

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-4-177-187>



# Проблемы и перспективы применения морфологических факторов риска метастазирования в лимфатические узлы при колоректальном раке T1 (обзор литературы)

Майновская О.А.

ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саяма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

**РЕЗЮМЕ** Диагностика и лечение раннего КРР с подслизистой инвазией (T1 КРР) является актуальной и сложной проблемой современной онкологии. Расширение возможностей эндоскопических технологий позволяет проводить органосохраняющее лечение с локальным удалением опухоли с подслизистой инвазией. Основной проблемой в органосохраняющем лечении T1 КРР является отбор пациентов и максимально точная оценка риска метастазирования опухоли в каждом конкретном случае. В настоящее время морфологические характеристики опухоли являются основными предикторами метастазирования при T1 КРР. Однако применение рекомендованных морфологических предикторов обозначило определенные проблемы в отборе пациентов с завышением показаний к дополнительному хирургическому лечению.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** колоректальный рак T1, морфологические факторы риска метастазирования в лимфоузлы, оценка риска метастазирования при T1 КРР

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**ФИНАНСИРОВАНИЕ:** работа выполнена без спонсорской поддержки

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Майновская О.А. Проблемы и перспективы применения морфологических факторов риска метастазирования в лимфатические узлы при колоректальном раке T1 (обзор литературы). *Колопроктология*. 2025; т. 24, № 4, с. 177–187. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-4-177-187>

## Problems and prospects of using morphological risk factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer (review)

Olga A. Mainovskaya

Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

**ABSTRACT** Diagnostics and treatment of early colorectal cancer with submucosal invasion (T1 CRC) is a relevant and complex problem of modern oncology. Advancements in endoscopic techniques allows for organ-preserving treatment with local removal of the tumor with submucosal invasion. The main problem in organ preservation treatment of T1 CRC is patient selection and the most accurate assessment of the risk of tumor metastasis in each personal history. Currently, morphological characteristics of the tumor are the main predictors of metastasis in T1 CRC. However, the use of recommended morphological predictors has identified certain problems in the selection of patients with an overestimation of indications for additional surgical treatment.

**KEYWORDS:** T1 colorectal cancer, morphological risk factors for lymph node metastasis, assessment of the risk of metastasis in T1 CRC

**CONFLICT OF INTEREST:** the authors declare no conflict of interest

**FUNDING:** this research was carried out without sponsorship

**FOR CITATION:** Mainovskaya O.A. Problems and prospects of using morphological risk factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer (review). *Koloproktologia*. 2025;24(4):177–187. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-4-177-187>

**АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:** Майновская Ольга Александровна, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саяма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: moalex\_68@mail.ru

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:** Mainovskaya O.A., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: moalex\_68@mail.ru

Дата поступления — 18.07.2025

Received — 18.07.2025

После доработки — 02.09.2025

Revised — 02.09.2025

Принято к публикации — 10.11.2025

Accepted for publication — 10.11.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) входит в тройку самых распространенных злокачественных новообразований, на долю которого приходится порядка 10% всех случаев рака, и вторая по значимости причина смертности от рака в мире [1,2]. Внедрение скрининговых программ увеличило частоту диагностики раннего КРР, который составляет 25–40% от всех случаев, обнаруженных при эндоскопическом исследовании, при этом частота диагностики малигнизированных полипов, по данным крупнейших скрининговых исследований, увеличилась с 5% до 17% [1,3–5]. Современные эндоскопические методы позволяют удалять эпителиальные новообразования прямой и ободочной кишки с инвазией, ограниченной подслизистой основой, не компрометируя онкологические результаты и обеспечивая органосохраняющее лечение. Основной проблемой, которую приходится решать клиницистам после локального удаления КРР pT1, является оценка риска метастазирования опухоли в регионарные лимфатические узлы, частота которых при КРР T1 колеблется от 2% до 23% [6–8].

Решение о необходимости резекции толстой кишки с адекватной лимфаденэктомией (т.н. completion or salvage surgery — «операция спасения»), согласно действующим рекомендациям, принимается на основании морфологических характеристик локально удаленной опухоли. В настоящее время неблагоприятными морфологическими признаками опухоли, связанными с высоким риском развития метастазов, считаются низкая дифференцировка аденокарциномы, включая особые типы: перстневидноклеточный и муцинозный рак, глубокая инвазия в подслизистый слой (> 1 мм), наличие лимфоваскулярной инвазии и признаков «почкования» опухоли (tumor budding), которые включены в основные национальные и международные руководства по лечению КРР. Аденокарцинома pT1 с наличием любого из указанных неблагоприятных прогностических признаков рассматривается как имеющая высокий риск метастазирования. Соответственно, эндоскопическое удаление может рассматриваться как радикальный метод лечения КРР T1 при условии отсутствия факторов риска метастазирования и вовлечения краев резекции, которые определяются при патоморфологическом исследовании [9–15].

Однако применение данных критериев на практике показало, что у большинства пациентов после локального удаления КРР T1 показания к дополнительному хирургическому лечению превышены [16–23]. Так, по данным Zaffalon D. и соавт. [19], метастазы в лимфоузлах при КРР T1 обнаруживаются в 2–10,5% случаев после дополнительной резекции кишки

с регионарными лимфоузлами. Choi Y. и соавт. [20] показал, что по существующим критериям 70–80% случаев локально удаленных опухолей расцениваются, как имеющие высокий риск (high risk) метастазирования, однако, после дополнительного хирургического лечения, в подавляющем большинстве случаев (> 90%) метастазы в лимфоузлах не обнаруживаются. Подобные результаты приводятся в обзорах и метаанализах Bosch S. (2013), Beaton C. (2013), Ebbelhøj A. (2021), Zwager L. (2022) [7,21–23]. Проблема перелеченности (over-treatment) значительной части таких пациентов, приводящей, в свою очередь, к увеличению стоимости лечения, количеству послеоперационных осложнений и смертности, снижению качества жизни пациентов стоит особенно остро при локализации опухолей T1 в прямой кишке.

### *Прогностическое значение морфологических признаков*

Прогностическое значение неблагоприятных морфологических признаков изучалось на протяжении длительного времени в многочисленных исследованиях, результаты которых были неоднозначны. Кроме того, прогностическое значение некоторых признаков менялось по мере накопления данных, предлагались новые предикторы, которые включались в национальные и/или международные руководства. В связи с этим, рекомендуемые для оценки риска метастазирования морфологические признаки различаются в национальных и международных клинических руководствах (Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR 2019); National Comprehensive Cancer Network (NCCN2021); European Society for Medical Oncology (ESMO2020); European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE2019); American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE2020) [11,12,14,15,24].

Если относительно таких гистологических признаков, как степень дифференцировки опухоли (Grade), лимфоваскулярная инвазия (LVI) и «почкование» опухоли (tumor budding) имеется определенный консенсус как предикторов метастазирования, то глубина подслизистой инвазии (DSI) в настоящее время является наиболее неоднозначным признаком в качестве фактора риска метастазирования в лимфоузлы.

### *Глубина подслизистой инвазии*

Следует отметить, что глубина инвазии в подслизистый слой на протяжении последних двух десятилетий рассматривалась как один из основных предикторов метастазирования в лимфоузлы при КРР T1. Впервые этот признак был включен в руководство JSCCR в 2005 г. после проведенных многоцентровых исследований, показавших зависимость частоты

метастазирования от глубины подслизистой инвазии [6,28]. На основании полученных японскими исследователями данных была сформирована концепция, что глубина инвазии в подслизистый слой является важным индикатором метастазирования в лимфоузлы. Для оценки данного параметра при морфологическом исследовании ранее были предложены методики полуколичественной оценки глубины подслизистой инвазии, наиболее известные из которых классификации Haggitt (1985) [29], Kudo (1993) [30] в модификации Kikuchi (1995) [31] и метод количественной оценки посредством измерения глубины инвазии в абсолютных цифрах (Kitajima) [28], применяемые на практике в настоящее время. Критериями глубокой инвазии, согласно данным классификациям, считаются глубина инвазии  $\geq 1$  мм по классификации Kitajima, sm2-3 по классификации Kikuchi и уровень инвазии 4 (level 4) по классификации Haggitt.

Однако в последние десятилетия опубликован ряд оригинальных исследований и метаанализов, посвященных предикторам метастазирования в лимфатические узлы при T1 КРР, в которых приводятся довольно противоречивые результаты применения глубины подслизистой инвазии, как фактора риска метастазирования и, в частности, использование порогового значения 1000 мкм (1 мм). Кроме того, отмечается, что использование предложенного критерия неизбежно приводит к увеличению случаев с показаниями для последующего хирургического лечения (salvage surgery) и избыточному радикальному хирургическому лечению (over-treatment) [7,18,23,25–27].

В систематическом обзоре Bosch S. и соавт. [7], включающем 17 исследований и 3621 пациента, проведено сравнение различных методик измерения глубины инвазии (количественных и полуколичественных) и прогностическое значение полученных результатов с оценкой их чувствительности и специфичности. Анализ данных показал, что при глубине инвазии 1 мм и более повышался риск метастазирования в лимфоузлы (RR5.2 [95% CI 1,8–15,4]), и это пороговое значение использовалось для отбора пациентов в группу с высоким риском метастазирования. Однако отмечалось, что при достаточно высокой чувствительности (96,7%), но низкой специфичности (24,1%) данного признака его использование приводило к большому количеству случаев, в которых метастазы в удаленных лимфоузлах не определялись после проведения дополнительного хирургического лечения с лимфодиссекцией. В связи с чем был сделан вывод о том, что пороговое значение в 1 мм не является оптимальным, а его позитивное предиктивное значение, равное 12,3%, невелико, в то время как отсутствие данного признака может свидетельствовать о низком риске

метастазирования (негативное предиктивное значение 98,5%). Относительно прогностического значения полуколичественного определения глубины подслизистой инвазии sm 2–3 против sm1 были получены сопоставимые показатели: чувствительность — 92,7%, специфичность — 30,4%, позитивное предиктивное значение — 16,8%, негативное — 96,6%. Коцуама Y. и соавт. (2016) [32] также сравнили разные методики измерения глубины подслизистой инвазии, показав, что использование предложенных методик с пороговым значением 1 мм («1000  $\mu$ m rule») имеет определенные сложности в практическом применении, обусловленные зависимостью результата от метода измерения (прежде всего уровня, от которого проводилось измерение) и, как следствие, значительные расхождения в оценке результатов измерения относительно риска метастазирования. Основываясь на полученных данных, авторы пришли к выводу о слабом самостоятельном прогностическом значении глубины подслизистой инвазии с использованием порогового значения 1 мм, подчеркнув, что гистологические характеристики опухоли имеют большее прогностическое значение. В более позднем исследовании Aizawa D. и соавт. (2021) [27] прогностическое значение глубины подслизистой инвазии изучалось в зависимости от способа измерения в полиповидных аденокарциномах толстой кишки pT1 на «ножке» и на широком основании. Авторы также отмечают, что использование «1000  $\mu$ m rule» как одного из основных предикторов метастазирования на практике обозначило две основные проблемы: воспроизводимость, которая напрямую зависела от методики измерения, и собственно прогностического значения данного параметра. Проведенное исследование показало, что глубина подслизистой инвазии не имеет самостоятельного прогностического значения, в то время как гистологические характеристики опухоли (лимфоваскулярная инвазия и высокий опухолевый баддинг Bd2/3) были достоверно ассоциированы с метастазами в лимфоузлы.

В обзоре Ichimasa K. и соавт. (2022) [18] отмечается, что глубина подслизистой инвазии является более слабым предиктором метастазирования по сравнению с гистологическими характеристиками опухоли. Более того, подчеркивается, что при глубине инвазии pT1b (глубокая подслизистая инвазия, согласно японской классификации) и отсутствии других факторов риска частота метастазирования не превышала 1,2–1,9%, что позволяет рассматривать такие случаи как опухоли с низким риском метастазирования. Авторы отмечают, что клиническая оценка глубины инвазии в совокупности с другими гистологическими параметрами позволяет избежать избыточного хирургического лечения примерно в трети случаев КРР

T1. В работах Ito T. и соавт. (2022) [33] и Коцуама Y. и соавт. (2023) [32] показано, что стратификация пациентов относительно риска метастазирования в лимфоузлы с глубиной подслизистой инвазии более 1 мм вне зависимости от других гистологических параметров увеличивает количество пациентов с показанием к дополнительному лечению. Напротив, исключение опухолей с глубокой инвазией подслизистой при отсутствии других гистологических факторов риска из числа высокого риска регионарного метастазирования, значительно уменьшало количество пациентов с показаниями к радикальному вмешательству. По данным Коцуама Y. и соавт. [32], частота рецидивов и пятилетняя выживаемость у пациентов с глубокой подслизистой инвазией без других морфологических факторов риска (группа T1b) были сопоставимы в группах с эндоскопическим удалением и резекцией кишки.

Изучение прогностического значения глубины инвазии с использованием полуколичественных методик оценки также показало неоднозначные результаты и проблемы в измерении. Кроме того, практическое применение предлагаемых полуколичественных методик оценки глубины подслизистой инвазии, из которых наиболее применимыми на практике являются классификации Kikuchi и Haggitt, имеет существенные ограничения при патоморфологическом исследовании удаленных малигнизированных аденом толстой кишки, поскольку глубина инвазии оценивается при наличии всего подслизистого слоя, который должен быть четко определяем относительно собственно мышечного слоя стенки кишки. Поэтому данные классификации не могут адекватно применяться в случаях удаления опухоли на уровне подслизистого слоя (мукозэктомия или подслизистая диссекция), а также в случаях фрагментарного удаления опухолей в связи с отсутствием всей толщи подслизистого слоя и необходимых анатомических ориентиров. Более того, Davenport A. [34], изучая эффективность применения классификаций Haggitt, Kikuchi на практике, продемонстрировал, что они имеют довольно низкую воспроизводимость среди патологов (коэффициент Коэна  $k = 0,36$  и  $k = 0,15$ , соответственно). Примечательным является тот факт, что изменение взглядов относительно прогностического значения глубины подслизистой инвазии нашло свое отражение в последнем пересмотре руководства JCSSR 2019 г. [12], где подчеркивается, что не все случаи аденокарциномы с подслизистой инвазией глубже 1000 мкм нуждаются в дополнительном хирургическом лечении. При отсутствии гистологических факторов риска и радикальном удалении возможна тактика наблюдения ввиду низкого риска (2,6%) метастазирования опухоли.

#### *Ширина и площадь подслизистой инвазии*

С целью поиска альтернативных глубине подслизистой инвазии морфометрических параметров были предложены другие критерии оценки распространенности опухоли, такие как ширина и площадь зоны опухолевой инвазии в подслизистом слое, которые могли бы использоваться для определения риска метастазирования. Опубликованные исследования данных параметров распространения опухоли не так многочисленны, как исследования, посвященные глубине подслизистой инвазии, а полученные результаты оказались также неоднозначны. Suzuki T. и соавт. (2003) [35] одни из первых продемонстрировали прогностическое значение ширины подслизистой инвазии, определив пороговое значение 5 мм<sup>2</sup>, превышение которого увеличивало риск метастатического поражения лимфоузлов (0% против 30%). Ueno H. и соавт. (2004) [29] показали достоверное увеличение риска метастазирования в лимфоузлы (2,5% против 18,2%,  $p = 0,003$ ) при увеличении ширины подслизистой инвазии с пороговым значением в 4000 мкм (4 мм), превышение которого рассматривалось авторами как неблагоприятный прогностический признак. Однако, как и для глубины подслизистой инвазии, полученные позже результаты изучения взаимосвязи ширины и площади подслизистой инвазии с частотой выявления метастазов в лимфоузлах при КРР T1 оказались не столь однозначны. В обзоре исследований, проведенном Crago N. и соавт. (2021) [36], только в половине исследований из восьми, изучавших данные параметры и опубликованных в период с 2003 по 2019 гг. (Suzuki T., 2003; Ueno H., 2004; Toh E., 2015; Yim K., 2017), получена достоверная взаимосвязь ширины подслизистой инвазии с частотой метастазирования в лимфоузлы. В исследованиях Suzuki T. (2003) [35], Yim K. (2017) [37], Barel F. (2019) [38] данный параметр являлся более точным предиктором метастазирования, чем глубина подслизистой инвазии. В британском исследовании Toh E. (2015) [39] изучение ширины подслизистой инвазии в аденокарциномах толстой кишки pT1 показало достоверную ассоциацию данного параметра с метастазами аденокарциномы в лимфоузлах. Опубликованные результаты демонстрируют значительные колебания полученных пороговых значений — от 2 до 11,5 мм. Наибольшее дифференциальное значение имели пороговые величины, равные 2–3 мм, позволяющие определять опухоли с низким и высоким риском метастазирования в лимфоузлы, в то время как при ширине подслизистой инвазии  $\leq 2$  мм ни в одном из исследований метастазы в лимфоузлах не отмечались. По данным Davenport A. [34], на практике ширина подслизистой инвазии, как морфологический параметр, показала более высокую воспроизводимость

среди патологов, чем глубина, со значением коэффициента Коэна  $k = 0,41$ , в то время как в исследовании Wang L.M. и соавт. [41] сравнение методик измерения глубины и ширины подслизистой инвазии показало худшую конкордантность результатов измерения ширины подслизистой инвазии ( $k = 0,37$ ) по сравнению с оценкой глубины подслизистой инвазии ( $k = 0,67$ ). Изучение прогностического значения площади подслизистой инвазии в исследованиях Suzuki T. и соавт. (2003) [35], Egashira Y. и соавт. (2004) [40], Toh E. и соавт. (2015) [39], Yim K. и соавт. (2017) [37] показало взаимосвязь данного параметра с метастазами в лимфоузлах. Toh E. и Yim K. отмечали более точное прогностическое значение площади подслизистой инвазии, чем ее глубина. Следует отметить, что в проведенных исследованиях также были получены различные пороговые значения площади подслизистой инвазии аденокарциномы с широким колебанием величин от 6,5 до 35 мм<sup>2</sup>. Проведенное исследование на значительном клиническом материале опухолей рТ1, удаленных путем резекции прямой или ободочной кишки, показало отсутствие значимой взаимосвязи между морфометрическими (глубина, ширина, площадь инвазии) критериями и частотой обнаружения метастазов в регионарных лимфоузлах [42].

Относительно практического применения ширины и площади подслизистой инвазии как предикторов метастазирования, важным условием является то, что их точное и объективное измерение возможно только с использованием цифровой патологии (изучение гистосканов) и компьютерных технологий при соблюдении соответствующих протоколов патоморфологического исследования.

Таким образом, результаты проведенных исследований относительно прогностического значения ширины и площади подслизистой инвазии демонстрируют широкий диапазон пороговых значений данных параметров, полученных в разных исследованиях, что не позволяет применять данные критерии на практике в настоящее время. Как и многие предлагаемые новые критерии, они требуют дальнейшего изучения и валидации на большем количестве материала с определением единой пороговой величины.

Относительно гистологических параметров аденокарциномы, как предикторов метастазирования, среди исследователей отмечается существенно больший консенсус. Основная дискуссия относительно их применения, как факторов риска метастазирования, касается критериев определения и, соответственно, воспроизводимости среди патологов. Воспроизводимость гистологических признаков, как правило, определяется коэффициентом каппа Коэна, который представляет собой статистическую

метрику, определяющую уровень согласия при оценке определенных параметров.

#### *Дифференцировка аденокарциномы/степень злокачественности аденокарциномы*

Значение низкой дифференцировки аденокарциномы как неблагоприятного прогностического фактора при КРР Т1 показано во многих исследованиях [6,7,18,21,22,26,38,43]. Факторами риска метастазирования также считаются особые гистологические типы карциномы, такие как муцинозный и перстневидноклеточный раки, а также медуллярный рак, особенно с сохранением функции системы белков MMR (pMMR). Считается, что варианты таких карцином с дефицитом белков системы MMR (dMMR) имеют лучшее прогностическое значение, однако данные результаты получены на более распространенных стадиях опухолей и не имеют достаточного подтверждения в случаях КРР Т1 [44,45,46]. В настоящее время низкая дифференцировка опухоли рассматривается как независимый прогностический фактор, определяющий не только риск метастазирования опухоли, но и выживаемость пациентов [9,12,14,15]. При существующем консенсусе относительно прогностического значения данного признака имеются определенные различия в критериях его оценки и воспроизводимости. Определенный субъективизм патологов при оценке дифференцировки колоректальной аденокарциномы приводит к значительным расхождениям в определении данного признака на практике. Komuta и соавт. [47] приводит данные, что при установлении степени дифференцировки опухоли (высоко- или умеренно-дифференцированная аденокарцинома) показатель согласия (коэффициент  $k$ ) между патологами по данному признаку даже среди опытных специалистов был очень низким и равнялся 0,163. По данным Davenport A. [34], изучение воспроизводимости данного признака с определением коэффициента согласия между патологами в рамках британской скрининговой программы UK Bowel Cancer Screening Programme (BCSP) показало очень низкий результат с величиной  $k = 0,07$ . В случаях дифференциальной диагностики между высоко- и низкодифференцированными аденокарциномами этот показатель, по данным Ueno H. и соавт. [48] и Yoshida N. и соавт. [49], был выше и составил  $k = 0,48$  и  $k = 0,596$ , соответственно, что считается умеренным показателем воспроизведения, но не обеспечивает необходимой точности в оценке этого гистологического признака. Для решения этой проблемы длительно применявшаяся система четырехступенчатой оценки степени дифференцировки (высоко-, умеренно-, низкодифференцированная аденокарциномы и недифференцированный рак) в последней классификации опухолей

ЖКТ ВОЗ (2019) [50] была упрощена и трансформирована в двухступенчатую градацию степени злокачественности (Grade) аденокарциномы в виде карциномы low grade (включающей высоко- и умеренно дифференцированные варианты) и карциномы high grade (включающие низкодифференцированные аденокарциномы и недифференцированные раки). Определенные различия при оценке степени дифференцировки КРР имеются между европейскими патологами, использующими критерии классификации ВОЗ, где данный признак рекомендуется определять по наименее дифференцированным структурам опухоли, и критериями, рекомендованными в руководстве JSCCR, где степень дифференцировки аденокарциномы определяется по преобладающему компоненту [12,13,50,51,52].

*Феномен «почкования» опухоли (tumor budding) и плохо дифференцированные кластеры (PDC) по инвазивному фронту опухоли.*

В тоже время, в классификации ВОЗ не рекомендуется учитывать низкодифференцированные структуры инвазивного фронта опухоли при оценке ее дифференцировки/злокачественности (Grade), которые следует описывать отдельно. Однако изучение данных структур в зоне инвазии опухоли показало, что именно эти наименее дифференцированные и недифференцированные гистологические структуры аденокарциномы в большей степени определяют ее биологическую агрессивность [53–57]. Мелкие группы клеток и единичные клетки в зоне инвазии были описаны как tumor budding, обозначающий феномен «почкования» опухолевых желез [53], более крупные скопления клеток — как poorly differentiated clusters, представляющие собой очаговые скопления (кластеры) опухолевых клеток без формирования железистых структур [54]. Прогностическое значение tumor budding относительно метастазов в лимфоузлы при КРР T1 показано в многочисленных исследованиях [17,18,26,37,51,53–57]. В исследовании Pirra G. и соавт. [58] было проведено международное мультицентровое изучение воспроизводимости данного признака с использованием различных методик определения и подсчета, с целью определить методику, позволяющую наиболее точно воспроизводить данный признак на практике. На основании полученных результатов были разработаны рекомендации по морфологической оценке данного признака и его применению в практической работе [59].

Плохо дифференцированные кластеры как критерий оценки метастатического потенциала аденокарциномы с подслизистой инвазией был предложен Ueno H. [48,54], который на большой группе из 3556 пациентов с КРР T1 показал, что данный гистологический

признак имеет достоверную ассоциацию с метастазами в лимфоузлы ( $OR = 3,3$  (95% CI: 2,6–4,1)  $P < 0,0001$ ) и лучшую воспроизводимость среди патологов по сравнению с tumor budding. Несмотря на то, что во многих исследованиях данный параметр показал значимое прогностическое значение относительно метастазирования в лимфоузлы [26,37,60–64], в настоящее время отсутствуют унифицированная методика оценки и пороговые величины, а также консенсус относительно включения этого признака в клинические руководства и его практического применения.

*Опухолевая сосудистая инвазия*

Сосудистая инвазия является общепринятым неблагоприятным прогностическим признаком при колоректальном раке независимо от стадии опухоли. Различают инвазию лимфатических и кровеносных сосудов, однако в практической деятельности инвазия мелких сосудов, просвет которых ограничен слоем эндотелия, часто описывается как лимфоваскулярная инвазия без деления на лимфатические и кровеносные сосуды [65]. Отдельно выделяется венозная инвазия, поскольку она связана с гематогенным и, преимущественно, отдаленным метастазированием опухоли. Лимфоваскулярная инвазия рассматривается, как основной механизм метастазирования опухоли в лимфатические узлы и рекомендована как обязательный морфологический признак при исследовании образцов опухоли. В настоящее время в проведенных исследованиях лимфоваскулярная инвазия показала свое значимое прогностическое значение как предиктор метастазирования при КРР T1 [7,18,22,23,43,64–69]. В тоже время, в ряде исследований, наряду с независимым прогностическим значением данного признака отмечается его низкая воспроизводимость среди патологов. Данная проблема обозначена в исследованиях Wada и соавт. [43], Harris E. [66], Kojima M. [72]. Результаты исследований относительно воспроизводимости лимфоваскулярной инвазии среди патологов показывают довольно низкие значения коэффициента каппа: по данным Harris и соавт. [66] он составляет 0,28 ( $k = 0,28$ ; 95% CI: 0,22–0,34) и не улучшается при применении дополнительного иммуногистохимического окрашивания срезов с антителами к CD 31 ( $k = 0,26$ , 95% CI: 0,10–0,42) и D2-40 ( $k = 0,32$ , 95% CI: 0,21–0,42). В тоже время, результаты других исследований демонстрируют, что применение дополнительных методик для выявления лимфоваскулярной инвазии или селективной окраски лимфатических сосудов улучшает воспроизводимость этого признака и его прогностическое значение [71–73]. По данным Watanabe J. и соавт. [74], применение дополнительных методов окрашивания для выявления лимфоваскулярной

инвазии увеличивает коэффициент каппа с 0,37 (95% CI 0,22–0,52) при окраске гематоксилином и эозином до 0,62 (95% CI 0,04–0,99) — при дополнительной окраске D2-40. Однако отсутствие четких критериев в определении лимфоваскулярной инвазии, терминологии и методики определения разных видов сосудистой инвазии приводят к значительной вариабельности результатов в проводимых исследованиях и показателей определения данного признака на практике. По данным аудита 20 патоморфологических лабораторий, участвующих в Dutch bowel screening programme [75], расхождения в определении лимфоваскулярной инвазии отмечены в 31,5% случаев и были наиболее частыми в панели определяемых гистологических признаков.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в применении морфологических признаков как предикторов метастазирования при КРР Т1 одной из важных проблем является их низкая воспроизводимость среди патологов, обусловленная с одной стороны спецификой предлагаемых методик оценки, с другой стороны — субъективностью и квалификацией патолога. Эта проблема касается всех рекомендованных в настоящее время гистологических признаков. В мультицентровом исследовании Уено Н. и соавт. [48] приводятся данные о показателях воспроизводимости оценки глубины инвазии по сравнению с гистологическими признаками: значение  $k$  для глубины инвазии (DSI) был равен 0,21, в то время как для PDC  $k = 0,51$ , для степени дифференцировки опухоли (Grade)  $k = 0,48$ , для сосудистой инвазии значение  $k$  составило 0,33, для Vd —  $k = 0,29$ . Следует отметить, что значение  $k$  для гистологических признаков не поднималось выше умеренного показателя согласия, что отражает общую проблему воспроизводимости предлагаемых критериев в морфологических исследованиях.

Еще одной проблемой использования морфологических признаков как предикторов метастазирования является их вариабельная чувствительность и довольно низкая специфичность. По результатам проведенных обзоров и метаанализа исследований ни один из гистологических признаков не обладает одновременно достаточной специфичностью и чувствительностью, позволяющей использовать его как самостоятельный прогностический фактор. Многими исследователями высказывается мнение, что наиболее точное определение риска метастазирования в лимфоузлы при КРР Т1 возможно при использовании комбинации гистологических признаков [7,26,75–79]. Однако в действующих руководствах

и в клинической практике все еще действует правило, что наличие хотя бы одного прогностически неблагоприятного гистологического признака является показанием к дополнительному хирургическому лечению. В ряде проведенных исследований предпринимались попытки создания прогностических моделей для улучшения точности оценки риска метастазирования при Т1 КРР. Backes Y. и соавт. [26] сравнили разные модели для оценки риска метастазирования малигнизированных полипов толстой кишки pT1, включающие комбинации гистологических признаков, соответственно руководствам ASGE/ESGE (модель 1), JSCCR (модель 2) и собственные варианты модели, включающие комбинацию основных гистологических признаков (низкая дифференцировка опухоли, глубина инвазии, лимфоваскулярная инвазия), дополненных критериями Vd и PDC в разных сочетаниях. Разработанные авторами модели показали лучший предиктивный результат по оценке риска метастазирования: AUC = 0,83 (95% CI 0,76–0,90), в то время как модели 1 и 2 показали более низкие результаты — AUC = 0,67 (95% CI 0,60–0,74;  $p = 0,002$ ) и AUC = 0,64 (95% CI 0,58–0,70;  $p < 0,001$ ), соответственно. Разработанная модель определяла пациентов, нуждающихся в дополнительном лечении, с чувствительностью 83,8% и специфичностью 70,3%, при этом их количество было существенно ниже — 32,5%, чем предсказывали модели 1 (56,6%) и 2 (65,5%).

Tanino F. и соавт. (2024) [80] провели сравнение прогностической эффективности предикторов метастазирования, включенных в разные руководства по лечению pT1 КРР. В группе из 560 пациентов с КРР pT1 ретроспективно был проведен отбор в подгруппы с низким и высоким риском метастазирования в лимфоузлы, используя критерии, включенные в руководства JSCCR (степень дифференцировки аденокарциномы, глубина подслизистой инвазии, лимфоваскулярная инвазия и опухолевый баддинг), NCCN (степень дифференцировки АДК и лимфоваскулярная инвазия) и ESMO (степень дифференцировки АДК, лимфоваскулярная инвазия и опухолевый баддинг). В исследованной группе 45 (8%) пациентов имели метастазы в лимфоузлах. Согласно использованным критериям, в группу с высоким риском метастазирования на основе критериев JSCCR был отобран 461 пациент, что было существенно выше, чем при использовании критериев NCCN — 291 пациент и критериев ESMO — 303 пациента. ROC-анализ предсказательной эффективности каждого из изучаемых руководств показал следующие результаты: величины AUC для JSCCR, NCCN и ESMO составили 0,596, 0,749 и 0,743, соответственно. Все руководства показали высокую чувствительность (98–100%), но низкую специфичность (JSCCR — 19%, NCCN — 52%

и ESMO — 50%) и точность в оценке риска метастазирования (JSCCR — 26%, NCCN — 56% и ESMO — 54%). Данное исследование, как и результаты других многочисленных работ, демонстрируют, что в настоящее время практическое использование изученных предикторов метастазирования позволяет довольно точно определять пациентов с низким риском метастазирования, основываясь исключительно на отсутствии неблагоприятных гистологических признаков в опухоли. На сегодняшний день попытки создания прогностических моделей для более точной стратификации пациентов относительно риска метастазирования проведены в ряде исследований и, по мнению авторов, именно такой путь отбора пациентов для дополнительного хирургического лечения является наиболее перспективным [43,78–80,82,83]. Развитие и применение цифровой патологии и компьютерных технологий позволят объективизировать морфометрические измерения и подсчет количественных параметров. Использование дополнительных методик окрашивания также рассматривается как один из способов повышения точности определения отдельных гистологических признаков, в частности, сосудистой инвазии и опухолевого баддинга, и как действенного способа улучшения их воспроизводимости [78,81]. Кроме того, определенные перспективы в улучшении оценки факторов риска метастазирования опухоли связывают с применением искусственного интеллекта [84,85].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из результатов проведенных исследований, следует констатировать наличие значительного количества ограничений в использовании морфологических предикторов и необходимость проведение дополнительных исследований для уточнения их прогностического значения и унификации систем оценки. Внедрение скрининговых программ диктует необходимость улучшения качества морфологической диагностики раннего КРР путем создания единых критериев оценки морфологических признаков, улучшения их воспроизводимости и дополнительного

обучения патологов, учитывая значение морфологических характеристик опухоли для принятия решения о тактике лечения пациентов после локального удаления Т1 КРР. Следует отметить, что в клинической практике критическое значение может иметь не только «недооценка» неблагоприятных гистологических признаков, но и их гипердиагностика, которая может привести к превышению показаний к хирургическому лечению, связанному с более высокими рисками летальности и осложнений, неблагоприятных функциональных последствий. Создание прогностических моделей, включающих комбинацию различных параметров (клинических, морфологических и пр.) позволит максимально точно оценить риск метастазирования и определить индивидуальные показания к дополнительному хирургическому лечению после эндоскопического удаления опухолей Т1. Стандартизация морфологических исследований, их объективизация с привлечением компьютерных технологий и искусственного интеллекта — это еще один возможный путь, предлагаемый исследователями для повышения качества и точности патоморфологических исследований и определения предикторов метастазирования при колоректальном раке с инвазией, ограниченной подслизистой основой (Т1).

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Майновская О.А.*  
Сбор и обработка материалов: *Майновская О.А.*  
Написание текста: *Майновская О.А.*  
Редактирование: *Майновская О.А.*

## AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Olga A. Mainovskaya*  
Collection and processing of material: *Olga A. Mainovskaya*  
Text writing: *Olga A. Mainovskaya*  
Editing: *Olga A. Mainovskaya*

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Майновская О.А. — 0000-0001-8189-3071

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Olga A. Mainovskaya — 0000-0001-8189-3071

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова О.А. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2021. doi: [10.1017/CB09781107415324.004](https://doi.org/10.1017/CB09781107415324.004) / Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova O.A. The state of oncological care for the population of Russia in 2020. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIRC" of the Ministry of Health of Russia; 2021. (in Russ.).

doi: [10.1017/CB09781107415324.004](https://doi.org/10.1017/CB09781107415324.004)

2. ВОЗ. Колоректальный рак. 2023. / WHO. Colorectal Cancer. 2023. (in Russ.). <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer#>

3. Taylor EF, Morris EJA, Thomas JD, et al. Major improvement in the stage profile of tumours diagnosed in the NHS bowel cancer screening programme. *Gut*. 2010;59(A31).

4. Logan RFA, Patnick J, Nickerson C, et al. English Bowel Cancer

- Screening Evaluation Committee. Outcomes of the Bowel Cancer Screening Programme (BCSP) in England after the first 1 million tests. *Gut*. 2012;(61):1439–1446.
5. Toes-Zoutendijk E, Kooyker AI, Elferink MA, et al. LECO working group. Stage distribution of screen-detected colorectal cancers in the Netherlands. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1745–1746. doi: [10.1136/gutjnl-2017-315111](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315111)
6. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;(127):385–94. doi: [10.1053/j.gastro.2004.04.022](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.04.022)
7. Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JHW, et al. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy*. 2013;(45):827–834. doi: [10.1055/s-0033-1344238](https://doi.org/10.1055/s-0033-1344238)
8. Zaffalon D, Daca-Alvarez M, Saez de Gordo K, et al. Dilemmas in the Clinical Management of pT1 Colorectal Cancer. *Cancers*. 2023;(15):3511. doi: [10.3390/cancers15133511](https://doi.org/10.3390/cancers15133511)
9. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;(24 Suppl 6):64–72. doi: [10.1093/annonc/mdt354](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt354)
10. Argilés G, Taberero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1291–1305. doi: [10.1016/j.annonc.2020.06.022](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022)
11. Pimentel-Nunes P, Libanio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline — Update 2022. *Endoscopy*. 2022;(54):591–622. doi: [10.1055/a-1811-7025](https://doi.org/10.1055/a-1811-7025)
12. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(1):1–42. doi: [10.1007/s10147-019-01485-z](https://doi.org/10.1007/s10147-019-01485-z)
13. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma: the 3rd English Edition [Secondary Publication]. *J Anus Rectum Colon*. 2019;3:175–195. doi: [10.23922/jarc.2019-018](https://doi.org/10.23922/jarc.2019-018)
14. Benson A, Alan P, Venook A, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(3):329–359. doi: [10.6004/jnccn.2021.0012](https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0012)
15. Benson A, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Rectal Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Oct;20(10):1139–1167. doi: [10.6004/jnccn.2022.0051](https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0051)
16. Yoshii S, Nojima M, Noshio K, et al. Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:292–302.e3. doi: [10.1016/j.cgh.2013.08.008](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.08.008)
17. Ozeki T, Shimura T, Ozeki T, et al. The Risk Analyses of Lymph Node Metastasis and Recurrence for Submucosal Invasive Colorectal Cancer: Novel Criteria to Skip Completion Surgery. *Cancers*. 2022;14(3):822. doi: [10.3390/cancers14030822](https://doi.org/10.3390/cancers14030822)
18. Ichimasa K, Kudo SE, Miyachi H, et al. Current problems and perspectives of pathological risk factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer: Systematic review. *Dig Endosc*. 2022;34:901–12. doi: [10.1111/den.14220](https://doi.org/10.1111/den.14220)
19. Zaffalon D, Daca-Alvarez M, Saez de Gordo K, et al. Dilemmas in the Clinical Management of pT1 Colorectal Cancer. *Cancers*. 2023;15:3511. doi: [10.3390/cancers15133511](https://doi.org/10.3390/cancers15133511)
20. Choi YS, Kim WS, Hwang SW, et al. Clinical outcomes of submucosal colorectal cancer diagnosed after endoscopic resection: a focus on the need for surgery. *Intest Res*. 2020;18:96–106.
21. Beaton C, Twine CP, Williams GL, et al. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013 Jul;15(7):788–97. doi: [10.1111/codi.12129](https://doi.org/10.1111/codi.12129)
22. Ebbelhøj A, Jørgensen L, Krarup P, et al. Histopathological risk factors for lymph node metastases in T1 colorectal cancer: meta-analysis. *BJJS*. 2021;108(7):769–776. doi: [10.1093/bjjs/znab168](https://doi.org/10.1093/bjjs/znab168)
23. Zwager LW, Bastiaansen BAJ, Montazeri NSM, et al. Deep submucosal invasion is not an independent risk factor for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2022;163:174–89. doi: [10.1053/j.gastro.2022.04.010](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.010)
24. Shaukat A, Kaltenbach T, Dominitz JA, et al. Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2020; Nov;115(11):1751–1767. doi: [10.14309/ajg.0000000000001013](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001013)
25. Nakadoi K, Tanaka S, Kanao H, et al. Management of T1 colorectal carcinoma with special reference to criteria for curative endoscopic resection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:1057–1062. doi: [10.1111/j.1440-1746.2011.07041.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.07041.x)
26. Backes Y, Elias S, Groen J, et al. Histologic factors associated with need for surgery in patients with pedunculated T1 colorectal carcinomas. *Gastroenterology*. 2018;154:1647–59. doi: [10.1053/j.gastro.2018.01.023](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.023)
27. Aizawa D, Sugino T, Oishi T, et al. The essential problem of over-measuring the depth of submucosal invasion in pT1 colorectal cancer. *Virchows Archiv*. 2021;Nov;05. doi: [10.1007/s00428-021-03221-3](https://doi.org/10.1007/s00428-021-03221-3)
28. 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;39:534–543. doi: [10.1007/s00535-004-1339-4](https://doi.org/10.1007/s00535-004-1339-4)
29. Haggitt R, Glotzbach R, Soffer E, et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985;89(2):328–36. doi: [10.1016/0016-5085\(85\)90333-6](https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90333-6)
30. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy*. 1993;25:455–461. doi: [10.1055/s-2007-1010367](https://doi.org/10.1055/s-2007-1010367)
31. 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(12):1286–1295. doi: [10.1007/BF02049154](https://doi.org/10.1007/BF02049154)
32. Kouyama Y, Kudo S, Miyachi H, et al. Practical problems of measuring depth of submucosal invasion in T1 colorectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31:137–46. doi: [10.1007/s00384-015-2403-7](https://doi.org/10.1007/s00384-015-2403-7)
33. Ito T, Eishi Y, Kobayashi D, et al. A risk stratification for nodal metastasis in T1 colorectal cancer after successful therapeutic endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2022;Jul;96(1):131–134. doi: [10.1016/j.gie.2022.02.041](https://doi.org/10.1016/j.gie.2022.02.041)
34. Davenport A, Morris J, Pritchard SA, et al. Interobserver variability amongst gastrointestinal pathologists in assessing prognostic parameters of malignant colorectal polyps: A cause for concern. *Tech Coloproctology*. 2016;20:647–652. doi: [10.1007/s10151-016-1513-8](https://doi.org/10.1007/s10151-016-1513-8)
35. Suzuki T, Sadahiro S, Mukoyama S, et al. Risk of lymph node and distant metastases in patients with early invasive colorectal cancer classified as Haggitt's level 4 invasion: image analysis of submucosal layer invasion. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(2):203–208. doi: [10.1007/s10350-004-6525-1](https://doi.org/10.1007/s10350-004-6525-1)
36. Cracco N, Todaro V, Pedrazzi G, et al. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer: new parameters to assess the degree of submucosal invasion. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36:41–5. doi: [10.1007/s00384-020-03738-0](https://doi.org/10.1007/s00384-020-03738-0)
37. Yim K, Won D, Lee I, et al. Novel predictors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2017;23(32):5936–5944. doi: [10.3748/wjg.v23.i32.5936](https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i32.5936)
38. Barel F, Cariou M, Philippe S, et al. Histopathological factors help to predict lymph node metastases more efficiently than extra-nodal recurrences in submucosa invading pT1 colorectal cancer. *Sci Rep*. 2019;9(1):8342. doi: [10.1038/s41598-019-44894-w](https://doi.org/10.1038/s41598-019-44894-w)

39. ToHE, Broen P, Morris E, Botterill I, et al. Area of submucosal invasion and width of invasion predicts lymph node metastasis in pT1 colorectal cancers. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(4):393–340. doi: [10.1097/DCR.0000000000000315](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000315)
40. 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(5):503–511. doi: [10.1038/modpathol.3800030](https://doi.org/10.1038/modpathol.3800030)
41. Wang LM, Guy R, Fryer E, et al. The Ueno method for substaging pT1 colorectal adenocarcinoma by depth and width measurement: an interobserver study. *Color Dis*. 2015;17(8):674–681. doi: [10.1111/codi.12910](https://doi.org/10.1111/codi.12910)
42. Maynovskaya O, Rybakov E, Chernyshov S, et al. Are the width, length, depth, and area of submucosal invasion predictive of lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer? *Ann Coloproctol*. 2023;39(6):484–492.
43. Wada H, Shiozawa M, Katayama K, et al. Systematic review and meta-analysis of histopathological predictive factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *J Gastroenterol*. 2015;50:727–734. doi: [10.1007/s00535-015-1057-0](https://doi.org/10.1007/s00535-015-1057-0)
44. Brockmoeller SF, West NP. Predicting systemic spread in early colorectal cancer: Can we do better? *World J Gastroenterol*. (2019) 25:2887–97. doi: [10.3748/wjg.v25.i23.2887](https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i23.2887)
45. Oka S, Tanaka S, Kajiwara Y, et al. Treatment decision for locally resected T1 colorectal carcinoma-verification of the Japanese guideline criteria for additional surgery based on long-term clinical outcomes. *Am J Gastroenterol*. (2024) 119:2019–27. doi: [10.14309/ajg.0000000000002715](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002715)
46. Haasnoot KJC, Backes Y, Moons LMG, et al. Associations of non-pedunculated T1 colorectal adenocarcinoma outcome with consensus molecular subtypes, immunoscore, and microsatellite status: A multicenter case-cohort study. *Mod Pathol*. 2020;33:2626–2636. doi: [10.1038/s41379-020-0598-9](https://doi.org/10.1038/s41379-020-0598-9)
47. Komuta K, Batts K, Jessurun J, et al. Interobserver variability in the pathological assessment of malignant colorectal polyps. *Br J Surg*. 2004;91(11):1479–84. doi: [10.1002/bjs.4588](https://doi.org/10.1002/bjs.4588)
48. Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, et al. Novel risk factors for lymph node metastasis in early invasive colorectal cancer: a multi-institution pathology review. *J Gastroenterol*. 2014;49:1314–1323. doi: [10.1007/s00535-013-0881-3](https://doi.org/10.1007/s00535-013-0881-3)
49. Yoshida N, Nakanishi M, Inoue K, et al. Pure well-differentiated adenocarcinoma is a safe factor for lymph node metastasis in T1 and T2 colorectal cancer: A pilot study. *Gastroenterol Res Pract*. 2018; 2018: 8798405. doi: [10.1155/2018/8798405](https://doi.org/10.1155/2018/8798405)
50. WHO Classification of Tumors Editorial Board. Digestive system Tumours. 5<sup>th</sup>.ed. Lyon (France): International agency for Research on Cancer; 2019. <https://www.iarc.who.int/news-events/publication-of-who-classification-of-tumours-5th-edition-volume-1-digestive-system-tumours/>
51. Quirke P, Riso M, Lambert R, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis. *Endoscopy*. 2012;44:SE116–SE130. doi: [10.1055/s-0032-1309797](https://doi.org/10.1055/s-0032-1309797)
52. Carey F, Newbold M, Quirke P, et al. Reporting lesions in the NHS Bowel Cancer Screening Programme: Guidelines from the Bowel Cancer Screening Programme Pathology Group 2007;1–24. NHS BCSP publication Available at: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/publications/nhsbcsp01.pdf>
53. Ueno H, Murphy J, Jass JR, et al. Tumour ‘budding’ as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology*. 2002;40:127–132. doi: [10.1046/j.1365-2559.2002.01324.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2002.01324.x)
54. Ueno H, Kajiwara Y, Shimazaki H, et al. New criteria for histologic grading of colorectal cancer. *Am J Surg Pathol*. 2012;36:193–201. doi: [10.1097/PAS.0b013e318235dede](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318235dede)
55. Akishima-Fukasawa Y, Ishikawa Y, Akasaka Y, et al. Histopathological predictors of regional lymph node metastasis at the invasive front in early colorectal cancer. *Histopathology*. 2011;59:470–481. doi: [10.1111/j.1365-2559.2011.03964.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.03964.x)
56. Rogers AC, Winter DC, Heeny A, et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of tumour budding in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2016; Sep 27;115(7):831–40. doi: [10.1038/bjc.2016.274](https://doi.org/10.1038/bjc.2016.274)
57. Cappellessio R, Luchini C, Veronese N, et al. Tumour budding as a risk factor for nodal metastasis in pT1 colorectal cancers: a meta-analysis. *Hum Pathol*. 2017;65:62–70. doi: [10.1016/j.hum-path.2017.04.013](https://doi.org/10.1016/j.hum-path.2017.04.013)
58. Puppa G, Senore C, Sheahan K, et al. Diagnostic reproducibility of tumour budding in colorectal cancer: a multicentre, multinational study using virtual microscopy. *Histopathology*. 2012;61:562–575.
59. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol*. 2017;30:1299–311. doi: [10.1038/modpathol.2017.46](https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.46)
60. Barresi V, Branca G, Ieni A, et al. Poorly differentiated clusters (PDCs) as a novel histological predictor of nodal metastases in pT1 colorectal cancer. *Virchows Arch*. 2014;464:655–662. doi: [10.1007/s00428-014-1580-z](https://doi.org/10.1007/s00428-014-1580-z)
61. Reggiani Bonetti L, Barresi V, Bettelli S, et al. Poorly differentiated clusters (PDC) in colorectal cancer: what is and ought to be known. *Diagn Pathol*. 2016;11:31. doi: [10.1186/s13000-016-0481-7](https://doi.org/10.1186/s13000-016-0481-7)
62. Konishi T, Shimada Y, Lee LH, et al. Poorly Differentiated Clusters Predict Colon Cancer Recurrence: An In-Depth Comparative Analysis of Invasive-Front Prognostic Markers. *Am J Surg Pathol*. 2018; June; 42(6):705–714. doi: [10.1097/PAS.0000000000001059](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001059)
63. Shivji S, Conner JR, Barresi V, et al. Poorly differentiated clusters in colorectal cancer: a current review and implications for future practice. *Histopathology*. 2020;77(3):351–368. doi: [10.1111/his.14128](https://doi.org/10.1111/his.14128)
64. Dykstra MA, Gimon TI, Ronksley PE, et al. Classic and novel histopathologic risk factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2021;64:1139–50. doi: [10.1097/DCR.0000000000002164](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000002164)
65. Washington M, Berlin J, Branton F, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinomas of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Oct;133(10):1539–51. doi: [10.5858/133.10.5139](https://doi.org/10.5858/133.10.5139)
66. Harris EI, Lewin DN, Wang HL, et al. Lymphovascular invasion in colorectal cancer: an interobserver variability study. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:1816e21. doi: [10.1097/PAS.0b013e3181816083](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181816083)
67. Smith KJ, Jones PF, Burke DA, et al. Lymphatic vessel distribution in the mucosa and submucosa and potential implications for T1 colorectal tumors. *Diseases of the Colon and Rectum*. 01 Jan 2011, 54(1):35–40. doi: [10.1007/dcr.0b013e3181fb0e7a](https://doi.org/10.1007/dcr.0b013e3181fb0e7a)
68. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer*. 2012;118:628–638. doi: [10.1002/cncr.26310](https://doi.org/10.1002/cncr.26310)
69. Rönnow CF, Arthursson V, Toth E, et al. Lymphovascular infiltration, not depth of invasion, is the critical risk factor of metastases in early colorectal cancer: retrospective population-based cohort study on prospectively collected data, including validation. *Ann Surg*. Epub 2020; Mar 13. doi: [10.1097/SLA.0000000000003854](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003854)
70. Bianchi G, Annicchiarico A, Morini A, et al. Three distinct outcomes in patients with colorectal adenocarcinoma and lymphovascular invasion: the good, the bad, and the ugly. *Int J Colorectal Dis*. 2021 Dec;36(12):2671–2681. doi: [10.1007/s00384-021-04004-7](https://doi.org/10.1007/s00384-021-04004-7)
71. Cserni G, Sejbén I, Bori R. Diagnosing vascular invasion in colorectal carcinomas: improving reproducibility and potential pitfalls. *J Clin Pathol*. 2013;66:543–7. doi: [10.1136/jclinpath-2013-201587](https://doi.org/10.1136/jclinpath-2013-201587)
72. Kojima M, Shimazaki H, Iwaya K, et al. Pathological diagnostic criterion of blood and lymphatic vessel invasion in colorectal cancer:

- aframework for developing an objective pathological diagnostic system using the Delphi method, from the Pathology Working Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *J Clin Pathol.* (2013) 66:551–8. doi: [10.1136/jclinpath-2012-201076](https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-201076)
73. Ishii M, Ota M, Saito S, et al. Lymphatic vessel invasion detected by monoclonal antibody D2-40 as a predictor of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24:1069–1074. doi: [10.1007/s00384-009-0699-x](https://doi.org/10.1007/s00384-009-0699-x)
74. Watanabe J, Katsuro Ichimasa K, Kataoka Y, et al. Additional staining for lymphovascular invasion is associated with increased estimation of lymph node metastasis in patients with T1 colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Digestive Endoscopy.* 2024;36:533–545. doi: [10.1111/den.14691](https://doi.org/10.1111/den.14691)
75. Smits LJH, Vink-Börger E, Lijnschoten G, et al. Diagnostic variability in the histopathological assessment of advanced colorectal adenomas and early colorectal cancer in a screening population. *Histopathology.* 2022;80: 790–798. doi: [10.1111/his.14601](https://doi.org/10.1111/his.14601)
76. Dykstra MA, Gimon TI, Ronksley PE, et al. Classic and novel histopathologic risk factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* (2021)64:1139–50. doi: [10.1097/DCR.0000000000002164](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000002164)
77. Miyachi H, Kudo S, Ichimasa K, et al. Management of T1 colorectal cancers after endoscopic treatment based on the risk stratification of lymph node metastasis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2016;31(6):1126–1132. doi: [10.1111/jgh.13257](https://doi.org/10.1111/jgh.13257)
78. Gijssbers K, de Graaf W, Moons LMG, et al. High practice variation in risk stratification, baseline oncological staging, and follow-up strategies for T1 colorectal cancers in the Netherlands. (on behalf of the Dutch T1 CRC Working Group). *Endosc Int Open.* 2020 Sep;8(9):E1117–E1122. doi: [10.1055/a-1192-3545](https://doi.org/10.1055/a-1192-3545)
79. Kouyama Y, Kudo S, Ichimasa K, et al. Endoscopic resection alone as a potential treatment method for low-risk deep invasive T1 colorectal cancer. *iGIE.* 2023;2(4):503–509. doi: [10.1016/j.igie.2023.09.007](https://doi.org/10.1016/j.igie.2023.09.007)
80. Tanino F, Yamashita K, Morimoto S, et al. Comparative prediction of lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer among Western and Japanese guidelines. *Front Oncol.* 2024;14:1475270. doi: [10.3389/fonc.2024.1475270](https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1475270)
81. Pontarollo G, Bonjourm M, Walter T. Histoprognostic factors in superficial colorectal adenocarcinomas treated by endoscopy: reproducibility and impact of immunohistochemistry and digital pathology. *Virchows Archiv.* 2024;485:233–244. doi: [10.1007/s00428-023-03722-3](https://doi.org/10.1007/s00428-023-03722-3)
82. Kajiwara Y, Oka S, Tanaka S, et al. Nomogram as a novel predictive tool for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer treated with endoscopic resection: a nationwide, multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2023;97:1119–1128.e5. doi: [10.1016/j.gie.2023.01.022](https://doi.org/10.1016/j.gie.2023.01.022)
83. Yan S, Ding H, Zhao X, et al. Development and validation of a nomogram for further decision of radical surgery in pT1 colorectal cancer after local resection. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36:1499–506. doi: [10.1007/s00384-021-03928-4](https://doi.org/10.1007/s00384-021-03928-4)
84. Ichimasa K, Kudo SE, Mori Y, et al. Artificial intelligence may help in predicting the need for additional surgery after endoscopic resection of T1 colorectal cancer. *Endoscopy.* 2018;50:230–40. doi: [10.1055/s-0043-122385](https://doi.org/10.1055/s-0043-122385)
85. Kudo SE, Ichimasa K, Villard B, et al. Artificial intelligence system to determine risk of T1 colorectal cancer metastasis to lymph node. *Gastroenterology.* 2021;160:1075–1084.e2. doi: [10.1053/j.gastro.2020.09.027](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.027)