

# Органосохраняющее лечение раннего рака прямой кишки

С.В. Чернышов<sup>1</sup>, О.А. Майновская<sup>1</sup>, Ю.А. Шельгин<sup>1,2</sup>, Е.Г. Рыбаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кафедра колопроктологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

## Organ-preserving treatment of early rectal cancer

S.V. Chernyshov<sup>1</sup>, O.A. Maynovskaya<sup>1</sup>, Yu.A. Shelygin<sup>1,2</sup>, Ye.G. Rybakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal government-financed institution «Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Chair of coloproctology, State government-financed educational institution of postgraduate professional education «Russian Medical Academy of Continuing Medical Education» Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Цель обзора.** Обобщить научные данные и составить современное представление о проблеме диагностики, стадирования и лечения раннего рака прямой кишки.

**Основные положения.** Рассмотрена проблема изучения раннего рака прямой кишки в мире. Обсуждены методы диагностики и стадирования раннего рака и предраковых состояний. Обозначены перспективы развития тактики лечения больных ранним раком прямой кишки, обоснованы преимущества методик, предусматривающих сохранение прямой кишки.

**Заключение.** Ранний рак прямой кишки — редко наблюдаемое новообразование, и, как правило, этим объясняются сложности его диагностики и стадирования. До настоящего времени вопрос о выборе метода хирургического лечения раннего рака прямой кишки является предметом для дискуссии, при этом выбор метода зависит не только от глубины инвазии опухоли, но и от наличия факторов риска поражения регионарных лимфатических узлов.

**Ключевые слова:** ранний рак прямой кишки, трансанальная эндомикрохирургия, местное иссечение, тотальная мезоректумэктомия.

**Aim of review.** To generalize scientific data and to develop modern concept on the issue of diagnosis, staging and treatment of early rectal cancer.

**Summary.** The world-wide issues of early rectal cancer are discussed in the review. Diagnostic methods and staging of the early cancer and premalignant states are discussed. Prospects of improvement of early rectal cancer treatment approach are outlined, advantages of the rectum-preserving techniques are justified.

**Conclusion.** Early rectal cancer is rarely observed neoplasm that may be the main cause for diagnostic and staging difficulties. So far the choice of surgical method for early rectal cancer is a subject for discussion, at the same time the choice of method is determined not only by the tumor invasion depth, but also by the presence of risk factors for regional lymph node involvement.

**Key words:** early rectal cancer, transanal endomicrosurgery, local resection, total mesorectumectomy.

**Чернышов Станислав Викторович** — кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкопроктологии ГНЦК им. А.Н. Рыжих. Контактная информация: stchernyshov@gmail.com, 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, д. 2.

**Chernyshov Stanislav V.** — MD, head of oncoproctology department, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology. Contact information: stchernyshov@gmail.com, 123423, Moscow, Salyama Adilya St., 2.

**Майновская Ольга Александровна** — кандидат медицинских наук, руководитель отдела патоморфологии ГНЦК им. А.Н. Рыжих.

**Шельгин Юрий Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ГНЦК им. А.Н. Рыжих, заведующий кафедрой РМАНПО

**Рыбаков Евгений Геннадиевич** — доктор медицинских наук, руководитель отдела онкопроктологии ГНЦК им. А.Н. Рыжих.

Поступила: 26.07.16 / Received: 26.07.16

**Для цитирования:** Чернышов С.В., Майновская О.А., Шелыгин Ю.А., Рыбаков Е.Г. Органосохраняющее лечение раннего рака прямой кишки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(2):91-101.  
DOI:

**For citation:** Chernyshov S.V., Maynovskaya O.A., Shelygin Yu.A., Rybakov Ye.G. Organ-preserving treatment of early rectal cancer. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(2):91-101.  
DOI:

Термин «ранний колоректальный рак» (рКРР; early colorectal cancer) впервые предложен в конце прошлого века Японской ассоциацией по изучению КРР для обозначения аденогенных опухолей толстой кишки с инвазией в слизистую оболочку и подслизистую основу кишечной стенки без метастазов в регионарных лимфатических узлах [37, 68]. В соответствии с классификацией TNM эти новообразования рассматривают как внутрислизистый рак — Tis или рак с инвазией в подслизистый слой — T1 без инфильтрации мышечного слоя кишечной стенки [25].

Клиническая картина у больных КРР разнообразна, и наиболее часто симптомы возникают на поздней стадии заболевания, когда появляются так называемые «кишечные жалобы»: примесь крови и слизи в кале, боли в животе, изменение частоты дефекаций и консистенции кала, появление жидкого кала или, наоборот, запора. рКРР, как правило, клинически редко манифестирует, имеет скудную симптоматику и является случайной находкой во время диагностического поиска или проведения скрининговых исследований [2].

Согласно мировой статистике, частота выявления рКРР в Западной Европе составляет около 8–9%, в Японии — 10–11% [53, 56]. В Российской Федерации частота диагностики рака ободочной кишки на ранней стадии составляет 7,4%, прямой кишки — 10,2% [3]. Вместе с тем данные о частоте выявления КРР в США различаются. Так, A. Azah [10] отмечает, что, по данным Национального института рака США, больные рКРР составляют приблизительно 40% от общего числа больных КРР, в то время как A. Кайзер [2] сообщает о частоте выявления рКРР, не превышающей 25%. Причиной такого несоответствия данных может служить тот факт, что в литературе, как правило, описываются статистические показатели выявления рКРР, соответствующего I стадии злокачественных новообразований. Однако, согласно Анатомической классификации AJCC/UICC «Anatomic Stages/Prognostic Groups» (7th edition) [25], это опухоли, соответствующие T1-T2N0 по классификации TNM. Таким образом, в части литературных источников приведены данные о выявлении рака, соответствующего T2N0, который не относится к рКРР [25, 43].

Такой диссонанс в статистических данных отражает отсутствие достоверных данных о частоте встречаемости рКРР. По-видимому, реальная

частота выявления рКРР ниже и не превышает 4–5%, поскольку диагностика, стадирование и лечение этой категории новообразований толстой кишки крайне сложны. Это подтверждают результаты одного авторитетного исследования [56], в котором было установлено, что после полипэктомий и исследования всех удаленных полипов толстой кишки рКРР выявляют с частотой 2–12%. В то же время в исследованиях, посвященных резекционным методам лечения КРР, опухоли T1Nx, диагностированные на основании результатов гистологического исследования удаленных препаратов, диагностируют с частотой, не превышающей 3–6%.

В 90% случаев к развитию спорадического и наследственного аденогенного КРР приводит последовательность аденома—карцинома [5, 54]. Эту особенность формирования раковой опухоли отметил в 1926 г. С. Dukes из St. Marks Hospital (Лондон) [24]. Сам термин «adenoma—carcinoma sequence» (последовательность аденома—карцинома) был сформулирован R. Jackman и С. Mayo в 1951 г. на основании результатов генетических исследований [36].

В работах Т. Muto и соавт. [53, 54], G. Nusko и соавт. [59], М. O'Brien и соавт. [60] был проведен мультифакториальный анализ частоты малигнизации аденом в зависимости от локализации новообразования, размера опухоли, степени дисплазии, преобладания ворсинчатого компонента аденомы. Среди изученных факторов, влияющих на малигнизацию аденомы, статистически значимым оказался один — размер новообразования. Установлено, что с увеличением размеров опухоли частота выявления инвазивной аденокарциномы повышалась: в аденомах диаметром до 1,5 см аденокарциному определяли с частотой, не превышавшей 2%, в то время как в аденомах диаметром более 3,5 см частота ее образования составила 76%.

Вопрос о выборе тактики лечения рКРР до настоящего времени является предметом дискуссий, поскольку выбор метода лечения зависит не только от размера и структуры опухоли, но также от локализации новообразования и глубины инвазии кишечной стенки. Таким образом, новообразования толстой кишки должны быть соответствующим образом классифицированы для определения метода хирургического лечения.

Существует множество классификаций рКРР. Условно их можно разделить на две большие группы: макроскопические и микроскопические

классификации [68]. Из макроскопических классификаций наибольшее распространение получили две: классификация Японской ассоциации по изучению КРР, связанная с именем известного японского исследователя S. Kudo [41], и Парижская эндоскопическая классификация гастроинтестинальных новообразований [77].

Эти классификации схожи и основаны на визуальной оценке типа опухоли и её расположения относительно уровня слизистой оболочки кишечной стенки. В соответствии с этими классификациями выделяют опухоли в виде полипа (полиповидный рак) на «ножке», «сидячие» полиповидные новообразования (не имеющие длинной «ножки»), плоские, находящиеся на уровне слизистой оболочки, и опухоли с депрессией в виде язв, располагающихся ниже поверхности слизистой оболочки стенки кишки.

Клиническое и прогностическое значение макроскопической классификации не столь велико, ее используют только для установления эндоскопического диагноза и выбора метода лечения, поскольку для удаления полиповидных и «сидячих» опухолей, как правило, выполняют петлевую электроэксцизию и/или мукоэктомию, тогда как опухоли с депрессией и/или плоские удаляют путем подслизистой диссекции [41, 77].

Для определения прогноза заболевания, адекватности глубокого и периферического краев резекции опухоли важную роль играют микроскопические классификации.

R. C. Haggitt и соавт. [32] в классической работе 1985 г. предложена классификация для определения глубины инвазии в подслизистый слой «сидячих» опухолей и новообразований на «ножке». В соответствии с данной классификацией выделяют 4 уровня инвазии в подслизистый слой. Авторы показали, что при 4-м уровне инвазии, когда инфильтрировано основание новообразования с глубокой инфильтрацией подслизистого слоя, частота обнаружения метастазов в регионарных лимфатических узлах достигает 25% [32].

R. Kikuchi и соавт. из госпиталя Такано (Япония) [38] предложил микроскопическую классификацию для определения вертикального уровня прорастания опухоли в подслизистый слой (submucosa — sm) для «сидячих» новообразований: при sm1 (поверхностная инвазия) опухоль прорастает в верхнюю треть (на глубину 200–300 мкм), при sm2 (промежуточный уровень инвазии) — до середины подслизистого слоя, при sm3 (глубокая инвазия) опухоль инфильтрирует всю толщу подслизистого слоя, практически до мышечной оболочки.

Клиническое значение этой классификации заключается в том, что риск поражения регионарных лимфатических узлов напрямую связан с глубиной прорастания опухоли в подслизистую основу [40, 48, 62, 75]. По данным

R. Kikuchi и соавт. [38], частота поражения лимфатических узлов повышается при увеличении глубины инвазии опухоли в подслизистый слой и при глубине инвазии sm3 достигает 25%. Классификация R. Kikuchi может быть сопоставлена с классификацией R. C. Haggitt. Глубина инвазии опухоли sm1 соответствует 1–3-му уровню инвазии в «ножку» опухоли по классификации R. C. Haggitt, а 4-й уровень инвазии по этой классификации может включать sm1, sm2 или sm3 в зависимости от глубины инвазии в подслизистый слой. По данными R. C. Haggitt и соавт. [32], прорастание опухоли в полипе до 4-го уровня является фактором риска увеличения частоты метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

Зависимость частоты поражения лимфатических узлов от глубины и ширины инвазии опухоли в подслизистый слой описывают H. Ueno и соавт. [81]. Данные авторов получены на основании измерения глубины инвазии и ширины зоны инвазии опухоли в подслизистый слой в абсолютных цифровых значениях.

По данным H. Ueno, при глубине инвазии в подслизистый слой менее 2000 мкм и/или ширине зоны инвазии менее 4000 мкм метастазы в лимфатических узлах выявляют с частотой 2,5–3,9%, тогда как при инвазии глубиной более 2000 мкм и/или ширине зоны инвазии более 4000 мкм, частота поражения параректальных лимфатических узлов возрастает до 17,1–18,2% [81] (табл. 1).

В более поздних публикациях R. Kikuchi [13] подчеркивается необходимость полноценного удаления опухоли при локальном иссечении раннего рака с последующим тотальным морфологическим исследованием препарата для определения прогностически различных групп больных в зависимости не только от глубины инвазии подслизистого слоя, но и выявления прогностически неблагоприятных факторов. В ряде исследований [58, 64, 47, 49] показана зависимость появления регионарных метастазов опухоли от глубины инвазии T1, что также послужило обоснованием выполнения полноценной резекции стенки кишки при местном удалении опухоли.

Показательным является исследование, проведенное M. Mogino и соавт. [51], включившее 355 больных, которым было выполнено локальное иссечение опухолей прямой кишки, у  $1/3$  из них (107/355) установлен диагноз рака прямой кишки. Авторы провели унивариантный и мультивариантный анализы для выявления предикторов развития местного рецидива опухоли и определили, что глубокая инвазия подслизистой основы (sm2–sm3), низкая дифференцировка опухоли (G3), наличие лимфоваскулярной инвазии и позитивного края резекции являются независимыми предикторами развития местного рецидива опу-

Таблица 1

Зависимость частоты поражения регионарных лимфатических узлов от глубины инвазии и ширины зоны инвазии подслизистого слоя кишечной стенки

Авторы	Критерии инвазии опухоли	Частота поражения регионарных лимфатических узлов, %
R.C. Haggitt и соавт. [32]	Уровень 1,2	0
	Уровень 3–4	6
R. Kikuchi и соавт. [38]	sm1	3
	sm2	8
	sm3	23
H. Ueno и соавт. [81]	Ширина зоны инвазии <4000 мкм	2,5
	Глубина инвазии <2000 мкм	3,9
	Ширина зоны инвазии >4000 мкм	18,2
	Глубина инвазии >2000 мкм	17,1

холи после ее локального удаления. M. Morino и соавт. также установили статистически значимую зависимость отдаленных результатов лечения, а именно безрецидивной выживаемости, от глубины инвазии подслизистой основы (sm1–100%, sm2 – 66,7%, sm3 – 63%; p=0,006).

Несколько японских авторов [26, 40, 57, 73, 79] сообщают об аналогичных результатах лечения: основным независимым предиктором местного рецидива опухоли и метастазирования в регионарные лимфатические узлы является глубина инвазии подслизистого слоя независимо от примененных классификаций для ее определения (sm3 – Kikuchi; > 2000 мкм – Ueno). Кроме того, все исследователи отмечают роль лимфоваскулярной инвазии как независимого предиктора метастатического поражения лимфатических узлов [60, 73], а Y. Egashira [26] и K. Sugimoto [73] указывают на значение инвазии опухолью венозных сосудов в появлении метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Y. Tateishi и соавт. [76] исследовали 322 макропрепарата после выполнения радикальных резекций по поводу КРР с глубиной инвазии cT1 и обнаружили метастазы в регионарных лимфатических узлах в 14,3% случаев.

R. Naschimbeni и соавт. [56] опубликовали результаты патоморфологического исследования 7543 макропрепаратов после радикальных операций по поводу КРР: ранний рак прямой кишки (pT1) выявлен в 8,6% случаев, при этом частота поражения регионарных лимфатических узлов pT1N+ составила 13%. После проведенного анализа авторы отмечают, что такой предиктор, как глубокая инвазия подслизистой основы (pT1sm3), может привести к увеличению частоты поражения регионарных лимфатических узлов только в сочетании с лимфоваскулярной инвазией. При локализации новообразования в нижнеампулярном отделе прямой кишки и низкой дифференцировке опухоли частота поражения параректальных лимфатических узлов также возрастала в 3 раза и достигала 34%. В этих случаях вопрос о локаль-

ном удалении опухоли становится дискуссионным и альтернативой является выполнение радикальной резекции либо неoadьювантной химиолучевой терапии.

Критерии локального удаления pKPP, обсуждаемые в мировой литературе, соответствуют рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines Version 2.2015, Rectal Cancer): локальное удаление рака прямой кишки как самостоятельное радикальное вмешательство производят при глубине инвазии опухоли, соответствующей cT1Nx. Вместе с тем при выявлении pT1 и факторов высокого риска местного рецидива (позитивный край резекции, лимфоваскулярная инвазия, низкая дифференцировка опухоли с глубиной инвазии pT1sm3) локальное иссечение нельзя считать адекватным вмешательством [67].

В настоящее время опубликовано значительное количество работ, посвященных определению предикторов регионарного распространения раннего рака прямой кишки [26, 40, 47, 49, 56, 58, 64, 74, 76, 79]. Однако выявление метастазов в регионарных лимфатических узлах часто основано на результатах исследования небольшого количества лимфатических узлов, что вызывает определенные сомнения в истинной частоте регионарного метастазирования. В соответствии с анатомической классификацией AJCC «Anatomic Stages/Prognostic Groups» [25, 43] для установления стадии N требуется провести исследование не менее 12 лимфатических узлов в удаленном препарате. Однако в большей части работ среднее количество исследованных лимфатических узлов не достигает этого минимального показателя [26, 40, 56, 61, 74, 79, 86] (табл. 2).

S. Okabe [61] приводит среднее количество исследованных лимфатических узлов, равное 10, а в работах H.S. Wang [86] и других авторов [26, 40] вообще отсутствуют данные о количестве исследованных лимфатических узлов, лишь в двух работах – K. Tominaga [79] и H.Y. Sung [74] – указано их среднее количество – 14,1 и 12. Таким образом,

Таблица 2

## Количество исследованных регионарных лимфатических узлов

Авторы	Число больных, включенных в исследование	Среднее количество исследованных лимфатических узлов
R. Nashimbeni и соавт. [56]	7543	7,3
K. Kitajima и соавт. [40]	865	Нет данных
H.S. Wang и соавт. [86]	159	Нет данных
S. Okabe и соавт. [61]	428	10
K. Tominaga и соавт. [79]	155	14,1
Y. Egashira и соавт. [26]	140	Нет данных
H.Y. Sung и соавт. [74]	76	12

только на основании результатов качественно выполненного патоморфологического исследования можно установить частоту метастатического поражения лимфатических узлов и достоверно определить значимые предикторы регионарного метастазирования. Именно от наличия этих прогностических факторов будет зависеть выбор метода хирургического лечения больных ранним раком прямой кишки, и до настоящего времени этот вопрос остается предметом для широкого обсуждения.

Несмотря на разнообразие современных технологий, стандартом хирургического лечения злокачественных новообразований прямой кишки остаются трансабдоминальные операции с её полным удалением или резекцией. В конце прошлого века появилась выраженная тенденция к применению органосохраняющих методик — локального иссечения опухоли, в том числе после неоадьювантной терапии, и даже нехирургического лечения, что было обусловлено стремлением сохранить качество жизни больного, минимизировать послеоперационную летальность и частоту осложнений, избежать формирования временных и тем более постоянных стом [21]. Если в отношении аденом прямой кишки данный подход не вызывает сомнений, то при малигнизированных аденомах и инвазивном раке выбор в пользу локального иссечения всегда связан с риском оставить резидуальную опухоль или метастазы рака в регионарных лимфатических узлах.

Исторически локальное иссечение опухолей [Lisfranc J., 1826] и промежностная резекция прямой кишки [Kraske P., 1885] появились раньше трансабдоминальных вмешательств [71]. Значительный вклад в развитие трансанальной хирургии внес британский хирург A.G. Parks. В 1973 г. он опубликовал серию работ, в которых представил результаты наблюдений за больными с крупными ворсинчатыми опухолями нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки, оперированных в объеме местного иссечения или трансанальной циркулярной резекции дистальных отделов прямой кишки [63]. Следует отметить, что последний метод лечения адапти-

рован и оптимизирован в НИИ проктологии, где в 1988 г. была разработана методика трансанальной резекции прямой кишки с дистальной резекцией мезоректума, которую применяли при злокачественных и крупных доброкачественных опухолях нижнеампулярного отдела прямой кишки [4]. Хирургическая техника была схожа с таковой операции, предложенной A.G. Parks, но включала удаление окружающей мезоректальной клетчатки с лимфатическими узлами, что позволяло применять метод при начальных формах рака.

Другой подход к удалению аденом прямой и ободочной кишки — эндоскопическая электроэксцизия через колоноскоп. Применение видеозондоскопии позволяло наилучшим образом визуализировать новообразования, петлевая электроэксцизия опухолей, располагавшихся в перитонизированной части прямой кишки, была сопряжена с минимальным риском возникновения осложнений, однако с увеличением размеров опухоли существенным образом увеличивалась и частота рецидива заболевания, которая при опухолях размером более 3 см колебалась от 19,5 до 50% [1]. Несомненным недостатком была и техническая невозможность иссечения опухоли глубже подслизистого слоя, крупные новообразования удаляли путем «кускования», в связи с чем спорным было применение петлевой электроэксцизии даже на начальных стадиях инвазии [4]. Более того, локализация крупных аденом (более 3 см), располагающихся в дистальном отделе прямой кишки, в непосредственной близости от зубчатой линии, создавала неприемлемые условия для электроэксцизии через колоноскоп и была показанием к выполнению *трансанального иссечения* (ТАИ). Напротив, возможности ТАИ были ограничены нижнеампулярным отделом прямой кишки. Таким образом, большие с распространёнными аденомами прямой кишки, несмотря на их доброкачественную природу, оставались кандидатами для лечения с использованием резекционных трансабдоминальных или трансанальных методов.

Поиск оптимального решения этой проблемы привел немецкого хирурга Gerhard Buess к созда-

нию системы для *трансанальной эндомикрохирургии* (ТЭМ).

Вопрос о возможности применения локального иссечения при хирургическом лечении больных с ранними (T1) формами рака прямой кишки до сих пор не решен. Результаты большого количества исследований подтверждают более высокую частоту местных рецидивов (7–18%) и более низкую выживаемость пациентов, перенесших ТАИ, по сравнению с теми, кому была произведена резекция прямой кишки по поводу ранних форм рака [16, 27, 49, 55, 57]. Так, G. Vaartrup и соавт. [11] сопоставили результаты произведенных ими ТАИ по поводу опухолей T1 с результатами репрезентативного голландского исследования [12], в котором при опухолях T1 выполняли резекции прямой кишки в сочетании с тотальной мезоректумэктомией. Как оказалось, частота местных рецидивов опухолей T1 после тотальной мезоректумэктомии составила 1,7%, в то время как после ТАИ местные рецидивы развились у 13% больных.

Сравнительная оценка ТЭМ и ТАИ, произведенных по поводу ранних форм рака прямой кишки, продемонстрировала преимущества ТЭМ, аналогичные таковым при аденомах: меньшую частоту позитивных границ резекции и местных рецидивов. У пациентов с ранними формами рака прямой кишки D. Christoforidis и соавт. [22] выявили более низкую частоту местных рецидивов после ТЭМ, чем после ТАИ (12 и 22% соответственно). Авторы объяснили это меньшей частотой позитивных краев резекции в группе ТЭМ в отличие от группы ТАИ (19 и 37% соответственно;  $p=0,001$ ).

C. Langer и соавт. [45] также подтвердили превосходство техники ТЭМ относительно чистоты краев резекции в удаленном препарате: частота R1–2 резекции у пациентов после ТАИ и ТЭМ составила 19 и 5% соответственно ( $p=0,001$ ). Кроме того, при ТЭМ можно иссечь часть подлежащей мезоректальной клетчатки с лимфоваскулярными коллекторами, что позволяет обеспечить больший отступ от опухоли и *радикальность ее удаления*.

В то же время P. Palma и соавт. [62], A. Heintz и соавт. [34] показали, что, несмотря на более частое выявление позитивных краев резекции в группе больных, которым была выполнена ТЭМ, в сравнении с группой больных, перенесших полостные операции, частота местных рецидивов в обеих группах была одинаковой.

Большие различия в частоте местных рецидивов в различных сериях больных, перенесших ТЭМ или ТАИ, объясняют разнородностью отобранных в них пациентов. При этом установлена четкая корреляция между степенью риска метастатического поражения регионарных лимфатических узлов и глубиной инвазии подслизистой основы.

Очевидно, что для использования методики ТЭМ при раке прямой кишки T1 необходим тщательный отбор пациентов: помимо определения размеров опухоли (менее 3 см) и дифференцировки аденокарциномы, необходима точная дооперационная оценка глубины инвазии и состояния регионарных лимфатических узлов.

Наиболее широко и давно используемым методом дооперационной оценки глубины инвазии опухоли является *эндоректальное ультразвуковое исследование* (ЭРУЗИ). Современные эндоректальные ультразвуковые датчики с излучающей частотой 7–10 МГц позволяют визуализировать стенку прямой кишки как пятислойную структуру. При оценке глубины инвазии опухоли (uT) метод весьма информативный и точность его достигает 94% [18, 65]. Однако ЭРУЗИ обладает меньшей чувствительностью и специфичностью при оценке состояния регионарных лимфатических узлов [7, 35, 42, 78]. Несомненный недостаток ЭРУЗИ – выраженная зависимость его результатов от опыта исследователя, а расположение опухоли в проксимальных отделах прямой кишки делает ее недоступной для ригидного трансанального датчика [50].

D. Mondal и соавт. [50] сообщают о высокой диагностической точности ЭРУЗИ при определении стадии T рака прямой кишки, включая T1, соответствующей 90%, вместе с тем исследователи высказывают сомнения относительно точности определения уровня инвазии подслизистой основы. T. Akasu и соавт. [7], наоборот, сообщают о высокой точности ЭРУЗИ именно в определении инвазии опухоли в поверхностные отделы подслизистого слоя в соответствии с классификацией R. Kikuchi и соавт. По данным авторов, чувствительность метода при T1sm1 или sm2 составляет не менее 99%, а специфичность – 74% [7]. Вместе с тем такие результаты в публикациях встречаются крайне редко, что не позволяет однозначно трактовать полученные авторами данные.

В настоящее время повысить диагностическую точность ЭРУЗИ при раннем раке прямой кишки позволяет внедрение современных технологий, таких как ультрасонография и соноэластография. Использование соноэластографии в сочетании со стандартными методиками (ЭРУЗИ) позволяет улучшить предоперационное стадирование опухоли [83–85]. Данные, полученные с помощью соноэластографии, являются более чувствительными и менее субъективными. В основу соноэластографии положен принцип выявления тканей с высокой и низкой жесткостью посредством оценки их реакции на прикладываемое давление. Большинство злокачественных опухолей характеризуется более высокой жесткостью по сравнению с нормальными тканями. С помощью ультразвуковой волны и небольшой механической компрессии можно определить степень деформации ткани органа,

при этом мягкие ткани будут деформироваться в большей степени, а твердые — в меньшей. Качественные изменения тканей, выявленные при соноэластографии, отражаются в виде цветовой шкалы и могут быть подсчитаны с помощью количественных показателей.

Однако имеются единичные публикации, посвященные выполнению соноэластографии при стадировании раннего рака прямой кишки. J. Waage и соавт. [83–85] описывают опыт применения ЭРУЗИ в сочетании с соноэластографией при обследовании больных с ранним раком прямой кишки и сообщают о повышении чувствительности, специфичности и общей точности ЭРУЗИ в комбинации с соноэластографией до 100, 88 и 95% соответственно. Имеющийся в настоящее время сравнительно небольшой клинический материал не позволяет достоверно оценить достоинства методик.

Применение *магнитно-резонансной томографии* (МРТ) значительно повысило точность дооперационного стадирования рака прямой кишки, которая для МРТ, по данным разных авторов, варьирует в широких пределах — от 65 до 100% [14, 15, 17, 18, 20, 29]. Роль МРТ в диагностике раннего рака прямой кишки и определении уровня инвазии в подслизистый слой окончательно не установлена, поскольку имеются определенные ограничения в визуализации слизистого слоя и подслизистой основы в кишечной стенке [29]. При этом установлена эффективность МРТ в оценке состояния мезоректальных лимфатических узлов и собственной фасции прямой кишки [44].

J. Yımei и соавт. [89] опубликовали результаты проспективного исследования, проведенного с целью сравнительной оценки диагностической значимости ЭРУЗИ и МРТ у больных раком прямой кишки, в котором референтным методом являлось патоморфологическое исследование удаленного препарата. Результаты исследования статистически значимо подтвердили, что при определении инвазии в стенку кишки, соответствующей pT1, ЭРУЗИ характеризуется более высокой чувствительностью, чем МРТ (87,5 vs 50%;  $p=0,04$ ). Наоборот, при выявлении метастазов в мезоректальных лимфатических узлах чувствительность МРТ малого таза достоверно более высокая (84,6 vs 55%,  $p=0,04$ ). Иные результаты демонстрирует испанское сравнительное исследование, в которое были включены 90 больных раком прямой кишки: авторы не нашли статистически значимых различий в чувствительности и специфичности ЭРУЗИ и МРТ в отношении как показателя T, так и показателя N [28].

Анализ публикаций, посвященных разным визуализирующим методикам диагностики раннего рака прямой кишки, показал, что существует риск как гипер-, так и гиподиагностики глубины инва-

зии опухоли, что обуславливает необходимость полностенного локального иссечения злокачественного новообразования, а возможно, и доброкачественного, учитывая вероятность скрытой малигнизации, с последующим полным патоморфологическим исследованием удаленного препарата [88]. В случае выявления глубокой инвазии опухоли (pT2–3) при патоморфологическом исследовании возможно последующее выполнение радикальной операции. Онкологические результаты использования подобной тактики сопоставимы с таковыми полостных операций, выполненных изначально [9, 33, 49, 87].

Проанализировав накопленный опыт применения ТЭМ при раке прямой кишки T1, M.S. Sajid и соавт. [69] установили, что частота местных рецидивов при ТЭМ по поводу опухолей pT1 в 3 раза выше, чем после радикальных операций, — 10,7 и 3,0% соответственно (OR=2,78), что, однако, не оказывает влияния на общую выживаемость (OR=0,8). Это объясняется тем, что при ТЭМ частота осложнений в 4 раза ниже, чем при радикальных операциях, — 9,7 и 39,9% (OR=0,8), а послеоперационная летальность практически отсутствует.

При выявлении в удаленном препарате глубокой инвазии опухоли в качестве альтернативы резекции прямой кишки было предложено использование послеоперационной лучевой терапии. M.E. Allaix и соавт. [8] с 1993 по 2007 г. выполнили ТЭМ 300 пациентам по поводу рака прямой кишки, при этом 3 из 38 пациентов с опухолями pT1 выполнена послеоперационная лучевая терапия. Авторы не выявили местных рецидивов, а общая и безрецидивная выживаемость в этой группе больных составила 100% за период наблюдения 60 мес.

Частота поражения регионарных лимфатических узлов у пациентов с аденокарциномой прямой кишки в стадии T2 составляет 12–28%, а у пациентов с опухолями T3–36–66% [52, 56]. Частота местных рецидивов после ТЭМ при опухолях T2 достигает 50%, а при T3–100% [16, 30, 39, 46, 57, 70, 72, 82]. В связи с этим, по мнению большинства исследователей, ТЭМ нельзя использовать при опухолях с инвазией глубже подслизистого слоя. В.М. Tsai и соавт. [80] сообщили о результатах лечения 269 пациентов с помощью ТЭМ. У 111 больных был установлен предоперационный диагноз рака прямой кишки: у 58 с инвазией T1, у 26 — T2 и у 11 — T3. Очень важно подчеркнуть, что пациенты, находившиеся под наблюдением менее 6 мес, и пациенты с выявленными отдаленными метастазами были исключены из анализа местных рецидивов. В конечном итоге местный возврат болезни был выявлен у 4 (9,8%) из 45 пациентов с уровнем инвазии T1, у 4 (23,5%) из 17 при уровне инвазии pT2 и у всех 4 (100%) пациентов с pT3. В связи с этим авторы

пришли к выводу, что при вовлечении в опухолевый рост мышечных слоев и окружающих тканей большим показана радикальная, так называемая «спасительная» хирургия (salvage surgery). T. Borschitz и соавт. [19] отметили в 3 раза меньшее количество местных рецидивов у больных с pT2, перенесших повторную операцию после ТЭМ, по сравнению с таковым у пациентов, находившихся под наблюдением после ТЭМ (12 и 35% соответственно).

Возможный вариант лечения пациентов с опухолями T2 и T3 — комбинация местного удаления и адьювантной *лекарственной терапии* (ЛТ), особенно если у пациентов имеются противопоказания к выполнению полостных операций. S.D. Duek и соавт. [23] представили результаты исследования, в котором ТЭМ была выполнена 21 пациенту с опухолями T2. У 16 из них получены негативные края резекции, у 5 границы резекции были позитивными и пациенты были повторно оперированы в объеме радикального вмешательства. Адьювантная ЛТ была проведена 12 пациентам после ТЭМ, все больные живы в течение 3 лет, признаки заболевания отсутствуют. Из 4 больных, отказавшихся от адьювантной ЛТ, у 2 в течение 12 мес выявлен местный рецидив, один пациент умер через 10 мес, у одного больного через 15 мес выявлены метастазы в печени.

Другой вариант комбинированного лечения — проведение предоперационной (неоадьювантной) ЛТ или *химиолучевой терапии* (ХЛТ) с последующей ТЭМ.

В рандомизированном исследовании G. Lezouche и соавт. [46] представили результаты хирургического лечения 70 пациентов с раком прямой кишки T2N0, которым была выполнена ТЭМ или *лапароскопическая передняя резекция* (ЛПР) после предоперационной ХЛТ. Онкологические результаты ТЭМ и ЛПР были сопоставимы по частоте местных (5,7 и 2,8%) и отдаленных (9 и 6%) рецидивов. Однако низкая частота осложнений, непродолжительное пребывание в стационаре после операции и быстрое восстановление нормальной активности пациентов в группе ТЭМ свидетельствуют о том, что эту методику целесообразнее использовать при опухолях T2 в отсутствие признаков поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленного метастазирования.

M. Guerrieri и соавт. [31] выполнили ТЭМ после предоперационной ЛТ 54 больным с опухолями T2 и 46 больным с опухолями T3. Девяти пациентам с опухолями T2 и T3 ЛТ не проводили в связи с их отказом от неоадьювантного лечения. Из получивших предоперационную ЛТ местные рецидивы возникли у 2(3,7%) больных с опухолями T2 и у 2(4,3%) — с опухолями T3, а из 9 больных, перенесших ТЭМ по поводу опухолей T2–T3, рецидивы диагностированы у 3(33%).

J. Garcia-Aguilar и соавт. [30] представили предварительные результаты лечения пациентов с опухолями прямой кишки T2N0. Семидесяти семи пациентам проведена неоадьювантная ХЛТ с последующим локальным иссечением опухоли через 4–8 нед. У 56% пациентов при диагностической ректоскопии отмечен полный регресс опухоли (усT0), а у 49 (64%) — регресс опухоли до уpT0–1. Полный ответ, согласно результатам заключительного патоморфологического исследования удаленного препарата, был получен у 32 (44%) пациентов. Осложнения, связанные с проведенной ХЛТ, развились также у 32 (44%) больных. В целом это исследование демонстрирует эффективность ХЛТ у пациентов, отобранных по строгим показаниям, однако в дальнейшем требуется коррекция протокола использования ХЛТ для уменьшения относительно высокой частоты неблагоприятных токсических эффектов ХЛТ.

R.O. Perez и A. Habr-Gama [66] провели исследование, в котором после ХЛТ (СОД 50,4–54 Гр) 27 пациентам выполнена ТЭМ. Согласно результатам заключительного патоморфологического исследования, у 3 больных отмечен полный регресс опухоли (урT0), у 6 — уpT1 и у 18 — уpT2. Во всех случаях выполнена R0 резекция. Местные рецидивы выявлены у 4 (15%) больных при медиане наблюдения 15 мес. Авторы пришли к выводу, что ни размер опухоли, ни степень ее регрессии, ни латеральный край резекции не являются факторами, оказывающими влияние на развитие местных рецидивов. Единственным статистически значимым фактором была лимфоваскулярная инвазия. В комментарии к данной статье хирургам рекомендуют быть осторожными в отношении местного иссечения опухоли у больных после ХЛТ.

Таким образом, в настоящее время имеются методы органосохраняющего лечения раннего рака прямой кишки. Вместе с тем существуют и нерешенные проблемы диагностики и лечения. Для проведения органосохраняющего лечения с локальным иссечением опухоли требуются тщательный отбор больных и точное дооперационное определение распространенности опухоли с использованием современных методов диагностики ККР. Особенно актуально обнаружение очагов скрытой малигнизации в аденомах, частота которой достигает 36% [6], что является наиболее сложной задачей для специалистов в области лучевой диагностики и не всегда возможно даже при проведении морфологического исследования биоптатов опухоли до операции.

Кроме того, эффективное вмешательство с использованием методики ТЭМ необходимо проводить с обязательным морфологическим контролем для оценки радикальности удаления опухоли и определения предикторов поражения регионарных лимфатических узлов. Идентификация таких



предикторов является наиболее актуальной проблемой, поскольку позволяет выявить опухоли с высоким риском метастазирования и выбрать тактику лечения больных ранним раком прямой

кишки с глубокой инвазией в подслизистый слой (T1sm2-3), при которой выбор делают в пользу резекционных методов лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict interest.** The authors declare no conflict of interest.

#### Список литературы / References

1. *Веселов В.В.* Эндоскопическое лечение больных с большими и гигантскими аденомами толстой кишки: Дис... д-ра мед. наук. М.; 1997. С. 1-135 [Veselov V.V. Endoscopic treatment of patients with large and giant colonic adenomas: PhD degree thesis. M.; 1997. p. 1-135].
2. *Кайзер А.* Колоректальная хирургия. М.: Бином; 2011. [Kayzer A. Colorectal surgery. M.: Binom; 2011].
3. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М.; 2015. С. 1-124. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. State of oncological aid to the Russian population in 2014. M.; 2015. p. 1-124].
4. *Одарюк Т.С., Еропкин П.В., Царьков П.В., Пересада И.В.* Трансанальная резекция прямой кишки при крупных ворсинчатых опухолях и начальных формах рака нижнеампулярного отдела прямой кишки. Колопроктология 2003;1:12-20. [Odaryuk T.S., Yeropkin P.V., Tsarkov P.V., Peresada I.V. Transanal rectectomy at large villous rectal adenomas and early forms of low ampullary rectal cancer. Koloproktologiya 2003; 1:12-20].
5. *Цуканов А.С., Шубин В.П., Поспехова Н.И., Сачков И.Ю., Кашиников В.Н., Шельгин Ю.А.* Наследственные раки желудочно-кишечного тракта. Практ онкол 2014; 15(3):126-33. [Tsukanov A.S., Choubin V.P., Pospekhova N.I., Sachkov I.Yu., Kashnikov V.N., Shelygin Yu.A. Hereditary gastrointestinal cancers. Prakt onkol 2014; 15(3):126-33].
6. *Чернышов С.В., Орлова Л.П., Жданкина С.Н., Кузнецов Н.С., Кашиников В.Н., Рыбаков Е.Г.* Высокая частота скрытой малигнизации ворсинчатых опухолей как фактор выбора трансанальных эндоскопических операций. Колопроктология 2013; 2(44):3-8. [Chernyshov S.V., Orlova L.P., Zhdankina S.N., Kuznetsov N.S., Kashnikov V.N., Rybakov E.G. High rate of obscure malignant transformation of villous adenomas as factor for choice of transanal endoscopic surgery. Koloproktologiya 2013; 2(44):3-8].
7. *Akasu T., Kondo H., Moriya Y., Sugihara K., Gotoda T., Fujita S., Muto T., Kakizoe T.* Endorectal ultrasonography and treatment of early stage rectal cancer. World J Surg 2000; 24(9):1061-8.
8. *Allaix M.E., Arezzo A., Caldart M.* et al. Transanal endoscopic microsurgery for rectal neoplasms: experience of 300 consecutive cases. Dis Colon Rectum 2009; 52:1831-6.
9. *Araki Y., Isomoto H., Shirouzu K.* Clinical efficacy of video-assisted gasless transanal endoscopic microsurgery (TEM) for rectal carcinoid tumor. Surg Endosc 2001; 15:402-4.
10. *Azah A.A., Susan L.G.* Local excision for early rectal cancer: transanal endoscopic microsurgery and beyond. J Gastrointest Oncol 2015; 6(3):296-306.
11. *Baarstrup G., Breum B., Qvist N.* et al. Transanal endoscopic microsurgery in 143 consecutive patients with rectal adenocarcinoma: results from a Danish multicenter study. Colorectal Dis 2009; 11:270-5.
12. *Baarstrup G., Andreseth B.H., Isaksen V.* et al. Preoperative staging and treatment options in T1 rectal adenocarcinoma. Acta Oncol 2009; 48:328-42.
13. *Basso L., Pescatori M.* Transanal endoscopic microsurgery for management of early invasive cancer. Dis Colon Rectum 1996; 39(7):827-8.
14. *Beets-Tan R.G., Beets G.L.* Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. Radiology 2004; 232:335-46.
15. *Beets-Tan R.G., Beets G.L., Vliegen R.F.* et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. Lancet 2001; 357:497-504.
16. *Bentrem D.J., Okabe S., Wong W.D.* et al. T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery. Ann Surg 2005; 242:472-9.
17. *Bhattacharjee H.K., Buess G.F., Becerra Garcia F.C.* et al. A novel singleport technique for transanal rectosigmoid resection and colorectal anastomosis on an ex vivo experimental model. Surg Endosc 2011; 25:1844-57.
18. *Bipat S., Glas A.S., Slors F.J.* et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging - a meta-analysis. Radiology 2004; 232:773-83.
19. *Borschütz T., Heintz A., Junginger T.* Transanal endoscopic microsurgical excision of pT2 rectal cancer: results and possible indications. Dis Colon Rectum 2007; 50:292-301.
20. *Brown G., Radcliffe A.G., Newcombe R.G.* et al. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. Br J Surg 2003; 90:355-64.
21. *Buess G., Mentges B.* Transanal endoscopic microsurgery (TEM). Minim Invasive Ther Allied Technol 1992; 1:101-9.
22. *Christoforidis D., Cho H.M., Dixon M.R.* et al. Transanal endoscopic microsurgery versus conventional transanal excision for patients with early rectal cancer. Ann Surg 2009; 249:776-82.
23. *Duek S.D., Issa N., Hershko D.D.* et al. Outcome of transanal endoscopic microsurgery and adjuvant radiotherapy in patients with T2 rectal cancer. Dis Colon Rectum 2008; 51:379-84.
24. *Dukes C.* Simple tumors of the large intestine and their relationship to cancer. Br J Surg 1926; 13:720-33.
25. *Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A.* AJCC cancer staging manual. 7<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2010.
26. *Egashira Y., Yoshida T., Hirata I.* et al. Analysis of pathological risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive colon cancer. Mod Pathol 2004; 17:503-11.
27. *Endreseth B.H., Myrvold H.E., Romundstad P.* et al. Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer. Dis Colon Rectum 2005; 48:1380-8.
28. *Fernández-Esparrach G., Ayuso-Colella J.R., Sendino O., Pagés M., Cuatrecasas M., Pellisé M., Maurel J., Ayuso-Colella C., González-Suárez B., Llach J., Castells A., Ginès A.* EUS and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer: a prospective and comparative study. Gastrointest Endosc 2011; 74(2):347-4.
29. *Gagliardi G., Bayar S., Smith R.* et al. Preoperative staging of rectal cancer using magnetic resonance imaging with external phased array coils. Arch Surg 2002; 137:447-51.
30. *García-Aguilar J., Shi Q., Thomas C.R.Jr.* et al. A Phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local

- excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:384-91.
31. *Guerrieri M., Gesuita R., Ghiselli R., Lezoche G., Budassi A., Baldarelli M.* Treatment of rectal cancer by transanal endoscopic microsurgery: Experience with 425 patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20(28):9556-63.
  32. *Haggitt R.C., Glotzbach R.E., Soffer E.E.* et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89:328-36.
  33. *Hahnloser D., Wolff B.G., Larson D.W.* et al. Immediate radical resection after local excision of rectal cancer: an oncologic compromise. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:429-37.
  34. *Heintz A., Morschel M., Junginger T.* Comparison of results after transanal endoscopic microsurgery and radical resection for T1 carcinoma of the rectum. *Surg Endosc* 1998; 12:1145-8.
  35. *Iafrate F., Laghi A., Paolantonio P.* et al. Preoperative staging of rectal cancer with MR imaging: correlation with surgical and histopathologic findings. *Radiographics* 2006; 26:701-14.
  36. *Jackman R.J., Mayo C.W.* The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon. *Surg Gynec Obstet* 1951; 93:327-30.
  37. Japanese Society for cancer of colon and rectum. Japanese classification of colorectal carcinoma: Tokyo: Kanehara & Co., LTD; 1997.
  38. *Kikuchi R., Takano M., Takagi K.* et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:1286-95.
  39. *Kim C.J., Yeatman T.J., Coppola D.* et al. Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstaging chemoradiation. *Ann Surg* 2001; 234:352-8.
  40. *Kitajima K., Fujimori T., Fujii S.* et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol* 2004; 39:534-43.
  41. *Kudo S.* Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993; 25:455-61.
  42. *Kwok H., Bissett I.P., Hill G.L.* Preoperative staging of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2000; 15:9-20.
  43. *Labianca R., Nordlinger B., Beretta G.D.* et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(6):64-72.
  44. *Laghi A., Ferri M., Catalano C.* et al. Local staging of rectal cancer with MRI using a phased array body coil. *Abdom Imag* 2002; 27:425-31.
  45. *Langer C., Liersch T., Suss M.* et al. Surgical cure for early rectal carcinoma and large adenoma: transanal endoscopic microsurgery (using ultrasound or electrosurgery) compared to conventional local and radical resection. *Colorectal Dis* 2003; 18:222-9.
  46. *Lezoche G., Baldarelli M., Guerrieri M.* et al. A prospective randomized study with a 5-year minimum follow-up evaluation of transanal endoscopic microsurgery versus laparoscopic total mesorectal excision after neoadjuvant therapy. *Surg Endosc* 2008; 22:352-8.
  47. *Madbouly K.M., Remzi F.M., Erkek B.A.* et al. Recurrence after transanal excision of T1 rectal cancer: should we be concerned? *Dis Colon Rectum* 2005; 48:711-21.
  48. *Mainprize K.S., Mortensen N.J., Warren B.F.* Early colorectal cancer: recognition, classification and treatment. *Br J Surg* 1998; 85:469-76.
  49. *Mellgren A., Sirivongs P., Rothenberger D.A.* et al. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:1064-74.
  50. *Mondal D., Betts M., Cunningham C., Mortensen N.J., Lindsey I., Slater A.* How useful is endorectal ultrasound in the management of early rectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29(9):1101-4.
  51. *Morino M., Etorre M., Caldart M.* et al. Risk factors for recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal malignant neoplasm. *Surg Endosc* 2011; 25:3683-90.
  52. *Mörschel M., Heintz A., Bussmann M.* et al. Follow-up after transanal endoscopic microsurgery or transanal excision of large benign rectal polyps. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383:320-4.
  53. *Muto T., Bussey H.J., Morson B.C.* The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36:2251-70.
  54. *Muto T., Nagawa H., Watanabe T., Masaki T., Sawada T.* Colorectal cancerogenesis. Historical review. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:580-5.
  55. *Nash G.M., Weiser M.R., Guillem J.G.* et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009; 52:577-82.
  56. *Nascimbeni R., Nivatvongs S., Larson D.R.* et al. Long-term survival after local excision for T1 carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:1773-9.
  57. *Nastro P., Beral D., Hartley J.* et al. Local excision of rectal cancer: review of literature. *Dig Surg* 2005; 22:6-15.
  58. *Nivatvongs S.* Surgical management of malignant colorectal polyps. *Surg Clin N Am* 2002; 82:959-66.
  59. *Nusko G., Mansmann U., Partzsch U.* et al. Invasive carcinoma in colorectal adenomas: multivariate analysis and adenoma characteristics. *Endoscopy* 1997; 29:626-31.
  60. *O'Brien M.J., Winawer S.J., Zauber A.G.* et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990; 98:371-9.
  61. *Okabe S., Shia J., Nash G.,* et al. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. *J. Gastrointest Surg* 2004;8:1032-9.
  62. *Palma P., Horisberger K., Joos A.* et al. Local excision of early rectal cancer: Is transanal endoscopic microsurgery an alternative to radical surgery. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101:172-8.
  63. *Parks A.G., Stuart A.E.* The management of villous tumours of the large bowel. *Br J Surg* 1973; 9:688-95.
  64. *Paty P.B., Nash G.M., Baron P.* et al. Long-term results of local excision for rectal cancer. *Ann Surg* 2002;236:522-30.
  65. *Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D.* et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007; 246:693-701.
  66. *Perez R.O., Habr-Gama A., Lynn P.B., Sao-Julio G.P., Bianchi R., Proscurshim I., Gama-Rodrigues J.* Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer (ypT0-2) following neoadjuvant chemoradiation therapy: another word of caution. *Dis Colon Rectum* 2013; 56:6-13.
  67. Rectal cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 2.2015 [электронный ресурс]. Режим доступа [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf), свободный. Дата обращения - 25.01.2016.
  68. *Ruiz-Tovar J., Jiménez-Miramón J., Valle A., Limones M.* Endoscopic resection as unique treatment for early colorectal cancer. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 7:435-41.
  69. *Sajid M.S., Farag S., Leung P., Sains P., Miles W.F., Baig M.K.* Systematic review and meta-analysis of published trials comparing the effectiveness of transanal endoscopic microsurgery and radical resection in the management of early rectal cancer. *Colorectal Dis* 2014; 16:2-14.
  70. *Sengupta S., Tjandra J.J.* Local excision of rectal cancer: What is the evidence. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:1345-61.
  71. *Stamos M.J., Murrell Z.* Management of early rectal T1 and T2 cancers. *Clin Cancer Res* 2007; 13:6885-9.
  72. *Stipa F., Lucandri G., Ferri M.* et al. Local excision of rectal cancer with transanal endoscopic microsurgery (TEM). *Anticancer Res* 2004; 24: 1167-72.

73. *Sugimoto K., Sato K., Maekawa H.* et al. Analysis of predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma. *Surg Sci* 2014; 5:75-83.
74. *Sung H.Y., Kang W.K., Kim S.W.* et al. Risk factors for lymph node metastasis in patients with submucosal invasive colorectal carcinoma. *J Korean Surg Soc* 2010; 78:207-12.
75. *Tanaka S., Haruma K., Teixeira C.R.* et al. Endoscopic treatment of submucosal invasive colorectal carcinoma with special reference to risk factors for lymph node metastasis. *J Gastroenterol* 1995; 30:710-7.
76. *Tateishi Y., Nakanishi Y., Taniguchi H.* Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. *Modern Pathol* 2010; 23:1068-72.
77. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58(6):3-43.
78. *Tio T.L., Coene P.P., van Delden O.M.* et al. Colorectal carcinoma: preoperative TNM classification with endosonography. *Radiology* 1991; 179:165-70.
79. *Tominaga K., Nakanishi Y., Nimura S.* et al. Predictive histopathologic factors for lymph node metastasis in patients with nonpedunculated submucosal invasive colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:92-100.
80. *Tsai B.M., Finne C.O., Nordenstam J.F.* et al. Transanal endoscopic microsurgery resection of rectal tumors: outcomes and recommendations. *Dis Colon Rectum* 2010; 53:16-23.
81. *Ueno H., Mochizuki H., Hashiguchi Y.* et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 385-94.
82. *Varma M.G., Rogers S.J., Schrock T.R.* et al. Local excision of rectal carcinoma. *Arch Surg* 1999; 134:863-7.
83. *Waage J.E.R., Bach S.P., Pfeffer F.* et al. Combined endorectal ultrasonography and strain elastography for the staging of early rectal cancer. *Colorectal Dis* 2015; 17(1):50-6.
84. *Waage J.E.R., Havre R.F., Odegaard S.* et al. Endorectal elastography in the evaluation of rectal tumours. *Colorectal Dis* 2011; 13(10):1130-7.
85. *Waage J.E.R., Rafaelsen S.R., Borley N.R.* et al. Strain Elastography Evaluation of Rectal Tumors: Inter- and Intraobserver Reproducibility. *Ultraschall Med* 2015; 36(6):611-7.
86. *Wang H.S., Liang W.Y., Lin T.C.* et al. Curative resection of T1 colorectal carcinoma: risk of lymph node metastasis and long-term prognosis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:1182-92.
87. *Willett C.G., Compton C.C., Shellito P.C.* et al. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. *Cancer* 1994; 73: 2716-20.
88. *Whitehouse P.A., Armitage J.N., Tilney H.S.* et al. Transanal endoscopic microsurgery: local recurrence rate following resection of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2008; 10:187-93.
89. *Yimei J., Ren Z., Lu X., Huan Z.* A comparison between the reference values of MRI and EUS and their usefulness to surgeons in rectal cancer. *Eur Rev Med Pharma Sci* 2012; 16:2069-77.