery compared with primary TME. Eur J Surg Oncol 2013;39(11):1225–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.08.003
101. 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.
102. 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
103. Waage J.E.R. Endorectal elastography in the evaluation of rectal tumours / J.E.R. Waage, R.F. Havre, S. Odegaard // Colorectal Dis. – 2011. – N.13(10). – P.1130-1137.

104. Waage J.E.R. Strain Elastography Evaluation of Rectal Tumors: Interand Intraobserver Reproducibility / J.E.R. Waage, S.R. Rafaelsen, N.R. Borley // *Ultraschall Med.* – 2015. – N 36(6). – P. 611-617.

105. 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.

106. 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.

107. 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.

108. Yamamoto S. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma / S. Yamamoto, M. Watanabe, H. Hasegawa // *Hepatogastroenterology.* – 2004. – №51(58). – P. 998-1000