

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Государственный научный центр  
колопроктологии имени А.Н. Рыжих»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

**Мтвралашвили Дмитрий Александрович**

**Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое  
эпителиальных новообразований правых отделов ободочной кишки**

14.01.17 – Хирургия

**Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук С.В. Чернышов

Москва – 2019

## **Оглавление**

Список использованных сокращений.....	4
Введение .....	5
<b>Глава 1.</b> Малоинвазивное лечение эпителиальных новообразований толстой кишки (обзор литературы).....	12
1.1 Эпидемиология и скрининг колоректального рака.....	12
1.2 Эндоскопические классификации новообразований толстой кишки.....	15
1.3 Методы малоинвазивного лечения опухолей толстой кишки.....	27
1.4 Риски местного рецидива аденом после эндоскопической эксцизии новообразований.....	34
<b>Глава 2.</b> Пациенты и методы.....	37
2.1 Характеристика пациентов и дизайн исследования.....	37
2.2 Клинико-демографическая характеристика больных.....	38
2.3 Клинико-морфологическая характеристика опухолей. ....	39
2.4 Методы исследования .....	43
2.5 Подготовка пациента к операции.....	48
2.6 Методика эндоскопической подслизистой диссекции.....	49
2.7 Статистическая обработка результатов .....	52
<b>Глава 3.</b> Непосредственные результаты хирургического лечения.....	54
3.1 Анализ интраоперационных осложнений.....	54
3.2 Анализ послеоперационных осложнений после ESD.....	64
3.3 Кривая обучения эндоскопической подслизистой диссекции.....	66
<b>Глава 4.</b> Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов и предоперационной диагностики.....	70
4.1 Макроскопическая оценка операционных препаратов...	71
4.2 Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов после ESD.....	71

4.3 Исследование диагностической ценности эндоскопической визуализации в сравнении с патоморфологическим исследованием операционных препаратов.....	78
Заключение.....	84
Выводы.....	89
Практические рекомендации.....	90
Литература.....	91

## Список использованных сокращений

ADR – (англ. adenoma detection rate) частота выявления аденом

EMR – (англ. endoscopic mucosal resection) эндоскопическая резекция слизистой

ESD – (англ. Endoscopic submucosal dissection) эндоскопическая диссекция в подслизистом слое

LST – (англ. laterally spreading tumor) латерально стелящиеся опухоли

ROC – (англ. receiver operating characteristic)

ТЕМ – (англ. transanal endoscopic operation) трансанальная эндоскопическая микрохирургия)

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КРР – колоректальный рак

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОШ – отношение шансов

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

## Введение

Ежегодно в России выявляется почти 62 тысячи случаев колоректального рака. Из них, распространенное заболевание - III – IV стадии, диагностируется у половины пациентов (49,6%) [4, 7]. Однако, колоректальный рак практически полностью предотвратимое заболевание и в большинстве случаев проходит стадию доброкачественных новообразований. В этой связи наиболее перспективным лечением являются эндоскопические методы удаления новообразований толстой кишки.

Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (ESD – endoscopic submucosal dissection), разработанная в Японии как способ удаления новообразований верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), лишь спустя несколько лет была представлена Yamamoto H. (2003) и Fujishiro M. (2005) в качестве безопасного метода лечения опухолей толстой кишки [20,26,101].

В настоящее время эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (ESD) является методом выбора удаления доброкачественных и начальных форм злокачественных новообразований толстой кишки. По сравнению с эндоскопической резекцией слизистой (EMR), при которой удаление препаратов en-bloc возможно только при новообразованиях менее 20-30 мм [30, 55], ESD, по данным описаний клинических случаев, позволяет удалять единым блоком образования, достигающие 90-100 мм [50].

Прецизионность вмешательства и уровень диссекции с возможностью создания негативной глубокой границы резекции, делают ESD привлекательной альтернативой резекционным методам лечения при ранних формах колоректального рака (КРР) [78]

Однако, несмотря на имеющиеся преимущества ESD, этот метод сложен в исполнении, особенно в проксимальных отделах толстой

кишки, требует дорогостоящего оборудования и длительного периода обучения, что создает препятствия для его широкого распространения.

Вместе с тем, остается ряд нерешенных и труднореализуемых вопросов, один из которых – удаление этим методом опухолей, расположенных в проксимальных отделах толстой кишки. Сложности заключаются в том, что: правые отделы располагаются на удалении от манипулятора эндоскопа, в связи с чем его эксплуатационные возможности ограничены; высокий риск перфорации в связи с меньшей толщиной кишечной стенки; сложно определить оптимальное положение пациента на операционном столе; слепая кишка расположена перпендикулярно эндоскопу, поэтому угол атаки трудно реализуем.

Кривая обучения методу ESD, особенности хирургического вмешательства на правой половине ободочной кишки – актуальные проблемы, которые пока не позволяют однозначно сформулировать хирургическую тактику и требуют дальнейшего изучения.

В связи с этим в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России с января 2017 по декабрь 2018 года проведено проспективное наблюдательное исследование, направленное на изучение результатов выполнения эндоскопической диссекции в подслизистом слое эпителиальных новообразований правой половины ободочной кишки.

## **Цель и задачи исследования**

### **Цель исследования**

Улучшение результатов лечения больных эпителиальными новообразованиями правой половины ободочной кишки.

### **Задачи исследования**

1. Определить чувствительность, специфичность и общую точность эндоскопических критериев для дифференцирования аденом и

раннего рака ободочной кишки, в сравнении с патоморфологическим исследованием удаленных операционных препаратов.

2. Изучить непосредственные результаты эндоскопической диссекции в подслизистом слое в правых отделах ободочной кишки и изучить факторы риска развития интра- и послеоперационных осложнений, а также факторы конверсии и отказа от ESD.

3. Оценить кривую обучения эндоскопической диссекции в подслизистом слое в правых отделах ободочной кишки.

4. Определить факторы адекватности проведенного эндоскопического электрохирургического удаления аденом и аденокарцином в правых отделах ободочной кишки на основании окончательного патоморфологического исследования удаленных препаратов.

### **Научная новизна исследования**

В процессе исследования произведена комплексная оценка непосредственных результатов лечения пациентов с новообразованиями правой половины ободочной кишки при помощи метода эндоскопической диссекции в подслизистом слое.

Проведен анализ общей точности, чувствительности и специфичности различных методов визуализации и эндоскопического стадирования новообразований, которые позволяют с высокой точностью определить наличие злокачественного перерождения опухоли еще на дооперационном этапе.

Впервые показана и проанализирована кривая обучения методу эндоскопической диссекции в подслизистом слое в правых отделах ободочной кишки.

В процессе мультивариантного факторного анализа на репрезентативной выборке выявлены факторы риска конверсии в полостное вмешательство и факторы риска фрагментации препарата.

### **Практическая значимость работы**

1. В процессе эндоскопического описания и стадирования новообразований следует использовать несколько классификаций, поскольку это позволяет с высокой точностью предсказать наличие скрытой малигнизации в аденомах. Общая точность классификации ямочного рисунка Kudo S. = 94,8 % (95% ДИ: 89,06-97,26). Общая точность метода оценки новообразований по Парижской классификации составила 94,08% (95% ДИ: 89,06% - 97,26. Общая точность эндоскопической классификации Sano Y. в выявлении скрытой малигнизации = 96,05% (95% ДИ: 91,61-98,54).

2. При размерах новообразований более 50 мм возрастает риск фрагментации препарата (ОШ = 7,0; 95% ДИ = 1,9 – 26,0;  $p = 0,002$ ).

3. Независимыми факторами конверсии подслизистой диссекции в полостное вмешательство являются: перфорация в брюшную полость ( $p = 0,048$ ) и лифтинг опухоли менее 3 мм ( $p = 0,05$ ).

4. Удаление крупных новообразований должно происходить после прохождения кривой обучения методу диссекции в подслизистом слое: после стандартизации вариационного ряда выявлено, что при опухолях, расположенных в правых отделах ободочной кишки размерами  $\leq 40$  мм, необходимо выполнение не менее 27 операций для выхода на плато кривой обучения, при этом время операции статистически значимо снижается со 140 (26-400), до 70,0 (15-306) минут, соответственно ( $p = 0,02$ ).

## Основные положения, выносимые на защиту

1. Комбинация различных методов эндоскопической визуализации и стадирования новообразований позволяет с высокой точностью определить наличие скрытой малигнизации в опухоли. Общая точность классификации ямочного рисунка Kudo S. = 94,8 % (95% ДИ: 89,06-97,26), чувствительность = 54,55 % (95% ДИ: 23,38-83,25), специфичность = 97,16% (95% ДИ: 92,9 – 99,2). Общая точность метода оценки новообразований по Парижской классификации составила 94,08% (95% ДИ: 89,06% - 97,26%), чувствительность метода = 60,00% (95% ДИ: 26,24% - 87,84%), специфичность = 96,48 % (95% ДИ: 91,97% - 98,85%). Общая точность эндоскопической классификации Sano Y. в выявлении скрытой малигнизации = 96,05% (95% ДИ: 91,61-98,54). Чувствительность метода = 66,67% (95% ДИ: 34,89% - 90,08%), специфичность = 98,57 % (95% ДИ: 94,93% - 99,83%).

2. Размер новообразования более 50 мм является статистически значимым фактором риска фрагментации операционного препарата (ОШ = 7,0; 95% ДИ = 1,9 – 26,0;  $p = 0,002$ ). Единственным фактором риска развития послеоперационных осложнений является выраженный фиброз в основании опухоли (95% ДИ = 1,0–1,2;  $p = 0,007$ ).

3. Перфорация в брюшную полость ( $p = 0,048$ ) и лифтинг опухоли менее 3 мм являются независимыми факторами конверсии в полостное вмешательство в модели логистической регрессии ( $p = 0,05$ ).

4. Изучение кривой обучения эндоскопической подслизистой диссекции в правых отделах ободочной кишки показало, что после выполнения не менее 27 вмешательств, время операции статистически значимо снижается со 140,0 (26-400), до 70,0 (15-306) минут ( $p = 0,02$ ). При сравнении результатов патоморфологического исследования операционных препаратов выявлена тенденция к уменьшению частоты

R1 резекций в зависимости от накопления опыта ESD: после 76 операции частота R1 резекций сокращается в 3 раза,  $p = 0,062$  (95% ДИ: 0,091 – 0,965).

### **Доклады и публикации**

По материалам диссертации опубликовано 2 научных работы, в том числе 2 работы в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Основные положения работы доложены на отечественных и международных конференциях.

1) Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «актуальные вопросы колопроктологии» г. Воронеж, 26-28 октября 2017 г.

2) Российский колопроктологический Форум - Всероссийская научно-практическая конференция «Достижения современной колопроктологии» г. Суздаль, 23-25 августа 2018.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и изложена на 103 страницах текста, набранного на компьютере в редакторе Word MS Office 2011 для Windows шрифтом Times New Roman кеглем №14. Содержит 16 таблиц, 34 рисунка, указатель литературы содержит ссылки на 101 источник, из которых 8 – отечественные публикации и 93 – зарубежные.

### **Соответствие диссертации Паспорту научной специальности**

Область диссертационного исследования включает изучение непосредственных результатов и обучения методу эндоскопической диссекции в подслизистом слое в лечении новообразований правой

половины ободочной кишки, что соответствует п.4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» Паспорта специальности 14.01.17. – Хирургия. Медицинские науки.

### **Личный вклад автора**

Соискателем лично разработан дизайн исследования. Кроме выполнения всех эндоскопических диссекций, автором работы проведено полное обследование больных, изучены анамнестические и демографические данные, клинические проявления, проанализированы данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

Кроме того, автором лично выполнен полный математический анализ полученных данных, а также изложены практические рекомендации по результатам исследования.

## **Глава 1. Малоинвазивное лечение эпителиальных новообразований толстой кишки (обзор литературы)**

### **1.1 Эпидемиология и скрининг колоректального рака**

За 2017г в России выявлен 61921 случай колоректального рака. Из них III – IV стадия заболевания выявляется у 49,6% пациентов [4]. Однако, колоректальный рак практически полностью предотвратимое заболевание и в большинстве случаев проходит стадию доброкачественных новообразований, своевременное выявление и удаление которых снизит смертность от КРР.

Согласно исследованию Nemmasi G. и соавт. абсолютный риск появления аденом не столь высок, и у лиц без семейного анамнеза и других факторов риска в возрасте 40-50 лет составляет 1,2 %, а к 60 годам возрастает лишь до 2,9% [36].

Частота возникновения аденом толстой кишки зависит от возраста, она ниже у молодых людей и достигает пика после седьмого десятилетия жизни. По данным аутопсии заболеваемость аденомами достигает 88% у лиц старше 80 лет. Аденомы чаще возникают у мужчин, чем у женщин, а у 40% пациентов, по данным результатов скрининговых программ имеется более одного новообразования [36].

Скрининг – это активный процесс выявления опухолей до этапа манифестации клинических симптомов, он является эффективным инструментом снижения смертности от колоректального рака, который позволяет выявлять рак на ранней стадии [1, 3, 15]. Вследствие внедрения стратегий скрининга в США количество смертей от колоректального рака снижается за последнее десятилетие более чем на 2% в год. С момента старта скрининговых программ в Европе отмечается аналогичная тенденция: за период с 1997 по 2002 год отмечено ежегодное снижение показателей смертности от

колоректального рака на 1,6% для мужчин и 2,5% для женщин [29, 31, 47].

У 2% всех лиц, проходящих скрининговую колоноскопию, выявляются крупные аденомы с тяжелой дисплазией эпителия (High grade), а у 1% уже имеются инвазивные аденокарциномы. С момента введения в Германии в 2002 году скрининговой колоноскопии и удаления выявленных полипов было предотвращено почти 100 000 случаев колоректального рака, а в целом было удалено более 300 000 доброкачественных новообразований, при этом у 50 000 человек выявлен ранний колоректальный рак [16].

Национальное исследование в США показало, что колоноскопия в сочетании с полипэктомией снижает частоту колоректального рака более чем на 75% [98]. По данным исследования Maciosek M.V. и соавт. [67], включавшее 4 млн человек, прошедших скрининговую колоноскопию в рекомендуемые сроки, удалось избежать 31 500 смертей, при этом экономическая эффективность метода в результате снижения затрат на лечение каждого из них составила 11 900 долларов США в год.

Тотальная колоноскопия является «золотым стандартом» в скрининге колоректального рака [15], при этом, частота выявления аденом (adenoma detection rate - ADR) – стандартизованный показатель, характеризующий качество выполнения скрининговой колоноскопии. При качественной колоноскопии, ADR должна составлять около 25% [65]. Также, критерием качественной колоноскопии является частота интубации слепой кишки, которая, как правило, составляет 90-95%, то есть у 5-10% человек исследование выполняется не тотально, что требует повторения процедуры. Кроме того, определенным критерием качества эндоскопии является подготовка толстой кишки к осмотру [10].

Согласно результатам исследования DISCARD [45], точность предварительной эндоскопической оценки выявленных

новообразований превышает 90%, по сравнению с результатами итогового патоморфологического диагноза. В данное исследование были включены 130 пациентов с 363 полипами менее 10 мм, при этом 278 полипов были извлечены для патоморфологического исследования. В 198 случаях полипы были представлены аденомами. Предварительный эндоскопический диагноз совпал с патоморфологическим в 186 случаях из 198 (чувствительность = 0,94; 95% ДИ: 0,9-0,97).

Крупное проспективное исследование, проведенное Schachschal G. и соавт. [85], результаты которого были опубликованы в журнале *Gut* в июне 2013 года, также сравнивало результаты эндоскопии с патоморфологическим исследованием удаленных новообразований. Важно отметить, что при этом использовались современные колоноскопы Pentax Classic Line, EC-380FK, FKp and FK2p с возможностью HDTV/I-Scan. Были удалены и исследованы 675 полипов (461 – аденоматозные, 214 – гиперпластические). Согласно полученным результатам общая точность колоноскопии при выявлении аденоматозных образований составила 76,6%, при чувствительности и специфичности 78,1 и 73,4 %, соответственно.

Представленные исследования подтверждают, что даже использование современного оборудования не является залогом качества диагностики и стадирования новообразований, что требует извлечения препарата с последующим патоморфологическим исследованием и возможностью идентификации скрытой малигнизации.

Риск малигнизации зависит от размеров аденом. В небольших (<5 мм) новообразованиях лишь в 2% отмечается тяжелая (high grade) дисплазия эпителия, а риск инвазивного рака практически отсутствует [66]. В то же время при аденомах более 3,0 см риск малигнизации резко возрастает и составляет не менее 70%, кроме того, коэффициент малигнизации выше в аденомах с преобладанием ворсинчатого компонента [98].

Таким образом, на сегодняшний день прогноз пациента зависит от:

- 1) вовремя проведенного скрининга;
- 2) качественно выполненной колоноскопии;
- 3) удаления всех выявленных эпителиальных новообразований

с последующим патоморфологическим исследованием для идентификации не только структуры опухоли, но и степени дисплазии и скрытой малигнизации [8, 13].

## **1.2 Эндоскопические классификации новообразований толстой кишки**

Для описания эндоскопических характеристик опухоли с целью определения тактики лечения и предсказания патоморфологической картины опухоли были разработаны несколько классификаций.

Согласно Парижской классификации (Табл. 1), 2002 г., по эндоскопической картине все новообразования толстой кишки разделяют на выступающие (полиповидные) и плоские (неполиповидные), в т.ч. углубленные [74].

Таблица 1.

### **Парижская эндоскопическая классификация новообразований толстой кишки [74]**

Эндоскопическая картина	Paris class	Описание
Выступающие (полиповидные)	1p	Полип на ножке
	1ps	Смешанного типа
	1s	Сидячий полип
Плоские	IIa	Слегка приподнятые
	IIb	Без изменения уровня слизистой
	IIc	Углубленные
Подрытые	III	Депрессия слизистой с подрытыми краями

Полиповидные образования могут быть на ножке (pedunculated, 0-Ip), “сидячими” - на широком основании (sessile, 0-Is), или смешанными (0-Isp). Неполиповидные образования разделяют на слегка приподнятые (slightly elevated, 0-IIa) (выступают менее чем на 2,5 мм над уровнем слизистой), полностью плоские (completely flat, 0-IIb) и слегка углубленные (slightly depressed, 0-IIc). Полностью плоские и углубленные образования в слизистой толстой кишки встречаются редко, тогда, как слегка приподнятые образования выявляются чаще. Крайне редки изъязвленные, подрывные (excavated, 0-III) поверхностные образования. Особенно важно распознавать слегка углубленные образования (0-IIc), так как в них чаще всего имеется малигнизация с наличием инвазивной аденокарциномы. В процессе роста неполиповидные образования зависимо от начального подтипа, могут трансформироваться в полиповидные, распространяющиеся в латеральном направлении (laterally spreading tumor - LST) или углубленные смешанного строения. Опухоли, распространяющиеся в латеральном направлении (LST), в связи с горизонтальным типом роста, должны далее классифицироваться с учетом их гранулярной или негранулярной, гомогенной или негомогенной структуры. К LST относят образования диаметром не менее 10 мм притом, что выраженного вертикального роста (перпендикулярно поверхности слизистой) не наблюдается. Определение подтипа согласно Парижской классификации для таких образований может быть крайне сложным. Некоторые LST-образования можно классифицировать как неполиповидные, относящиеся к подтипам 0-IIa или 0-IIa + IIc, другие – близки к полиповидным (0-Is) или иным подтипам неполиповидных образований. Некоторые негранулярные виды LST-образований называют ложноуглубленными, чтобы подчеркнуть их разницу с простыми углубленными образованиями (0-IIc) [74]. Важно подчеркнуть, что в зависимости от вида образования по Парижской

классификации применяются и различные методы их эндоскопического удаления. Так, при аденомах на ножке, сидячих образованиях чаще всего используется метод мукозэктомии (EMR – endoscopic mucosal resection).

Классификацию прогрессирующих изменений ямочного рисунка, соответствующих характеру неопластических образований впервые предложил Kudo S. и соавт. в 1994г. [58] (Табл. 2).

Таблица 2.

Классификация изменений ямочного рисунка Kudo S. [58].

I тип	Круглые отверстия крипт	Норма
II тип	Звездчатый рисунок	Гиперплазия
III <sub>s</sub> тип	Трубчатые или круглые отверстия крипт, меньше чем при норме	Аденомы, Тяжелая дисплазия (High grade) Инвазия менее 1000 мкм
III <sub>L</sub> тип	Трубчатые или круглые отверстия крипт, больше по размеру, чем при норме	
IV тип	Древовидные или мозговидные, извилистые отверстия крипт	
VI тип	Нерегулярные по размеру и по форме отверстия крипт	
V <sub>n</sub> тип	Бесструктурный рисунок	Инвазивный рак

В нормальной слизистой отверстия крипт круглые, узкие, расположены равномерно, в гиперпластических полипах отверстия крипт крупные, звездчатые. При злокачественном перерождении эпителиальные складки заменяют ямочный рисунок и, соответственно, поверхность опухоли становится нерегулярной, полностью аморфной или бесструктурной (Рисунки 1-6).

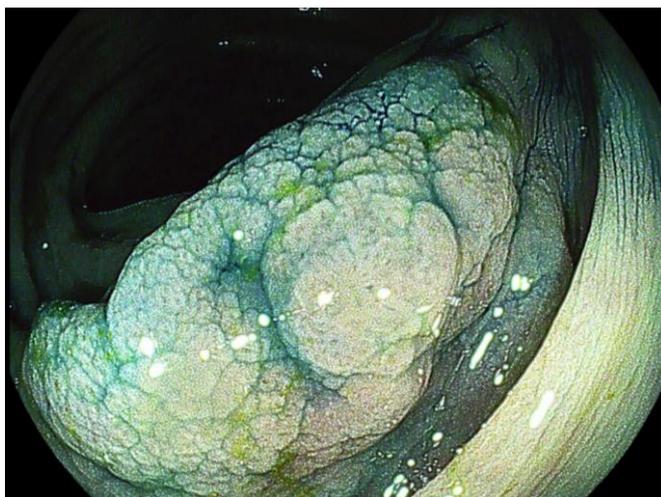


Рисунок 1: II тип ямочного рисунка по Kudo S, эндоскопическая картина характеризуется крупными звездчатыми отверстиями крипт

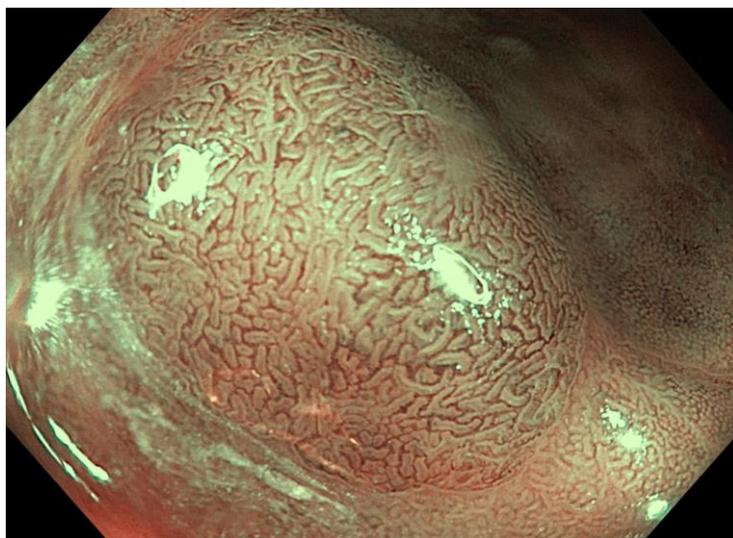


Рисунок 2: III тип ямочного рисунка по Kudo S, эндоскопическая картина характеризуется трубчатыми или круглыми отверстиями крипт, меньше по размеру, чем при норме

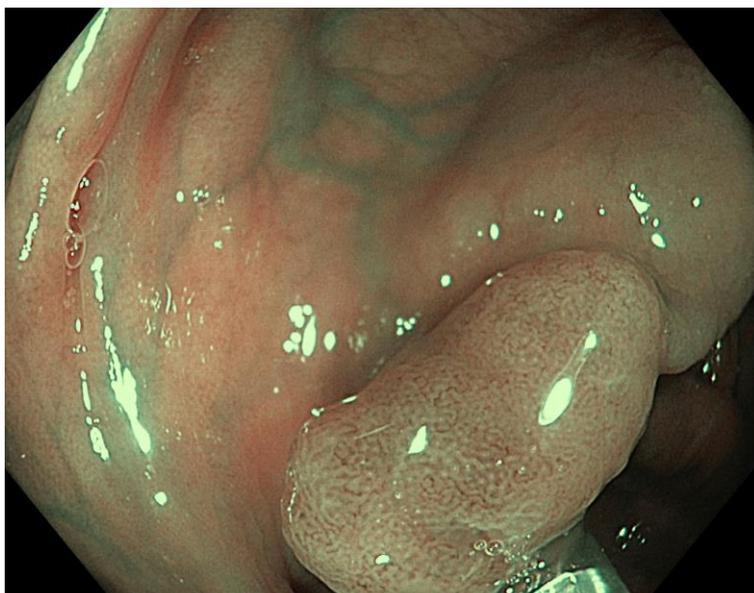


Рисунок 3: III S тип ямочного рисунка по Kudo S, эндоскопическая картина характеризуется трубчатыми или круглыми отверстиями крипт, больше по размеру, чем при норме

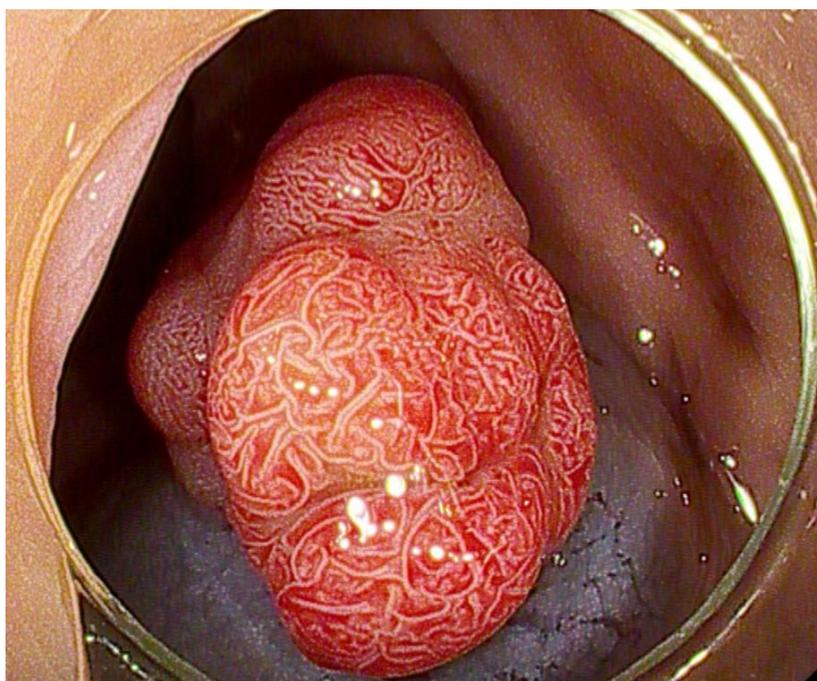


Рисунок 4: IV тип ямочного рисунка по Kudo S, эндоскопическая картина характеризуется древовидными или мозговидными, извилистыми отверстиями крипт

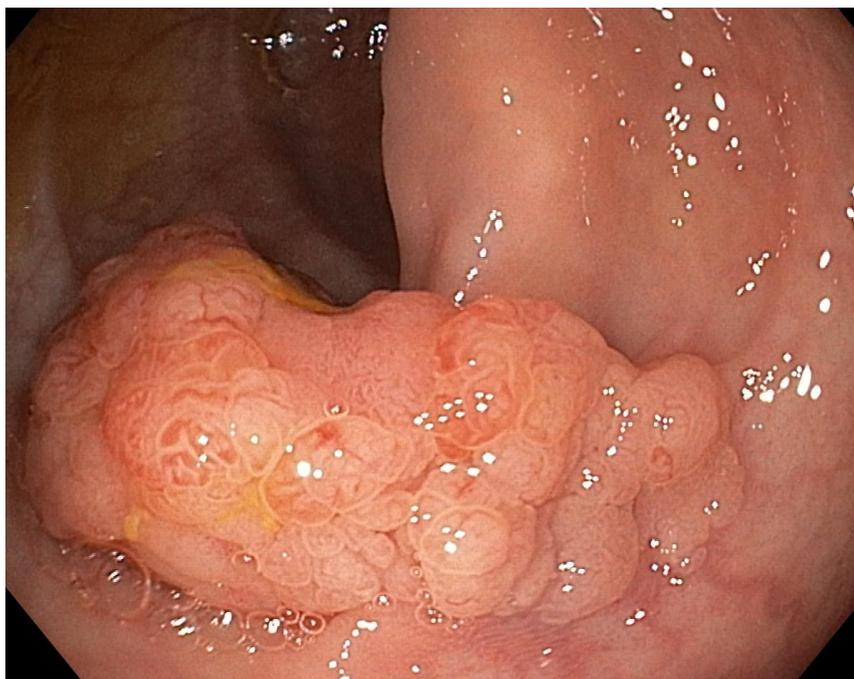


Рисунок 5: Vi тип ямочного рисунка по Kudo S, эндоскопическая картина характеризуется нерегулярными по размеру и по форме отверстиями крипт

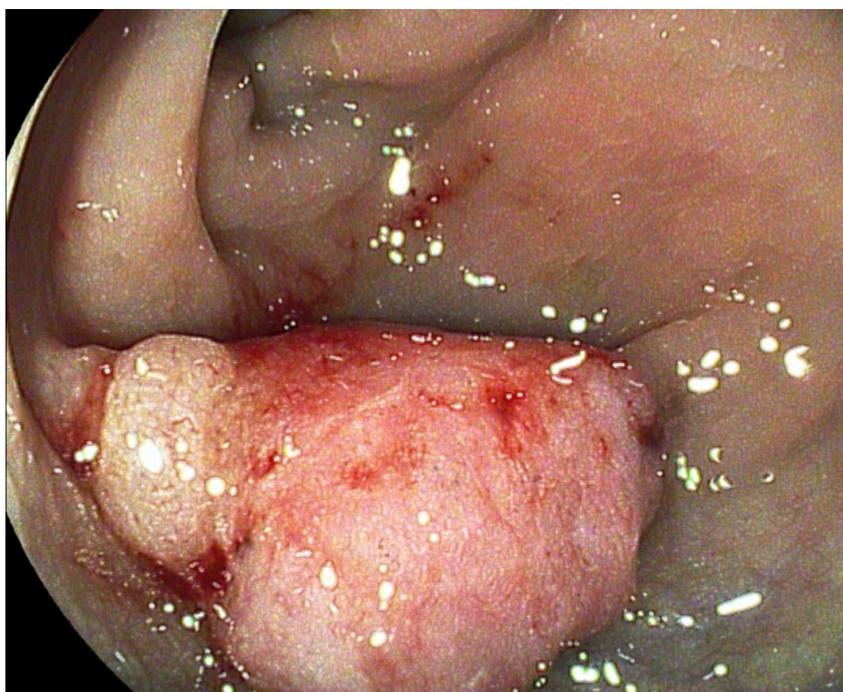


Рисунок 6: Vn тип ямочного рисунка по Kudo S, эндоскопическая картина характеризуется бесструктурным ямочным рисунком

Метаанализ, проведенный Ming Li и соавт. [64] включил 20 исследований, объединивших результаты лечения 3418 пациентов с 5111 новообразованиями толстой кишки. Был проведен ROC-анализ (receiver operating characteristic), на основании которого выявлено, что чувствительность по исследованию ямочного рисунка составляет 89% (95% ДИ: 85,2 – 91,9) специфичность – 85,7% (95% ДИ: 81,3 – 89,2), площадь под ROC кривой составила 0,9, что означает хорошую прогностическую значимость модели. Использование в процессе исследования хромоэндоскопии помогает повысить чувствительность и специфичность метода до 92,7% (95% ДИ: 89,2 – 95,2) и 87,3% (95% ДИ: 81,6 – 91,4), соответственно [64].

Hurlstone D.P. и соавт. [44] обследовали 850 человек, при этом выявлено 51 новообразование с V типом ямочного рисунка при помощи современного эндоскопа Olympus C240Z с хромоэндоскопией. Согласно полученным данным рисунок кишечных ямок типа V позволил корректно предсказать инвазию опухоли в подслизистую основу, соответственно sm2 и глубже в 97% случаев.

Анализируя характер ямочного рисунка можно констатировать, что тип I Kudo характерен для нормальной слизистой оболочки. Тип II – для гиперпластических образований, а не неоплазий. Типы III, IIIs, IV, Vi, и VN предполагают наличие неоплазии с прогрессом от низкого к высокому риску злокачественного развития. Типы IIIs, III, IV в большинстве случаев характерны для аденоматозных образований. Риск малигнизации возрастает в следующей последовательности: III<IIIs<IV. Умеренная или высокая степень нерегулярности структур ямок Vi, прогнозирует глубину инвазии в подслизистую ниже или выше предела 1000 мкм [51]. Таким образом, классификация Kudo S. является серьезным инструментом в эндоскопии, позволяющим на основании визуального осмотра дифференцировать характер новообразований и определить метод их эндоскопического удаления.

На основании исследований, проведенных Sano Y. [84], по использованию эндоскопов с увеличением и анализа капиллярного рисунка также предложена альтернативная классификация распределения малигнизированных и доброкачественных эпителиальных новообразований. (Табл. 3). Так, пилотное исследование включило 92 пациента с 150 новообразованиями, из которых 111 имели аденоматозную структуру, а 39 – гиперпластическую показало, что точность классификации Sano Y. составила 95,3%, чувствительность 96,4 % а специфичность – 92,3% [84].

Таблица 3

Классификация сосудистого рисунка Sano Y. [84]

Норма/гиперпластические полипы	Норма	I	Нормальные хорошо очерченные сосуды, окружающие ямки крипт.
	Слабый		Сосудистый рисунок плохо визуализируется
Неопластические образования (тубулярные, ворсинчатые аденомы)	Сетевидный	II	Организованная капиллярная сеть, окружающая отверстия крипт
	Плотный		интенсивный насыщенный сосудистый рисунок,
Инвазивный рак	Нерегулярный	IIIa	интенсивный нерегулярный сосудистый рисунок, сосуды извиты, расходятся в разных направлениях, отсутствует их единообразие
	Редкий	IIIб	Отсутствие васкуляризации

Вместе с тем, некоторые авторы [60] описывают зависимость глубины инвазии рака от характерных изменений капиллярного рисунка. В исследование Kudo S. и Kashida H. было включено 204 пациента с эпителиальными новообразованиями толстой кишки. “Сетевидный” или

“плотный” капиллярный рисунок был обнаружен в 123 аденокарциномах, из которых 120 были с поверхностной (sm1), а 3 – с глубокой (sm2-3) инвазией в подслизистый слой. Также, “Нерегулярный” или “редкий” капиллярный рисунок был найден в 81 злокачественной опухоли, из них 28 имели поверхностную инвазию в подслизистый слой, а 53 – глубокую. Необходимо отметить, что чувствительность и специфичность классификации Sano Y. для этих типов капиллярного рисунка для рака с глубокой инвазией в подслизистый слой составили 94,6% и 81,1%, соответственно [60].

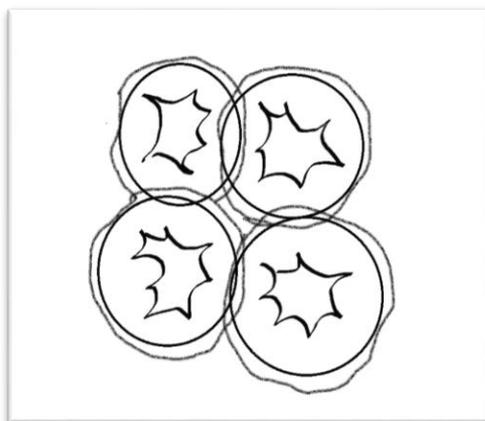


Рисунок 7: схема I типа сосудистого рисунка по Sano Y., характеризуется нормальными хорошо очерченными сосудами, окружающими ямки крипт.

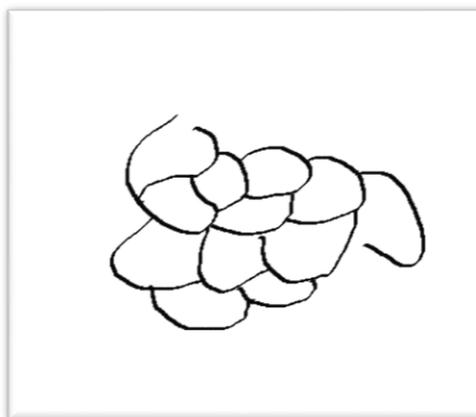


Рисунок 8: схема II типа сосудистого рисунка по Sano Y., характеризуется организованной капиллярной сетью, окружающей отверстия крипт.



Рисунок 9: схема IIIa типа сосудистого рисунка по Sano Y., характеризуется интенсивным нерегулярным сосудистым рисунком, сосуды извиты, расходятся в разных направлениях, отсутствует их единообразие.

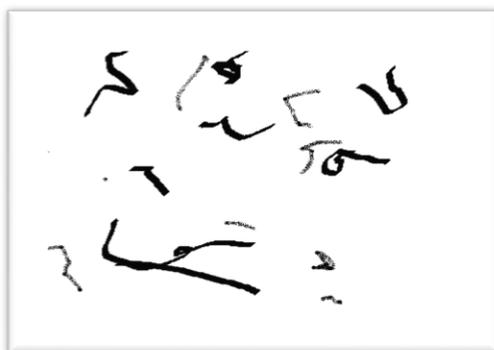


Рисунок 10: схема IIIb типа сосудистого рисунка по Sano Y., характеризуется отсутствием васкуляризации.

Важным обстоятельством является то, что при раннем КРР pT1 существует определенная зависимость локорегионарного метастазирования от глубины инвазии в подслизистую основу стенки кишки [70, 32]. Так, для сидячих опухолей и опухолей на ножке Haggitt R.C. [32] предложил классификацию инвазии рака, где различные уровни отражают глубину прорастания опухоли, так, 1 уровень соответствует инвазии подслизистой только в головке полипа, а 4 уровень – инвазии за пределы ножки. Напротив, для плоских новообразований с инвазией в подслизистую основу разработана классификация Kikuchi и соавт., которая выделяет 3 уровня прорастания

опухоли (sm1, sm2, sm3). В зависимости от глубины инвазии различается частота метастазирования в лимфатические узлы. При sm1 метастазы выявляются в 2%, sm2 – в 8%, при sm3 – в 23% случаев [70]. Более точным является измерение глубины инвазии в микрометрах от края lamina muscularis mucosae. Низким считается риск поражения лимфатических узлов, если глубина инвазии не превышает 1000 мкм, и высоким – когда инвазия превышает эти размеры. Данная классификация разработана Ueno Н. и соавт. [95] и применяется именно при эндоскопическом удалении опухолей, когда, например, фрагментация новообразования не позволяет адекватно высказаться о глубине поражения подслизистой основы.

Кроме визуального определения дифференциального диагноза между эпителиальными новообразованиями толстой кишки дополнительным методом, который позволяет дифференцировать слои кишечной стенки и степень инвазии опухоли является ультразвуковая колоноскопия, так как именно от выявленной на доклиническом этапе инвазии зависит тактика лечения пациента.

В исследование М. Hunerbein и соавт. Были включены 63 пациента с опухолями толстой кишки различных стадий. Эндоскопическое ультразвуковое исследование выполнялось при помощи датчика 12,5 МГц. Достоверно диагноз установлен при 22 аденомах, T1 опухоли выявлены в 3 наблюдениях, в 10 наблюдениях - T2, и у 22 пациентов – T3 и T4. Общая точность метода по критерию «Т» для стадирования рака ободочной кишки составила 86%, для прямой кишки – 92%. [43].

Работа, сравнивающая стандартный эндоскопический осмотр, а также колоноскопию с увеличением и ультразвуковую колоноскопию в диагностике глубины инвазии при опухолях толстой кишки (168 наблюдений) была опубликована японскими исследователями Haruki S.

и соавт. [33]. Все три метода продемонстрировали вполне сравнимую точность в оценке глубины инвазии. Точность стандартной колоноскопии в верификации инвазивных новообразований составила 82,8%, а колоноскопии с увеличением – 85,6%. Использование ультразвуковой колоноскопии при выявлении инвазивного рака показало наибольшую общую точность метода – 89,4%. Тем не менее, выявленные различия не достигли статистической значимости ( $p = 0,098$ ). При этом, важно подчеркнуть, что метод ультразвуковой колоноскопии является наиболее сложно технически исполнимым, и, зачастую, в большей степени зависит от исследователя.

В настоящее время, опираясь на различные классификации эпителиальных новообразований во время визуального эндоскопического осмотра можно выбрать наиболее адекватный метод эндоскопического удаления новообразований. Однако, лишь комбинация различных методов визуализации и стадирования позволяет адекватно выбрать метод лечения пациента.

### **1.3 Методы малоинвазивного лечения опухолей толстой кишки**

Развитие видеоэндоскопических технологий, совершенствование электрохирургической техники, позволили локальным методам удаления доброкачественных новообразований и раннего рака толстой кишки занять приоритетные позиции в сравнении с резекционными. Так, 80-90 гг. XX века ознаменовались разработкой нескольких методик удаления новообразований – EMR, ESD, TEM, которые принципиально различаются по исполнению, показаниям, исходам лечения.

М. Tada и соавт. в 1984 году разработали технологию эндоскопической резекции слизистой оболочки (EMR - endoscopic mucosal resection) - метод удаления эпителиальных образований

желудочно-кишечного тракта, который позволяет успешно резецировать не только полиповидные, но и неполиповидные новообразования [90]. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки считается технически простой, быстрой и безопасной процедурой. Несмотря на риск местного рецидива, при удалении новообразования фрагментами, его, как правило, удастся успешно устранить при повторном эндоскопическом вмешательстве, и необходимость в хирургическом лечении возникает редко [11]. EMR используется с применением подслизистой инъекции солевого раствора для отделения подслизистого слоя от мышечного с целью упрощения дальнейшего удаления новообразования петлей. Однако существует небольшой, но все же риск развития осложнений, таких как перфорация и кровотечения, хотя они могут быть устранены путем эндоскопии или хирургическим вмешательством. Частота перфорации очень низкая (0,7% - 1,3%), риск кровотечения также довольно низкий (5,0% - 8,1%) [94, 87]. По сравнению, например, с аргоноплазменной коагуляцией, EMR позволяет получить операционный препарат и выполнить его патоморфологическое исследование. Тем не менее, EMR подходит только для полной резекции опухолей диаметром менее 20 мм. Так, удаление полипа единым блоком удастся выполнить у 64,3% - 77,4%, при частоте рецидивов 0% - 3,6%. При новообразованиях более 20 мм, вероятность удаления новообразования единым блоком снижается до 48,1% - 32,9%, а частота рецидивов увеличивается до 16 - 25,7% [30, 56].

В исследовании Kim H. и соавт. были проанализированы результаты лечения 497 пациентов с латерально стелящимися новообразованиями. Согласно полученным данным размер опухоли более 3 см оказался независимым фактором риска фрагментации препарата (ОШ = 2,688, 95% ДИ: 1,036 - 6,99;  $p < 0,05$ ) [55].

Проведенный Belderbos Т. и соавт. в 2014г. метаанализ, посвященный изучению рецидивов после EMR, включал 33 исследования. Согласно полученным результатам, частота рецидивов после EMR составляет 15% (95% ДИ: 12 – 19). Частота рецидивов возрастает после фрагментации препарата до 20% (95% ДИ: 6 – 25), по сравнению с удалением препарата en-bloc – 3% (95% ДИ: 2 – 5;  $P < 0,0001$ ). Следует отметить, что 88 % рецидивов выявлены в первые 6 месяцев после EMR, где была фрагментация препарата. При мультивариантном анализе единственным фактором развития локорегионарного рецидива оказалась фрагментация препарата ( $P < 0,01$ , 3 исследования из 3-х, включенных в анализ) [14].

Таким образом, EMR является эффективным и безопасным методом удаления аденом толстой кишки. Тем не менее, существует определенная зависимость результатов метода от размера новообразований, так с увеличением размера опухоли появляется статистически значимая тенденция к фрагментации и, как следствие, к более высокой частоте локорегионарных рецидивов, которые, как правило, появляются в первые 6 месяцев после вмешательства, что связано с выполнением R1 резекции, а столь ранние сроки появления рецидивов, по всей видимости, - с остаточной опухолью.

Эндоскопическая подслизистая дессекция (Endoscopic submucosal dissection - ESD) – метод, разработанный для эндоскопического удаления опухолей желудочно-кишечного тракта единым блоком. Исходно, метод был разработан в Японии в 1990-е годы, и применялся для удаления новообразований верхних отделов ЖКТ [38]. Однако, длительное время, ESD не находила широкого клинического применения в лечении новообразований прямой и ободочной кишки в связи с различием в толщине кишечной стенки и невозможностью фиксации кишки в области манипуляций, высокого риска перфорации и как следствие, риска перитонита [62].

Необходимость разработки метода ESD была связана с невозможностью выполнить полноценное патоморфологическое исследование, в связи с высокой частотой фрагментации новообразований в процессе резекции слизистой, и, соответственно, сложностью оценить радикальность выполненного вмешательства, что также сопряжено с высокой частотой местных рецидивов, удаление которых часто затруднительно в связи с выраженным локальным фиброзом после ранее перенесенной эксцизии [59]. При диссекции в подслизистом слое, несмотря на формирование большой раневой поверхности препарат удаляется единым блоком с возможностью его последующей патоморфологической оценки [41, 72, 91].

ESD позволяет удалять препараты единым блоком в большем проценте случаев по сравнению с методиками резекции слизистой. Так, метаанализ, опубликованный Alberto Arezzo и соавт. в 2016г включил результаты 11 исследований, объединивших данные 4678 больных с плоскими и сидячими образованиями толстой кишки более 20 мм в Д. Частота en-bloc резекций в группе ESD составила 89,9% против 34,9% (OR = 1,93,  $p < 0,001$ ). R0 резекции были выполнены в 79,6% в группе ESD, против 36,2% в группе EMR (OR = 2,01  $p < 0,001$ ). Однако, согласно полученным данным количество перфораций при ESD значительно выше, чем при EMR: 4,9% против 0,9%, для ESD и EMR, соответственно (OR = 3,19,  $p < 0,001$ ). Достоверных различий в частоте интраоперационных осложнений не отмечалось – 1,9% против 2,9% (OR = 0,68,  $p = 0,070$ ). Кроме того, у больных с подслизистой диссекцией развилось достоверно больше послеоперационных осложнений, потребовавших неотложных хирургических вмешательств: 7,8% против 3,0%, соответственно (OR = 2,40,  $p < 0,001$ ) [12].

При EMR удаление препаратов en-bloc возможно только при новообразованиях менее 20-30 мм [30, 55], тогда как ESD, по данным

описаний клинических случаев, позволяет удалять единым блоком образования, достигающих даже 90-100 мм в Д [50].

Учитывая техническую сложность выполнения полной ESD, разработаны гибридные техники, которые после циркулярного разреза слизистой и частичной ESD позволяют использовать эндоскопическую петлю для EMR, что позволяет достичь адекватной циркулярной границы резекции при образованиях более 2 см в Д [39].

В исследовании Hong Y. и соавт. проанализированы результаты лечения 80 пациентов с крупными ( $Me = 25\text{мм}$ , 20-50мм), латерально стелящимися опухолями толстой кишки. Удаления препарата единым блоком, используя гибридную технику, удалось добиться у 53 из 80 пациентов (66,3%), а R0 границ резекции всего только у 36 пациентов из 80 (45%). Перфорации произошли у 5 пациентов (6,3%) [39]. Результаты данного исследования в очередной раз доказывают высокую частоту фрагментации препаратов при использовании EMR даже в комбинации с ESD.

В настоящее время ESD является методом выбора удаления доброкачественных и начальных форм злокачественных новообразований толстой кишки. Вместе с тем, остается ряд нерешенных и труднореализуемых вопросов, один из которых – удаление этим методом опухолей, расположенных в проксимальных отделах толстой кишки. Сложности сопряжены с тем, что: правые отделы располагаются на удалении от манипулятора эндоскопа, в связи с чем его эксплуатационные возможности ограничены; высокий риск перфорации в связи с меньшей толщиной кишечной стенки; сложно определить оптимальное положение пациента на операционном столе; слепая кишка расположена перпендикулярно эндоскопу, поэтому угол атаки трудно реализуем.

Существует мнение, что пациенты после эндоскопических вмешательств на правой половине ободочной кишки имеют

повышенный риск постполипэктомического синдрома и кровотечений [21]. Так, исследование Choo W. И соавт.[21] включило 1252 пациента, которым было выполнено 2106 полипэктомий. Из 2106 полипов 266 (12,6%) были расположены в правых отделах ободочной кишки и 370 (17,6%) в поперечной ободочной кишке, оставшиеся полипы (69,8%) располагались в левых отделах и прямой кишке. Согласно полученным данным частота развития постполипэктомического синдрома и кровотечений в данной группе больных была значимо выше ( $P= 0,002$ ) чем у пациентов с локализацией новообразований в левых отделах ободочной кишки и прямой кишке. Результаты данного исследования подтверждают, что эндоскопические манипуляции на правых отделах ободочной кишки дополнительно сопряжены со статистически значимо повышенным риском послеоперационных осложнений.

К аналогичным результатам пришли Buddingh K. И соавт. [18] Из 156 пациентов отсроченные кровотечения отмечались у 39 человек (2,5%). Согласно проведенному мультивариантному анализу, локализация полипов в правых отделах ободочной кишки – независимый фактор риска отсроченного кровотечения (ОШ = 4,67, 95% ДИ: 1,88-11,61,  $p = 0,001$ ). Полипы, расположенные в слепой кишке при унивариантном анализе имели наибольший риск отсроченных кровотечений (ОШ = 13,82, 95% ДИ: 2,66 - 71,73).

Технические сложности выполнения подслизистой диссекции в правых отделах ободочной кишки могут быть обусловлены повышенным развитием жировой ткани в подслизистой основе. По данным исследования Tanaka H. и соавт. [92], которое включало 586 пациентов с 645 опухолями толстой кишки, локализация в правых отделах – независимый фактор риска повышенного развития жировой ткани в подслизистом слое: ОШ = 4,43, 95% ДИ: 1,60–13,66), и, как следствие – увеличения частоты послеоперационных осложнений.

Другое исследование [6] также показало, что при локализации опухоли в правых отделах создаются технические сложности еще на начальном этапе ESD – лифтинге. Были получены статистически значимые различия в частоте неудовлетворительного лифтинга именно при новообразованиях в правых отделах, по сравнению с опухолями в левых отделах ( $p = 0,001$ ), что реализовалось в большей частоте конверсий в резекцию [6].

Следует отметить, что на основании анализа данных мировой литературы в системах Pubmed, Cochrane по ключевым словам «ESD», «right colon», «endoscopic submucosal dissection», встречаются единичные публикации, посвященные применению этого метода в проксимальных отделах ободочной кишки, что отражает актуальность представленных проблем.

Существуют альтернативные варианты удаления доброкачественных и начальных форм злокачественных новообразований толстой кишки – полностенная внутрипросветная и сочетанная с лапароскопической резекции, тем не менее, эти методы сложны в исполнении, требуют участия дорогостоящих устройств для ушивания полностенного дефекта, а также дополнительной хирургической бригады [86].

Коммерческий аппарат для полностенной внутрипросветной резекции представляет собой насадку на стандартный колоноскоп, шириной 3 см. При захвате образования происходит полностенное втяжение кишечной стенки, после чего производится ее резекция с клипированием остаточного дефекта [57]. В Шведское исследование, проведенное Patrick Aeppli и соавт. В 2015-2016г был включен 31 пациент, с новообразованиями менее 3 см. R0 резекции были выполнены в 87,9% случаев (29 из 33). Полностенные резекции выполнены у 80,6%

(25 из 31). Кровотечений и перфораций в изученной группе больных не отмечалось [9].

Удаление крупных аденом и раннего колоректального рака возможно при помощи сочетанной лапароскопической эндоскопической технологии, при этом, резекция осуществляется эндоскопически, а лапароскопический доступ используется для ушивания дефекта стенки кишки и осуществления немедленного гемостаза. Данный метод характеризуется малой травматичностью, и быстрым восстановлением пациентов [35]. Вместе с тем, сложность исполнения, дополнительная бригада, зависимость от наличия более технически оснащенной операционной и призрачная необходимость полностенной резекции являются причинами сдержанного развития и применения этой технологии.

В исследовании Wilhelm D и соавт. Проанализированы результаты лечения 146 пациентов с 154 новообразованиями толстой кишки. Частота конверсий составила 5%, частота интраоперационных осложнений – 1%. Послеоперационные осложнения произошли у 5 (3%) пациентов, в 4 случаях потребовалось повторное хирургическое вмешательство [96]. Важно отметить, что при традиционной лапароскопической хирургии частота конверсий в открытую операцию составляет всего 1,2 % [52], что значительно ниже, чем при сочетанной технике, по данным приведенного исследования.

При эндоскопическом исследовании поле зрения ограничено просветом кишечника, а состояние непосредственно кишечной стенки и брюшной полости остается неясным. При новообразованиях, расположенных в правом и левом изгибе ободочной кишки, выполнение эндоскопической резекции затруднено. Сочетанная лапароскопически-эндоскопическая технология может стать методом выбора в такой

ситуации [37]. К сожалению, рандомизированные исследования данного метода не проводились.

Таким образом, подслизистая эндоскопическая диссекция – это сложный, адекватный метод удаления доброкачественных и ранних форм злокачественных новообразований. Однако, остаются нерешенными вопросы которые не позволяют однозначно сформулировать тактику эндоскопического удаления новообразований правой половины толстой кишки методом диссекции в подслизистом слое, так, результаты, как непосредственные, так и отдаленные, зависят от кривой обучения специалиста, сложностей связанных с размером новообразований, фиброза подслизистой основы в области опухоли и других факторов.

#### **1.4. Риски местного рецидива аденом после эндоскопической эксцизии новообразований.**

Как показали проведенные исследования [17, 68, 69, 82], удаление операционного препарата en-bloc в разы снижает частоту развития местного рецидива опухоли вне зависимости от метода удаления.

В проспективном исследовании Ока S. [73] и соавт., были проанализированы факторы риска местного рецидива в зависимости от эндоскопической и патоморфологической характеристики опухоли. В исследование включены 1845 больных, из которых в сроки 12 месяцев прослежены 1524 человека. Контрольная колоноскопия выполнялась через 12 месяцев в случае удаления препарата en-bloc и через 3-6 месяцев после фрагментации препарата. Частота местных рецидивов составила 65/1524 (4,3%). В группе подслизистой диссекции рецидивы выявлены у 1,4% пациентов, а в группе резекции слизистой в 6,8% наблюдений. Значимыми факторами риска рецидива оказались: фрагментация препарата, размер опухоли и латеральный рост опухоли вне зависимости от метода удаления препарата. В систематическом

обзоре Repici A. и соавт. [77] проанализированы результаты лечения 2841 пациентов из 22 исследований. Частота рецидивов проанализирована в 13 исследованиях. Согласно полученным данным, частота местных рецидивов при R0 вмешательствах составила 0,07% при медиане наблюдения – 2 года.

По данным отдельных исследований, посвященных изучению отдаленных результатов лечения, частота локального рецидива, после диссекции в подслизистом слое по поводу аденом и ранних аденокарцином толстой кишки составляет от 0,4% до 7,9%, а общая выживаемость в течение 5 лет достигает 95,3% [63, 71, 75, 80].

Японские исследователи - Hotta K. [40] и Saito Y. [81] показали, что частота местных рецидивов выше после EMR, где опухоли чаще удалялись путем фрагментации, чем при ESD. Частота рецидивов в приведенных исследованиях составила 23,5% против 0,7%, соответственно.

По данным мультицентрового проспективного исследования Ока S. и соавт. [73] большинство рецидивов (64/65) возникло через 6 - 13 месяцев, тогда как только у одного пациента был выявлен поздний рецидив - через 40 месяцев после операции. При анализе результатов исследования Moss A. [69], опубликованного в 2015г, включавшего опыт 1000 подслизистых диссекций, частота рецидивов, выявленных через 4 и 16 месяцев после операции составила 16% и 4%, соответственно. Результаты данного исследования показывают, что большинство случаев возврата заболевания происходят в первые 3-6 месяцев, что косвенно может указывать на наличие не столько рецидива, сколько, возможно, остаточной опухоли.

Ранние рецидивы или продолженный рост опухоли связаны с отсутствием опыта в ESD у хирургов, и, следовательно, актуальна проблема прохождения кривой обучения данной методике, что вполне объяснимо, учитывая труднодоступность к удалению опухолей в

проксимальных отделах толстой кишки, так и сложность обучения данной технологии, чему также в мировой литературе уделено мало внимания. Ожидается, что накопление опыта диссекции в подслизистом слое уточнит тактику динамического наблюдения данной категории больных, а патоморфологический анализ и тотальное исследование операционного препарата – предсказать вероятность возврата заболевания.

Подводя итог критического обзора литературы можно констатировать, что комбинация различных методов визуальной оценки и классификаций позволяет адекватно выбрать эндоскопический метод лечения пациента, что, скорее всего, сместится в пользу эндоскопической диссекции в подслизистом слое, при этом, удаление препарата en-bloc минимизирует риски местного рецидива. Для оценки прогноза и рисков рецидива заболевания важно извлечение операционного препарата с последующим его патоморфологическим исследованием. Кроме того, сложность установления эндоскопического диагноза, от которого зависит выбор метода удаления опухоли, трудности преодоления кривой обучения ESD, особенно в проксимальных отделах толстой кишки, неоднозначность трактовки отдельных данных об осложнениях, факторах риска конверсии в резекцию и развития местных рецидивов иллюстрирует актуальность представленных проблем и необходимость проведения собственного проспективного исследования.

## **Глава 2. Пациенты и методы**

### **2.1 Характеристика пациентов и дизайн исследования**

В период с января 2017 по декабрь 2018г на базе отдела эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, проведено проспективное исследование, в которое включено 152 пациента с эпителиальными новообразованиями, локализующимися в проксимальных отделах ободочной кишки. Всем пациентам выполнено эндоскопическое удаление опухолей методом диссекции в подслизистом слое. Ежегодно, сотрудниками отдела эндоскопической диагностики и хирургии проводятся более 10000 диагностических колоноскопий, при этом выполняется более 1200 удалений новообразований различными методами, из которых более 200 – диссекций в подслизистом слое.

#### **Дизайн исследования**

Проспективное одноцентровое обсервационное.

Анализ результатов – по принципу «intent-to-treat», то есть у всех больных, включенных в исследование.

#### **Критерии включения**

- Информированное добровольное согласие больного;
- Наличие новообразования, локализующегося в слепой, восходящей и правой половине поперечной ободочной кишки;
- Новообразования с эндоскопическими признаками аденомы, размерами более 20 мм;
- Новообразования с эндоскопическими признаками аденокарциномы с поверхностной инвазией подслизистой основы: Vi тип по Kudo S., Ша тип по Sano Y.

### Критерии исключения

- Рецидивный характер новообразования
- Наличие эндоскопических признаков аденокарциномы с глубокой инвазией подслизистой основы: Vn тип по Kudo S., Шb тип по Sano Y.
- Наличие измененных лимфатических узлов в проекции опухоли по данным КТ, МРТ брюшной полости
- Сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации

### 2.2 Клинико-демографическая характеристика больных

В исследование включено 152 пациента (64 мужчин (42,1%), 88 женщин (57,9 %)), которые подписали протокол информированного добровольного согласия на включение в исследование.

Медиана возраста больных составила 66 лет (min 27 – max 84 года).

Демографическая характеристика больных представлена на рисунке 11.

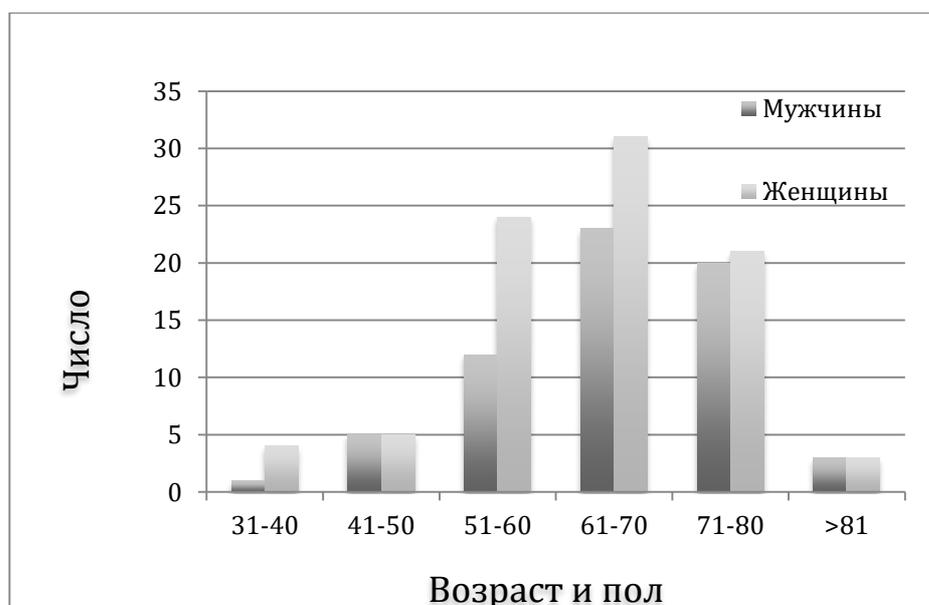


Рисунок 11. Демографическая характеристика больных.

Из 152 пациентов, включенных в исследование у 68 больных (44,7%) опухоли были обнаружены в процессе скрининговой колоноскопии. Причиной выполнения колоноскопии и предшествующего обращения к колопроктологу у 49 больных (32,2%) стало выделение алой крови из прямой кишки при дефекации с направительным диагнозом «геморрой». У остальных 35 (23,1%) пациентов имелись в анамнезе операции на толстой кишке, вследствие чего пациенты проходили колоноскопию в рамках программы динамического наблюдения.

### **2.3 Клинико-морфологическая характеристика опухолей.**

Размеры и локализация новообразований определялись на основании предварительного эндоскопического исследования. Также, обязательно учитывались данные инструментальных методов исследования: УЗИ брюшной полости, КТ органов брюшной полости.

Абсолютно достоверные ориентиры для определения локализации новообразования кроме отметок на колоноскопе отсутствуют. Дополнительно, применяется ряд методов, которые в комплексе дают возможность достоверно оценить местонахождение в кишке дистальной части колоноскопа. К данным методам относятся: пальпаторное определение расположения аппарата через переднюю брюшную стенку, метод трансиллюминации, учет выраженности гаустрации и складчатость кишки.

Поперечная ободочная кишка образует высокие складки с несколько закругленными вершинами, образующие равнобедренный треугольник. Хорошо развита сальниковая тень. Содержит, как правило, 22-24 гаустры. Слизистая оболочка жемчужно-белого цвета. В качестве ориентира правого изгиба служит темное пятно, обусловленное тесным прилеганием в этой области печени. Восходящая кишка - обычно короткая, содержит всего 8-10 гаустр, и, обычно, видна на всем

протяжении. Отличительной особенностью слепой кишки являются сходящиеся тени, образующие в 90% наблюдений треугольную площадку, в центре которой видно отверстие червеобразного отростка. Локализация опухоли оценивалась на основании комплексного анализа данных ориентиров и меток на колоноскопе.

У 47 пациентов (30,9%), включенных в исследование опухоль локализовалась в слепой кишке, у 62 (40,8%) – в восходящей и у 43 (28,3%) пациентов – в проксимальных отделах поперечной ободочной кишки.

Основопологающим критерием оценки расположения новообразования относительно брыжеечного края является водная проба. Для этого при помощи нагнетения жидкости через колоноскоп по уровню воды в просвете определяется горизонт и, соответственно расположение новообразования по соответствующему краю кишки. Водная проба проведена у 96/152 пациентов (63,1%). По брыжеечному краю локализовались 42/96 (43,8%) новообразований, по противобрыжеечному – 54/96 (56,2%).

Оценка размеров новообразования производилась при помощи размаха бранш биопсийных шипцов, которые в развернутом состоянии составляет 10 мм. Медиана размеров удаленных новообразований составила 47,5 мм (мин – 20 мм, max – 80 мм).

Для эндоскопической характеристики всех новообразований использовались шкалы Sano [84], Kudo [58] и Парижская классификация [74]. В дальнейшем, в работе будет представлен анализ чувствительности и специфичности визуальных эндоскопических характеристик опухоли.

Из 152 пациентов, ямочный рисунок по классификации Kudo S. соответствовал I типу в 28 (18,4%) случаях, II типу - 35 (23,0%), в 54 (35,5%) наблюдениях ямочный рисунок соответствовал III типу, в

24 (15,8%) – IV, и в 10 (7,3%) наблюдениях Vi типу. Опухоли с Vn типом в исследование не включались, в связи с высокой вероятностью инвазии глубже подслизистой основы.

При анализе капиллярного рисунка сетевидный или плотный сосудистый рисунок отмечался в 86/152 случаях (56,6%). Слабый, плохо визуализируемый сосудистый рисунок, характерный для начальных аденом и гиперпластических полипов отмечался в 30/152 случаях (19,7%). Дополнительно, все новообразования были оценены по Парижской классификации. Распределение опухолей по классификациям представлено в таблице 4.

Таблица 4.

Распределение опухолей по классификациям

Эндоскопическая классификация		Локализация новообразований (n = 152)			
		Слепая n = 47 (30,9%)	Восходящая n= 62 (40,8%)	П-ободочная n = 43 (28,3%)	Всего n = 152 (100%)
Kudo S.	I	9 (19,1%)	8 (12,9%)	11 (25,6%)	28 (18,4%)
	II	10 (21,3%)	12 (19,4)	13 (30,2%)	35 (23,0%)
	III	20 (42,5%)	19 (30,6%)	15 (34,9%)	54 (35,5%)
	IV	4 (8,5%)	17 (27,4%)	3 (7,0%)	24 (15,8%)
	Vi	4 (8,5%)	6 (9,7%)	1 (2,3%)	11 (7,3%)
Sano Y.	I	9 (19,1%)	13 (21,0%)	8 (18,6%)	30 (19,7%)
	II	24 (51%)	37 (59,7%)	25 (58,1%)	86 (56,6%)
	IIIa	8 (17%)	6 (9,7%)	10 (23,3%)	24 (15,8%)
	IIIb	6 (12,8%)	4 (6,5%)	2 (4,7%)	12 (7,9%)
Paris	Is	4 (8,5%)	4 (6,5%)	3 (7,0%)	11 (7,3%)
	IIa	11 (23,4%)	13 (21,0%)	5 (11,6%)	29 (19,1%)
	IIb	21 (44,7%)	33 (53,2%)	8 (18,6%)	71 (46,6%)
	IIc	7 (14,9)	8 (12,9%)	16 (37,2%)	31 (20,4%)
	III	4 (8,5%)	4 (6,5%)	2 (4,7%)	10 (6,6%)

Забор биопсийного материала для гистологического подтверждения диагноза рутинно не производили, в связи с риском отека/фиброза подслизистой основы, затрудняющей выполнение последующей эндоскопической диссекции в подслизистом слое.

Из 152 пациентов, 127 (83,5%) пациентов имели 1-2 степень анестезиологического риска по ASA. Наиболее частой патологией были болезни сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма), реже имелись болезни органов пищеварения (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, дивертикулярная болезнь ободочной кишки, желчекаменная болезнь). Пациенты с анамнезом язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на момент выполнения оперативного вмешательства острых эрозий и язв не имели, что было подтверждено при контрольной гастроскопии. У 7/152 пациентов имелся диагноз сахарного диабета II типа в стадии компенсации.

Таблица 5

Сопутствующие заболевания

<b>Системы</b>	<b>n (%)*</b>
Сердечно-сосудистая	43 (28,8)
Дыхательная	4 (2,6)
Пищеварительная	12 (7,9)
Эндокринная	7 (4,6)

\*% рассчитаны от 152 человек

## 2.4 Методы исследования

Видеоэндоскопические методы исследования ЖКТ проводились в отделе эндоскопической диагностики и хирургии (руководитель отдела – доктор медицинских наук, профессор В.В.Веселов).

Рутинно, всем пациентам, включенным в исследование, выполнялась гастроскопия для определения патологических изменений верхних отделов ЖКТ, а также выявления сопутствующих заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. При выполнении исследования использована видеоэндоскопическая система Olympus EVIS EXERAII CV-180 с гастроскопами Olympus GIF-Q180 и Olympus GIF-Q150 (Япония). Исследование проводилось натощак, под местной анестезией путём орошения глоточного кольца 10%-м раствором лидокаина.

Видеогастроскоп проводили в пищевод, затем в желудок и двенадцатиперстную кишку. Производили тщательный осмотр стенок, слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. Для полноценного осмотра слизистой оболочки производили расправление её складок путем инсуффляции воздуха и аспирации остаточного содержимого.

Всем пациентам, включенным в исследование, была выполнена диагностическая колоноскопия до купола слепой кишки, в 53 (60,9%) случаях дополненная осмотром 10-15см терминального отдела подвздошной кишки. В случае предшествующей колоноскопии, выполненной в другой клинике, колоноскопию повторяли в условиях эндоскопического отдела ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России для решения вопроса о возможности ESD. Видеоколоноскопию выполняли по методике ротационного введения, при которой наряду с поступательным проведением колоноскопу придавали еще и вращательные движения. В случаях, когда сложно было избежать формирования петель - при удлинённых, петлистых или избыточно

подвижных отделах толстой кишки, использовалась методика сегментарного присборивания. Для фиксации и удержания «собранных» петель применялось ручное пособие через переднюю брюшную стенку, что предотвращало их повторное образование. Тщательный осмотр слизистой оболочки выполнялся при извлечении эндоскопа. Остаточное кишечное содержимое и промывные воды аспирировали, при необходимости отмывали слизистую направленной струей воды с разведенным в ней пеногасителем.

Колоноскопию выполняли при помощи видеоэндоскопических систем EVIS EXERA III («Olympus», Япония), оснащенных обычными колоноскопами (CF-H190L), колоноскопами экспертного класса (CF-HQ190L) и педиатрическими колоноскопами PCF-H180AL. Также использовались видеоэндоскопические системы Pentax – EPK-i7000 с обычными колоноскопами (EC-38i10L), колоноскопами с оптическим увеличением (EC-3890LZi), педиатрическими колоноскопами (EC-34i10L, EC-3490TLi). Отмывание слизистой оболочки производили при помощи водяной помпы OlympusAFU-100 или встроенной в электрохирургический блок ERBE 300D водяной помпы EIP2.

Лабораторные исследования (заведующая клиника – биохимической лабораторией ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России – к.м.н. А.В. Каменева) включали подсчет элементов крови и определение содержания гемоглобина крови с помощью аппарата KONDEN MEK-7222K (Япония). Обязательным было определение альбумина и уровня общего белка, прямого и непрямого билирубина, креатинина, щелочной фосфатазы, аминотрансфераз АЛТ и АСТ. Для этого использовали аппарат Synchron CX5PRO Beckman Coulter (США). Ионограмму, гемостазиограмму и тромбоэластограмму определяли на аппаратах Na/K Analyser Medica Easylyte (США) и Sysmex CA500 (Япония).

**Ультразвуковые исследования** выполняли в отделе ультразвуковой диагностики ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» (руководитель отдела — д.м.н., проф. Л.П. Орлова).

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

**Рентгенологические исследования** выполнялись в отделе рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отделения – д.м.н. И.В. Зароднюк). Для оценки распространённости опухоли и вероятности отдаленного метастазирования, а также для идентификации сопутствующих заболеваний выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза и забрюшинного пространства. Для этой цели использовали 64-срезовый аппарат Philips Brilliance CT 64 Slice (США). При необходимости исследование расширяли дополнительным внутривенным введением рентгеноконтрастного неионного препарата в объеме от 70 до 110 мл с концентрацией йода от 350 до 370 мг /мл.

Резецированный участок слизистой с опухолью расправляли и фиксировали с помощью игл на подложке (пенопластовой пластине) сразу после ее удаления в условиях операционной.

**Патоморфологическое исследование** выполняли в лаборатории патоморфологии ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отдела – к.м.н. О.А. Майновская).

При морфологическом исследовании оценивали целость препарата, вид и размер опухоли, наличие и ширину резецированной слизистой по периферии, маркировали края резекции. Затем препарат фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 12-24 часов. Фиксированный препарат исследовали тотально на серийных параллельных срезах толщиной 2-3мм, гистологическая обработка которых осуществлялась по стандартной проводке в вакуумном гистопроцессоре Leica ASP6025.

Обработанный материал заливали в парафин и изготавливали срезы толщиной 2мкм. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. При необходимости подтверждения наличия инвазии в подслизистый слой и лимфоваскулярной инвазии, срезы дополнительно окрашивались иммуногистохимическим методом с антителами к десмину, CD34, D2-40. Гистологический тип опухоли и степень дисплазии определяли в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЖКТ (2010). Малигнизацию аденомы определяли при наличии структур аденокарциномы с инвазией в подслизистый слой с оценкой глубины и ширины инвазивного компонента опухоли, измеряемых в мкм (по классификации Ueno H.). Оценку краев резекции проводили в соответствии с рекомендациями ESGE (2015).

Периферический/горизонтальный край резекции расценивался как интактный, если расстояние от опухоли до края резекции слизистой составляло не менее 1мм. Глубокий (вертикальный край резекции) оценивался в случаях малигнизированных аденом и расценивался как интактный, если расстояние от инвазивных структур опухоли до края резекции было не менее 1мм. Опухоль считалась радикально удаленной (R0) если была удалена единым блоком (без фрагментации) с интактными краями резекции.

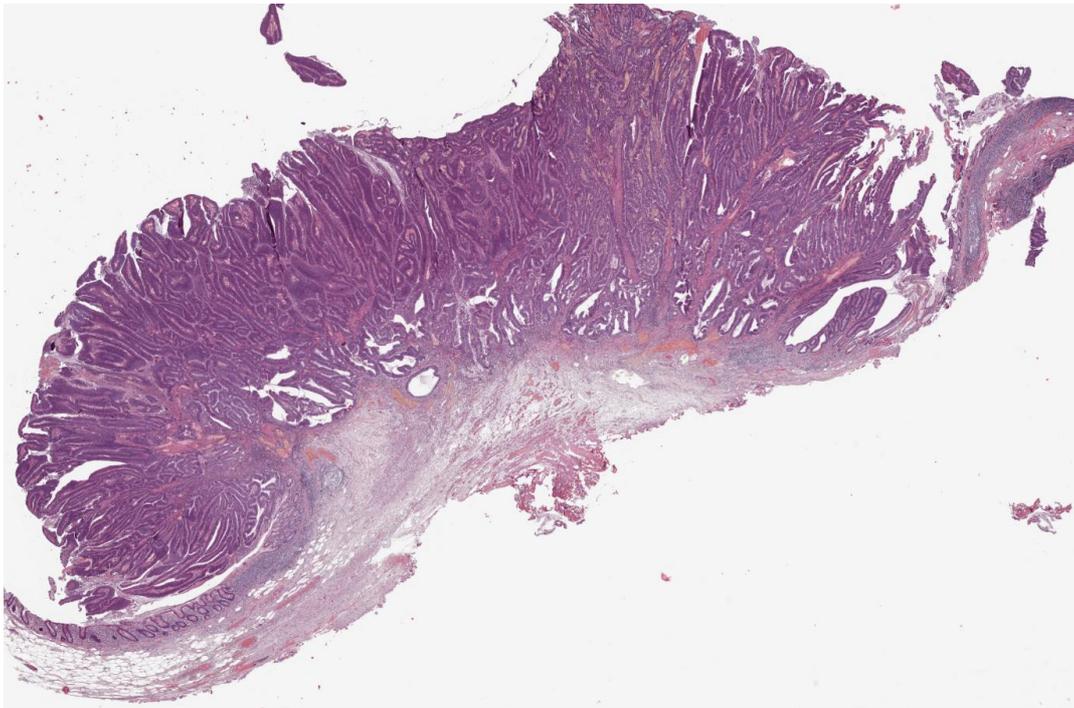


Рисунок 12: Микропрепарат пациентки Г., и/б № 685/18. Гистологическое исследование: аденокарцинома pT1 на фоне тубулярной аденомы, окраска гематоксилин-эозин,  $\times 7$ .

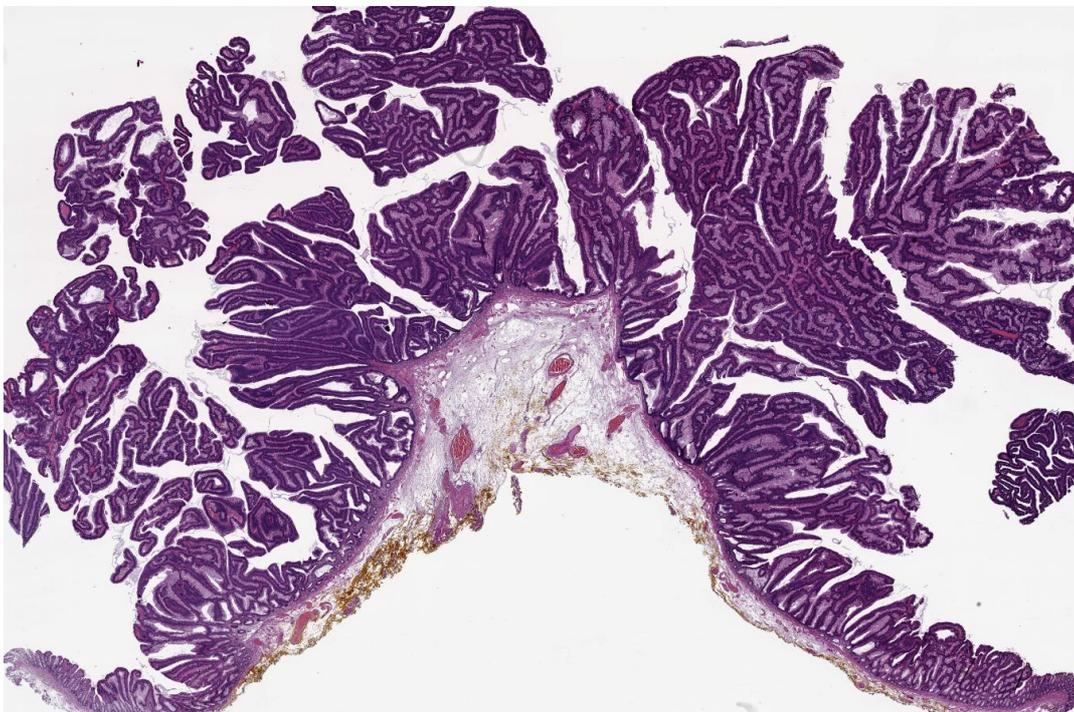


Рисунок 13: Микропрепарат пациента Н., и/б 1391/18. Гистологическое исследование: ворсинчатая аденома с тяжелой дисплазией эпителия, окраска гематоксилин-эозин,  $\times 2$ .

## 2.5 Подготовка пациента к операции

Один из факторов успешного выполнения операции является подготовка кишки. В зависимости от операционного плана пациентам рекомендовалась соответствующая одно- или двух этапная подготовка.

Одноэтапная подготовка, т.е. соблюдение бесшлаковой диеты 2 дня и прием препарата подготовки, накануне операции была проведена у 97/152 (63,8%) пациентов. Качество подготовки нами оценивалась при помощи Бостонской шкалы [19] предусматривающей 9 балльную оценку, где 9 - это лучший результат, которой состоит из суммы оценок сегментов толстой кишки. По этой шкале выделяют 3 сегмента толстой кишки: левые - прямая, сигмовидная и нисходящая кишка; ободочная кишка и изгибы; правые отделы - восходящая и слепая кишка. Каждый сегмент оценивается от 0 до 3 баллов. Где 0 - сегмент не готов (все высшие сегменты получают 0 баллов), слизистая оболочка не доступна осмотру; 1 - частично доступен осмотру, слизистая оболочка закрыта каловыми массами, непрозрачной жидкостью, пеной; 2 - незначительные остатки промывных вод, пены, легко могут быть аспирированы; 3 - сухая, чистая кишка.

У 11/97 (11,3%) пациентов с одноэтапной подготовкой, последняя оценена от 0 до 5 баллов, что расценивалось как плохая подготовка, которая препятствовала выполнению ESD. В связи с этим пациенты повторно готовились и операции переносились на другой день. Основными причинами плохой подготовки являлось нарушение бесшлаковой диеты и выполнение операций во второй половине дня.

Оставшаяся часть пациентов 55/152 (36,2%) готовилась по методике двухэтапной подготовки т.е. соблюдение бесшлаковой диеты 2 дня и прием препарата подготовки накануне (1 порция) и в день

операции (2 порция) рано утром, причем последний прием жидкости был за 3 часа до начала операции. Нами отмечено, что только у 3/55 (5,4%) пациентов данной группы подготовка была от 0 до 5 баллов по Бостонской шкале (т.е. плохая), что было в 2 раза меньше, чем при одноэтапной подготовке.

Таким образом, уже на этапе предварительного анализа можно сделать следующий вывод: ESD лучше всего производить в первую половину дня с предшествующей двухэтапной схемой подготовки толстой кишки к вмешательству.

## **2.6 Методика эндоскопической подслизистой диссекции**

Диссекция в подслизистом слое начиналась от дистальной части новообразования к проксимальной. Изначально выполнялась инъекция препарата в подслизистый слой. Для этого чаще всего применялся 0,4% раствор гиалуроната натрия или 10% раствор глицерина с небольшим количеством индигокармина и 0,001% эпинефрином (Рис. 14).

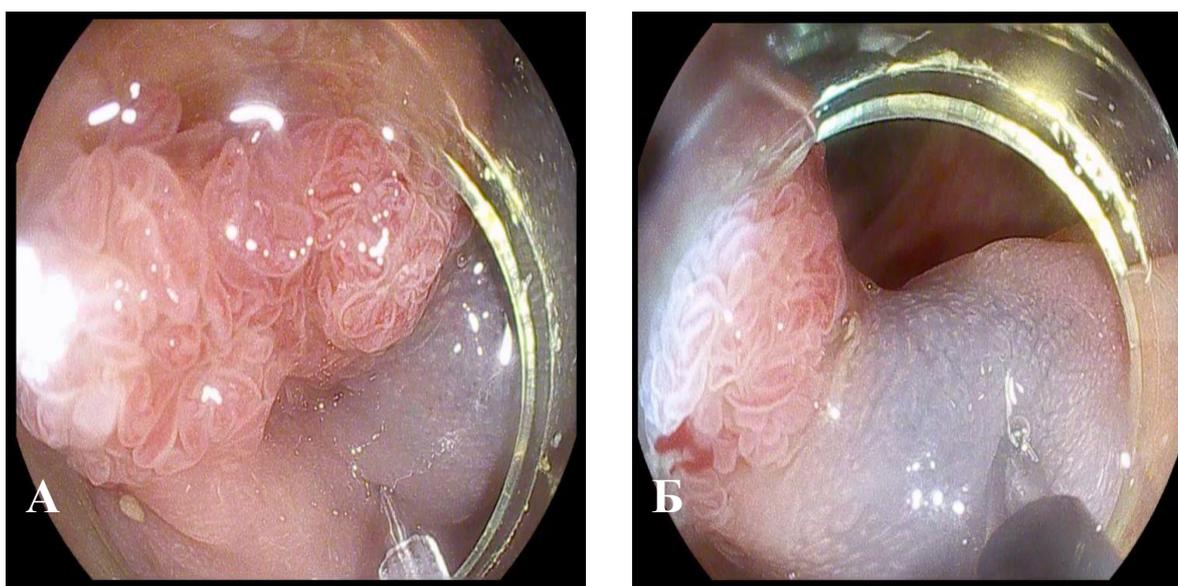


Рисунок 14. Этап ESD. Инъекция р-ра гелофузина, разведенного индигокармином (А,Б).

После подслизистой инъекции выполнялся окаймляющий разрез слизистой с достаточным запасом от видимых границ опухоли. Чаще всего применялся частичный окаймляющий разрез в связи с тем, что при полном надрезах слизистой может исчезнуть необходимое поверхностное натяжение слизистой оболочки. Разрез слизистой оболочки выполнялся с помощью эндоножа, при разрезе подслизистого слоя использовался режим коагуляции (Рис.15).

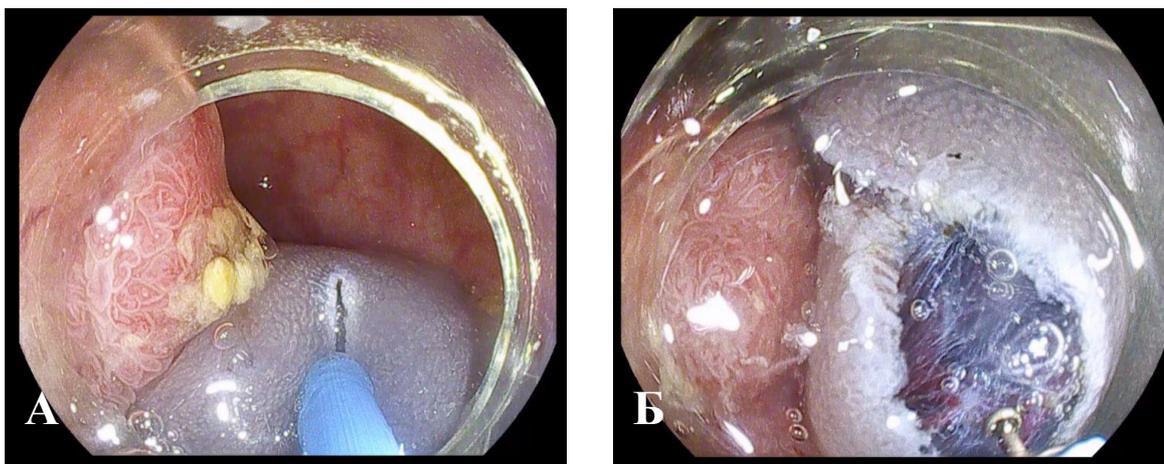


Рисунок 15. Этап ESD (А, Б). Выполнение окаймляющего разреза слизистой оболочки толстой кишки с отступом от края опухоли при помощи DualKnife (А). Внедрение в подслизистый слой (Б).

Сохранение слизистой оболочки очень важно, так как она позволяет сохранять хорошую видимость на операционном поле даже во время работы в подслизистом слое. Плохая видимость может привести к возникновению перфорации или кровотечения. Таким образом, создание слизистого лоскута является основной задачей при выполнении окаймляющего разреза.

После формирования лоскута слизистой оболочки, для обеспечения визуализации операционного поля лоскут поднимается. При необходимости производится замена типа эндоножа. Крупные сосуды подслизистого слоя предварительно коагулируются.

Аналогичным образом вскрывается подслизистый слой для определения степени инвазии.

Следующим этапом является непосредственно диссекция. Она осуществляется с помощью режима коагуляции.

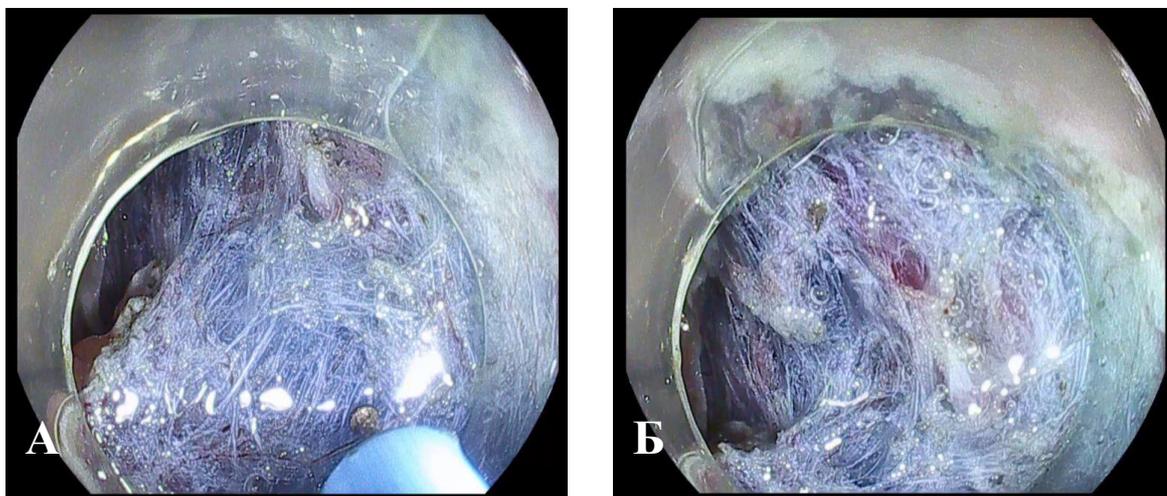


Рисунок 16. Этап ESD. Рассечение подслизистого слоя при помощи DualKnife (А,Б).

Завершающим этапом операции является тракция новообразования, удаленного единым блоком.

После удаления образования производится обработка ложа послеоперационного дефекта с помощью гемостатических щипцов (coagrasper) (Рисунок 17).

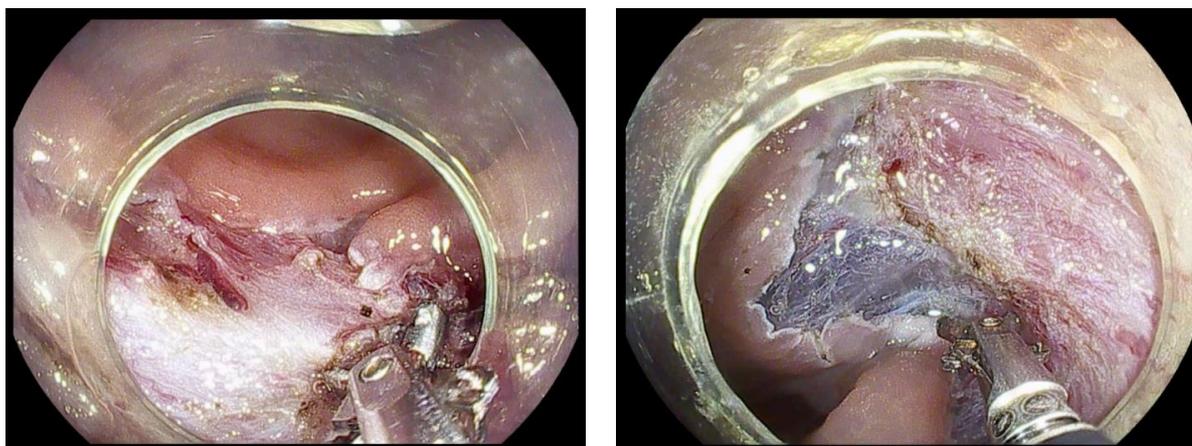


Рисунок 17. Этап ESD. Обработка ложа послеоперационного дефекта с помощью гемостатических щипцов (coagrasper).

Рутинно дефект слизистой толстой кишки после ESD не восстанавливался. После удаления препарата опухоль расправляется на пенопластовой пластине при помощи игл для визуальной оценки границ резекции. Рис 18.

Новообразование передается для гистологического исследования.

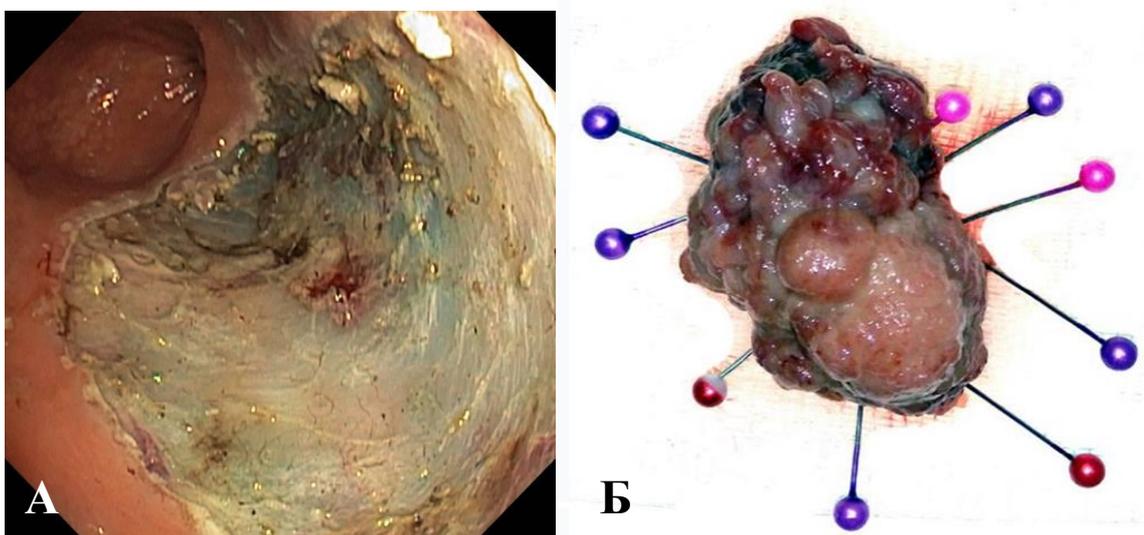


Рисунок 18. Дефект слизистой толстой кишки после ESD (А) и удаленный макропрепарат с фиксированными краями (Б)

### Статистическая обработка результатов

Данные о больных были внесены в электронную таблицу Excel программного обеспечения Microsoft Office для Windows. Статистический анализ проводили при помощи программного обеспечения SPSS 22.0 для Windows (SPSS Inc., USA). Для сравнения средних величин был использован непарный t-тест с поправкой Стьюдента для малых выборок. Для сравнения медиан использовали тест Манн–Уитни. Многомерный статистический анализ с логистической регрессией проводили с целью устранения взаимозависимых факторов. Оценку уровня логистической регрессии проводили по значению Хи-квадрат и стандартизованному коэффициенту. Сильная взаимосвязь подтверждалась большим значением модуля стандартизованного коэффициента. Для оценки правильности предсказания ориентировались на значение процента

конкордации. Отношение шансов (ОШ) определяли при помощи кросс-произведения с 95% доверительным интервалом; значения  $p < 0,05$  считали статистически значимыми. Определение точек отсечки (Cut-off point) проводили при помощи ROC-анализа с построением соответствующей кривой (Receiver Operating Characteristic). Результаты признавались значимыми при площади под ROC-кривой составляющей не менее 0,5 (Таблица 6).

Таблица 6

Шкала значений площадей под ROC кривыми, в зависимости от качества модели

Площадь под кривой	Качество модели
0.9-1.0	Отличное
0.8-0.9	Очень хорошее
0.7-0.8	Хорошее
0.6-0.7	Среднее
0.5-0.6	Неудовлетворительное

### Глава 3. Непосредственные результаты выполнения эндоскопической диссекции в подслизистом слое.

#### 3.1 Анализ интраоперационных осложнений

Все ESD стартовали с инъекции раствора в подслизистую основу и оценки лифтинга опухоли. Оказалось, что у 39/152 (25,6%) больных лифтинг признан неудовлетворительным – менее 3 мм. При этом во всех этих случаях диссекция была продолжена. В дальнейшем, среди данной категории больных конверсия в полостную операцию произошла в 9/152 (5,9%) случаев из-за развившихся осложнений (кровотечение, перфорация) (таблица 7). В остальных 10/19 больных конверсия в резекцию произошла в связи с неудовлетворительным лифтингом и сложностями с выделением опухоли.

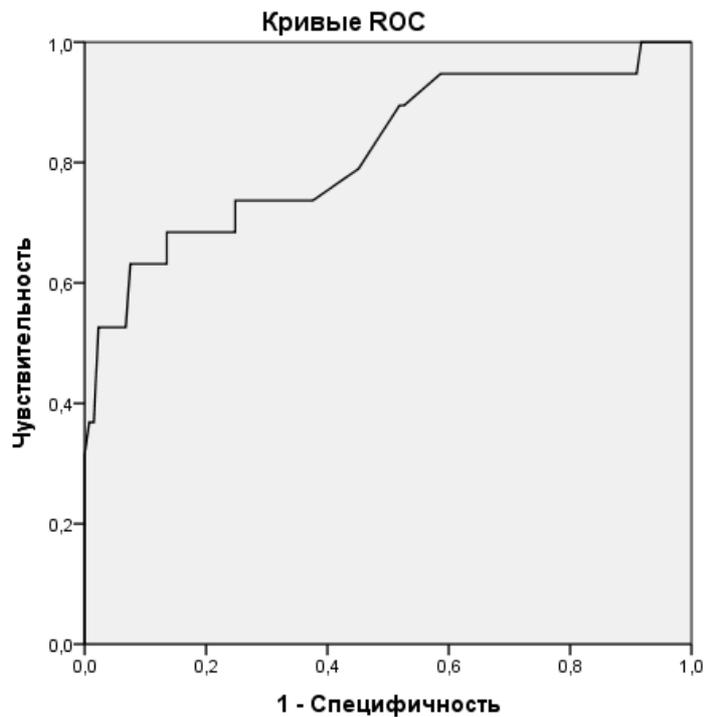
Таблица 7

Интраоперационные осложнения у больных с эндоскопической диссекцией в подслизистом слое

Параметр	ESD, n=152
Перфорация в брюшную полость	5/152 (3,3%)
Кровотечение	4/152 (2,6%)

Таким образом, конверсия в трансабдоминальное вмешательство произошла у 19/152 (12,5%) больных. Нами был проведен анализ факторов конверсии в полостную операцию.

Размер опухоли был выбран нами в качестве потенциального фактора риска конверсии в полостную операцию. Для определения, какой размер опухоли чаще приводит к конверсии в полостную операцию, была построена ROC-кривая и определена точка отсечки (Cut-off point) – 50 мм (Рис.19). Площадь под кривой = 0,82, что означает хорошую прогностическую значимость модели.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 19. Зависимость частоты конверсии в полостную операцию при точке отсечки 50 мм. Площадь под кривой = 0,82

Оказалось, что конверсия ESD в резекцию чаще отмечалась при размерах новообразования более 50 мм (ОШ = 4,85; 95% ДИ = 1,528-15,391;  $p = 0,006$ ). При унивариантном анализе выявлено, что отсутствие лифтинга новообразования < 3 мм (ОШ = 6,73; 95%ДИ = 2,42-18,73;  $p = 0,001$ ), выраженный фиброз в основании опухоли (ОШ = 5,22; 95%ДИ = 1,85-14,73;  $p = 0,001$ ), который оценивался эндоскопически во время ESD, эндоскопические признаки малигнизации опухоли – Ша тип по Sano Y. (ОШ = 4,17; 95%ДИ = 1,12-15,5;  $p = 0,045$ ), Vi тип по Kudo S. (ОШ = 11,8; 95%ДИ = 3,17-44,1;  $p = 0,001$ ), и III тип по Парижской классификации (ОШ = 4,8; 95%ДИ = 1,26-18,33;  $p = 0,033$ ) являются статистически значимыми факторами риска конверсии ESD в резекцию.

При унивариантном анализе интраоперационных осложнений, потребовавших перехода в полостную операцию значимыми факторами конверсии являлись кровотечения (ОШ = 24,75; 95%ДИ =

2,43-252,32;  $p = 0,006$ ), и перфорации в брюшную полость (ОШ = 12,28; 95%ДИ = 1,9-79,13;  $p = 0,014$ ).

Напротив, пол, положение больного на столе, одно- или двухэтапная подготовка, локализация новообразований не влияли на частоту конверсий в полостное вмешательство (все  $p > 0.05$ ).

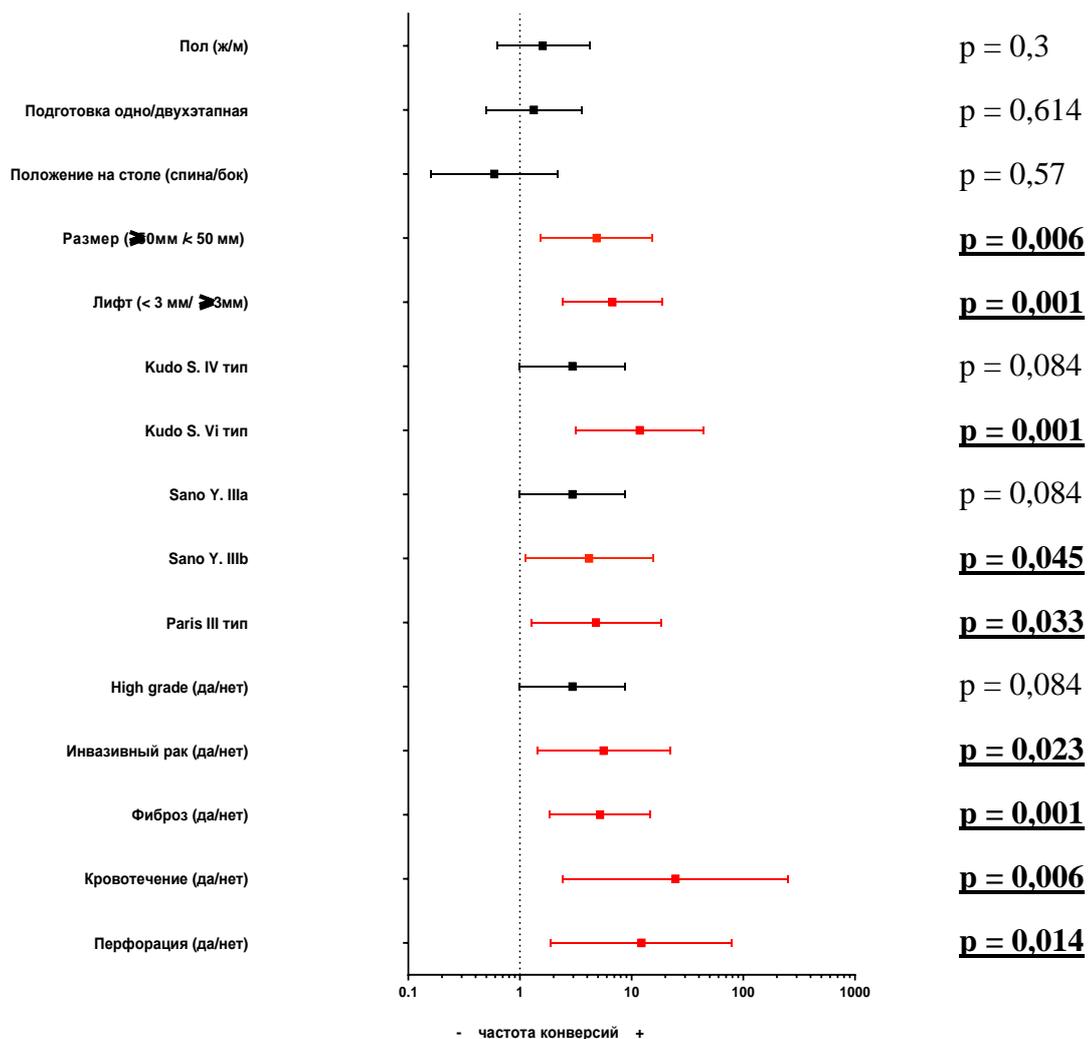


Рисунок 20. Унивариантный анализ факторов риска конверсии в полостную операцию

Важно подчеркнуть, что в модели логистической регрессии (Таблица 8) независимыми факторами конверсии в полостное вмешательство оказались только перфорация в брюшную полость ( $p = 0,048$ ) и отсутствие лифтинга менее 3 мм ( $p = 0,05$ ).

Таблица 8

Независимые факторы риска конверсии в ESD в резекцию.

Переменные в уравнении						
	B	Стд. Ошибка	Вальд	ст.св.	Знч.	Exp(B)
Лифт < 3 мм	1,299	0,663	3,833	1	0,050	3,665
Размер > 50мм	0,936	0,683	1,878	1	0,171	2,549
Sano Y. IIIb	-0,696	1,448	0,231	1	0,631	,499
Kudo S. Vi	0,558	1,091	0,262	1	0,609	1,747
Paris III	1,085	1,093	0,986	1	0,321	2,959
Аденокарциномы	1,274	1,625	0,614	1	0,433	3,574
Фиброз	0,965	0,656	2,164	1	0,141	2,624
Кровотечение	2,656	1,431	3,443	1	0,064	14,234
Перфорация	2,313	1,172	3,897	1	0,048	10,104
Константа	-4,046	0,698	33,624	1	0,000	0,017

Необходимо отметить, что водная проба является важным фактором в прогнозировании развития интраоперационных осложнений: так у большинства пациентов с интраоперационным кровотечением (3/4, 75%) опухоль локализовалась по брыжеечному краю стенки кишки, а у всех больных с перфорациями новообразования локализовались по противобрыжеечному краю. Таким образом, необходимость водной пробы для определения локализации опухоли продиктована возможностью нивелировать риски развития интраоперационных осложнений у всех больных, которым выполняется ESD.

Рассмотрим сложности при ESD и развитие послеоперационного кровотечения в виде клинического примера. Больная С., 61 год, и/б

98/18, находилась на стационарном лечении в ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России с 08.02.2018 по 22.02.2018.

При обследовании пациентки по месту жительства в связи с жалобами на обструктивный акт дефекации, была выполнена диагностическая колоноскопия, при которой выявлена опухоль восходящей ободочной кишки до 3,5 см в диаметре. В условиях неспециализированного стационара городской клинической больницы пациентке была предпринята попытка эндоскопической электроэксцизии новообразования, однако, в связи с отсутствием лифтинга новообразования была произведена только биопсия. Гистологическое заключение: ворсинчатая опухоль восходящей ободочной кишки с тяжелой дисплазией эпителия. Пациентка обратилась в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России.

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

При контрольной колоноскопии: в куполе слепой кишки определяется латерально растущая опухоль с экзофитным компонентом, размером 3,5-4,0 см, гомогенная, мягко-эластичной консистенции, ямочный рисунок регулярный по Kudo III-IV, сосудистый рисунок по Sano II- IIIa, LST-G (рис.21).



Рисунок 21. Больная С., 61 г. LST-G слепой кишки, pit pattern Kudo III-IV, Sano II- IIIa

В сигмовидной кишке определяются единичные дивертикулы размером 0,2-0,3 см в диаметре, без признаков воспаления.

При ЭГДС от 12.02.2018 - патологических изменений в верхних отделах ЖКТ не выявлено.

УЗИ органов брюшной полости и малого таза: очаговые образования в печени не выявлены. Диффузные изменения паренхимы печени. УЗ-признаки хронического холецистопанкреатита. Деформация желчного пузыря. Нефроптоз I ст. справа.

В плановом порядке, 13.02.2018 в условиях хирургической операционной под тотальной внутривенной анестезией с миорелаксантами больной выполнено эндоскопическое электрохирургическое удаление опухоли слепой кишки методом диссекции в подслизистом слое.

Первым этапом выполнена инъекция в подслизистый слой полипа раствора гелофузина, окрашенного индигокармином (рис. 22, А). Лифтинг на большей части опухоли хороший, более 5 мм (рис. 22, Б). Тем не менее, в области выполненной биопсии в результате отека подслизистой основы лифтинг был минимальный  $\leq 2$  мм.

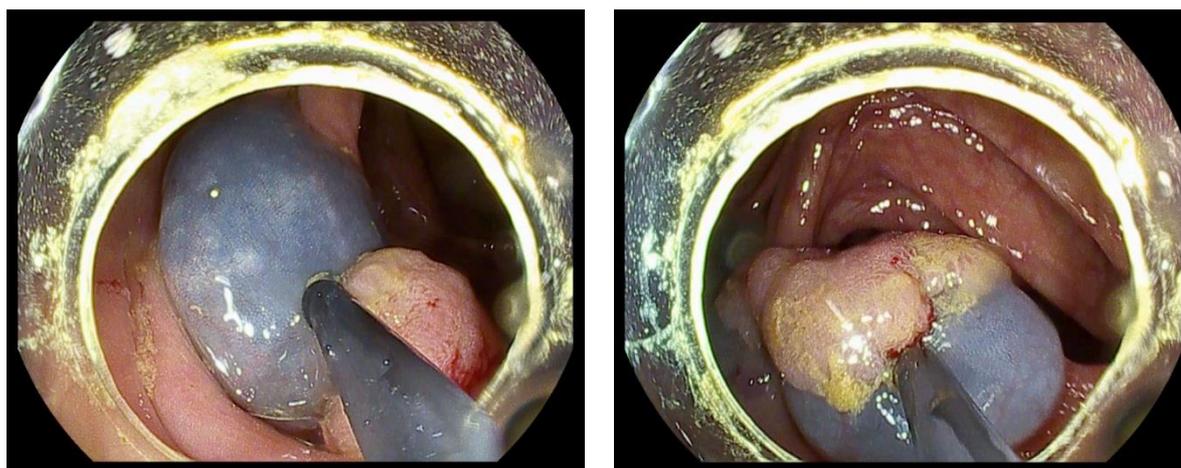


Рис. 22, А, Б. Больная С., 61 г. Этап ESD: инъекция в подслизистый слой полипа раствора гелофузина, окрашенного индигокармином (А); лифтинг на большей части опухоли хороший, более 5 мм (Б).

Далее при помощи операционного блока ERBE, T - образным эндоскопическим ножом, в режиме Endo cut -1, выполнен циркулярный разрез вокруг опухоли (рис. 23, А).

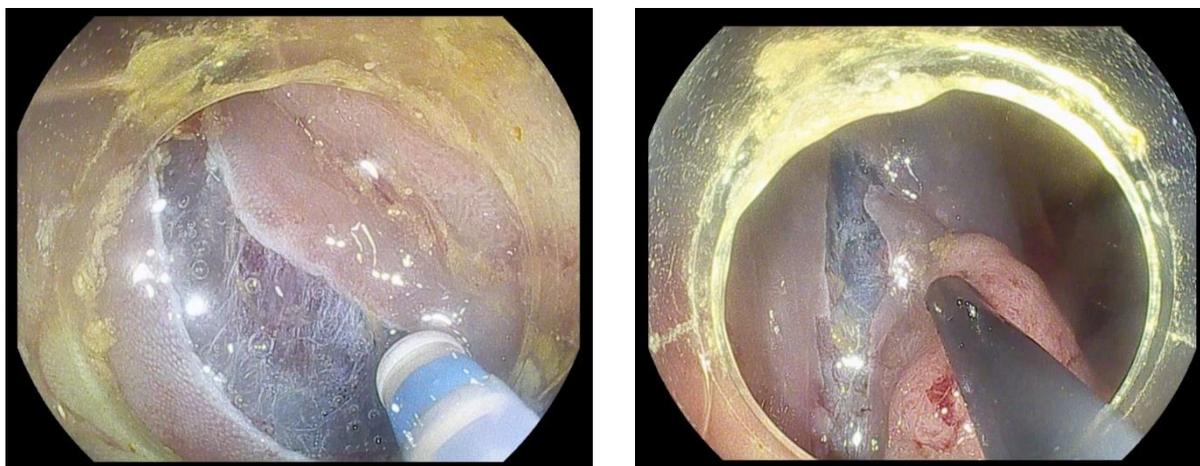


Рис.23, А, Б. Больная С., 61 г. Этап ESD: выполнен циркулярный разрез (А), инъекция в подслизистый слой полипа (Б).

Вторым этапом поочередно выполнялась инъекция в подслизистый слой при помощи инъекционной иглы растворами гелофузина с индигокармином и послойная отсепаровка новообразования в подслизистом слое в режиме Endo cut -1 с эффектом – 3 (рис. 23, Б). Следует отметить, что в области, где лифтинг составлял < 2 мм, отмечались технические трудности, связанные с плохой дифференцировкой подслизистого слоя, в связи с этим препарат был удален en-bloc после отсечения диатермической петлей в этой области. (рис. 24, А). Ложе обработано гемостатическими щипцами (coagrasper) (рис. 24, Б). Препарат извлечен для патоморфологического исследования.

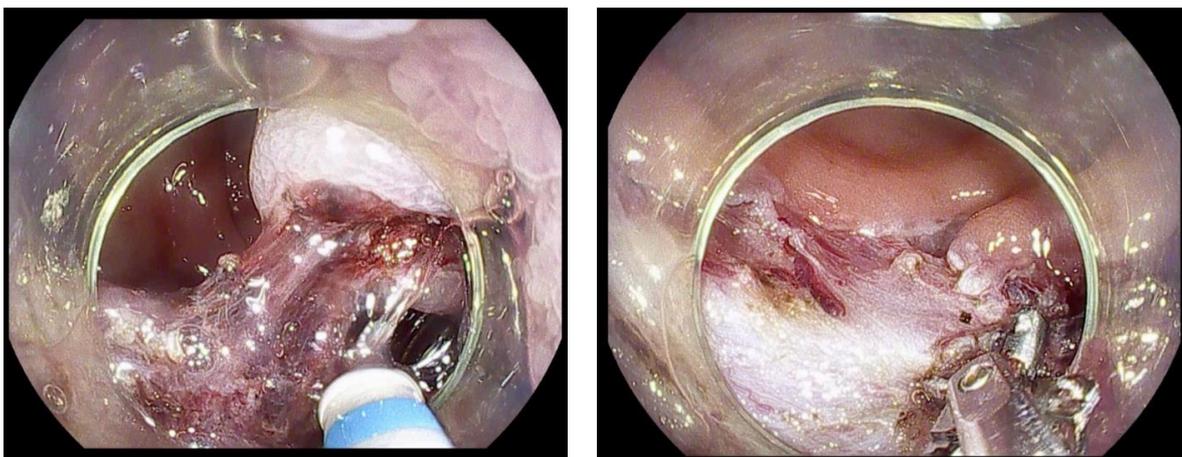


Рис.24, А, Б. Больная С., 61 г. Этап ESD: поэтапное удаление полипа (А); обработка ложа гемостатическими щипцами (Б).

Послеоперационный период протекал без особенностей. 16.02.2018, на фоне двухдневного перерыва в приеме антигипертензивных препаратов, больная почувствовала недомогание, общую слабость, шаткость при походке. Стала отмечать наличие темной крови в стуле. Выполнена срочная колоноскопия: в куполе слепой кишки определяется послеоперационный дефект слизистой оболочки кишки до 3,5 см в диаметре, с налетом неотделяемого фибрина. В дне дефекта - сгусток свернувшейся крови до 0,4 см в диаметре, при инструментальном смещении которого определяется сосуд с признаками продолжающегося пульсирующего кровотечения (рис. 25).

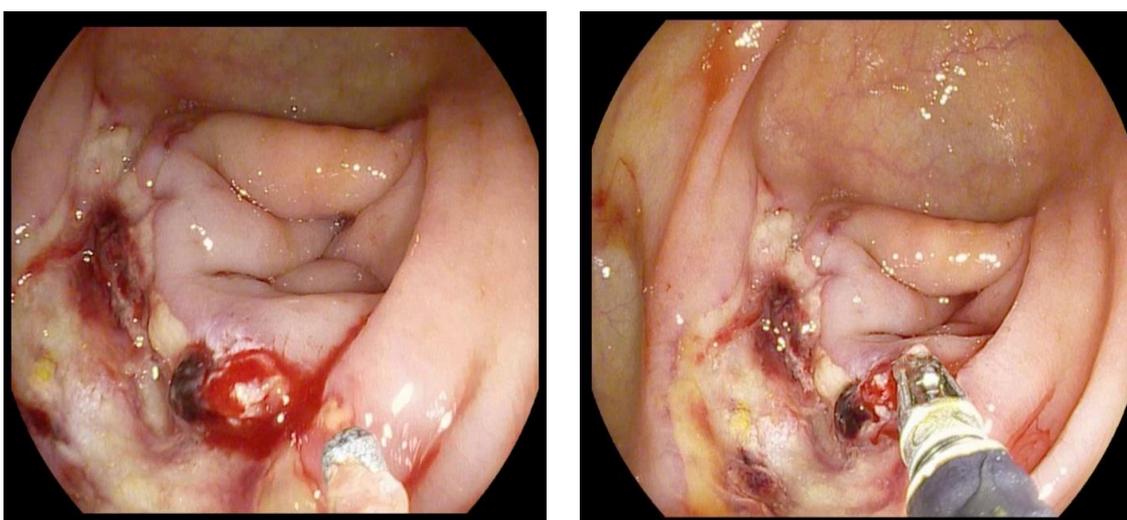


Рис. 25, А, Б. Больная С., 61 г. Контрольное исследование: визуализируется сгусток свернувшейся крови с признаками продолжающегося кровотечения (А). Эндоскопический гемостаз при

Произведена остановка кровотечения путем коагуляции гемостатическими щипцами (coagrasper) на режиме Soft Coag с эффектом 4. Признаков продолжающего кровотечения не выявлено.

Послеоперационный дефект обработан 30 мл гемостатического препарата гемоблок при помощи спрей катера (рис. 26).

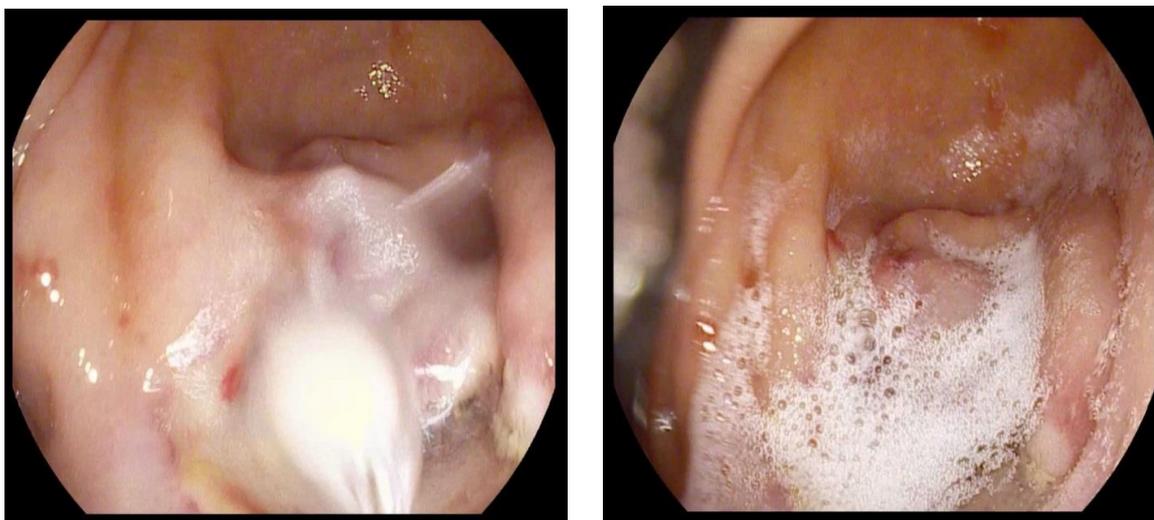


Рис. 26. Больная С., 61 г. Послеоперационный дефект обработан 30 мл гемостатического препарата гемоблок при помощи спрей катера.

При патоморфологическом исследовании удаленного препарата (№18/3-0706) выявлена тубулярная аденома толстой кишки с умеренной дисплазией эпителия, латеральным распространением, участками воспалительной инфильтрации основы. Опухоль резецирована на уровне подслизистого слоя, где определяются очаги воспалительной инфильтрации и крупноочаговые кровоизлияния, группы крупных полнокровных сосудов. Единичные очаги тубулярных структур в зоне термовоздействия на расстоянии менее 1 мм от края резекции слизистой (рис. 27).



Рисунок 27. Микропрепарат пациентки С., и/б №986/18. Гистологическое исследование: тубулярная аденома толстой кишки с умеренной дисплазией эпителия, латеральным распространением, участками воспалительной инфильтрации основы, окраска гематоксилин-эозин,  $\times 7$ .

Таким образом, в представленном клиническом примере продемонстрировано, как лифтинг менее 2 мм, обусловленный отеком подслизистого слоя, вследствие воспалительных изменений после инцизионной биопсии, привел к сложностям с дифференцировкой подслизистого слоя, использованию для удаления операционного препарата диатермической петли, что, по всей видимости, послужило причиной для избыточного термического воздействия на сосуды подслизистого слоя и развитию отсроченного кровотечения. Также, окончательное патоморфологическое исследование показало, что изменение плана ESD и сложности при удалении препарата явились причиной для R1 резекции.

### 3.2 Анализ послеоперационных осложнений после ESD.

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивали согласно классификации Clavien-Dindo [22].

Таблица 9

#### Классификация послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo

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

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

Послеоперационные осложнения в сроки до 30 дней возникли у 5/133 (3,7%) пациентов. Летальных исходов после ESD не было.

Таблица 10

Характеристика послеоперационных осложнений ESD

<b>Характер осложнений</b>	<b>Тяжесть осложнения</b>	<b>ESD (n=133)</b>
Кровотечение	IIIa-IIIb	3/133
Формирование инфильтрата	II	1/133
Перфорация	IIIb	1/133
Всего:		5/133 (3,7%)

У одного пациента (0,7%) послеоперационный период осложнился формированием паракишечного инфильтрата, что потребовало длительной, в течение 7 суток, антибиотикотерапии.

Наиболее частым послеоперационным осложнением было кровотечение, которое отмечено у 3/133 (2,2%), при этом, во всех случаях кровотечение удалось остановить эндоскопически при помощи эндоклипс.

Также у одного больного (0,7%) в послеоперационном периоде на 3-и сутки отмечена перфорация толстой кишки в зоне эндоскопической подслизистой диссекции с развитием локального перитонита, что потребовало лапаротомии, ушивания дефекта кишечной стенки, санации брюшной полости, проксимальной илеостомии (IIIb степень). В дальнейшем течение послеоперационного периода у больного протекало без осложнений.

Для определения факторов, влияющих на развитие послеоперационных осложнений, нами был проведен факторный анализ. Единственным фактором риска послеоперационных осложнений стал фиброз в основании опухоли (95% ДИ = 1,0 – 1,2;

$p = 0,007$ ), с этим было связано выполнение диссекции глубже подслизистого слоя, что послужило причиной кровотечения из мышечного слоя или перфорации.

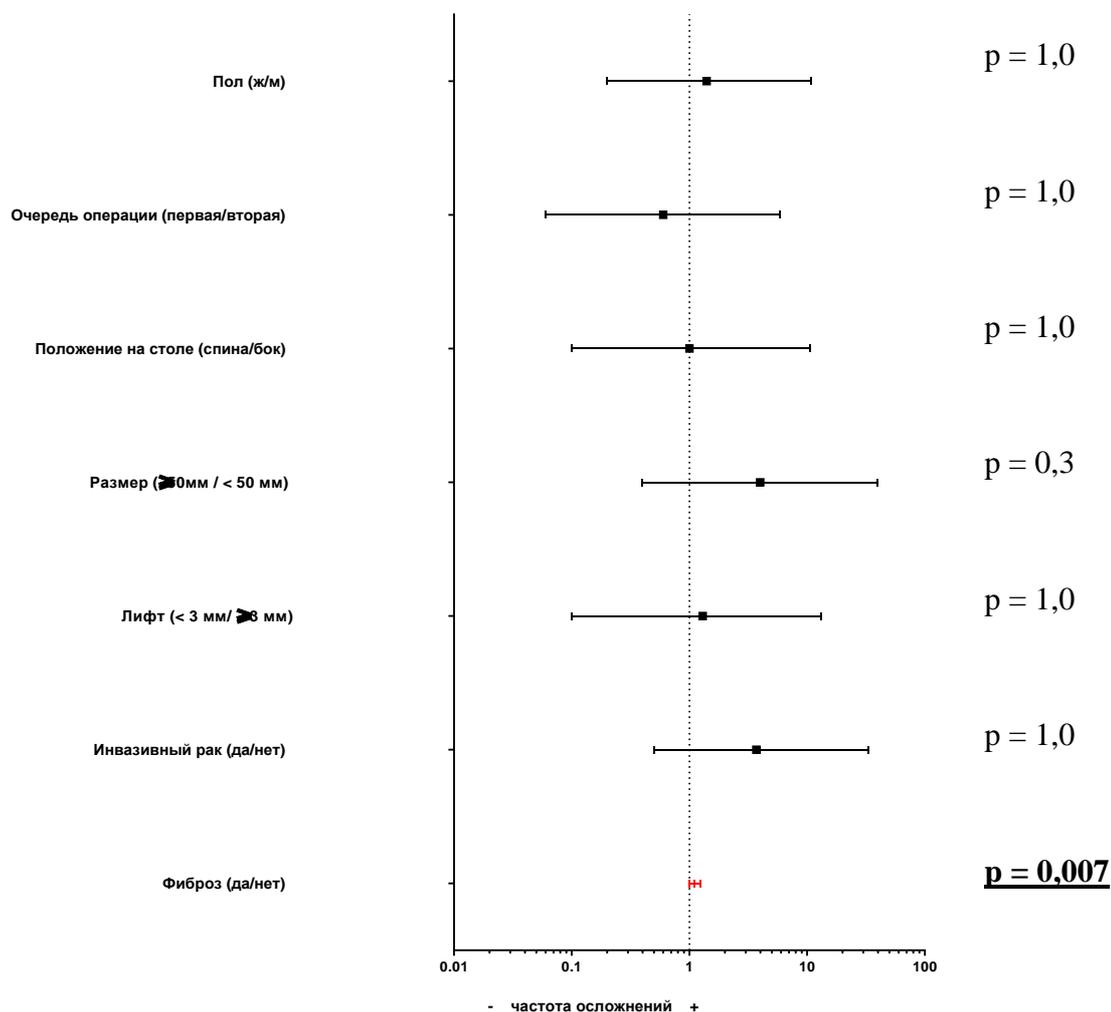


Рисунок 28. Унивариантный анализ факторов риска послеоперационных осложнений.

### 3.4. Кривая обучения эндоскопической подслизистой диссекции

Медиана продолжительности эндоскопической подслизистой диссекции составила 98 мин (min 15 – max 400 мин.). Важно отметить, что время, необходимое для выполнения оперативного вмешательства

находилось в прямо пропорциональной зависимости от размера новообразования.

Минимальное время хирургического вмешательства составило 15 минут у пациента с аденомой поперечной ободочной кишки диаметром 22 мм, расположенной по брыжеечному краю. Самое длительное хирургическое вмешательство было выполнено по поводу ворсинчатой опухоли (LST) слепой кишки, протяженностью 8,0 см, занимавшей 2/3 окружности кишки, и продолжалось на протяжении 400 минут.

Как показали результаты исследования размер опухоли является фактором, от которого зависела продолжительность ESD. Медиана длительности вмешательства при опухолях < 40 мм составила 57,5 минут (min – 15, max – 158 мин.) и была статистически значимо меньше медианы длительности ESD (99 минут, min – 20, max – 400 мин.) при новообразованиях  $\geq 40$  мм,  $p=0,019$  (\*Тест Манн-Уитни).

Для исследования кривой обучения, в зависимости от длительности вмешательства нами был стандартизован вариационный ряд и проанализированы результаты ESD у пациентов с размером опухоли  $\leq 40$  мм.

При проведении анализа общей длительности вмешательства в зависимости от накопления опыта выполнения эндоскопической подслизистой диссекции было установлено, что продолжительность ESD до выхода на плато к 27 операции (Рисунок 29) оказалась статистически значимо больше: 140,0 (26-400), против 70,0 (15-306) минут, соответственно, ( $p = 0,02$ ).



$$Y = A \times X^b,$$

Y - кумулятивное среднее время.

A - время, затраченное на первую единицу.

X – совокупность объема произведенной продукции.

B - коэффициент обучения.

$R^2 = 0,5$  - достоверность линии тренда

Рисунок 29. Зависимость длительности ESD от количества выполненных вмешательств при опухолях  $\leq 40$  мм.

Нами была проанализирована кривая обучения ESD в зависимости от возникновения интра- и послеоперационных осложнений, так при анализе частоты интра- и послеоперационных осложнений в зависимости от порядкового номера выполнения вмешательств достоверных различий выявлено не было ( $p = 0,12$ ).

Также был проведен анализ влияния количества выполненных оперативных вмешательств на изменение частоты фрагментаций операционных препаратов, частота которых составила 12% (16/133 пациентов). Статистически значимых различий по количеству

фрагментаций препарата выявлено не было:  $p = 0,062$  (95% ДИ: 0,091 – 0,965). Тем не менее, несмотря на отсутствие статистически значимой зависимости – имеется определенная тенденция к сокращению частоты фрагментаций с 12/16 случаев в первой половине набора больных, против 4/16 случаев во второй половине исследования, так после 76 ESD частота фрагментаций снижалась в 3 раза (с 9%, до 3%, соответственно).

Таким образом, с накоплением опыта статистически значимо сокращается длительность оперативного вмешательства после 27 операции, вместе с тем имеется тенденция к увеличению частоты R0 резекций.

## **Глава 4. Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов и предоперационной диагностики.**

### **4.1 Макроскопическая оценка операционных препаратов.**

Так как среди 152 пациентов у 19 имела место конверсия ESD в резекцию, у остальных 133 больных удалось выполнить ESD в запланированном объеме. Соответственно, было извлечено 133 операционных препарата. После удаления опухолей все препараты интраоперационно были растянуты на пенопластовых пластинах для оценки макроскопических границ резекции.

После изучения макропрепаратов 113/133 (84,9%) признаны R0 резекциями с негативными краями резекции.

В 16/133 (12,0%) случаях произошла интраоперационная фрагментация опухоли. Таким образом, частота фрагментации опухолей при эндоскопической диссекции составила 12,0%.

Для анализа факторов, влияющих на фрагментацию операционного препарата, нами был проведен унивариантный анализ. Оказалось, что единственным статистически значимым фактором риска является размер новообразования более 50 мм (ОШ = 7,0; 95% ДИ = 1,9 – 26,0;  $p = 0,002$ ) (Рисунок 30).

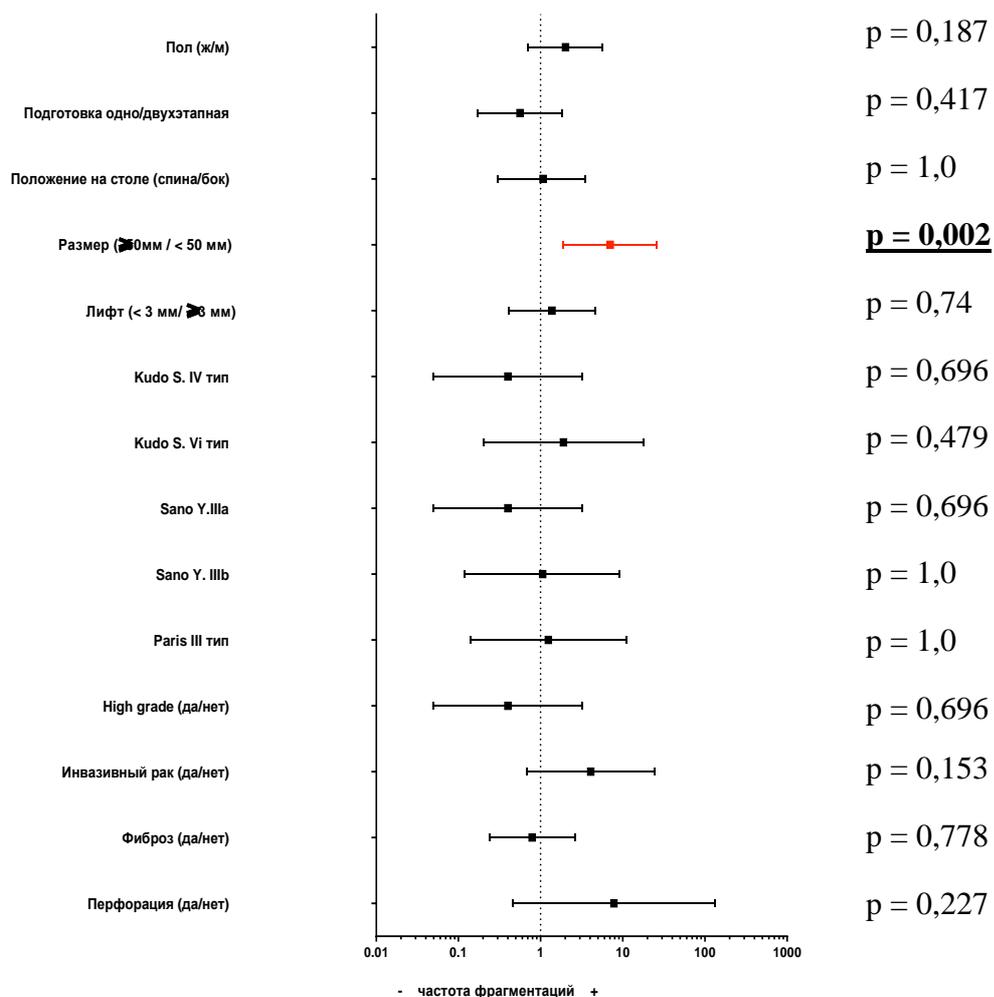


Рисунок 30. Унивариантный анализ факторов риска фрагментации операционного препарата

#### 4.2 Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов после ESD.

Плановое тотальное патоморфологическое микроскопическое исследование удаленных препаратов проводилось у всех больных как после эндоскопической диссекции в подслизистом слое, так и в случае конверсии ESD в резекцию.

При окончательном патоморфологическом исследовании операционных препаратов у 142 из 152 больных (93,4%) выявлена аденома и у 10/152 (6,6%) больных - аденокарцинома.

Большая часть удаленных аденом 118/142 (83,1%) имели low grade степень дисплазии (Табл.11), в остальных случаях степень дисплазии соответствовала тяжелой – 24/142 (16,9%).

Таблица 11

Характеристика аденом на основании патоморфологического исследования операционных препаратов

<b>Характер опухоли</b>	<b>Аденомы n=142</b>
Дифференцировка	
Low grade	118/142 (83,1%)
High grade	24/142 (16,9%)
Строение опухоли	
Ворсинчатая	17/142 (12,0%)
Тубулярная	43/142 (30,3%)
Тубуло-ворсинчатая	67/142 (47,2%)
Зубчатая	15/142 (10,5%)

Наиболее часто опухоли были представлены тубуло-ворсинчатыми аденомами – 67/142 (47,2%), самая редкая форма – зубчатые аденомы были выявлены у 15 из 142 (10,5%) больных.

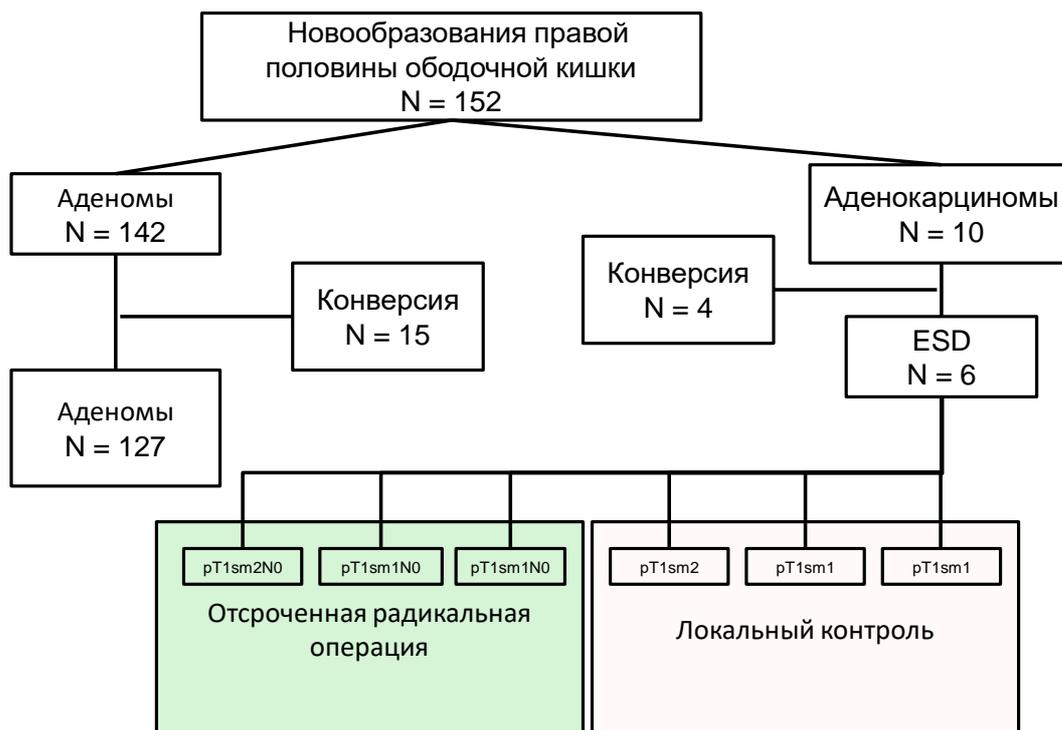


Рисунок 31. Распределение больных в зависимости от строения опухоли по результатам патоморфологического исследования после ESD.

У 10/152 (6,5%) пациентов при окончательном патоморфологическом исследовании были выявлены инвазивные аденокарциномы. При этом у 4/10 (40%) пациентов при диссекции произошла конверсия в полостную операцию. При патоморфологическом исследовании удаленных препаратов у данной категории пациентов в трех случаях опухоль имела стадию T1N0M0, в одном случае опухоль имела стадию T2N0M0.

Всем пациентам с аденокарциномами были предложены радикальные хирургические вмешательства. Двум пациентам была выполнена правосторонняя гемиколэктомия и одному пациенту илеоцекальная резекция через 2 месяца после хирургического

вмешательства. Трое пациентов воздержались от полостного вмешательства в пользу программы динамического наблюдения.

Важно подчеркнуть, что ни в одном из препаратов после радикальных операций признаков остаточной опухоли в зоне ESD не выявлено.

### **Клинический пример:**

Больная Г., 72 года, и/б 685/18, находилась на стационарном лечении в ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России с 30.01.2018 по 06.02.2018 гг. с диагнозом: Аденома слепой кишки до 3,5 см в диаметре.

Больная страдает неходжинской лимфомой с 2013 г., в связи с чем пациентка перенесла 6 курсов полихимиотерапии. При проведении планового ПЭТ КТ (2017г.) было выявлено наличие активной специфической ткани в области восходящей кишки. При колоноскопии была обнаружена тубуло-ворсинчатая аденома слепой кишки, до 3,5 см в диаметре, расположенная на губе илеоцекального клапана с экзофитным и стелющимся компонентом. Ямочный рисунок - III с участками Vi типа по Kudo, по Sano - II тип. Опухоль на широком основании, незначительно, на 0,3 см, уходит в устье илеоцекального клапана (Рисунок 32).

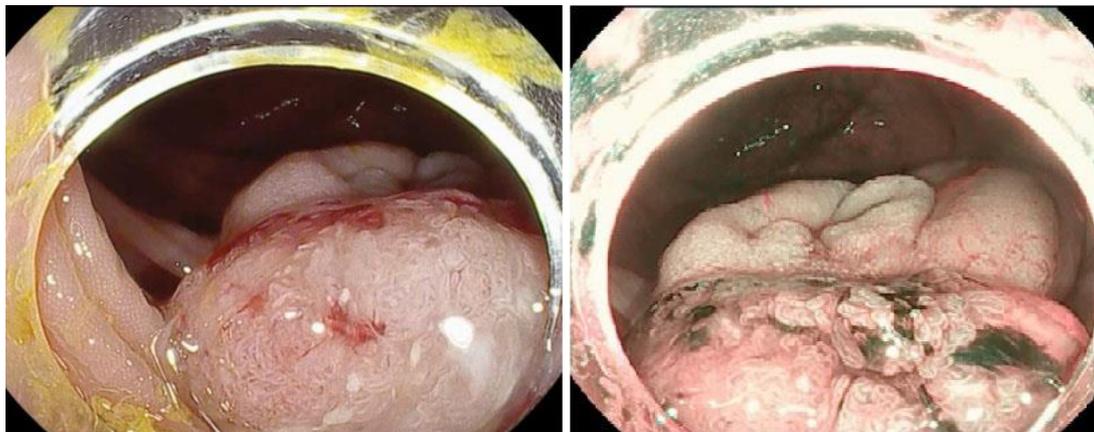


Рисунок 32. Больная Г., 72 г. ворсинчатая опухоль илеоцикального клапана до 3.0-3,5 см в диаметре, с экзофитным и стелющимся компонентом. Ямочный рисунок - III с участками Vi типа по Kudo, по Sano - II тип.

При проведении плановых предоперационных обследований (ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости) синхронных новообразований и признаков малигнизации не выявлено.

В плановом порядке, 01.02.2018, в условиях хирургической операционной под тотальной внутривенной анестезией с миорелаксантами больной выполнено эндоскопическое электрохирургическое удаление опухоли слепой кишки методом диссекции в подслизистом слое.

Первым этапом выполнена инъекция в подслизистый слой полипа раствора гиалуроновой кислоты, окрашенного индигокармином (рис. 33, А). Лифтинг достаточный, более 5 мм. Далее при помощи операционного блока ERBE, Т-образным эндоскопическим ножом, в режиме Endo cat-1, выполнен циркулярный разрез вокруг полипа. Вторым этапом поочередно выполнялась инъекция раствора гиалуроновой кислоты с индигокармином в подслизистый слой - лифтинг хороший, более 5 мм - и послойная отсепаровка опухоли в подслизистом слое в режиме Endo cat -1 с эффектом - 3. Необходимо отметить, что во время операции было выявлено большое количество фиброзных волокон и жировой ткани, мышечных волокон илеоцекального клапана, что значительно увеличило время выполнения операции, также на протяжении всей операции отмечалась повышенная кровоточивость, для чего все сосуды были коагулированы.

В связи с повышенной кровоточивостью тканей, послеоперационный дефект был укрыт четырьмя эндоклипсами (рис. 33Б).

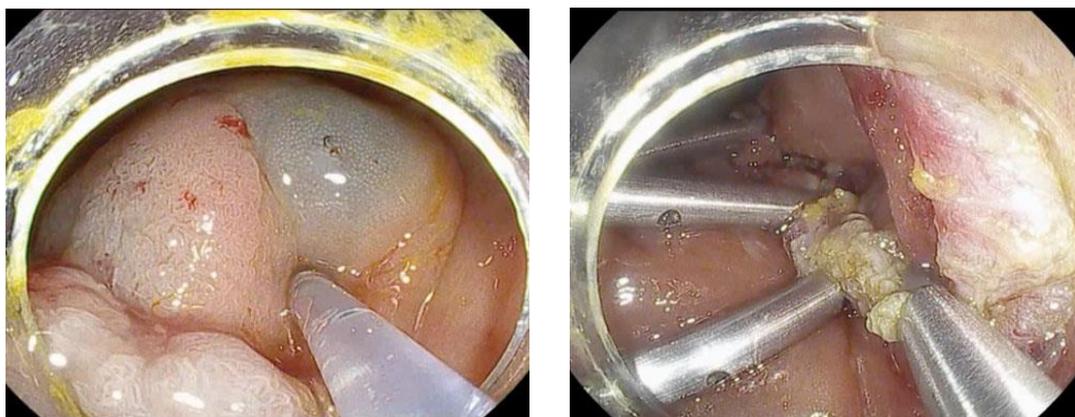


Рис. 33, А, Б. Больная Г., 72 г. Этап ESD: инъекция в подслизистый слой полипа раствора гиалуроновой кислоты, окрашенного индигокармином (А); послеоперационный дефект укрыт эндоклипсами (Б).

Опухоль удалена en bloc и отправлена на патоморфологическое исследование, при котором было выявлено: тубуло-ворсинчатая аденома толстой кишки с тяжелой дисплазией эпителия, участком высокодифференцированной аденокарциномы с инвазией в подслизистый слой на глубину до 1,5 мм, без признаков сосудистой инвазии. Опухоль резецирована на уровне подслизистого слоя, в котором определяются участки фиброзирования и умеренной воспалительной инфильтрации; с участками интактной слизистой. В краях резекции без элементов опухоли, минимальное расстояние от инвазивных структур до глубокого края резекции - 0,3 мм; от аденомотозных структур до периферического края резекции - 2 мм. Заключение: Высокодифференцированная аденокарцинома Grade 1 толстой кишки на фоне тубуло-ворсинчатой аденомы с тяжелой дисплазией high grade интраэпителиальной неоплазией эпителия, pT1, sm 2 (рис. 34, А, Б).

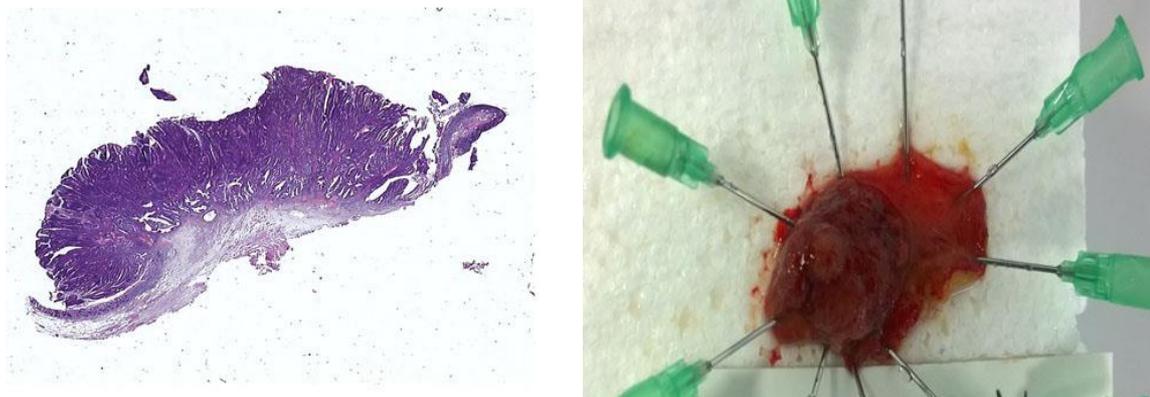


Рис. 34, А, Б. Больная Г., 72 г., и/б 685/18. А – микропрепарат; гистологическое исследование № А4048-56. Окр. гематоксилином и эозином, х6. Б – макропрепарат; опухоль удалена без фрагментации, периферический край резекции интактен.

Течение послеоперационного периода без осложнений, больная выписана на 7-е сутки.

Учитывая R1 резекцию по глубокой границе резекции – 0,3 мм, пациентке была выполнена резекция илеоцекального отдела толстой кишки, морфологическое заключение удаленного препарата №2238 Окраска гематоксилином и эозином от 16.03.2018 г.: в краях резекции тонкой и толстой кишки, а так же в 12 лимфоузлах опухолевого роста не обнаружено. Окончательная стадия pT1sm2N0(0/12)cM0.

Данный клинический пример иллюстрирует, что ESD может быть радикальным методом при поверхностной инвазии аденокарцином. Так как ESD выполняется на уровне подслизистого слоя, - для опухолей с инвазией sm2 – sm3 во всех случаях будет требоваться хирургия «спасения».

При микроскопическом исследовании удаленных препаратов после ESD среднее расстояние (M±SD) от края резекции до опухоли составило 1,7±0,5 (0-17) мм.

В 94/133 (70,7%) случаях ESD выполнены в объеме R0: латеральная граница резекции по слизистой оболочке стенки кишки

была более 1,0 мм. Следует отметить, что в 16/39 случаях R1 резекции обусловлены интраоперационной фрагментацией аденом.

#### **4.3 Исследование диагностической ценности эндоскопической визуализации в сравнении с патоморфологическим исследованием операционных препаратов.**

Принимая во внимание высокую частоту скрытой малигнизации и зависимость результатов лечения больных от наличия инвазивной аденокарциномы в аденомах, важной составляющей определения хирургической тактики лечения является предоперационная эндоскопическая оценка новообразований.

В представленной работе мы провели анализ диагностической ценности: чувствительности, специфичности, общей точности эндоскопических классификаций Sano Y., Kudo S., Парижской классификации. Анализ чувствительности и специфичности производился при помощи построения четырехпольных таблиц. Прогностическая значимость модели оценивалась путем построения ROC-кривых. В качестве референтного метода мы использовали окончательное патоморфологическое исследование операционных препаратов после ESD.

### 4.3.1. Исследование диагностической ценности эндоскопической визуализации ямочного рисунка (Kudo S).

В соответствии с распределением новообразований по характеру ямочного рисунка, следует отметить, что тип Vi был выявлен у 11/152 (7,3%) пациентов ямочный, что может соответствовать начальной степени инвазивного рака. При анализе четырехпольной таблицы (Таблица 12) установлено, что совпадение эндоскопического диагноза с патоморфологическим отмечалось у 143/152 пациентов (94,8%), ложноположительный результат был достигнут у 5/142 больных (3,5%), а ложноотрицательный у 4 (2,6%).

Таблица 12

Сравнение эндоскопических признаков малигнизации с патоморфологическим исследованием препарата в зависимости от вида ямочного рисунка [58]

Эндоскопический тип опухоли по Kudo S.	Патоморфологическое исследование препарата		Итого
	Аденомы	Аденокарциномы	
Отсутствие Vi	137 (90,1%)	4 (2,6%)	141(92,7%)
Наличие Vi	5 (3,3%)	6 (4%)	11 (7,3%)
Итого	142 (93,4%)	10 (6,6%)	152 (100%)

Таким образом, общая точность эндоскопической визуализации ямочного рисунка по Kudo S. составила 94,8 % (95% ДИ: 89,06-97,26). Чувствительность критерия составила 54,55 % (95% ДИ: 23,38-83,25), а специфичность 97,16 % (95% ДИ: 92,9 – 99,2). Положительная прогностическая значимость теста = 60 % (95% ДИ: 33,16 – 81,93). Отрицательная прогностическая значимость теста = 96,48% (95% ДИ: 93,48 – 98,13).

У 24 пациентов (15,8%) в соответствии с эндоскопической картиной визуализирован IV тип ямочного рисунка, подозрительного в отношении high grade дисплазии эпителия. При анализе четырехпольной таблицы выявлено, что в 7% случаев IV тип ямочного рисунка ошибочно трактуется как злокачественное перерождение опухоли (Таблица 13).

Таблица 13

Сравнение эндоскопических признаков high grade дисплазии эпителия с патоморфологическим исследованием препарата в зависимости от вида ямочного рисунка Kudo S. [58]

Эндоскопический тип опухоли по Kudo S.	Патоморфологическое исследование препарата		Итого
	Low grade	High grade	
Отсутствие IV	123	5(3,3%)	128 (84,2%)
Наличие IV	5(3,3%)	19 (12,5%)	24 (15,8%)
Итого	128 (84,2%)	24 (15,8%)	152(100%)

Общая точность эндоскопической оценки ямочного рисунка в выявлении high grade дисплазии эпителия составила 93,42% (95% ДИ: 88,23-96,8). Чувствительность метода = 79,17% (95% ДИ: 57,85-92,87). Специфичность = 96,09% (95% ДИ: 91,12 – 98,72). Положительная прогностическая значимость теста = 79,17 % (95% ДИ: 61,1 – 90,2), а отрицательная прогностическая значимость теста = 96,09% (95% ДИ: 91,85 – 98,17).

Во всех остальных случаях (n = 117) I – III тип ямочного рисунка по классификации Kudo S. соответствовал аденомам, что и было подтверждено при окончательном патоморфологическом исследовании.

#### 4.3.2. Исследование диагностической ценности классификации сосудистого рисунка (Sano Y).

При распределении новообразований согласно классификации Sano Y. по сосудистому рисунку, редкий тип (Шб), соответствующий инвазивному раку отмечался у 12/152 (7,9%) пациентов. При анализе четырехпольной таблицы общая точность эндоскопической классификации Sano Y. в выявлении скрытой малигнизации = 96,05% (95% ДИ: 91,61-98,54). Данный метод обладает сравнительно не высокой чувствительностью, которая составила 66,67% (95% ДИ: 34,89% - 90,08%) за счет большой частоты ложноположительных результатов: 4/12 (33,3%), но высокой специфичностью = 98,57 % (95% ДИ: 94,93% - 99,83%). Положительная прогностическая значимость теста составила 80,00% (95% ДИ: 48,83% - 94,37%), а отрицательная прогностическая значимость теста – 97,18 % (95% ДИ: 93,94% - 98,71%).

Таблица 14

Сравнение эндоскопических признаков малигнизации с патоморфологическим исследованием препарата в зависимости от вида сосудистого рисунка (Sano Y.) [84]

Эндоскопический тип опухоли по Sano Y.	Патоморфологическое исследование препарата		Итого
	Аденомы	Аденокарциномы	
Отсутствие Шб	138 (90,8%)	2 (1,4%)	140 (92,2%)
Наличие Шб	4 (2,6%)	8 (5,2%)	12 (7,8%)
Итого	142 (93,4%)	10 (6,6%)	152(100%)

Нерегулярный тип ямочного рисунка Sano Y., соответствующий патоморфологически high grade дисплазии эпителия отмечался у 24/152 больных. При анализе четырехпольной таблицы, совокупная точность

метода определения сосудистого рисунка составила 94,73% (95% ДИ: 89,89% - 97,70%).

Чувствительность метода = 83,33% (95% ДИ: 62.62% - 95.26%), специфичность = 96,88 % (95% ДИ: 92,19% - 99,14%). Положительная прогностическая значимость теста = 83,33% (65,21% - 93,02%). Отрицательная прогностическая значимость теста = 96,88% (95% ДИ: 92,68% - 98,70%).

Таблица 15

Сравнение эндоскопических признаков High grade дисплазии эпителия с патоморфологическим исследованием препарата в зависимости от вида сосудистого рисунка (Sano Y.) [84]

Эндоскопический тип опухоли по Kudo S.	Патоморфологическое исследование препарата		Итого
	Low grade	High grade	
Отсутствие Ша	124 (81,6%)	4 (2,6%)	128 (84,2%)
Наличие Ша	4 (2,6%)	20 (13,2%)	24 (15,8%)
Итого	128 (84,2%)	24 (15,8%)	152(100%)

#### 4.3.3. Исследование диагностической ценности Парижской классификации [74].

Анализируя эндоскопические признаки поверхностной малигнизации образований в соответствии с Парижской классификацией выявлено, что у 10/152 пациентов (6,6%) отмечен Пс тип. При патоморфологическом исследовании операционного материала диагноз подтвердился у 6 пациентов, у которых были идентифицированы аденокарциномы T1 sm1 – sm2. При анализе четырехпольной таблицы суммарная точность метода оценки новообразований по Парижской классификации составила 94,08% (95% ДИ: 89,06% - 97,26%). Частота ложноположительных результатов составила 5/152 – 3,2%, а ложноотрицательных 4/152 – 2,6%.

Соответственно чувствительность метода = 60,00% (95% ДИ: 26,24% - 87,84%), а специфичность = 96,48 % (95% ДИ: 91,97% - 98,85%). Положительная прогностическая значимость теста составила 54,55% (95% ДИ: 30,65% - 76,51%), а отрицательная прогностическая значимость теста = 97,16 % (95% ДИ: 94,13% - 98,65%)

Таблица 16

Сравнение эндоскопических признаков малигнизации по Парижской классификации с патоморфологическим исследованием препарата

Эндоскопический тип опухоли по Парижской классификации	Патоморфологическое исследование препарата		Итого
	Аденомы	Аденокарциномы	
Отсутствие Пс	137 (90,1%)	4 (2,6%)	141 (93,4%)
Наличие Пс	4 (2,6%)	6 (4%)	10 (6,6%)
Итого	142 (93,4%)	10 (6,6%)	152 (100%)

Таким образом, подводя итог этой главы, комбинация различных методов визуализации и эндоскопического стадирования новообразований позволяет с высокой точностью определить наличие злокачественного перерождения опухоли, и, соответственно установить показания к эндоскопической диссекции в подслизистом слое.

Эндоскопическая оценка новообразований на основании представленных данных является точным инструментом, позволяющим в 94,8 % определить наличие малигнизации по классификации ямочного рисунка Kudo S., и в 96,05% по сосудистым паттернам Sano Y.. Кроме того, наличие возможной поверхностной инвазии по Парижской классификации с 94,08% точностью позволяет дифференцировать инвазивный рак и принимать решение в сторону резекционного метода лечения.

## Заключение

На протяжении длительного времени основным методом лечения даже доброкачественных новообразований толстой кишки оставались радикальные резекции с удалением части кишки. С развитием видеоэндоскопических технологий, совершенствованием электрохирургической техники, локальные методы удаления доброкачественных новообразований и раннего рака толстой кишки стали более предпочтительны в сравнении с резекционными. Тем не менее, эндоскопическая полипэктомия подходит только для полной резекции единым блоком опухолей диаметром менее 20 мм [30]. В связи с высокой частой фрагментацией новообразований в процессе резекции слизистой, и, соответственно, невозможностью оценить радикальность выполненного вмешательства, что также сопряжено с высокой частотой местных рецидивов был разработан метод эндоскопической подслизистой диссекции (ESD) [38].

В рамках изучения кривой обучения методу, нами был проведен анализ общей длительности вмешательства в зависимости от накопления опыта выполнения эндоскопической подслизистой диссекции. Нами было установлено, что продолжительность операции до выхода на плато к 27 операции оказалась значимо больше: 140,0 (26-400), против 70,0 (15-306) минут, соответственно, ( $p = 0,02$ ). При анализе частоты интра- и послеоперационных осложнений в зависимости от порядкового номера выполнения вмешательств значимых различий получено не было. Количество фрагментаций препарата также не достигло статистически значимых различий  $p = 0,062$  (95% ДИ: 0,091 – 0,965), однако имеется тенденция к сокращению количества R1 резекций с 12 в первой половине набора больных, против 4 во второй половине исследования.

Результаты нашего исследования коррелируют с данными, полученными Jeon H.H. и соавт. [48]. В данное исследование были

включены 93 больных с латерально-стелящимися новообразованиями. Выход на плато обучения по времени выполнения состоялся к 25й операции, а увеличение частоты R0 резекций до 90% достигло к 50 случаю. Однако, следует уточнить, что результаты данного исследования скомпрометированы включением хирурга без опыта ESD в толстой кишке, но с опытом более 100 ESD в верхних отделах ЖКТ.

В исследование Hotta K. И соавт. посвященное изучению кривой обучения ESD [42], включено 115 пациентов со 120 новообразованиями. Согласно полученным результатам для накопления достаточного опыта выполнения ESD необходимо выполнить 40, а для удаления крупных новообразований 80 операций. В данное исследование включались больные с опухолями как в левых, так и в правых отделах ободочной кишки.

Вне зависимости от опыта хирурга ( $p = 0,062$ ), согласно полученным нами результатам - после изучения макропрепаратов 113 из 133 (84,9%) признаны R0 операциями с негативными краями резекции. В 16/133 (12,0%) случаях произошла интраоперационная фрагментация опухоли. Результаты нашего исследования соотносятся с результатами метаанализа, опубликованного Alberto Arezzo и соавт. [12] и включавшего результаты 11 исследований, объединивших данные 4678 больных с плоскими и сидячими образованиями толстой кишки более 20 мм в Д. Негативные края резекции были получены в 79,6% случаев в группе ESD. Авторы метаанализа не дифференцировали опухоли по их локализации в правых или левых отделах ободочной кишки, но сравнивая результаты с нашим исследованием, можно заключить, что ESD позволяет достичь высокой частоты R0 резекций вне зависимости от локализации опухоли в толстой кишке.

Нами были проанализированы факторы риска интраоперационной фрагментации опухолей. Единственным значимым фактором риска

фрагментации препарата оказался размер новообразования более 50 мм (ОШ = 7,0; 95% ДИ = 1,9 – 26,0;  $p = 0,002$ ).

Тем не менее, внедрение ESD в рутинную клиническую практику при опухолях ободочной кишки невозможно без тщательного отбора пациентов. Для описания эндоскопических характеристик опухоли с целью определения тактики лечения и предсказания патоморфологической картины опухоли были разработаны несколько классификаций: классификация ямочного рисунка Kudo S., Классификация сосудистого рисунка Sano Y., Парижская классификация.

Комбинация различных методов визуализации и эндоскопического стадирования новообразований позволяет с высокой точностью определить наличие злокачественного перерождения опухоли и, соответственно установить показания к эндоскопической диссекции в подслизистом слое.

Согласно проведенному нами исследованию общая точность классификации ямочного рисунка Kudo S. составила 94,8 % (95% ДИ: 89,06-97,26), чувствительность = 54,55 % (95% ДИ: 23,38-83,25), специфичность = 97,16% (95% ДИ: 92,9 – 99,2). Общая точность метода оценки новообразований по Парижской классификации составила 94,08% (95% ДИ: 89,06% - 97,26%), чувствительность метода = 60,00% (95% ДИ: 26,24% - 87,84%), специфичность = 96,48 % (95% ДИ: 91,97% - 98,85%). Общая точность эндоскопической классификации Sano Y. в выявлении скрытой малигнизации = 96,05% (95% ДИ: 91,61-98,54).

Результаты нашего исследования ограничены правой половиной ободочной кишки. Однако, экстраполируя результаты метаанализа, проведенного Ming Li и соавт. [64], включавшего 20 исследований, объединивших результаты лечения 3418 пациентов с 5111 новообразованиями толстой кишки: чувствительность классификации Kudo S. составляет 89% (95% ДИ: 85,2 – 91,9) специфичность – 85,7%

(95% ДИ: 81,3 – 89,2). Согласно исследованию Sano Y. Общая точность его классификации составила 95,3%, чувствительность 96,4 % а специфичность – 92,3% [84].

Таким образом, комбинация имеющихся в арсенале эндоскопического хирурга инструментов классификации новообразований позволяют с высокой точностью предсказать наличие злокачественного перерождения опухоли вне зависимости от ее локализации.

Конверсия в трансабдоминальное вмешательство в процессе нашего исследования произошла у 19/152 (12,5%) больных. Нами был проведен анализ факторов конверсии в полостную операцию. При унивариантном анализе выявлено, что конверсия чаще отмечалась при размерах новообразования более 50 мм (ОШ = 4,85; 95% ДИ = 1,528-15,391;  $p = 0,006$ ), отсутствии лифтинга новообразования < 3 мм (ОШ = 6,73; 95%ДИ = 2,42-18,73;  $p = 0,001$ ) и при фиброзе в основании опухоли (ОШ = 5,22; 95%ДИ = 1,85-14,73;  $p = 0,001$ ). Значимо чаще конверсия в полостную операцию происходила при злокачественном характере новообразования (ОШ = 5,6; 95%ДИ = 1,43-22,3;  $p = 0,023$ ) и, соответственно при подозрении на озлокачествление по всем эндоскопическим классификациям: Sano Y. (ОШ = 4,17; 95%ДИ = 1,12-15,5;  $p = 0,045$ ), Kudo S. (ОШ = 11,8; 95%ДИ = 3,17-44,1;  $p = 0,001$ ) и Парижской классификации (ОШ = 4,8; 95%ДИ = 1,26-18,33;  $p = 0,033$ ), что косвенно подтверждает высокую точность данных эндоскопических критериев.

При унивариантном анализе интраоперационных осложнений, потребовавших перехода в полостную операцию значимыми факторами конверсии являлись кровотечения (ОШ = 24,75; 95%ДИ = 2,43-252,32;  $p = 0,006$ ), и перфорации в брюшную полость (ОШ = 12,28; 95%ДИ = 1,9-79,13;  $p = 0,014$ ). В модели логистической регрессии независимыми факторами конверсии в полостное вмешательство оказались перфорация

в брюшную полость ( $p = 0,048$ ) и отсутствие лифтинга менее 3 мм ( $p = 0,05$ ).

Согласно литературным данным [12], частота послеоперационных осложнений после ESD составляет 7,8%. В нашем исследовании частота послеоперационных осложнений составила 3,3%. Данная разница может быть обусловлена включением в метаанализ результатов центров с малыми объемами выполнения ESD, но также может быть обусловлена бессимптомным течением I степени осложнений по Clavien – Dindo и, соответственно отсутствием учета в процессе нашего исследования. Единственным фактором риска послеоперационных осложнений стал фиброз в основании опухоли (95% ДИ = 1,0–1,2;  $p = 0,007$ ).

Подводя итог проведенной диссертационной работы необходимо отметить, что для выполнения ESD необходим тщательный отбор пациентов с верификацией новообразований по нескольким классификациям для минимизации вероятности ошибки. Эндоскопическая подслизистая диссекция в правых отделах ободочной кишки сопряжена с длительным накоплением опыта, но является безопасной, воспроизводимой операцией с высокой частотой en-bloc резекций и низкой частотой фрагментации препарата.

## ВЫВОДЫ

1. Комбинация различных методов эндоскопической визуализации и стадирования новообразований позволяет с высокой точностью определить наличие скрытой малигнизации в опухоли. Общая точность классификации ямочного рисунка Kudo S. = 94,8 % (95% ДИ: 89,06-97,26), чувствительность = 54,55 % (95% ДИ: 23,38-83,25), специфичность = 97,16% (95% ДИ: 92,9 – 99,2). Общая точность метода оценки новообразований по Парижской классификации составила 94,08% (95% ДИ: 89,06% - 97,26%), чувствительность метода = 60,00% (95% ДИ: 26,24% - 87,84%), специфичность = 96,48 % (95% ДИ: 91,97% - 98,85%). Общая точность эндоскопической классификации Sano Y. в выявлении скрытой малигнизации = 96,05% (95% ДИ: 91,61-98,54). Чувствительность метода = 66,67% (95% ДИ: 34,89% - 90,08%), специфичность = 98,57 % (95% ДИ: 94,93% - 99,83%).

2. Размер новообразования более 50 мм является статистически значимым фактором риска фрагментации препарата (ОШ = 7,0; 95% ДИ = 1,9 – 26,0;  $p = 0,002$ ). Единственным фактором риска развития послеоперационных осложнений является фиброз в основании опухоли (95% ДИ = 1,0–1,2;  $p = 0,007$ ).

3. Изучение кривой обучения эндоскопической подслизистой диссекции в правых отделах ободочной кишки показало, что после выполнения 27 вмешательств, время операции статистически значимо снижается с 140,0 (26-400), до 70,0 (15-306) минут ( $p = 0,02$ ). При сравнении результатов патоморфологического исследования операционных препаратов выявлена тенденция к уменьшению частоты R1 резекций в зависимости от накопления опыта ESD: после 76 операции частота R1 резекций сокращается в 3 раза  $p = 0,062$  (95% ДИ: 0,091 – 0,965).

4. Перфорация в брюшную полость ( $p = 0,048$ ) и отсутствие или лифтинг менее 3 мм являются независимыми факторами конверсии в полостное вмешательство в модели логистической регрессии ( $p = 0,05$ ).

### **Практические рекомендации**

1. В процессе эндоскопического описания и стадирования новообразований следует использовать несколько классификаций, поскольку это позволяет с высокой точностью предсказать наличие скрытой малигнизации в аденомах.

2. Удаление крупных новообразований ( $\geq 40$  мм) должен выполнять опытный хирург, прошедший кривую обучения методу.

3. Целесообразно рутинное проведение водной пробы и оценки расположения новообразования в просвете кишки относительно брыжеечного края для прогнозирования интраоперационных осложнений и конверсии.

4. При отсутствии лифтинга опухоли или лифтинге  $< 3$  мм в процессе выполнения эндоскопической подслизистой диссекции высока вероятность конверсии в трансабдоминальное вмешательство, что должно быть прогнозируемо для нивелирования сложностей логистики в операционной.

## Литература

1. Агапов, М. Ю. Зубчатые аденомы толстой кишки: клинико-морфологическая характеристика и клиническое значение / М. Ю. Агапов, М. Н. Сакаева, Л. В. Рагулина // Врач. – 2013. – №11. – С. 55-58.
2. Веселов, В. В. Клинические рекомендации. Подготовка пациентов к эндоскопическому исследованию толстой кишки”. Издание третье, переработанное и дополненное. / В. В. Веселов, Е. Д. Федоров, Е. В. Иванова и др. – Москва. – 2017. – 78 с.
3. Заикин, С.И. Видеоколоноскопия в диагностике и лечении аденом толстой кишки. / – Автореф. канд. дисс. Кемерово, – 2009. – с.3
4. Каприн, А.Д., Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова.
5. Кашин, С. В. Скрининг и тактика ведения больных ранним раком желудка / С. В. Кашин, Р. О. Куваев, Е. Л. Закревская, Д. В. Завьялов // – Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – №2. – с. 43 – 49.
6. Мтвралашвили, Д.А. Влияет ли локализация опухоли в различных отделах толстой кишки на результаты эндоскопической диссекции в подслизистом слое. / Д.А. Мтвралашвили, А.А. Ликутов, В.В. Веселов, О. А. Майновская, С.В. Чернышов // Колопроктология. – 2019. – №2. – с. 28-36.
7. Нечипай, А. М. Морфологические и эндоскопические критерии диагностики зубчатых аденом толстой кишки / А. М. Нечипай, М. В. Зобнина, Л. М. Черкасова и соавт. // Российский Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – №1. – с.107-115.

8. Харлова, О. А. Анализ морфологических и клинических характеристик неклассифицируемых зубчатых полипов / О. А. Харлова, Н. А. Нефедова, Н. В. Данилова и соавт. // Злокачественные опухоли. – 2016. – №4 (прил.1). – с. 152-153.

9. Aepli, P. Endoscopic full thickness resection (EFTR) of colorectal neoplasms with the Full Thickness Resection Device (FTRD): Clinical experience from two tertiary referral centers in Switzerland. / P. Aepli, D. Criblez, S. Baumeler, J. Borovicka, R. Frei // United European Gastroenterol J. – 2018. – № 6(3). – p.463–470.

10. Anderson, J.C, Colonoscopy: Quality Indicators. / J.C. Anderson, L. F Butterly // Clin Transl Gastroenterol. – 2015 – 6(2) – 77

11. Arebi, N. Endoscopic mucosal resection of 161 cases of large sessile or flat colorectal polyps / N. Arebi, D. Swain, N. Suzuki et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – №42(7) . – p. 859-866.

12. Arezzo, A. Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal lesions. / A. Arezzo, R. Passera, N. Marchese, G. Galloro, R. Manta, R. Ciocchi // United European Gastroenterol J. – 2016. – № 4(1). – p.18-29.

13. Baretton, G.B. Standardized and structured histopathological evaluation of colorectal polyps: a practical checklist against the background of the new WHO classification / G.B. Baretton, A. Tannapfel, W. Schmitt // Pathologe. – 2011. – №32. – p.289–296.

14. Belderbos, T.D. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis / T.D. Belderbos, M. Leenders, L.M. Moons, P.D. Siersema // Endoscopy. – 2014. – № 46(5). – p.388-402.

15. Bénard, F. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations. / F. Bénard, A.N. Barkun, M. Martel, D.von Renteln // World J Gastroenterol. – 2018. – №24(1). – p.124-138.

16. Brenner, H. Estimated long-term effects of the initial 6 years of the German screening colonoscopy program. / H. Brenner, L. Altenhofen, M. Hoffmeister // *Gastrointest Endosc.* – 2010. – №72. – p.784–789.

17. Buchner, A.M. Outcomes of EMR of defiant colorectal lesions directed to an endoscopy referral center. / A.M. Buchner, C. Guarner-Argente G.G. Ginsberg // *Gastrointest Endosc.* – 2012. – № 76. – p.255 – 263

18. Buddingh, K.T. Location in the right hemi-colon is an independent risk factor for delayed post-polypectomy hemorrhage: a multi-center case-control study. / K.T. Buddingh, T. Herngreen, J. Haringsma, W.C. van der Zwet, F.P. Vleggaar, R. Breumelhof, F. Ter Borg // *Am J Gastroenterol.* – 2011. – № 106(6). – p.1119-24.

19. Calderwood, A.H. Comprehensive validation of the Boston Bowel Preparation Scale. / A.H. Calderwood, B.C. Jacobson // *Gastrointest Endosc.* – 2010. – №72(4). – p.686-92.

20. Choi, C.W. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric adenomatous polyps: predictive factors for early gastric cancer / C.W. Choi, D.H. Kang, H.W. Kim // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2012. – №10. – p.1218-1225.

21. Choo, W.K. Complication rates of colonic polypectomy in relation to polyp characteristics and techniques: a district hospital experience. / W.K. Choo, J. Subhani // *J Interv Gastroenterol.* – 2012. – №2(1). – p.8-11.

22. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P.A. Clavien // *Ann Surg.* – 2004. – №240(2). – p.205-213.

23. Fernández-Esparrach, G. Endoscopic Submucosal Dissection. Newsletter / G. Fernández-Esparrach et all // *Endoscopy.* – 2014. – №46. – p.361–370.

24. Friedland, S. Outcomes of repeat colonoscopy in patients with polyps referred for surgery without biopsy-proven cancer. / S. Friedland,

S. Banerjee, R. Kochar, A. Chen, A. Shelton // *Gastrointest Endosc.* – 2014. – №79. – p.101-107.

25. Fu, K.I. Chromoendoscopy using indigo carmine dye spraying with magnifying observation is the most reliable method for differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colorectal lesions: a prospective study. / K.I. Fu, Y. Sano, S. Kato et al. // *Endoscopy.* – 2004. – №36. – p.1089 – 1093.

26. Fujishiro, M. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms in 200 consecutive cases / M. Fujishiro, N. Yahagi, N. Kakushima et al // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol.5. – p. 678-683.

27. Fukami, N. *Endoscopic Submucosal Dissection: Principles and Practice* / N. Fukami // Springer, – 2014. – 267p.

28. Fukunaga, Y. New technique of en bloc resection of colorectal tumor using laparoscopy and endoscopy cooperatively (laparoscopy and endoscopy cooperative surgery - colorectal). / Y. Fukunaga, Y. Tamegai, A. Chino, M. Ueno, S. Nagayama, Y. Fujimoto, T. Konishi, M. Igarashi // *Dis Colon Rectum.* – 2014. – №57. – p.267-271.

29. Golfinopoulos, V. Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. / V. Golfinopoulos, G. Salanti, N. Pavlidis, J.P. Ioannidis // *Lancet Oncol.* – 2007. – №8. – p.898–911.

30. Goto, O. Feasibility of electrocautery snaring as the final step of endoscopic submucosal dissection for stomach epithelial neoplasms. / O. Goto, M. Fujishiro, S. Kodashima, N. Kakushima, S. Ono, N. Yahagi, M. Omata // *Dig Liver Dis.* – 2009. – № 41. – p.26-30.

31. Gupta, A.K. Changing trends in the incidence, stage, survival, and screen-detection of colorectal cancer: a population-based study. / A.K. Gupta, L.J. Melton 3rd, G.M. Petersen, L.J. Timmons, S.S. Vege,

W.S. Harmsen, N.N. Diehl, A.R. Zinsmeister, D.A. Ahlquist // ClinGastroenterol Hepatol. – 2005. – №3. – p.150–158.

32. 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, L.D. Wruble // Gastroenterology. – №89. – p.328–336

33. Haruki, S. Comparison of diagnostic accuracies of various endoscopic examination techniques for evaluating the invasion depth of colorectal tumors / S. Haruki, K. Kobayashi, K. Yokoyama, M. Sada, W. Koizumi // Gastroenterol. Res. Practice. – 2012.

34. Hassan, C. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. / C. Hassan, E. Quintero, J.M. Dumonceau et al. // Endoscopy. – 2013. – №45. – p.842 – 851.

35. Hauenschild, L. Laparoscopic colorectal resection for benign polyps not suitable for endoscopic polypectomy. / L. Hauenschild, F.G. Bader, T.Laubert, R.Czymek, P. Hildebrand, U.J. Roblick, H.P. Bruch, L. Mirow // Int J Colorectal Dis – 2009. – №24. – p.755-759.

36. Hemmasi, G. Prevalence of colorectal adenoma in an average-risk population aged 40-50 versus 50-60 years. / Hemmasi G., Sohrabi M., Zamani F., Ajdarkosh H., Rakhshani N., Khoonsari M., Ameli M., Hatami K. // Eur J Cancer Prev. – 2015. – №24(5). – p.386-90.

37. Hiki, N. Laparoscopic endoscopic cooperative surgery. / N. Hiki, S. Nunobe, T. Matsuda, T. Hirasawa, Y. Yamamoto, T. Yamaguchi // Dig Endosc. – 2015. – №27. – p.197-204 .

38. Hirao, M. Endoscopic resection of early gastric cancer and other tumors with local injection of hypertonic saline-epinephrine. / M. Hirao, K. Masuda, T. Asanuma, et al. // Gastrointest Endosc. – 1988. – №34(3). – p.264–269.

39. Hong, Y.M. Endoscopic mucosal resection with circumferential incision for the treatment of large sessile polyps and laterally spreading tumors of the colorectum. / Y.M. Hong, H.W. Kim, S.B. Park, C.W. Choi, D.H. Kang // Clin Endosc. – 2015. – №48(1). – p.52–58.

40. Hotta, K. Local recurrence after endoscopic resection of colorectal tumors. / K. Hotta, T. Fujii, Y.Saito, T. Matsuda // Int J Colorectal Dis. – 2009. – №24. – p.225-30.

41. Hotta, K. Local recurrence and surveillance after endoscopic resection of large colorectal tumors. / K. Hotta, Y. Saito, T. Matsuda, T. Shinohara, T. Oyama // Dig Endosc . – 2010. – №22(Suppl 1). – p.63-8.

42. Hotta, K. A Learning curve for endoscopic submucosal dissection of large colorectal tumors / K. Hotta, T. Oyama, T. Shinohara, Y. Miyata, A. Takahashi, Y. Kitamura. // Dig Endosc. – 2010. – №22(4). – p.302-6.

43. Htinerbein, M. Preoperative evaluation of colorectal neoplasms by colonoscopic miniprobe ultrasonography / M. Htinerbein, S. Totkas, B.M. Ghadimi, P.M. Schlag. // Ann. Surg. – 2000. – №232(1). – p. 46-50.

44. Hurlstone, D.P. Endoscopic morphological anticipation of submucosal invasion in flat and depressed colorectal lesions: clinical implications and subtype analysis of the kudo type V pit pattern using high-magnification-chromoscopic colonoscopy. / D.P. Hurlstone, S.S. Cross, I. Adam et al. // Colorectal. Dis. – 2004. – Vol. 6. – p. 369-375.

45. Ignjatovic, A. Optical diagnosis of small colorectal polyps at routine colonoscopy (Detect InSpect ChAracterise Resect and Discard; DISCARD trial): a prospective cohort study. / A. Ignjatovic, J.E. East, N.Suzuki, M. Vance, T. Guenther, B.P. Saunders // Lancet Oncol. – 2009. – №10. – p.1171–1178.

46. Irino, T. Laparoscopic-endoscopic cooperative surgery for duodenal tumors: a unique procedure that helps ensure the safety of endoscopic submucosal dissection. / T. Irino, S. Nunobe, N. Hiki,

Y.Yamamoto, T.Hirasawa, M.Ohashi, J.Fujisaki, T.Sano, T.Yamaguchi // Endoscopy. – 2015. – №47. – p.349-351.

47. Jemal, A. Cancer statistics, 2008. / A. Jemal, R.Siegel, E.Ward, Y.Hao, J.Xu, T.Murray, M.J. Thun // CA Cancer J Clin. – 2008. – №58. – p.71–96.

48. Jeon, H.H. Learning curve analysis of colorectal endoscopic submucosal dissection (ESD) for laterally spreading tumors by endoscopists experienced in gastric ESD. / H.H. Jeon, H.S. Lee, Y.H. Youn, J.J. Park, H. Park // Surg Endosc. – 2016. – №30(6). – p.2422-30.

49. Johnson, C.M. Meta-analyses of Colorectal Cancer Risk Factor. / C.M. Johnson, C. Wei, J.E. Ensor. // Cancer Causes Control. – 2013. – №24(6). – p.1207–1222.

50. Jung, D.H. Endoscopic submucosal dissection for colorectal lateral spreading tumors larger than 10 cm: is it feasible? / D.H. Jung, Y.H. Youn, J.H. Kim, H. Park // Gastrointest Endosc. – 2015. – №81(3). – p.614–620.

51. Kanao, H. Clinical significance of type V(I) pit pattern sub-classification in determining the depth of invasion of colorectal neoplasms. / H. Kanao, S.Tanaka, S. Oka, et al. // World J Gastroenterol. – 2008. – №14. – p.211–217.

52. Kang, S.B. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. / S.B. Kang, J.W.Park, S.Y. Jeong et al. // Lancet Oncol. – 2010. – №11(7). – p.637-45.

53. Kawachi, H. A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study. / H.Kawachi, Y. Eishi, H. Ueno et al. // Mod Pathol. – 2015. – № 28. – p. 872 – 879.

54. Khashab, M. Incidence and predictors of "late" recurrences after endoscopic piecemeal resection of large sessile adenomas. / M. Khashab, E. Eid, M. Rusche et al. // *Gastrointest Endosc.* – 2009. – № 70. – p.344 – 349.
55. Kim, H.H. Risk factors for incomplete resection and complications in endoscopic mucosal resection for lateral spreading tumors. / H.H. Kim, J.H. Kim, S.J. Park, M.I. Park, W. Moon // *Dig Endosc.* – 2012. – № 24(4). – p.259–266.
56. Kim, K.M. Treatment outcomes according to endoscopic treatment modalities for rectal carcinoid tumors. / K.M. Kim, S.J. Eo, S.G. Shim, J.H. Choi, et al. // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* – 2013. – № 37. – p.275-282.
57. Knoop, R. F. Use of the full-thickness resection device (FTRD) to prevent bleeding after colonic polypectomy in a patient with a left ventricular assist device / R.F. Knoop, H. Richer-Schrag, R.Thimme, A. Fischer // *Endosc Int Open.* – 2017. – № 5(8). – p.749–753.
58. Kudo, S. Colorectal tumours and pit pattern. / S. Kudo, S. Hirota, T. Nakajima et al. // *J Clin Pathol.* – 1994. – № 47. – p.880 – 885.
59. Kudo, S. Endoscopic mucosal resection of the colon: The Japanese technique / S. Kudo, Y. Tamegai, H. Yamano, Y. Imai, E. Kogure, H. Kashida // *Gastrointest Endosc Clin N Am.* – 2001. – № 11. – p. 519-35.
60. Kudo, S. Non-polypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. / S.Kudo, R.Lambert, J.I.Allen, et al. // *Gastrointest Endosc.* – 2008. – № 68(4 Suppl). – p.3–47.
61. Ladabaum, U. Realtime optical biopsy of colon polyps with narrow band imaging in community practice does not yet meet key thresholds for clinical decisions / U.Ladabaum, A.Fioritto, A.Mitani, M.Desai, J.P.Kim, D.K. Rex, T. Imperiale, N. Gunaratnam // *Gastroenterology.* – 2013. – № 144. – p.81–91.

62. Lai, L.H. Endoscopic submucosal dissection for colonic lesions: why and how should we do it? / L.H. Lai, F.K. Chan // *J Dig Dis.* – 2011. – № 12(4). – p.229–233.
63. Lee, E.J. Endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors – 1,000 colorectal ESD cases: one specialized institute’s experiences. / E.J. Lee, J.B. Lee, S.H. Lee et al. // *Surg Endosc.* – 2013. – 27. – p.31 – 39
64. Li, M. Kudo’s pit pattern classification for colorectal neoplasms: A meta-analysis. / M. Li, S.M. Ali, S. Umm-a-Omarah Gilani, J. Liu, Y.Q. Li Xiu-Li Zuo // *World J Gastroenterol.* – 2014. – 20(35). – p.12649–12656.
65. Liem, B. Adenoma detection rate: the perfect colonoscopy quality measure or is there more? / B. Liem, N. Gupta // *Transl Gastroenterol Hepatol.* – 2018. – № 3. – p.19.
66. Longacre, T.A. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. / T.A. Longacre, C.M. Fenoglio-Preiser // *Am J Surg Pathol.* – 1990. – № 14. – p.524–537.
67. Maciosek, M.V. Colorectal cancer screening: health impact and cost effectiveness. / M.V. Maciosek, L.I. Solberg, A.B. Coffield, N.M. Edwards, M.J. Goodman // *Am J Prev Med.* – 2006. – № 31. – p.80–89.
68. Moss, A. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. / A. Moss, M.J. Bourke, S.J. Williams et al. // *Gastroenterology.* – 2011. – № 140. – p.1909 – 1918.
69. Moss, A. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. / A. Moss, S.J. Williams, L.F. Hourigan et al. // *Gut.* – 2015. – № 64. – p.57 – 65.

70. Nascimbeni, R. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. / R. Nascimbeni, L.J. Burgart, S.Nivatvongs, D.R. Larson // *Dis.Colon Rectum*. – vol. 45, no. 2. – p. 200–206.

71. Niimi, K. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms. / K. Niimi, M. Fujishiro, S. Kodashima, et al. // *Endoscopy*. – 2010. – № 42. – p.723 – 729.

72. Nivatvongs, S. Piecemeal snare excision of large sessile colon and rectal polyps: Is it adequate? / S. Nivatvongs, D.C. Snover, D.T. Fang // *Gastrointest Endosc*. – 1984. – №30. – p.18-20.

73. Oka, S. Local recurrence after endoscopic resection for large colorectal neoplasia: a multicenter prospective study in Japan. / S. Oka, S. Tanaka, Y. Saito, et al. // *Am J Gastroenterol* – 2015 – 110 – p. 697 – 707

74. Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2003. – № 58 (6).

75. Probst, A. Endoscopic submucosal dissection in large sessile lesions of the rectosigmoid: learning curve in a European center. / A. Probst, D. Golger, M. Anthuber et al. // *Endoscopy*. – 2012. – № 44. – p.660 – 667.

76. Regula, J. Argon plasma coagulation after piecemeal polypectomy of sessile colorectal adenomas: long-term follow-up study. / J. Regula, E. Wronska, M. Polkowski, A. Nasierowska-Guttmejer, J. Pachlewski, M. Rupinski, E. Butruk // *Endoscopy*. – 2003. – № 35(3). – p.212-8.

77. Repici, A. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review. / A. Repici, C. Hassan, D. De Paula Pessoa. et al. // *Endoscopy*. – 2012. – № 44. – p.137 – 150.

78. Rönnow, C.F. Endoscopic submucosal dissection of malignant non-pedunculated colorectal lesions / C.F. Rönnow, J. Elebro, E. Toth // *Endosc. Int. Open*. – 2018. – №6(8). – p.961-968.

79. Rubio, C.A. The Vienna classification applied to colorectal adenomas. / C.A. Rubio, G. Nesi, L. Messerini, et al. // J Gastroenterol Hepatol. – 2006. – № 21. – p.1697–1703.

80. Saito, Y. Clinical outcome of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection of large colorectal tumors as determined by curative resection. / Y. Saito, M. Fukuzawa, T. Matsuda, et al. // Surg Endosc. – 2010. – № 24. – p.343 – 352.

81. Saito, Y. Endoscopic submucosal dissection (ESD) for colorectal tumors. / Y. Saito, T. Sakamoto, S.Fukunaga, et al.. // Dig Endosc. – 2009. – № 21(Suppl 1). – p.7-12.

82. Sakamoto, T. Predictive factors of local recurrence after endoscopic piecemeal mucosal resection. / T. Sakamoto, T. Matsuda, Y. Otake, et al. // J Gastroenterol. – 2012. – № 47. – p.635 – 640.

83. Sakamoto, T. Treatment strategy for recurrent or residual colorectal tumors after endoscopic resection. / T. Sakamoto, Y. Saito, T. Matsuda et al. // Surg Endosc. – 2011. – № 25. – p.255 – 260.

84. Sano, Y. Meshed capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps. / Y. Sano, H. Ikematsu, K.I. Fu, F. Emura, A. Katagiri, T. Horimatsu, K. Kaneko, R. Soetikno, S. Yoshida // Gastrointest Endosc. – 2009. – № 69(2). – p.278-83.

85. Schachschal, G. Endoscopic versus histological characterization of polyps during screening colonoscopy. / G. Schachschal, M.Mayr, A.Treszl, K. Balzer et al // Gut. – 2013.

86. Schmidt, A. Endoscopic full-thickness resection: current status. / A.Schmidt, B.Meier, K.Caca. // World J Gastroenterol. – 2015. – № 21(31). – p.9273-9285.

87. Serrano, M. Endoscopic mucosal resection of superficial colorectal neoplasms: review of 140 procedures. / M. Serrano, S. Mão de Ferro, P. Fidalgo, P. Lage, P. Chaves, A. Dias Pereira // Acta Med Port – 2012. – № 25. – p. 288-296.

88. Shi, Q. The laparoscopic-endoscopic cooperative surgery for the colonic calcifying fibrous tumor: one case report. / Q. Shi, M.D. Xu, Y.S. Zhong, P.H. Zhou, H.F. Wu, L.Q. Yao. // J Laparoendosc Adv Surg Tech A. – 2012. – № 22. – p.996-998.
89. Suzuki, T. Magnified endoscopic observation of early colorectal cancer by linked color imaging with crystal violet staining / T. Suzuki, T. Hara, Y. Kitagawa et al. // Gastrointest Endosc. – 2016.
90. Tada, M. Development of the strip-off biopsy / M. Tada, M. Shimada, F. Murakami et al. // Gastroenterol. Endosc. – 1984. – № 2 (6) – p.833-839.
91. Tajika, M. Comparison of endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for large colorectal tumors. / M. Tajika, Y. Niwa, V. Bhatia, et al. // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2011. – № 23. – p.1042-9.
92. Tanaka, H. Dual Red Imaging Maintains Clear Visibility During Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection. / H. Tanaka, S. Oka, S. Tanaka // Dig Dis Sci. – 2018.
93. Tanaka, S. Warning for unprincipled colorectal endoscopic submucosal dissection: Accurate diagnosis and reasonable treatment strategy. / S. Tanaka, M. Terasaki, N. Hayashi, S. Oka, K. Chayama. // Digestive Endoscopy. – 2013. – № 25. – p.107–116.
94. Terasaki, M. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for laterally spreading tumors larger than 20 mm. / M. Terasaki, S. Tanaka, S. Oka, K. Nakadoi, S. Takata, H. Kanao, S. Yoshida, K. Chayama // J Gastroenterol Hepatol. – 2012. – № 27. – p.734-740.
95. Ueno, H. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. / H. Ueno, H. Mochizuki, Y. Hashiguchi et al. // Gastroenterology. – 2004. – № 127(2). – p.385-94.

96. Wilhelm, D. Combined laparoscopic-endoscopic resections of colorectal polyps: 10-year experience and follow-up. / Wilhelm D., von Delius S., Weber L., Meining A., Schneider A., Friess H., Schmid R.M., Frimberger E., Feussner H. // Surg Endosc. – 2009. – № 23(4). – p.688-93.

97. Winawer, S.J. Incidence reduction following colonoscopic polypectomy. / S.J. Winawer, A.G. Zauber // Am J Gastroenterol. – 2011. – № 106. – p.370.

98. Winawer, S.J. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. / S.J. Winawer, A.G. Zauber, M.N. Ho, et al // N Engl J Med. – 1993. – № 329. – p.1977–1981.

99. Yamada, M. Endoscopic predictors of deep submucosal invasion in colorectal laterally spreading tumors. / M. Yamada, Y.Saito, T. Sakamoto et al. // Endoscopy. – 2016. – № 48. – p. 456 – 464.

100. Yamamoto, H. Successful en-bloc resection of large superficial tumors in the stomach and colon using sodium hyaluronate and small-caliber-tip transparent hood / H. Yamamoto, H. Kawata, K. Sunada et al // Endoscopy. – 2003. – Vol.35. – p.690-694.

101. Yamamoto, K. Colorectal endoscopic submucosal dissection: Recent technical advances for safe and successful procedures. / K.Yamamoto, T. Michida, T. Nishida, S. Hayashi, M. Naito, T. Ito // World J Gastrointest Endosc. – 2015. – № 7(14). – p.1114-1128.