



ISSN (print) 2073-7556
ISSN (online) 2686-7303

К ОЛОПРОКТОЛОГИЯ

рецензируемый научно-практический
медицинский журнал

Russian Journal of Coloproctology
KOLOPROKTOLOGIA

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal

2021
TOM
vol. 20, № 2

www.ruproctology.com

www.new.gnck.ru
www.akr-online.ru



ЭНТИВИО®
ЭНТИВИО®
ЭНТИВИО®

СЕЛЕКТИВНОСТЬ
РЕМИССИЯ
СЕЙЧАС



Торговое наименование: Энтивио®, Рег. уд. №ЛП-003697. **Действующее вещество:** Ведолизумаб — 300 мг. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению:** Язвенный колит. Пациенты со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом: с неадекватным ответом, неэффективностью лечения или непереносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии; с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа. **Болезнь Крона.** Пациенты со среднетяжелой или тяжелой активной болезнью Крона: с неадекватным ответом, неэффективностью лечения или непереносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии; с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа. **Способ применения и дозы:** схема лечения одинакова для язвенного колита и болезни Крона. Препарат Энтивио® 300 мг вводится пациентам в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут, затем в той же дозе через 2 недели и через 6 недель после первого введения, и далее каждые 8 недель. В случае отсутствия терапевтического эффекта к 14-ой неделе у пациентов с язвенным колитом следует рассмотреть вопрос о целесообразности дальнейшего лечения. У пациентов с болезнью Крона с отсутствием клинического ответа на терапию, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтивио® 300 мг на 10-ой неделе. При отсутствии признаков клинического ответа к 14-ой неделе у пациентов с болезнью Крона курс лечения следует прекратить. У пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, у которых наблюдается снижение клинического ответа на лечение, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтивио® 300 мг каждую 4-ую неделю. Если поддерживающая терапия прервана и возникает необходимость возобновить лечение, следует использовать режим дозирования с интервалом каждые 4 недели. **Полная информация по способу применения и дозам представлена в инструкции по медицинскому применению.** **Противопоказания:** детский возраст до 18 лет; гиперчувствительность к ведолизумабу или другим компонентам препарата; активная форма тяжелых инфекционных заболеваний, таких как туберкулез, сепсис, цитомегаловирусная инфекция, листериоз, и оппортунистические инфекции, такие как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. **Побочное действие.** Наиболее частые нежелательные реакции ($\geq 1/10$): назофарингит, головная боль, артралгия. Частые нежелательные реакции ($\geq 1/100$, $< 1/10$): бронхит, гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, синусит, фарингит, парестезия, гипертония, боль в области ротоглотки, заложенность носа, кашель, анальный абсцесс, анальная трещина, тошнота, диспепсия, запор, вздутие живота, метеоризм, геморрой, сыпь, зуд, экзема, эритема, ночная потливость, акне, мышечные спазмы, боль в спине, мышечная слабость, утомляемость, боль в конечностях, пирексия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Особые указания.** Перед началом лечения препаратом Энтивио® рекомендуется проведение вакцинации всех пациентов в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации. Препарат следует применять под строгим наблюдением квалифицированного медицинского персонала, способного осуществлять контроль реакций гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию. Пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время инфузии и после ее завершения в течение двух часов для первых двух инфузий и примерно одного часа для последующих инфузий. **Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению.** Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

RU/EYV/0420/0027



ООО «Такеда Фармасьютикалс»
ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625;
www.takeda.com.ru

 **ЭНТИВИО®**
ВЕДОЛИЗУМАБ | **СЕЙЧАС**



Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России», созданная 3 октября 1991 г. по инициативе врачей-колопроктологов РФ, является уникальной в своей сфере и одной из старейших общественных медицинских ассоциаций. На данный момент в Ассоциации состоит более 800 колопроктологов практически из всех субъектов РФ

ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ОРГАНИЗАЦИИ

- совершенствование и улучшение лечебно-диагностической помощи больным с заболеваниями толстой кишки, анального канала и промежности;
- профессиональная подготовка, специализация, сертификация и усовершенствование врачей-колопроктологов и повышение их профессионального, научного и интеллектуального уровня;
- защита профессиональных и личных интересов врачей-колопроктологов в государственных, общественных и иных организациях в РФ и за рубежом;
- разработка и внедрение новых организационных и лечебно-диагностических технологий и более рациональных форм организации помощи колопроктологическим больным в практику работы региональных колопроктологических центров, отделений и кабинетов;
- издание научно-практического медицинского журнала «Колопроктология», входящего в перечень рецензируемых журналов и изданий ВАК Министерства образования и науки РФ;
- международное сотрудничество с организациями и объединениями колопроктологов и врачей смежных специальностей, участие в организации и работе различных зарубежных конференций;
- организация и проведение Всероссийских Съездов колопроктологов, а также общероссийских межрегиональных и региональных конференций, симпозиумов и семинаров по актуальным проблемам колопроктологии.

www.akr-online.ru

Членами Ассоциации могут быть граждане РФ и иностранные граждане, имеющие высшее медицинское образование, прошедшие специализацию по колопроктологии, работающие в области колопроктологии не менее 3-х лет, признающие Устав организации и участвующие в ее деятельности

ПРЕИМУЩЕСТВА ЧЛЕНСТВА В АССОЦИАЦИИ

- более низкие регистрационные взносы на участие в Общероссийских научно-практических мероприятиях;
- бесплатная подписка и рассылка журнала «Колопроктология» (для не имеющих задолженности по уплате членских взносов);
- преимущества при зачислении на цикл повышения квалификации;
- информационная поддержка и юридически-правовая защита членов Ассоциации;
- членам Ассоциации выдается сертификат установленного Правлением образца

ОБУЧЕНИЕ КОЛОПРОКТОЛОГОВ НА БАЗЕ ГНЦК

Профессиональная переподготовка:

- Колопроктология
- Эндоскопия

Ординатура по специальности:

- 31.08.02 – анестезиология-реаниматология
- 31.08.11 – ультразвуковая диагностика
- 31.08.28 – гастроэнтерология
- 31.08.55 – колопроктология
- 31.08.70 – эндоскопия

Повышение квалификации:

- Колопроктология
- Эндоскопия
- Колоноскопия. Теория и практика выполнения
- Обеспечение анестезиологического пособия колопроктологическим больным
- Лапароскопические технологии в колопроктологии
- Функциональные методы диагностики и лечения болезней толстой кишки
- УЗ-методы диагностики в колопроктологии
- Гастроэнтерология

НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ОТДЕЛ:

123423, г. Москва, ул. Саляма Адия, д. 2, каб. №2 (цокольный этаж),
Заведующая учебной частью – Шакина Наталья Евгеньевна
тел.: +7(499)642-54-41 доб. 500
e-mail: edu@gnck.ru, info@gnck.ru



АДРЕС АССОЦИАЦИИ

123423, г. Москва, ул. Саляма Адия, д. 2

Тел.: 8 (499) 642-54-41 доб. 1215

Факс: 8 (499) 199-04-09

E-mail: info@akr-online.ru

Главный бухгалтер:

Артамонова П.Ю.

polinav@mail.ru

Реквизиты для уплаты членских взносов:

ИНН 7734036405; КПП 773401001; БИК 044525411

Р/сч. 40703810300350000028

в Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) г. Москва

к/сч. 30101810145250000411



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Для оплаты вступительного взноса в Ассоциацию колопроктологов России и оплату годовых членских взносов Вы можете воспользоваться прилагаемыми квитанциями

Извещение	Форма № ПД-4	
	Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России»	
	(наименование получателя платежа)	
	7734036405	40703810300350000028
	(ИНН получателя платежа)	(номер счета получателя платежа)
	Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) г. Москва	БИК 044525411
	(наименование банка получателя платежа)	
	Номер кор./сч. банка получателя платежа	30101810145250000411
	ГОДОВОЙ ЧЛЕНСКИЙ ВЗНОС	
	(наименование платежа) (номер лицевого счета (код) плательщика)	
Кассир	Ф.И.О. плательщика: _____	
	Адрес плательщика: _____	
	Сумма платежа: 1000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.	
	Итого _____ руб. _____ коп. “_____” _____ 202 ____ г.	
	С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен.	
	Подпись плательщика	

Квитанция	Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России»	
	(наименование получателя платежа)	
	7734036405	40703810300350000028
	(ИНН получателя платежа)	(номер счета получателя платежа)
	Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) г. Москва	БИК 044525411
	(наименование банка получателя платежа)	
	Номер кор./сч. банка получателя платежа	30101810145250000411
	ГОДОВОЙ ЧЛЕНСКИЙ ВЗНОС	
	(наименование платежа) (номер лицевого счета (код) плательщика)	
	Кассир	Ф.И.О. плательщика: _____
Адрес плательщика: _____		
Сумма платежа: 1000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.		
Итого _____ руб. _____ коп. “_____” _____ 202 ____ г.		
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен.		
Подпись плательщика		

✂ - линия отреза

Кассир	Форма № ПД-4	
	Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России»	
	(наименование получателя платежа)	
	7734036405	40703810300350000028
	(ИНН получателя платежа)	(номер счета получателя платежа)
	Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) г. Москва	БИК 044525411
	(наименование банка получателя платежа)	
	Номер кор./сч. банка получателя платежа	30101810145250000411
	ВСТУПИТЕЛЬНЫЙ ВЗНОС	
	(наименование платежа) (номер лицевого счета (код) плательщика)	
Кассир	Ф.И.О. плательщика: _____	
	Адрес плательщика: _____	
	Сумма платежа: 2000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.	
	Итого _____ руб. _____ коп. “_____” _____ 202 ____ г.	
	С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен.	
	Подпись плательщика	

Квитанция	Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России»	
	(наименование получателя платежа)	
	7734036405	40703810300350000028
	(ИНН получателя платежа)	(номер счета получателя платежа)
	Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) г. Москва	БИК 044525411
	(наименование банка получателя платежа)	
	Номер кор./сч. банка получателя платежа	30101810145250000411
	ВСТУПИТЕЛЬНЫЙ ВЗНОС	
	(наименование платежа) (номер лицевого счета (код) плательщика)	
	Кассир	Ф.И.О. плательщика: _____
Адрес плательщика: _____		
Сумма платежа: 2000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.		
Итого _____ руб. _____ коп. “_____” _____ 202 ____ г.		
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен.		
Подпись плательщика		

КВИТАНЦИЯ НА ОПЛАТУ ГОДОВОГО ЧЛЕНСКОГО ВЗНОСА

КВИТАНЦИЯ НА ОПЛАТУ ВСТУПИТЕЛЬНОГО ВЗНОСА* (* – Вступительный взнос оплачивается вместе с годовым)

Общероссийская общественная организация
«Ассоциация колопроктологов России»



КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

том 20, № 2, 2021

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
«АССОЦИАЦИЯ КОЛОПРОКТОЛОГОВ РОССИИ»

Выходит один раз в три месяца. Основан в 2002 году.

Адрес редакции и издателя-учредителя:

ул. Саляма Адила, д. 2, Москва, 123423

Тел./факс: (499) 199-00-68

E-mail: proctologia@mail.ru

koloproktologia@akr-online.ru

САЙТ ЖУРНАЛА:

www.ruproctology.com

АРХИВ ЖУРНАЛА:

www.new.gnck.ru

www.akr-online.ru

<https://doi.org/10.33878/2073-7556>

Электронная версия журнала также
представлена на сайте научной электронной
библиотеки по адресу: <http://elibrary.ru/>

Ответственный секретарь:

Рыбаков Е.Г.

E-mail: proctologia@mail.ru

Зав. редакцией и выпускающий редактор:

Поликарпова Е.Е.

Тел.: (499) 199-00-68

Журнал зарегистрирован федеральной
службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых
коммуникаций

Регистрационное удостоверение

ПИ № 77-14097

**Подписной индекс в АО «Почта России» —
ПП715**

для индивидуальных подписчиков

Журнал индексируется:

— Российский индекс научного цитирования
(РИНЦ)

— Russian Science Citation Index (RSCI)
на платформе Web of Science

При размещении рекламы редакция
руководствуется рекламной политикой

Подписано в печать 31.05.2021

Формат 200 × 280 мм

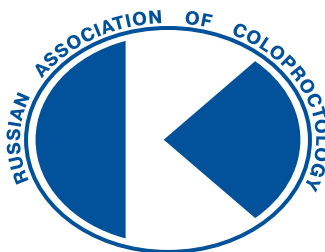
Усл. печ. л. 16,69

Тираж 1000 экз. Заказ № 059-21

Отпечатано в ООО «Кедр».

119021, Москва, Зубовский бульвар, д. 21-23, стр. 1

Информация о стоимости экз. — «Свободная цена»



Russian Journal of Coloproctology
KOLOPROKTOLOGIA
vol. 20, № 2, 2021

RUSSIAN ASSOCIATION OF COLOPROCTOLOGY

ISSN 2073-7556

Quarterly since 2002 year

EDITORIAL OFFICE

Salyama Adilya Str., 2, Moscow, Russia, 123423

Phone & fax: +7 (499) 199-00-68

E-mail: proctologia@mail.ru
koloproktologia@akr-online.ru

<https://doi.org/10.33878/2073-7556>

<http://www.ruproctology.com>

<http://www.akr-online.ru>

<http://www.new.gnck.ru>

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Certificate of registration PI

no. 77-14097

Subscription index: AO «Pochta Rossii» — PP715

The journal is presented in the following research databases:

— Russian Science Citation Index (RSCI),
integrated in Web of Science

When placing ads, the editorial Board of the journal is guided by the advertising policy

Signed to the press on 31.05.2021

Print format 200 × 280 mm

Circulation 1000 copies

Printed by "Kedr" LLC

Information about the cost of a copy – free price

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА «КОЛОПРОКТОЛОГИЯ»

Главный редактор

Шелыгин Ю.А., д.м.н., профессор, академик РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России) (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Ачкасов С.И., д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Papis Y., профессор, Université Paris VII (Париж, Франция)

Ответственный секретарь

Рыбаков Е.Г., д.м.н., профессор РАН, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Благодарный Л.А., д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)

Головенко О.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)

Григорьев Е.Г., д.м.н., профессор, академик РАН, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск, Россия)

Грошили В.С., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Карачун А.М., д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Карпунин О.Ю., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)

Морозов Д.А., д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

Муравьев А.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ставрополь, Россия)

Омельяновский В.В., д.м.н., профессор, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (Москва, Россия)

Поддубный И.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Половинкин В.В., д.м.н., профессор, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (Краснодар, Россия)

Разумовский А.Ю., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Тимебулатов В.М., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа, Россия)

Фролов С.А., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Чиссов В.И., д.м.н., профессор, академик РАН, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

Dziki A., профессор, Medical University of Lodz (Лодзь, Польша)

Haboubi N., профессор, University Hospital of South Manchester NHS Foundation Trust (Манчестер, Великобритания)

Krivokapić Z., профессор, Academician of Serbian Academy of Science, University of Belgrade (Белград, Сербия)

Mroczkowski P., профессор, руководитель клиники общей, висцеральной и онкологической хирургии, DRK-Kliniken Nordhessen Gemeinnützige GmbH, Standort Wehlheiden (Кассель, Германия)

Romano G., профессор, National Cancer Institute G. Pascale (Неаполь, Италия)

Santoro G., профессор, University of Padua (Тревизо, Италия)

Szczepkowski M., профессор, Centre of Postgraduate Medical Education in Warsaw (Варшава, Польша)

Tamelis A., профессор, Lithuanian University of Health Sciences (Каунас, Литва)

Zbar A., профессор, University of Melbourne (Мельбурн, Австралия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «КОЛОПРОКТОЛОГИЯ»

Алиев Ф.Ш., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)

Васильев С.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Веселов В.В., д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Зароднюк И.В., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Ищенко В.Н., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Владивосток, Россия)

Каторкин С.Е., д.м.н., ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Кашников В.Н., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Костенко Н.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (Астрахань, Россия)

Кузьминов А.М., д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Майновская О.А., к.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Москалев А.И., к.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Орлова Л.П., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Пугаев А.В., д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

Стойко Ю.М., д.м.н., профессор, ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Титов А.Ю., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Федянин М.Ю., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Хубезов Д.А., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Рязань, Россия)

Черданцев Д.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)

Черкасов М.Ф., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Шапина М.В., к.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Яицкий Н.А., д.м.н., профессор, академик РАН, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Skříčka T., профессор, Medical Faculty, Masaryk University Brno (Брно, Чехия)

EDITORIAL BOARD OF "KOLOPROKTOLOGIA" JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Yuri A. Shelygin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., academician of RAS, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

CO-EDITORS

Sergei I. Achkasov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Yves Panis, MD, Prof., Université Paris VII (Paris, France)

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny G. Rybakov, Dr. of Sci. (Med.), Prof. of RAS, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Elena A. Belousova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research and Clinical Institute (Moscow, Russia)

Leonid A. Blagodarny, Dr. of Sci.

(Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia)

Valery I. Chissov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., academician of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Adam Dziki, MD, Prof., Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

Sergey A. Frolov, Dr. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Oleg V. Golovenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia)

Eugeny G. Grigoryev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., academician of RAS, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia)

Vitalii S. Groshilin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Najib Haboubi, MD, Prof., University Hospital of South Manchester NHS Foundation Trust (Manchester, Great Britain)

Aleksey M. Karachun, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia)

Oleg Yu. Karpukhin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan National Medical University (Kazan, Russia)

Zoran Krivokapič, MD, Prof., Academician of Serbian Academy of Science, University of Belgrade (Belgrade, Serbia)

Dmitry A. Morozov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Paweł Mroczkowski, MD, Prof., Chief of the general, visceral and oncology surgery clinic, DRK-Kliniken Nordhessen Gemeinnützige GmbH, Standort Wehlheiden (Kassel, Germany)

Alexander V. Muraviev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

Vitaly V. Omelyanovskiy, Dr. of Sci. (Med.), Prof., The Center of Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Igor V. Poddubny, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Vadim V. Polovinkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Regional Clinical Hospital No 1 named after S.V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia)

Alexander Yu. Razumovsky, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov National Research Medical University (Moscow, Russia)

Giovanni Romano, MD, Prof., National Cancer Institute G. Pascale (Naples, Italy)

Giulio Santoro, MD, Prof., University of Padua (Treviso, Italy)

Marek Szczepkowski, MD, Prof., Centre of Postgraduate Medical Education in Warsaw (Warsaw, Poland)

Algimantas Tamelis, MD, Prof., Lithuanian University of Health Sciences (Kaunas, Lithuania)

Vil M. Timerbulatov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., academician of RAS, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

Andrew Zbar, MD, Prof., University of Melbourne (Melbourne, Australia)

ADVISORY BOARD OF "KOLOPROKTOLOGIA" JOURNAL

Fuad Sh. Aliev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia)

Dmitry V. Cherdantsev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

Mikhail F. Cherkasov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Mikhail Yu. Fedyanin, Dr. of Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Vitaly N. Ischenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia)

Vladimir N. Kashnikov, Dr. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Sergey E. Katorkin, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia)

Dmitry A. Khubezov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia)

Nikolay V. Kostenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia)

Alexander M. Kuzminov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Olga A. Mainovskaya, Cand. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Alexey I. Moskalev, Cand. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Larisa P. Orlova, Dr. of Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)

Andrey V. Pugaev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Marina V. Shapina, Cand. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Tomaš Skříčka, MD, Prof., Medical Faculty, Masaryk University Brno (Brno, Czech Republic)

Yuri M. Stoiko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov National Medical Surgery Center (Moscow, Russia)

Alexander Yu. Titov, Dr. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Sergey V. Vasiliev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint-Petersburg, Russia)

Viktor V. Veselov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Nicolay A. Yaitski, Dr. of Sci. (Med.), Prof., academician of RAS, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint-Petersburg, Russia)

Irina V. Zarodnuk, Dr. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Целью журнала «Колопроктология» является освещение современных тенденций и научно-практических достижений в колоректальной хирургии.

Заболевания толстой кишки, заднего прохода, тазового дна и промежности являются одними из наиболее распространённых, а колопроктология — наиболее динамично развивающейся хирургической специальностью.

Колоректальный рак занимает одну из ведущих позиций в структуре онкологических заболеваний, наблюдается неуклонный рост воспалительных заболеваний кишечника, дивертикулярной болезни. Постоянно изменяются диагностические и лечебные подходы при лечении геморроидальной болезни, свищей заднего прохода, анальной трещины, анальной инконтиненции.

Колопроктологи в России, как и во всем остальном мире, интенсивно взаимодействуют с онкологами, гастроэнтерологами, общими хирургами, эндоскопистами, патофизиологами и специалистами других научно-практических направлений врачебной деятельности.

Целевой аудиторией журнала являются колопроктологи, а также врачи других специальностей, интерес которых сконцентрирован на заболеваниях толстой кишки, заднего прохода, тазового дна и промежности.

Журнал «Колопроктология» объединяет колопроктологов России в тесном сотрудничестве с профессиональными объединениями мира и ведущими международными экспертами в области колоректальной хирургии.

В журнале публикуются оригинальные статьи, результаты фундаментальных исследований, направленные на изучение общепатологических процессов с целью улучшения лечения больных, описание клинических наблюдений, мета-анализы и обзоры литературы по широкому спектру вопросов колопроктологии, а также результаты клинических и экспериментальных исследований.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шелыгин Юрий Анатольевич (Москва, Россия) — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор, зав. кафедрой колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация колопроктологов России», главный внештатный специалист-колопроктолог Министерства здравоохранения РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, Председатель диссертационного совета 208.021.01

SPIN-код: 7989-8228 **Author ID:** 480259
ORCID: 0000-0002-8480-9362 **SCOPUS:** ID 6602949973

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Ачкасов Сергей Иванович (Москва, Россия) — доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела онкологии и хирургии ободочной кишки, член Всемирной Ассоциации университетских колоректальных хирургов, член правления Общероссийской общественной организации «Ассоциация колопроктологов России», Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники

SPIN-код: 5467-1062 **Author ID:** 265142
ORCID: 0000-0001-9294-5447 **SCOPUS:** ID 6603349645

Yves Panis (Париж, Франция) — профессор, Université Paris VII, Professor of Digestive Surgery, Заведующий отделением колоректальной хирургии Beaujon hospital, член Европейской Ассоциации колопроктологов

ORCID: 0000-0001-9553-9727 **SCOPUS:** ID 35275860400

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Рыбаков Евгений Геннадьевич (Москва, Россия) — доктор медицинских наук, профессор РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела онкопроктологии, Ответственный секретарь журнала «Колопроктология», член правления Ассоциации колопроктологов России, попечительского совета European Society of Coloproctology (ESCP), Лауреат Премии Правительства РФ в области науки и техники

SPIN-код: 9599-3390 **Author ID:** 676063
SCOPUS: ID 6602247157

Журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК, для публикации основных научных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук по научным специальностям (№ 1176 по состоянию на 28.12.18; 15.10.19):

- 14.01.12 — Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13 — Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.17 — Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.19 — Детская хирургия (медицинские науки);
- 14.03.02 — Патологическая анатомия (медицинские науки);
- 14.01.28 — Гастроэнтерология (медицинские науки).

AIM AND SCOPE

The purpose of the journal *Koloproktologia* (Russian Journal of Coloproctology) is to highlight current trends and scientific achievements in colorectal surgery.

Diseases of the colon, anus, pelvic floor, and perineum are among the most common; and coloproctology is the most dynamically developing surgical specialty.

Colorectal cancer occupies one of the leading positions in the structure of oncological diseases. There is a steady increase in inflammatory bowel diseases, diverticular disease, stoma patients.

Diagnostic and treatment options for hemorrhoid disease, anal fistula, anal fissure, and anal incontinence are constantly changing.

Coloproctologists in Russia, as in the rest of the world, intensively interact with oncologists, gastroenterologists, general surgeons, endoscopists, pathophysiologists, and specialists in other scientific and practical areas of medical activity.

The target audience of the journal is coloproctologists, as well as doctors of other specialties, whose interest is focused on diseases of the colon, rectum, anus, pelvic floor and perineum.

The journal *Koloproktologia* (Russian Journal of Coloproctology) unites coloproctologists of Russia in close cooperation with professional associations of the world and leading international experts in the field of colorectal surgery.

The journal publishes original articles, the results of basic research aimed at studying general pathological processes in order to improve the treatment of patients, clinical cases, meta-analyses, and literature reviews on a wide range of coloproctology issues, as well as the results of clinical and experimental studies.

CHIEF EDITOR

Yuri A. Shelygin (Moscow, Russia) — Dr. of Sci. (Med.), Professor, academician of RAS, President of the All-Russian public organization "Russian Association of Coloproctology", Director of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology

SPIN-код: 7989-8228 **Author ID:** 480259
ORCID: 0000-0002-8480-9362 **SCOPUS:** ID 6602949973

CO-EDITORS

Sergei I. Achkasov (Moscow, Russia) — Dr. of Sci. (Med.), Professor, head of oncology and surgery of the colon at the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology

SPIN-код: 5467-1062 **Author ID:** 265142
ORCID: 0000-0001-9294-5447 **SCOPUS:** ID 6603349645

Yves Panis (Paris, France) — MD, PhD, Université Paris VII, Professor of Surgery, Head of the Department of Colorectal Surgery, Beaujon Hospital.

ORCID: 0000-0001-9553-9727 **SCOPUS:** ID 35275860400

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny G. Rybakov (Moscow, Russia) — Dr. of Sci. (Med.), professor of RAS, Head of oncoproctology department at the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology

SPIN-код: 9599-3390 **Author ID:** 676063
SCOPUS: ID 6602247157

Приглашаем авторов публиковать различные материалы клинической направленности:

- оригинальные статьи
- обзоры
- лекции
- случаи из практики

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Чернышов С.В., Хомяков Е.А., Синицын Р.К., Ваганов Ю.Е., Трубачева Ю.Л., Елигулашвили Р.Р., Майновская О.А., Рыбаков Е.Г.

Скрытая аденокарцинома в аденомах. Возможности инструментальной идентификации 10

Шелыгин Ю.А., Муратов И.И., Сушков О.И., Шахматов Д.Г., Сайфутдинова К.Р., Шунин Е.М., Романова Е.М., Ачкасов С.И.

Качество жизни пациентов после расширенной лимфодиссекции при операциях по поводу рака ободочной кишки. 17

Ваганов Ю.Е., Хомяков Е.А., Серебрий А.Б., Абдулжалиева Э.У.

Мукозэктомия и традиционная полипэктомия в лечении аденом ободочной кишки. 29

Васильев С.В., Недозимованый А.И., Попов Д.Е., Гор И.В., Мошкова Т.А.

Опыт комбинированного использования лазерной коагуляции в сочетании с методикой LIFT при лечении транссфинктерных свищей прямой кишки. 35

Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Тимошкина Н.Н., Харатегзов Д.А., Каймакчи Д.О., Полуэктов С.И., Дашков А.В., Гудцова Т.Н.

Современные прогностические факторы при колоректальном раке. 42

Ликутев А.А., Мтвралашвили Д.А., Нагудов М.А., Югай О.М., Ваганов Ю.Е., Чернышов С.В., Майновская О.А.

Факторы, лимитирующие выполнение подслизистой диссекции в толстой кишке. 50

Нафедзов И.О., Чернышов С.В., Пономаренко А.А., Фоменко О.Ю., Алексеев М.В., Хомяков Е.А., Белоусова С.В., Рыбаков Е.Г.

Реабилитация пациентов с синдромом низкой передней резекции. 57

Топоркова О.С., Веселов В.В., Ваганов Ю.Е., Нагудов М.А., Майновская О.А., Чернышов С.В.

«Холодная» эксцизия и электроэксцизия при эпителиальных образованиях толстой кишки. Результаты проспективного рандомизированного исследования. 65

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Березовская Т.П., Мясина С.А., Дайнеко Я.А., Невольских А.А., Иванов С.А.

Несостоятельность колоректального анастомоза: роль и возможности лучевой диагностики (обзор литературы) 74

Савельева Т.А., Пикунов Д.Ю., Кузьминов А.М., Цуканов А.С.

Синдром Пейтца-Еггерса: что стало известно за 125 лет изучения? (обзор литературы) 85

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Богомоллова И.А., Антонеева И.И., Абакумова Т.В., Генинг Т.П.

Популяционная характеристика колоректального рака в Ульяновской области по данным регионального ракового регистра 97

➤ КОММЕНТАРИИ РЕДКОЛЛЕГИИ К СТАТЬЕ

Популяционная характеристика колоректального рака в Ульяновской области по данным регионального ракового регистра 105

НОВОСТИ

Шелыгин Ю.А. Юбилей 70 лет 106

Памяти Владимира Ларионовича Джимбеева 108

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Stanislav V. Chernyshov, Evgeny A. Khomyakov, Roman K. Sinitsyn, Yuri E. Vaganov, Yulia L. Trubacheva, Revaz R. Eligulashvili, Olga A. Maynovskaya, Evgeny G. Rybakov

Occult adenocarcinoma in adenomas. Possibilities of diagnostic methods. 10

Yury A. Shelygin, Ilgiz I. Muratov, Oleg I. Sushkov, Dmitry G. Shakhmatov, Karina R. Saifutdinova, Egor M. Shunin, Ekaterina M. Romanova, Sergey I. Achkasov

Quality of life after extended lymph node dissection for colon cancer 17

Yuri E. Vaganov, Eugeny A. Khomyakov, Alyona B. Serebry, Elmira U. Abdulzhalieva

Endoscopic mucosal resection and conventional polypectomy in colon adenomas . . . 29

Sergei V. Vasiliev, Anatolii I. Nedoziemovanyi, Dmitry E. Popov, Ivan V. Gor, Tatiana A. Moshkova

Laser coagulation in combination with LIFT for transsphincteric anal fistulas. 35

Oleg I. Kit, Yuri A. Gevorkyan, Natalia V. Soldatkina, Natalia N. Timoshkina, Dmitry A. Kharagezov, Dmitry O. Kaymakchi, Sergey I. Poluektov, Andrey V. Dashkov, Tatiana N. Gudtskova

Prognostic factors in colorectal cancer 42

Alexey A. Likutov, Dmitry A. Mtvralashvili, Marat A. Nagudov, Oleg M. Yugai, Yuri E. Vaganov, Stanislav V. Chernyshov, Olga A. Mainovskaya

Factors limiting the endoscopic submucosal dissection in colorectal tumors. 50

Islam O. Nafedzov, Stanislav V. Chernyshov, Alexey A. Ponomarenko, Oksana Yu. Fomenko, Mikhail V. Alekseev, Evgeniy A. Khomyakov, Svetlana V. Belousova, Evgeny G. Rybakov

Rehabilitation of patients with low anterior resection syndrome 57

Olga S. Toporkova, Viktor V. Veselov, Yuri E. Vaganov, Marat A. Nagudov, Olga A. Majnovskaya, Stanislav V. Chernyshov

“Cold” polypectomy for colorectal polyps: prospective randomized trial. 65

REVIEW

Tatiana P. Berezovskaya, Sofia A. Myalina, Yana A. Daineko, Alexey A. Nevolskikh

Leakage of colorectal anastomosis: the role and possibilities of visualisation (review) 74

CONTENTS

Tatiana A. Savelyeva, Dmitry Yu. Pikunov, Alexandr M. Kuzminov, Alexey S. Tsukanov

Peutz-Jeghers syndrome: what has been known for 125 years of research?
(review) 85

ORGANIZATION OF MEDICAL CARE

Irina A. Bogomolova, Inna I. Antoneeva, Tatyana V. Abakumova, Tatyana P. Gening

Population characteristics of colorectal cancer in the Ulyanovsk region according
to the regional cancer register. 97

➤ COMMENTS ON THE ARTICLE

Population characteristics of colorectal cancer in the Ulyanovsk region
according to the regional cancer register. 105

NEWS

Yuri A. Shelygin. 70th Anniversary 106

Vladimir L. Dzhimbeev. OBITUARY 108

Уважаемые читатели!

Архив журнала «Колопроктология» за 2002-2021 гг.
находится в открытом (бесплатном) доступе на сайтах:

- ♦ www.ruproctology.com
- ♦ Общероссийской общественной организации
«Ассоциация колопроктологов России» — <http://akr-online.ru/>
- ♦ ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России —
<http://www.new.gnck.ru/>
- ♦ Научной электронной библиотеки — <http://www.elibrary.ru/>

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-10-16>



Translation of the article

Occult adenocarcinoma in adenomas. Possibilities of diagnostic methods

Stanislav V. Chernyshov¹, Evgeniy A. Khomyakov^{1,2}, Roman K. Sinitsyn¹,
Yury E. Vaganov¹, Yulia L. Trubacheva¹, Revaz R. Eligulashvili¹,
Olga A. Maynovskaya¹, Evgeny G. Rybakov¹

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia (Barrikadnaya str., 2/1-1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT AIM: to analyze the diagnostic value of the digital rectal examination, colonoscopy, MRI and ERUS for detecting occult adenocarcinoma in rectal adenomas.

PATIENTS AND METHODS: the study included 100 patients with newly identified epithelial rectal neoplasms, which undergone transanal endoscopic microsurgery from December 2019 to December 2020. All the patients underwent digital rectal examination, colonoscopy, ERUS with sonoelastography, and pelvic MRI. The diagnostics value of this methods was estimated with determination of sensitivity and specificity.

RESULTS: the study included 67 (67%) females and 33 (33%) males. The mean age of the patients was 64.4 ± 10.7 years. The median distance from the tumor to the anal verge was 6.0 ± 2.9 cm. The sensitivity of the digital rectal examination in the occult malignancy verification was 0.44 (95% CI: 0.24–0.65), specificity — 0.93 (95% CI: 0.85–0.97). The sensitivity of the colonoscopy — 0.56 (95% CI: 0.34–0.75), the specificity — 0.84 (95% CI: 0.73–0.91). The sensitivity of MRI — 0.40 (95% CI: 0.21–0.61), specificity — 0.89 (95% CI: 0.80–0.95). The sensitivity of ERUS was 0.48 (95% CI: 0.27–0.68), the specificity — 0.73 (95% CI: 0.61–0.82). Pair wise comparison of diagnostic methods revealed the absence of significant differences in their diagnostic value ($p > 0.05$).

CONCLUSION: at least one of diagnostic methods allows to verify the presence of malignant transformation in 100% of cases. So, only combination of diagnostic methods can help to choose the optimal treatment option.

KEYWORDS: occult malignancy, adenocarcinoma, rectal adenomas, diagnostics

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

FOR CITATION: Chernyshov S.V., Khomyakov E.A., Sinitsyn R.K., Vaganov Yu.E., Trubacheva Yu.L., Eligulashvili R.R., Maynovskaya O.A., Rybakov E.G. Occult adenocarcinoma in adenomas. Possibilities of diagnostic methods. *Koloproktologia*. 2021;20(2):10–16. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-10-16>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Evgeniy A. Khomyakov, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: evgeniy.khomyakov@gmail.com

Received — 05.03.2021

Revised — 10.03.2021

Accepted for publication — 01.06.2021

INTRODUCTION

Transanal endomicrosurgery (TEM) is the standard option for benign tumors and early rectal cancer [3,13]. At the same time, the key point in determining the indications and the possibility of local excision is the preoperative diagnostics for identification of occult malignancy in adenomas.

Currently, the standard preoperative checkup of patients with rectal tumors is digital rectal

examination, colonoscopy, endorectal ultrasound (ERUS) and magnetic resonance imaging (MRI).

Additional information about the risk of malignant transformation of the adenoma can be obtained by advanced instrumental methods: narrow-spectrum examination or chromoendoscopy with assessment of the pit and vascular pattern during endoscopic examination, and compression elastosonography during ultrasound examination [8,9,14].

Table 1. *Characteristics of clinical observation*

	<i>n (%)</i>
N of patients	100
Age, S ± SD, years	64.4 ± 10.7
Gender, F/M	67/33
Height from the outer edge of the anal canal M (min-max), mm	6.0 ± 2.9 cm
The tumor site depending on the semicircle	
Anterior	25 (25.0%)
Posterior	38 (38.0%)
Lateral	37 (37.0%)

Table 2. *Data of pathomorphological conclusion*

The result of pathomorphological study of removed specimens	<i>n (%)</i>
Histological structure of the tumor, %	75 (75.0%)
Adenoma	25 (25.0%)
Adenocarcinoma	
Resection margin, %	83 (83.0%)
Intact	17 (17.0%)
Positive	

However, the use of instrumental diagnostic methods is strongly operator dependent, and the digital rectal examination is purely subjective. In this regard, we initiated a study to analyze the diagnostic value of the digital rectal method, colonoscopy, MRI, and ERUS to detect occult malignancy in rectal adenomas.

PATIENTS AND METHODS

The recruitment of patients took place from December 2019 to December 2020 in the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology. The study included patients aged over 18 years old with newly identified epithelial rectal neoplasm, selected for TEM. All the patients at the diagnostic stage underwent digital rectal examination, colonoscopy, ERUS with sonoelastography, and pelvic MRI. The patients with recurrent epithelial tumors, the patients who had previously undergone preoperative chemoradiotherapy for malignant rectal neoplasms, and with a history of rectal surgery were excluded.

Rectal digital examination was performed on the Rakhmanov bed in the position of the patient on his/her back with his/her legs apart. A proctoscopy was performed, followed by an assessment of the height of the tumor from the anal verge.

The assessment of the tumor presence, the infiltration of the intestinal wall by the tumor, and the status of the mesorectal lymph nodes was performed using ultrasound and magnetic resonance imaging of the pelvis on Hi-Vision Preirus and ProFocus devices (Hitachi, Japan) using a multi-frequency biplane sensor with a frequency of 5–10 MHz, and a Philips Achieva 1.5 T magnetic resonance tomograph (Philips, Netherlands) with a four-channel body coil, respectively. Pelvic MRI was used to assess the relationship of the tumor and the pelvic peritoneum when it was located in the upper rectum. Tumor strain was determined using compression sonoelastography.

Colonoscopy was performed using video endoscopic systems using EC 34-i10M colonoscopes (Pentax, Japan). The tumor site, tumor structure, and tumor shape were assessed in white light endoscopy with an optical magnification of 60–120 times (narrow-spectrum mode) for a detailed analysis of the surface and vascular network of the mucosa. The Kudo-Fujii and Sano Y. classifications were used to assess the nature of the pit-pattern and capillary pattern of the neoplasm [8,9].

Transanal endomicrosurgery was performed under combined spinal anesthesia with intravenous potentiation.

We used equipment for Transanal Endoscopic Operation (TEO) by Karl Storz (Germany): an operating proctoscope with a diameter of 40 mm, a length of 15 cm, and a video endoscopic TEO equipment.

The removed specimens were fixed with needles on a polystyrene plate, followed by a visual assessment of the resection margins.

A comparison of the sensitivity and specificity of diagnostic methods in the search for occult malignancy with the results of pathomorphology of the removed specimen was performed.

The resection margins and the dysplasia degree were assessed by patomorphology as well. The Kikuchi R. subclassification [11] was used to determine the depth of invasion of submucosa.

The statistical data analysis was performed using MedCalc and IBM SPSS Statistics for Windows 10. For a Gaussian distribution, continuous values were described by the standard deviation and

Table 3. Results of diagnostic methods in dependence of results patomorphological conclusion

	(Sensitivity (Se) (95% CI))	(Specificity (Sp) (95% CI))	Diagnostic accuracy	+ Prognostic Significance (PVP) (95% CI)	– Prognostic Significance (NVP) (95% CI)	AUC (Area under the curve)	<i>p</i>
Digital examination	0.44 (0.24–0.65)	0.93 (0.85–0.97)	0.81	0.68 (0.40–0.90)	0.83 (0.77–0.87)	0.687	0.006
Endoscopy	0.56 (0.34–0.75)	0.84 (0.73–0.91)	0.77	0.53 (0.38–0.68)	0.85 (0.78–0.90)	0.7	0.002
MRI	0.40 (0.21–0.61)	0.89 (0.80–0.95)	0.77	0.55 (0.35–0.73)	0.81 (0.76–0.86)	0.647	0.03
ERUS	0.48 (0.27–0.68)	0.73 (0.61–0.82)	0.67	0.37 (0.25–0.51)	0.81 (0.73–0.86)	0.600	0.11
Strain ratio	0.64 (0.42–0.82)	0.64 (0.52–0.74)	–	0.37 (0.28–0.47)	0.84 (0.75–0.90)	0.650	0.013

the amplitude; for a non-Gaussian distribution, they were described by the median and quartiles. The statistical analysis of dichotomous quantities was performed using conjugacy tables. To assess the diagnostic value of the methods, the sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of medical imaging methods were calculated in a 95% coincidence interval.

To determine the prognostic significance, a ROC analysis (Receiver Operating Characteristic) was performed: a ROC curve was constructed, and the quality of the study was evaluated on the scale of the area under the curve (AUC).

The Youden index was used to determine the cut-off point of the SR. The $p < 0.05$ values were considered statistically significant.

RESULTS

According to the inclusion criteria, 100 patients were included in the study: 67 women and 33 men. The average age of the patients was 64.4 ± 10.7 years. The average distance from the tumor to the anal verge was 6.0 ± 2.9 cm. The tumor was localized along the posterior circumference in 38%, along the lateral circumference in 37%, and along the anterior circumference in 25% (Table 1).

According to the pathomorphology of removed specimens adenoma was detected in 75 (75%) of 100 patients, adenocarcinoma — in 25 (25%) (Table 2).

We analyzed the diagnostic value of the digital rectal examination in determining occult malignancy in adenomas. According to the final pathomorphological conclusion, the incidence of false-positive (FP) results in the digital examination

was 5%, and false — negative (FN) results — 14%. The sensitivity of the method was 0.44 (95% CI: 0.24–0.65), and the specificity was 0.93 (95% CI: 0.85–0.97) (Table 3).

Endoscopy showed a false positive result in 12% of cases (in 12 out of 100 patients), and a false negative result in 11% that had an invasion into the submucosa. The sensitivity was 0.56 (95% CI: 0.34–0.75), and the specificity was 0.84 (95% CI: 0.73–0.91) (Table 3).

The magnetic resonance imaging revealed the absence of tumor invasion into the intestinal wall in 67 (67.0%) out of 100 patients, while malignancy was correctly diagnosed in 10 (10.0%). A false positive result was observed in 8 (8.0%) out of 100, and a false negative result in 15% of cases. The sensitivity of MRI was 0.40 (95% CI: 0.21–0.61), specificity of 0.89 (95% CI: 0.80–0.95) (Table 3).

The sensitivity of ERUS in the diagnosis of occult malignancy was 0.48 (95% CI: 0.27–0.68), and specificity of 0.73 (95% CI: 0.61–0.82) (Table 3). The ROC analysis is shown in Figure 1.

Compression sonoelastography was used to increase the sensitivity of ERUS. The threshold value of the strain ratio (SR), in which the recognition of the presence or absence of invasive growth in the adenoma will have maximum sensitivity and specificity, is considered the value obtained in the analysis of Youden index = 0.28, and it is equal to $SR = 2.88$; the sensitivity and specificity was 64% ($p < 0.05$).

With the strain ratio of less than 2.88, the probability of invasive adenocarcinoma absence is 84% (95% CI: 75–90).

When comparing the diagnostic methods in pairs with each other, there were no

significant differences in their diagnostic value ($p > 0.05$).

It is important to note that when analyzing a combination of diagnostic procedures, in 100% of cases, the diagnosis was correctly made at least by one of the methods.

DISCUSSION

The need for early detection of occult rectal adenocarcinomas can be explained by the following relationship: the higher is the depth of submucosal invasion, the greater is the risk of metastatic lesion of regional lymph nodes, which reduces the possibility of local radical excision [7].

Recently, to make a correct diagnosis of a patient with a rectal neoplasm, a complex of examinations is necessary to determine the presence of the tumor and identify the presence of malignancy with a preoperative assessment of the T and N stages. The diagnostic algorithm allows in most cases to abandon rectal resection in favor of local excision (TEM).

Digital rectal examination is a mandatory diagnostic method for the initial consultation of a coloproctologist. According to the data obtained, the sensitivity of the method was 0.44 (95% CI: 0.24–0.65), and the specificity was 0.93 (95% CI: 0.85–0.97). Despite the

subjectivity of the digital study, the obtained results directly correlate with the data of the retrospective analysis of Ang C.W. et al: the incidence of false-negative results was 10% vs 14%. However, in this study, a higher sensitivity of the digital method was obtained (0.76 versus 0.44, respectively), which may be due to the nature of the sample and the inclusion of patients with more obvious deep invasion [6].

The ERUS allows to assess in detail the intestinal wall structure and analyze the lesion depth within the mucosal and submucosal layers.

The accuracy of the method can be improved by performing compression sonoelastography. According to the presented analysis, the strain ratio of the tumor to unaffected tissues exceeding 2.88 indicates a high risk of malignant transformation and the presence of occult malignancy. Prospective study by Bogdanova E.M. et al. [5] showed the highest sensitivity and specificity (0.73 and 0.68, respectively) of the strain ratio (SR) in the detection of rectal cancer at the cut-off point level of 5.71. The higher coefficient can be explained by the inclusion in the study by Bogdanova E.M. of the patients with T_2 and T_3 cancer with a deliberately higher SR.

It is important to note that the diagnostic capability of ERUS is highly dependent on the operator, and the measurement of the SR is not a standardized manipulation [21].

The magnetic resonance imaging (MRI) is highly informative in the diagnosis of malignancies that grow deep into the muscular layer of the intestinal wall or extend beyond it, or to determine indications for the need for neoadjuvant treatment. However, in cases of early cancer, it is very difficult to differentiate changes in the submucosal layer, which can cause hypo-/hyperdiagnostics of the superficial tumor invasion [15,17,18].

So, according to the study by Waage J.E. et al, the MRI specificity in the diagnosis of early cancer is only 0.07 (95%CI: 0.00–0.31): MRI correctly identified only one of the 14 adenomas.

However, it is important to note that in the course of this study, only 2 patients were selected for local excision, which may explain the difference in the diagnostic accuracy of the method [4].

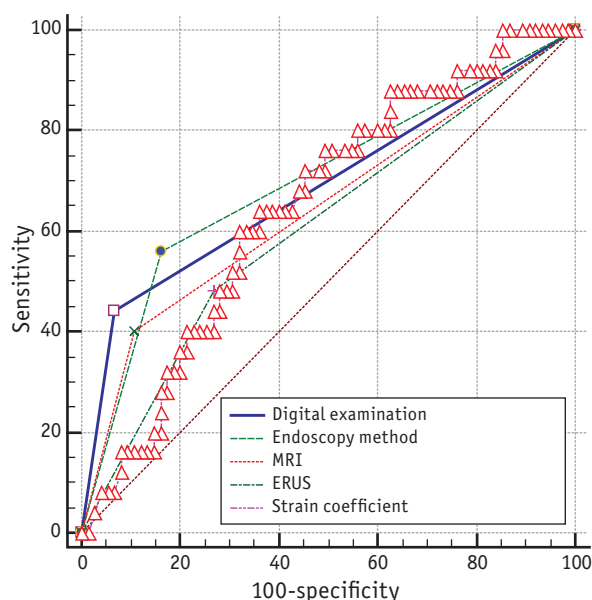


Figure 1. ROC-curves of diagnostic methods by sensitivity and specificity in verification of hidden malignancy

Colonoscopy with examination in a narrow light spectrum often allows to suspect its malignant nature by the appearance of the formation.

The most significant endoscopic signs of malignancy with invasion deeper than 1,000 microns into the submucosal layer are: tumor density, uneven bumpy surface with retraction, convergence of folds, structureless vascular and pit pattern, as well as the contact vulnerability of the neoplasm and the absence of its deformation during insufflation.

Nevertheless, both according to our data and the results of Saito, Y.'s study, the accuracy of the endoscopic diagnosis in the verification of occult malignancy is only 74.7% and 77%, respectively [23].

Thus, it can be stated that only a combination of diagnostic methods and staging in the verification of occult malignancy at the preoperative period can improve their diagnostic accuracy. The results of the population-based study by Detering R. et al., who combined the data of 7,382 patients with early rectal cancer, showed that the combination of ERUS and pelvic MRI can reduce the percentage of hyper-diagnosis of tumors from 54.7% only when performing MRI to 31.0% in determining indications for local excision [22]. It is important to emphasize once again that in the study, in all the cases of malignant transformation, the diagnosis was correctly made at least by one of the tests. This circumstance confirms the need for the interpretation of the study results by the attending physician in conjunction with the available clinical picture and the data of the digital rectal examination.

CONCLUSION

Diagnosis of occult malignancy in rectal adenomas is a key point of selecting patients for local excision. When using a combination of diagnostic methods, at least one of them in 100% of cases allows to correctly verify the presence of a malignant transformation of the tumor and choose the optimal treatment option.

There are no sources of funding.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Stanislav V. Chernyshov, Evgeniy A. Khomyakov*

Processing of the material: *Yury E. Vaganov, Yulia L. Trubacheva, Revaz R. Eligulashvili, Olga A. Maynovskaya*

Writing of the text: *Evgeniy A. Khomyakov, Roman K. Sinitsyn*

Editing: *Stanislav V. Chernyshov, Evgeny G. Rybakov*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Evgeny Gennadiyevich Rybakov — MD, doctor of medical sciences, professor of Russian Academy of Sciences, head of Oncoproctology unit of Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; <https://orcid.org/0000-0002-3919-9067>

Stanislav Viktorovich Chernyshov — MD, doctor of medical sciences, head of Minimally Invasive Oncoproctology unit of Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; <https://orcid.org/0000-0002-6212-9454>

Evgeniy Aleksandrovich Khomyakov — candidate of medical sciences, senior researcher of Oncoproctology unit of Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, assistant of Coloproctology department of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Health Ministry of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3399-0608>

Roman Konstantinovich Sinitsyn — resident of Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; e-mail: romansinitsyn216@gmail.com

Yury Evgenievich Vaganov — candidate of medical sciences, head of Endoscopy unit of Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology <https://orcid.org/0000-0003-4872-4481>

Yulia Leonidovna Trubacheva — candidate of medical sciences, highest category doctor, head of Ultrasound Diagnostics unit of Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; <https://orcid.org/0000-0002-8403-195X>

Revaz Ramazovich Yeligulashvili — candidate of medical sciences, senior researcher, doctor of X-ray Diagnostics unit of Ryzhikh National Medical

Research Center of Coloproctology; <https://orcid.org/0000-0001-9885-6824>

Olga Alexandrovna Mainovskaya — candidate of medical sciences, head of Pathomorphology and Immunohistochemical Studies unit of Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; <https://orcid.org/0000-0001-8189-3071>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Stanislav V. Chernyshov — 0000-0002-6212-9454

Evgeny A. Khomyakov — 0000-0002-3399-0608

Yury E. Vaganov — 0000-0003-4872-4481

Yulia L. Trubacheva — 0000-0002-8403-195X

Revaz R. Eligulashvili — 0000-0001-9885-6824

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

Evgeny G. Rybakov — 0000-0002-3919-9067

Roman K. Sinitsyn

REFERENCES:

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality) — Moscow: MNIIO im. P.A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of Russia. 2020;252. ISBN 978-5-85502-260-5. (In Russ.).
2. Jackman RJ, Mayo CW. The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon. *Surg Gynecol Obstet*. 1951 Sep;93(3):327–30. PMID: 14866716.
3. Shelygin Yu.A., Chernyshov S.V., Mainovskaya O.A., Zarodnyuk I.V. et al. Early Rectal Cancer: Can Transanal Endoscopic Microsurgery Become the Standard Treatment? *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(4):323–331. DOI: 10.15690/vramn719 (In Russ.).
4. Waage JE, Leh S, Røsler C, et al. Endorectal ultrasonography, strain elastography and MRI differentiation of rectal adenomas and adenocarcinomas. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 17(2), 124–131. DOI: 10.1111/codi.12845
5. Bogdanova E.M., Trubacheva Yu.L., Yugai O.M. et al. Comparative evaluation of multiparametric endorectal ultrasound and enhanced imaging colonoscopy in the diagnosis of early colorectal cancer. *Koloproktologia* 2020;19(3):49–64. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-3-49-64 (In Russ.).
6. Ang CW, Dawson R, Hall C., Farmer M. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care for palpable rectal tumor. *Colorectal Dis*. 2008 Oct;10(8):789–92. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2007.01381.x. Epub 2007 Sep 14.
7. Sung HY, Kang WK, Kim SW, et al. Risk factors for lymph node metastasis in patients with submucosal invasive colorectal carcinoma. *J Korean Surg Soc*. 2010;78:207–212. DOI: 10.4174/jkss.2010.78.4.207.
8. Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, Saito S, et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc*. 2016 Jul;28(5):526–33. DOI: 10.1111/den.12644. Epub 2016 Apr 20.
9. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, et al. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy*. 2001 Apr;33(4):367–73. DOI: 10.1055/s-2004-826104.
10. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition, 2016 Dec. ISBN: 978-1-119-26357-9
11. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum*. 1995 Dec;38(12):1286–95. DOI: 10.1007/BF02049154.
12. Jin Y, Yao L, Zhou P, et al. Risk analysis of the canceration of colorectal large polyps. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2018 Oct 25;21(10):1161–1166. Chinese. PMID: 30370516.
13. NCCN guidelines for treatment of rectal cancer https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
14. Yanai S, Nakamura S, Matsumoto T. Role of magnifying colonoscopy for diagnosis of colorectal neoplasms: From the perspective of Japanese colonoscopists. *Dig Endosc*. 2016;28(3):274–280. DOI: 10.1111/den.12568.
15. Balyasnikova S, Brown G. The MRI assessment of SPECC (significant polyps and early colorectal cancer) lesions. *Colorectal Dis*. 2019 Mar;21 Suppl 1:19–22. DOI: 10.1111/codi.14526.
16. Hemmasi G, Sohrabi M, Zamani F. et al. Prevalence of colorectal adenoma in an average-risk population aged 40–50 versus 50–60 years. *Eur J Cancer Prev*. 2015;24(5):386–90. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000097
17. Shelygin Yu.A., Chernyshov S.V., Peresada I.V. et al. The first experience of transanal endoscopic operations. *Koloproktologia*. 2012;2:34–39. ISSN: 2073-7556 eISSN: 2686-7303
18. Larina O.M., Mershina E.A., Sinitsyn V.E. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of rectal cancer: standardization of protocols. *Radiation diagnostics and therapy*. 2013;2(4):76–82. (In Russ.).
19. Yugai O.M., Mtvralashvili D.A., Veselov V.V. et al. Comparison of tunnel and classical method of

- endoscopic submucosal dissection in epithelial tumors of the colon (systematic review and meta-analysis). *Koloproktologia*. 2020;19(2):39–52. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-39-52 (In Russ.).
20. Chernyshov S.V., Tarasov M.A., Nagudov M.A. et al. Systematic review and meta-analysis: transanal endo-microsurgery versus endoscopic submucosal dissection in the treatment of large adenomas and early rectal cancer. *Koloproktologia*. 2019;18(2):7–20. (In Russ.).
21. Puli SR, Bechtold ML, Reddy JB, et al. Can endoscopic ultrasound predict early rectal cancers that can be resected endoscopically? A meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci*. 2010 May;55(5):1221–9. DOI: 10.1007/s10620-009-0862-9. Epub 2009 Jun 11.
22. Detering RR, van Oostendorp SE, Meyer VM, et al. MRI cT1-2 rectal cancer staging accuracy: a population-based study. *Br J Surg*. 2020 Sep;107(10):1372–1382. DOI: 10.1002/bjs.11590. Epub 2020 Apr 16.
23. Saito Y, Tada M, Kudo S, et al. Accuracy of diagnosis and findings of invasion showing vertical 1,000 μ m sub-mucosal invasion of colorectal cancer by usual endoscopy (in Japanese). *Ito Cyo (Stomach and Intestine)*. 2005;40:1855–1858

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-17-28>



Translation of the article

Quality of life after extended lymph node dissection for colon cancer

Yury A. Shelygin^{1,2}, Ilgiz I. Muratov¹, Oleg I. Sushkov¹,
Dmitry G. Shakhmatov^{1,2}, Karina R. Saifutdinova², Egor M. Shunin¹,
Ekaterina M. Romanova¹, Sergey I. Achkasov^{1,2}

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia (Barrikadnaya str., 2/1-1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT AIM: to evaluate the effect of the lymphadenectomy (LD) level on the quality of life (QoL) in patients who underwent laparoscopic colon resection for colon cancer.

PATIENTS AND METHODS: the study included 86 patients who underwent surgery for colon cancer from January 2018 to August 2020. The patients were randomized in 2 groups: the main group — with D3 lymphadenectomy — 41 patients and the control group — with D2 — 45 patients. Two validated QoL questionnaires (QLQ-C30 v. 3.0, QLQ-CR29 v. 2.1) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) were applied by the patients on the day before the surgery and on the 30th day after the surgery and were used for the further analysis.

RESULTS: there were no significant differences between the groups in gender, age, weight, height, BMI, assessment of functional and physical status according to the ASA and ECOG scales, incidence of comorbidities, tumor site, type and volume surgical of procedures. Regardless of the level of lymphadenectomy, the significant improvement in QoL after surgery was obtained ($p_{QoLD3} = 0.005$, $p_{QoLD2} = 0.023$) in both groups. The significant increase in the incidence of diarrhea by 2.65 times was detected after laparoscopic right hemicolectomies with extended lymphadenectomy ($p = 0.042$). Also, there was a significant 2.45 fold increase in the risk of developing erectile dysfunction (ED) after D3 lymphadenectomy in the patients who underwent laparoscopic resections of the left colon in the early postoperative period ($p = 0.031$).

CONCLUSION: the analysis of physical, social functioning and symptomatic scales has established that in patients who underwent colon resection for cancer of the left colon erectile dysfunction occurred to a greater extent after D3 LD, whereas diarrhea was more likely to develop after resection of the right colon with D3 LD than with D2 LD.

KEYWORDS: colon cancer, quality of life, lymphadenectomy, diarrhea, erectile dysfunction

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

FOR CITATION: Shelygin Yu.A., Muratov I.I., Sushkov O.I., Shakhmatov D.G., Saifutdinova K.R., Shunin E.M., Romanova E.M., Achkasov S.I. Quality of life after extended lymph node dissection for colon cancer. *Koloproktologia*. 2021;20(2):17–28. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-17-28>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Ilgiz I. Muratov, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str. 2, Moscow, 123423, Russia; tel.: +7 (977) 460-91-96; e-mail: muratov7@mail.ru

Received — 19.01.2021

Revised — 10.03.2021

Accepted for publication — 01.06.2021

INTRODUCTION

To date, surgery remains the method of choice in the treatment of colon cancer.

As an assessment of the extent of radical surgery, the following basic criteria are used to describe the quality of the removed macro-specimen:

- 1) preservation of the integrity of the mesocolic fascia
- 2) removal of paracolic (201, 211, 221, 231, 241, 251 groups), intermediate (202, 212, 222, 232, 242, 252 groups) lymph nodes (LN) with D2 lymph node dissection (LD) and with enhanced lymphadenectomy (D3), as well as apical (203, 213, 223, 253 groups) LN (Fig. 1).

Surgery should not only meet all the oncologic surgery principles, but also not reduce the quality of life (QoL) [1,2].

According to the recommendations of the World Health Organization, QoL refers to the perception by individuals of their position in life in the context of the culture and value system in which they live, in accordance with the goals, expectations, norms, and concerns of this person [3].

It should be noted that the introduction of laparoscopic technologies in colon cancer surgery in 1991 contributed to the improvement of the physical and mental state of the operated patients, as well as their social rehabilitation [4–6]. However, in addition to studying surgical access, researchers are currently paying considerable attention to assessing the safety of extended lymph node dissection in the volume of D3. The problem of quality of life after such a procedure is only indirectly studied [7,8]. In the few papers that were devoted to the study of the QoL after D3 lymph node dissection for colon cancer, the specific complications that reduce it were: diarrhea, developing in 6% of the patients operated on for cancer of the right colon, and a decrease or complete loss of erectile function in 47.7% of the patients after surgeries for cancer of the left colon [9,10]. At the same time, in existing studies, the assessment of QoL depending on the volume of lymphadenectomy performed was made independently of surgical access.

Therefore, in order to study the effect of LD volume on the QoL, we analyzed the results of treatment of the patients who underwent laparoscopic resections of the colon with LD in the volume of D2 and D3.

PATIENTS AND METHODS

From January 2018 to August 2020, a randomized prospective study of the QoL of the patients operated on for colon cancer in the A.N.Ryzhikh National Research Medical Center of Coloproctology of the Health Ministry of Russia included 100 patients with colon cancer. The selection criteria were:

- 1) colon cancer with T1-4aN0-2M0;
- 2) histological confirmation of adenocarcinoma;
- 3) ECOG status — 0–2 points;

- 4) ASA status — 1–3 class;
- 5) age of 18 years and older;
- 6) informed consent.

A preoperative checkup included computed tomography (CT) of the chest, abdomen and pelvis with intravenous contrast, colonoscopy, and pathomorphology of the biopsy material. Tumor staging was performed using the TNM classification (8th edition, 2018) [11,12]. The assessment of the LN status was made in accordance with the accepted Japanese clinical and anatomical classification (Fig. 1) [13].

The patients who met the selection criteria were randomized into 2 groups: the main group included the patients who underwent laparoscopic colon resection with expanded lymph node dissection in the volume of D3 (48 patients), the control group included the patients who underwent procedures with the volume of LD D2 (52 patients). Randomization was carried out using the Internet resource random number generator (www.randomizer.org). Intraoperatively, 14 patients were excluded from the study due to the conversion to the open one — 7 people in each group. Thus, the analysis included 41 and 45 patients in the main and control groups, respectively (Fig. 2).

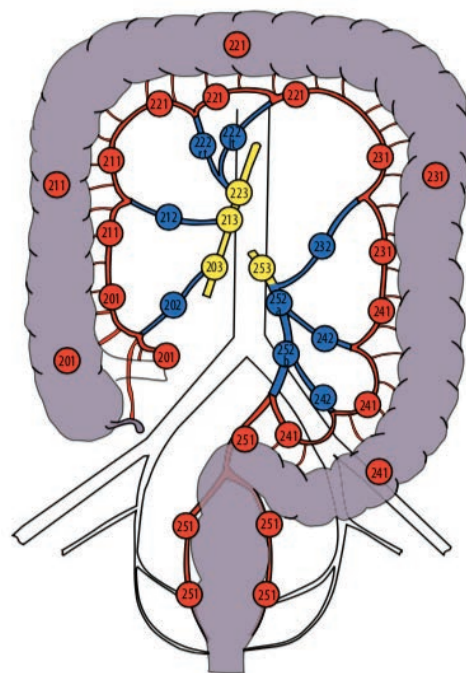


Figure 1. Layout of regional colonic LNs: paracolic LNs are highlighted in red (201, 211, 221, 231, 241, 251 group), intermediate LNs — in blue (202, 212, 222, 232, 242, 252 group), apical LNs — in yellow (203, 213, 223, 253 group)

Table 1. *Characteristics of the studied groups*

Parameters		Main group (<i>n</i> = 41)	Control group (<i>n</i> = 45)	<i>p</i>
Gender	Male	17 (41.5%)	18 (40%)	0.890
	Female	24 (58.5%)	27 (60%)	
Age, fullyears		64 [60–72]	62 [57–71]	0.345
Anthropometric data	Height, m	1.65 [1.6–1.75]	1.68 [1.62–1.75]	0.589
	Body weight, kg	76 [68–86]	73 [61–87]	0.502
	BMI, kg / m ²	27.4 [25.47–29.74]	26.5 [22.4–30.3]	0.189
ASA	I	6 (14.6%)	11 (24.4%)	0.520
	II	33 (80.5%)	32 (71.1%)	
	III	2 (4.9%)	2 (4.5%)	
ECOG	0	22 (53.7%)	28 (62.2%)	0.246
	I	19 (46.3%)	15 (33.3%)	
	II	0 (0%)	2 (4.5%)	
Comorbidities		35 (85.4%)	41 (91.1%)	0.508
Tumor Site	Right Colon	20 (48.8%)	23 (51.1%)	0.715
	Left Colon	21 (51.2%)	22 (48.9%)	
Surgery Type	Right Hemicolectomy	20 (48.8%)	23 (51.1%)	0.505
	Left Hemicolectomy	7 (17.1%)	4 (8.9%)	
	Distal Sigmoid Resection	13 (31.7%)	17 (37.8%)	
	Colon Resections of Hartmann's type	1 (2.4%)	0	
	Subtotal ColonResection	0	1 (2.2%)	

The data was analyzed using the IBM SPSS Statistics 26 Version program. To check the normality of the distribution, the Shapiro-Wilk criteria were used with the Lillie force correction of the significance, the histograms were analyzed, as well as the indicators of asymmetry and kurtosis. The groups were compared using the Mann-Whitney test for quantitative variables, and the Fisher exact test for qualitative variables. Descriptive statistics for qualitative variables are presented as the number of patients (percentage of observations) and for quantitative variables as medians (Q1–Q3 quartiles).

When comparing the effect of the lymph node dissection in the study groups on the QoL of the patients before and after treatment, the Student paired t-test was used for normally distributed values, and the Wilcoxon test was used for quantitative values whose distribution was

different from the normal one. In order to take into account the possible influence of various factors on the dependence of the quality of life of patients on the LD volume, a univariate covariance analysis of ANCOVA and a two-variate dispersion analysis of ANOVA with repeated observations were performed. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

The study groups were comparable in terms of the basic clinical and anthropometric characteristics, such as gender, age, weight, height, BMI, assessment of functional and physical status according to the ASA and ECOG scales, comorbidities, tumor site, and the surgery performed ($p > 0.05$) (Table 1).

To assess the patients' QoL, they were surveyed on the day before and on the 30th day after the surgery using two validated questionnaires from the

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC, <https://www.eortc.org>).

The first questionnaire for assessing the quality of life of cancer patients QLQ — C30 v. 3.0 is a set of questions grouped into multi-element scales and individual subjects [11].

We assessed the severity of diarrhea in the groups, which meant frequent emptying of the intestine with liquid or unformed intestinal contents, corresponding to type 6–7 on the Bristol Scale, up to 3 times a day or more [14,15].

The patients were previously explained the answers to the question about the presence of diarrhea, which were divided into 4 types: “not at all” — the absence of diarrhea, “slightly” — the frequency of stool up to 4 times a day was regarded as a mild form of diarrhea, “significantly” — episodes of defecation up to 5–6 times a day in the form of liquid or unformed stool, “very strongly” — the number of emptying per day was more than 7 times [16].

The second questionnaire is an additional module for patients with colorectal cancer QLQ-CR29 v.2.1, which is designed to assess QoL in patients with different stages of the disease and treatment methods. The module contains 29 questions that

also form functional and symptomatic scales. Each of these scales contains from 2 to 7 questions. The answers to the questions are presented in the form of simple statements of the Likert Scale [17]. The results of the answers are reflected in points from 0 to 100. When assessing functional status, an increase in the number of points corresponds to a better quality of life, while in the analysis of symptomatic scales and individual subjects, the opposite trend is observed — a higher number of points is consistent with a worse assessment of QoL.

RESULTS

The QoL of patients before and after surgery, as well as depending on the volume of LD, was compared using the EORTC QLQ — C30 questionnaire as part of the ITT (intention-to-treat) analysis. As a result of processing the EORTC QLQ — C30 questionnaires before and after treatment, it was found that 30 days after treatment, regardless of the volume of LD, there was a significant improvement in the level of QoL ($p_{QoLD2} = 0.023$, $p_{QoLD3} = 0.005$), as well as physical ($p_{PF2D2} = 0.017$, $p_{PF2D3} = 0.036$), role ($p_{RF2D2} = 0.048$, $p_{RF2D3} = 0.001$)

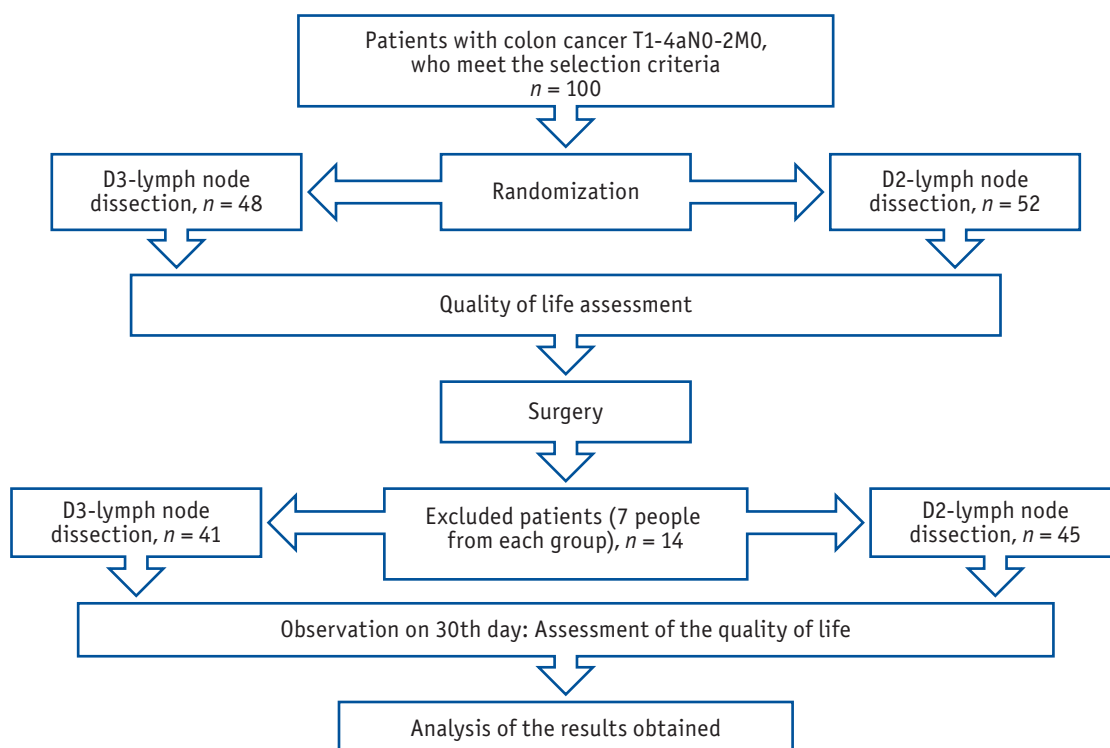


Figure 2. Block diagram of the study

Table 2. Assessment of the quality of life of patients before and after surgery depending on the volume of lymphadenectomy performed (EORTC QLQ — C30 questionnaire)

QoL scales		Method of lymph node dissection	Observation stages				p
			Before treatment		After 30 days		
			Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
Quality of life /QoL, points		D2	66.7	50–66.7	66.7	58.3–83.3	0.023*
		D3	58.3	41.7–66.7	66.7	58.3–75	0.005*
			p = 0.359		p = 0.646		–
Functional scales, points	PF2	D2	80	80–93.3	86.7	80–93.3	0.017*
		D3	86.7	80–93.3	86.7	86.7–93.3	0.036*
			p = 0.288		p = 0.509		–
	RF2	D2	100	66.7–100	100	83.3–100	0.048*
		D3	83.3	66.7–100	100	100–100	0.001*
			p = 0.624		p = 0.3		–
	EF	D2	100	66.7–100	75	66.7–91.7	0.016*
		D3	83.3	66.7–100	83.3	66.7–91.7	0.553
			p = 0.624		p = 0.279		–
	CF	D2	100	83.3–100	100	100–100	0.001*
		D3	100	83.3–100	100	100–100	0.012*
			p = 0.745		p = 0.803		–
	SF	D2	100	83.3–100	100	100–100	0.01*
		D3	100	83.3–100	100	100–100	0.075
			p = 0.919		p = 0.641		–
Symptomatic scales, points	FA	D2	33.3	22.2–44.4	22.2	11.1–33.3	0.023*
		D3	33.3	22.2–33.3	33.3	11.1–33.3	0.1
			p = 0.120		p = 0.883		–
	NV	D2	0	0–45	0	0–16.7	0.194
		D3	0	0–16.7	0	0–48.3	0.577
			p = 0.871		p = 0.255		–
	PA	D2	16.7	0–33.3	16.7	0–16.7	0.03*
		D3	16.7	0–16.7	0	0–16.7	0.026*
			p = 0.913		p = 0.470		–
	DY	D2	33.3	0–33.3	0	0–33.3	0.003*
		D3	0	0–33.3	0	0–33.3	0.127
			p = 0.019*		p = 0.091		–
	SL	D2	33.3	0–33.3	0	0–33.3	0.001*
		D3	33.3	0–33.3	0	0–16.7	0.003*
			p = 0.550		p = 0.398		–
	AP	D2	0	0–33.3	0	0–56.7	0.591
		D3	0	0–63.3	0	0–63.3	0.868
			p = 0.495		p = 0.943		–
	CO	D2	33.3	0–50	0	0–33.3	0.001*
		D3	33.3	0–66.7	0	0–33.3	< 0.001*
			p = 0.394		p = 0.541		–
	DI	D2	0	0–33.3	0	0–33.3	0.038*
		D3	33.3	0–33.3	0	0–66.7	0.597
			p = 0.128		p = 0.037*		–
Financial problems, points		D2	33.3	0–66.7	33.3	0–33.3	0.569
		D3	33.3	0–33.3	33.3	0–33.3	0.319
			p = 0.956		p = 0.563		–

* Differences in indicators are statistically significant at $p \leq 0.05$. PF2 — physical functioning; RF2 — role functioning; EF — emotional functioning; CF — cognitive functioning; SF — social functioning; FA — fatigue; NV — nausea and vomiting; PA — pain; DY — dyspnea; SL — sleeplessness/insomnia; AP — loss of appetite; CO — constipation; DI — diarrhea.

and cognitive ($p_{\text{CFD2}} = 0.001$, $p_{\text{CFD3}} = 0.012$) functioning (Table 2).

As a result of the assessment of the symptomatic scales, a significant decrease in the incidence of detection of constipation ($p_{\text{COD2}} < 0.001$, $p_{\text{COD3}} = 0.001$), pain syndrome ($p_{\text{PAD3}} = 0.026$, $p_{\text{PAD2}} = 0.03$) and insomnia ($p_{\text{SLD3}} = 0.003$, $p_{\text{SLD2}} = 0.001$) was revealed in each of the groups. In an intergroup comparison after treatment, we obtained a significant increase in the severity of diarrhea in the patients in the D3 group ($p = 0.037$) (Table 2).

Subsequently, to compare the incidence of diarrhea depending on the volume of lymph dissection, we performed an analysis using a four-field conjugacy table. It was revealed that diarrhea developed more often on the 30th day after surgery with expanded lymphadenectomy — in 16 (39%) of 41 patients, than in 9 (20%) of 45 patients with D2 — volume LD ($p = 0.05$). At the same time, the expansion of the volume of lymph node dissection increased the risk of diarrhea by 1.56 times (95% CI: 1.03–2.38).

Due to the fact that according to the literature, diarrhea is the most common specific complication of the right hemicolectomy, we compared the frequency of defecation in this category of patients, regardless of gender, age, and baseline parameters of the preoperative questionnaire. To analyze the changes of the severity of diarrhea in the patients with cancer of the right colon and to

level the influence of the gender factor on this indicator, a two-variate dispersion ANOVA analysis with repeated measurements was performed. To analyze the differences in the severity of diarrhea between the groups after treatment, an ANCOVA univariate covariance analysis was performed with the inclusion of age and baseline parameters of the preoperative questionnaire as correction covariates.

Thus, it was found that in the main group there was an increase in the severity of diarrhea from 21.6 points (95% CI: 12.65–30.54) before the surgery to 26.7 points (95% CI: 13.97–39.44) on the 30th day after the surgery, while in the control group there was a decrease from 13.1 points (95% CI: 4.77–21.44) to 11.6 points (95% CI: 0.31–23.4) (Fig. 3).

Regardless of the initial values of the preoperative questionnaire, on day 30 after resection of the right colon, the severity of diarrhea was on average 2.65 times higher in patients after LD in the volume of D3 — 27.9 ± 6.0 points compared to the control group — 10.5 ± 5.6 points ($p = 0.042$). When analyzing the other scales of the questionnaire, significant differences in the quality of life of the patients depending on the volume of lymph node dissection were not revealed. The analysis of the questionnaires of the EORTC QLQ-CR29 supplementary module questionnaire revealed significant changes in the QoL, both on the functional and symptomatic scales (Table 3).

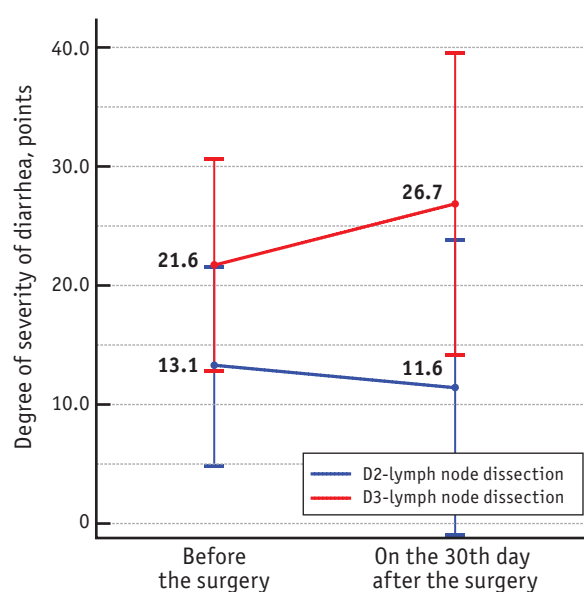


Figure 3. Histogram of the diarrhea severity in patients with cancer of the right colon

Table 3. Assessment of the quality of life of patients before and after surgery depending on the volume of lymphadenectomy (EORTC QLQ-CR29 questionnaire)

QoL scales		Method of lymph node dissection	Observation stages				p	
			Before treatment		After 30 days			
			Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃		
Functional scales, points	ANX	D2	33.3	33.3–66.7	0	0–33.3	0.002*	
		D3	33.3	33.3–66.7	0	0–33.3	0.003*	
			p = 0.985		p = 0.715		–	
	WEI	D2	66.7	66.7–100	66.7	66.7–100	0.058	
		D3	66.7	66.7–100	66.7	66.7–100	1.0	
			p = 0.460		p = 0.631		–	
Functional scales, points	BI	D2	88.9	66.7–100	100	88.9–100	< 0.001*	
		D3	88.9	77.8–100	100	88.9–100	0.048*	
			p = 0.203		p = 0.595		–	
	SEXM	D2	66.7	33.3–100	50	33.3–100	0.796	
		D3	66.7	33.3–66.7	33.3	33.3–66.7	0.480	
			p = 0.352		p = 0.256		–	
	SEXW	D2	100	66.7–100	100	66.7–100	0.236	
		D3	100	66.7–100	100	66.7–100	0.903	
			p = 0.948		p = 0.585		–	
	Symptomatic scales, points	UF	D2	33.3	16.7–50	16.7	16.7–33.3	0.02*
			D3	16.7	0–50	16.7	0–33.3	0.104
				p = 0.390		p = 0.832		–
UI		D2	0	0	0	0	0.059	
		D3	0	0	0	0	1.0	
			p = 0.009*		p = 0.174		–	
DY		D2	0	0	0	0	0.18	
		D3	0	0	0	0	0.564	
			p = 0.924		p = 0.548		–	
AP		D2	33.3	0–33.3	33.3	0–33.3	0.106	
		D3	33.3	0–33.3	0	0–33.3	< 0.001*	
			p = 0.439		p = 0.038*		–	
BP		D2	0	0–33.3	0	0	0.012*	
		D3	0	0–33.3	0	0	0.002*	
			p = 0.670		p = 0.906		–	
BF		D2	33.3	0–33.3	33.3	0–33.3	0.554	
		D3	33.3	0–33.3	0	0–33.3	0.004*	
			p = 0.924		p = 0.024*		–	
BMS		D2	16.7	0–33.3	0	0	< 0.001*	
		D3	16.7	0–33.3	0	0	< 0.001*	
			p = 0.572		p = 0.286		–	
DM		D2	33.3	0–33.3	0	0–33.3	0.011*	
		D3	0	0–33.3	0	0–33.3	0.014*	
			p = 0.465		p = 0.915		–	

QoL scales		Method of lymph node dissection	Observation stages				p
			Before treatment		After 30 days		
			Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Symptomatic scales, points	HL	D2	0	0	0	0	0.357
		D3	0	0	0	0	0.059
			p = 0.931		p = 0.349		–
	TA	D2	0	0	0	0	0.206
		D3	0	0	0	0	0.058
			p = 0.115		p = 0.103		–
	FL	D2	0	0–33.3	0	0–33.3	1.0
		D3	33.3	0–33.3	0	0	0.002*
			p = 0.166		p = 0.103		–
	FI	D2	0	0	0	0	0.564
		D3	0	0	0	0	0.705
			p = 0.924		p = 0.749		–
	SS	D2	0	0	0	0	0.366
		D3	0	0	0	0	0.860
			p = 0.515		p = 0.420		–
	SF	D2	16.7	0–16.7	16.7	0–16.7	0.349
		D3	0	0–16.7	0	0–16.7	0.901
			p = 0.804		p = 0.562		–
Symptomatic scales, points	EMB	D2	0	0	0	0	0.603
		D3	0	0	0	0	0.161
			p = 0.334		p = 0.777		–
	STO	D2	0	0	33.3	33.3–50	–
		D3	0	0	16.7	0–33.3	–
			–		p = 0.554		–
	IMP	D2	33.3	0–66.7	0	0–33.3	0.075
		D3	0	0–33.3	33.3	33.3–66.7	0.004*
			p = 0.1		p = 0.003*		–
	DYS	D2	0	0	0	0	1.0
		D3	0	0	0	0	1.0
			p = 0.879		p = 0.879		–

* Differences in indicators are statistically significant at $p \leq 0.05$. ANX—anxiety; WEI—body weight; BI—body image; SEXM—sexual interest (men); SEXW—sexual interest (women); UF—frequency of urination; UI—urinary incontinence; DY—dysuria; AP—abdominal pain; BP—bloating; BMS—blood and mucus in the stool; DM—dry mouth; HL—hair loss; TA—taste change; FL—flatulence; FI—fecal incontinence; SS—skin sensitivity; SF—stool frequency; EMB—embarrassment; STO—problems with stoma care; IMP—impotence (erectile dysfunction); DYS—dyspareunia.

Table 4. Comparison of the incidence of erectile dysfunction depending on the volume of lymph node dissection

Scope of surgery	Volume of lymph node dissection	Erectile dysfunction	p	OR; 95% CI
Resection of the right colon	D3 (n = 5)	2 (40%)	0.51	–
	D2 (n = 8)	1 (12.5%)		
Resection of the left colon	D3 (n = 12)	7 (58.3%)	0.031*	2.45; 1.16–5.18
	D2 (n = 10)	1 (10%)		

As a result of processing the data obtained during the patient survey, significant differences were found between the main and control groups after surgical treatment according to the following functional and symptomatic scales: patients' anxiety decreased ($p_{\text{ANXD3}} = 0.003$, $p_{\text{ANXD2}} = 0.002$), patients were significantly more satisfied with their appearance ($p_{\text{BID3}} = 0.048$, $p_{\text{BID2}} < 0.001$), they complained less of pain ($p_{\text{BPD3}} = 0.002$, $p_{\text{BPD2}} = 0.012$), blood admixture and mucus in the stool ($p_{\text{BMSD3}} < 0.001$, $p_{\text{BMSD2}} < 0.001$) and dry mouth ($p_{\text{DMD3}} = 0.014$, $p_{\text{DMD2}} = 0.011$), in the main group, patients were more likely to complain about problems with erectile function ($p_{\text{IMP}} = 0.004$). When analyzing the QoL in patients, depending on the volume of lymph node dissection, significant differences were obtained only in the following parameters of the symptomatic scale of the questionnaire: in the main group, the incidence of erectile dysfunction significantly increased compared to the controls ($p = 0.003$).

Also, in the early postoperative period, patients of the control group were significantly more likely than in the main group to complain of pain ($p = 0.038$) and bloating ($p = 0.024$).

The subsequent intergroup analysis of the incidence of erectile dysfunction depending on the LD volume separately in patients after resection of the right and left colon revealed an increase in this indicator in the patients with extended LD volume for cancer of the left colon. Thus, ED developed

in 7/12 (58.3%) and 1/10 (10%) cases in the main and control groups, respectively ($p = 0.031$). At the same time, the risk of developing impotence as a result of an increase in the LD volume increased by 2.45 times (95% CI: 1.16–5.18). The analysis of the incidence of the ED development depending on the LD volume during resection of the right colon did not reveal significant differences (Table 4). In order to level out the possible influence of age and the initial value of erectile function factors on the severity of impotence, depending on the LD volume, a one-dimensional covariance analysis was performed using a linear regression model and including the above values as correction covariates. As a result, we found a significant effect of the LD volume on the incidence of erectile dysfunction in operated patients for cancer of the left colon ($p = 0.001$).

At the same time, regardless of the initial state of erectile function, as a result of comparing the marginal averages, problems with erection in the main group developed 5.08 times more often than in the control group (Fig. 4). The contribution to the variance dispersion of the impotence incidence of the lymph node dissection volume factor is 0.490, that is, in 49% of cases, the ED development was due to the expanded volume of lymphadenectomy (D3 LD).

When analyzing the remaining scales of the EORTC QLQ-CR29 questionnaire, there were no significant differences in the quality of life of

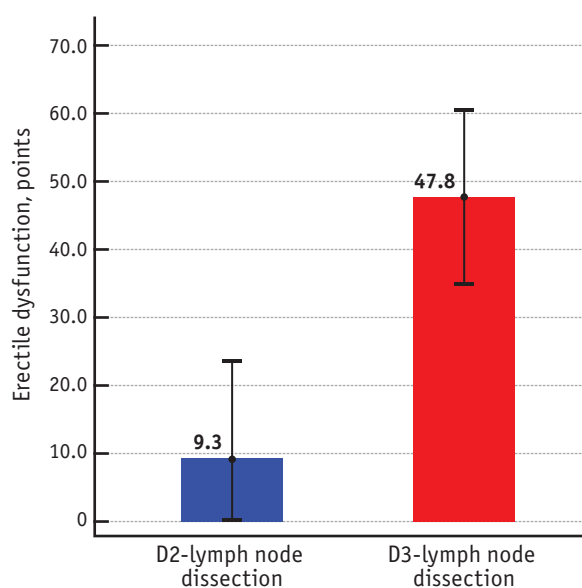


Figure 4. Erectile dysfunction in patients after surgical treatment for left colon cancer depending on the level of LD

patients depending on the volume of lymph node dissection.

DISCUSSION

Traditionally, the assessment of the quality of life of patients operated on for colon cancer is made using special questionnaires that characterize their functional and symptomatic condition. For example, the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire was developed back in 1987 [18]. Each of the questionnaires given by us has its own criteria and evaluation scale. With their help it is possible to determine the conditional norm of quality of life before treatment, and, in the future, to compare it with this indicator after surgery. This approach allows to determine even small changes in QoL that occurred after treatment for cancer.

In the course of the study of the quality of life of patients with colon cancer, it was found that, regardless of the volume of lymph node dissection, there was a significant improvement in the general condition of patients after surgery ($p_{QoLD3} = 0.005$, $p_{QoLD2} = 0.023$). However, a detailed analysis of the data revealed a significant ($p = 0.022$) increase in the severity of diarrhea after resection of the right colon with extended LD: from 21.6 to 26.7 points. In the control group, on the contrary, there was a decrease in this indicator from 13.1 points to 11.6 points. The results obtained are consistent with the data of other studies. Thus, according to Thorsen, Y. (2016), performing extended LD during right hemicolectomy led to an increase in the frequency of defecation up to 3 times a day in 32.7% of the studied patients, and in 12% of cases there was an increase in the frequency of stool up to 4 times a day; whereas the madence of this indicator at D2 LD was equal to 12.3%. The revealed differences were significant ($p = 0.022$). The authors associated the development of diarrhea with denervation of the small intestine as a result of damage to the nerve plexus located along the superior mesenteric artery [19]. When performing LD in the volume of D3 in cancer of the right and left colon in the postoperative period, there was a significant increase in the incidence of nocturnal defecation

after right hemicolectomy, compared with left hemicolectomy — 13.2% and 2.1%, respectively ($p \leq 0.05$) [20].

The analysis of the answers to the questions of the special module for patients with colorectal cancer (QLQ-CR29 v.2.1) revealed that in the early postoperative period, patients were more likely to suffer from erectile dysfunction after lymph node dissection in the volume of D3 in cancer of the left colon ($p = 0.031$). Such an increase in the incidence of impotence development can most likely be associated with damage to the structures of the upper hypogastric plexus, since the influence of age and the initial ED values factors were leveled during the analysis. Thus, the conducted analysis suggests that erectile dysfunction in 49% of cases of the left colon resection was due to intraoperative impact on the hypogastric plexus when removing the 253 group of LNs.

CONCLUSION

The analysis of differences in the indicators of the scales of physical and social functioning, as well as symptomatic scales allowed us to establish that the QoL in patients operated on for colon cancer decreases to a greater extent due to impaired sexual function after resection of the left colon and the process of defecation after surgery for the right colon cancer. There were no significant changes in the assessment of physical and emotional well-being.

The obtained results suggest that the removal of 253, 203, 213, and 223 groups of LN may lead to similar functional disorders in the early postoperative period. To determine the feasibility of further development and widespread implementation of the extended LD, it is necessary to continue the study with an analysis of long-term results, as well as to assess the level of QoL at a later date.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Sergey I. Achkasov, Oleg I. Sushkov, Dmitry G. Shakhmatov*

Processing of the material: *Ilgiz I. Muratov, Karina R. Saifutdinova, Egor M. Shunin, Ekaterina M. Romanova*

Statistical processing: *Ilgiz I. Muratov, Oleg I. Sushkov*

Writing of the text: *Ilgiz I. Muratov*

Editing: *Yury A. Shelygin, Sergey I. Achkasov, Oleg I. Sushkov*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Yury A. Shelygin — 0000-0002-8480-9362

Ilgiz I. Muratov — 0000-0002-0925-2680

Oleg I. Sushkov — 0000-0001-9780-7916

Dmitry G. Shakhmatov — 0000-0001-7964-2126

Karina R. Saifutdinova — 0000-0001-6532-8507

Egor M. Shunin — 0000-0001-8494-8840

Ekaterina M. Romanova — 0000-0003-3874-6695

REFERENCES

1. O'Boyle CA. Assessment of quality of life in surgery. *British Journal of Surgery*. 1992;79(5):395–398. DOI: 10.1002/bjs.1800790506.
2. Bower JE, Bak K, Berger A. et al. Screening, Assessment, and Management of Fatigue in Adult Survivors of Cancer: An American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Adaptation. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(17):1840–1850. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.4495
3. Cella D. Quality-of-life measurement in oncology. *Psychosocial interventions for cancer*. 2001;57–76. DOI: 10.1037/10402-004
4. Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., Sushkov O.I. et al. Short-term results of right-sided hemicolectomy performed by different laparoscopic techniques in patients with right sided colon cancer. *Endoscopic surgery*. 2014;20(5):3–7 (in Russ.).
5. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc*. 1991;1:144–150.
6. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA. et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *The new England Journal of Medicine*. 2015;29(2):334–48. DOI: 10.1056/nejmc1505367
7. Karachun A.M., Petrova E.A., Sinenchenko G.I. et al. Comparative analysis of quality of life after laparoscopic and open procedures for upper and middle rectal cancer. *Colorectal Oncology*. 2018;8(1):28–32. DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-1-28-33 (in Russ.).
8. Karachun A., Petrov A., Panaiotti L. et al. Protocol for a multicentre randomized clinical trial comparing oncological outcomes of D2 versus D3 lymph node dissection in colonic cancer (COLD trial). BJS Open published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of BJS Society Ltd. 2019;(3):288–298. DOI: 10.1002/bjs5.50142.
9. Kitano S, Inomata M, Mizusawa J. et al. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomized controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017;4(2):261–268. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30207-2
10. Liang JT, Huang KC, Lai HS. et al. Oncologic results of laparoscopic D3 lymphadenectomy for male sigmoid and upper rectal cancer with clinically positive lymph nodes. *Annals of surgical oncology*. 2007;7(14):1980–1990. DOI: 10.1245/s10434-007-9368-x
11. Greene FL, Balch CM, Fleming ID. et al. AJCC cancer staging handbook: TNM classification of malignant tumors. *Springer Science & Business Media*. 2002.
12. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67:93–99. DOI: 10.3322/caac.21388
13. Watanabe T, Muro K, Ajioka Y. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *International journal of clinical oncology*. 2018;1(23):1–34. DOI: 10.1007/s10147-017-1101-6
14. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1993;5(85):365–376. DOI: 10.1093/jnci/85.5.365
15. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG clinical guideline: diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2016;5(111):602–622. DOI: 10.1038/ajg.2016.126.
16. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A. et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61 (in Russ.).
17. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program: Responsible Adverse Event (AE) Reporting: Finding Appropriate AE Terms [database online]. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/CTC.htm. Accessed November 8, 2018;3.
18. Whistance RN, Conroy T, Chie W. et al. Clinical and Psychometric Validation of the EORTC QLQ-CR29 Questionnaire Module to Assess Health-Related

- Quality of Life in Patients with Colorectal Cancer. *European journal of cancer*. 2009;45(17):3017–3026. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.08.014
19. Thorsen Y, Stimec B, Andersen SN, et al. Bowel function and quality of life after superior mesenteric nerve plexus transection in right colectomy with D3 extended mesenterectomy. *Techniques in Coloproctology*. 2016;20(7):445–453. DOI: 10.1007/s10151-016-1466-y
20. Ohigashi S, Hoshino Y, Ohde S, et al. Functional outcome, quality of life, and efficacy of probiotics in postoperative patients with colorectal cancer. *Surgery today*. 2011;9(41):1200–1206. DOI: 10.1007/s00595-010-4450-6

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-29-34>



Translation of the article

Endoscopic mucosal resection and conventional polypectomy in colorectal adenomas treatment

Yuri E. Vaganov¹, Eugeny A. Khomyakov^{1,2}, Alyona B. Serebry¹,
Elmira U. Abdulzhalieva¹

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia (Barrikadnaya str., 2/1-1, Moscow, Russia)

ABSTRACT *AIM: to compare the early and long-term results of endoscopic mucosal resection (EMR) and conventional polypectomy for benign epithelial colon neoplasms.*

PATIENTS AND METHODS: the retrospective study included 344 patients with histologically verified adenomas of the size of up to 40 mm in the colon, who underwent EMR or conventional polypectomy. Mucosectomy (EMR) was performed in 207 patients, while conventional polypectomy was performed in 137.

RESULTS: there were no significant differences in the postoperative morbidity rates between the methods (OR 1.8; 95% CI: 0.7–4.8, $p = 0.3$). Fragmentation significantly more often occurred in the group of conventional polypectomy (OR 3.5; 95% CI: 2.3–5.5, $p = 0.001$, especially when the size of the neoplasm was over 1 cm (OR 3.1; 95% CI: 1.1–8.9, $p = 0.037$). Recurrence occurred in 19/173 (10.9%) in 12 (8.3%) patients of the EMR group. In the polypectomy group, recurrence developed in 22 (23.1%) patients, in 24/108 (22.2%) cases at the site of the postoperative scar. It was found that the adenoma recurrence in the area of endoscopic excision occurs significantly more often after conventional polypectomy (OR 2.3; 95% CI: 1.2–4.4; $p = 0.016$).

CONCLUSION: EMR and conventional polypectomy both are the safe methods with low morbidity rates. However, the EMR is the preferred method of endoscopic excision for adenomas larger than 1 cm due to the fact that it allows for deeper and more complete resection than conventional polypectomy.

KEYWORDS: endoscopic mucosal resection, polypectomy, colorectal adenomas

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

FOR CITATION: Vaganov Yu.E., Khomyakov E.A., Serebry A.B., Abdulzhalieva E.U. Endoscopic mucosal resection and conventional polypectomy in colorectal adenomas treatment. *Koloproktologia*. 2021;20(2):29–34. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-29-34>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Eugeny A. Khomyakov, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: evgeniy.khomyakov@gmail.com

Received — 24.02.2021

Revised — 11.03.2021

Accepted for publication — 01.06.2021

INTRODUCTION

Adenomas originating from the cells of the glandular epithelium are the most common form of benign colorectal neoplasms [1]. The average detection rate of adenomas in the target population (age of screening, follow-up after surgery, or complaints of changes in intestinal function) reaches 31% [2]. The prevalence and malignant potential of colorectal adenomas determines the high efficiency of their timely diagnosis and removal in

reducing the mortality of the population because of colorectal cancer [3].

For endoscopic excision of colorectal neoplasms, conventional polypectomy and mucosectomy are most widely used [4]. Mucosectomy is the resection of a fragment of the intestinal wall, including the mucosa up to the submucosal base, using a diathermic loop [5]. The main difference between mucosectomy and conventional polypectomy is the lifting of the submucosal layer of the adenoma, which, with the help of special solutions,

allows achieving a deeper and more complete resection of the tissue [6].

This study is a retrospective audit, the purpose of which is to compare the immediate and long-term results of treatment of patients with benign epithelial neoplasms of the colon, removed by mucosectomy or conventional polypectomy.

PATIENTS AND METHODS

A retrospective study included patients treated from October 2014 to December 2019.

The results of the treatment of the patients with histologically confirmed benign epithelial neoplasms of the colon up to and including 40 mm in size, who underwent endoscopic mucosectomy or conventional polypectomy with the colonoscope, were analyzed. The study groups were adjusted as per the age, gender of the patients, as well as the size of the neoplasms.

Mucosectomy was performed in 207 patients (95 men and 112 women) with 260 benign neoplasms of the colon. The group of the patients with conventional polypectomies included 137 patients (59 men and 78 women) with 160 benign neoplasms of the colon. The median age of the patients included in the study in the mucosectomy group was 67 (27–80) years compared to 62 (27–82) years in the polypectomy group.

The assessment of the size of a neoplasm was carried out using the width of the branches of the biopsy forceps, which in the unfolded state is 8 mm. The median size of the neoplasms in the mucosectomy group was 13 (7–40) mm versus 15 (6–35) mm in the polypectomy group.

Mucosectomy was started with an injection of gelatin solution with indigo carmine into the submucosal layer to create a tumor lifting at a distance of at least 1 cm from the edge of the neoplasm. After selecting the appropriate endoscopic loop, it was thrown over the lesion and tightened at its base with a small grip of the unchanged mucosa to resect the mucosa within the unaffected tissue. Together with the tightening of the loop, electric current was supplied in various cutting and coagulation modes.

Conventional polypectomy was performed in a standard volume: a diathermic loop was thrown over the lesion with an additional check of the radicality of the capture. Removal was performed by a multi-stranded electric loop in the coagulation mode or in the combined pulse mode.

After removing the lesion, the specimen was extracted for the morphological study. If it was impossible to remove the formation *en bloc*, the method of fragmentation by multiple loop electroexcision was used.

After discharge, the patients who had the tumor removed *en bloc*, a control colonoscopy was recommended after 6 months, and, in case of the specimen fragmentation, after 3 months.

The primary patient data was entered into the Microsoft Excel 2018 spreadsheet for Windows 10. With the normal distribution of the variation series, the quantitative parameters were described using the median values and the standard deviation. In case of an abnormal distribution of the variation series, the medians and its extreme values were used. To compare the average values, an unpaired t-test was used. The Mann-Whitney test was used to compare the medians. The determination of cut-off points for quantitative parameters was carried out using ROC analysis with the construction of a ROC curve (Receiver Operating Characteristic). The results were considered significant when the area under the ROC curve was at least 0.5. The statistical analysis was performed using SPSS 23.0 software for Windows (SPSS Inc., USA). The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS

According to the inclusion criteria, the results of the treatment of 344 patients were analyzed. Mucosectomy was performed in 207 patients, while conventional polypectomy was performed in 137 patients.

The median time for performing conventional polypectomy with the colonoscope was 35 (15–70) minutes versus 60 (37–80) in the mucosectomy group. This time difference was significant ($p = 0.0001$). It is important to note that this took into account the time of setting up the equipment, endoscopic search for target tumors,

Table 1. Complications after mucosal resection and conventional polypectomy

The nature of complications	Mucosectomy (n = 260)	Polypectomy (n = 160)	p
Postpolypectomy syndrome	9/260 (3.5%)	3/160 (1.9%)	0.34
Bleeding	4/260 (1.5%)	1/160 (0.7%)	0.4
Total:	13/260 (5.0%)	4/160 (2.6%)	0.2

Table 2. The risk of recurrence

Method	Follow-up Supervision	Recurrence
Mucosectomy	173/260 (66.5%)	19 (11.0%)
Polypectomy	108/160 (67.5%)	24 (22.2%)

stopping bleeding, as well as the time of removing the colonoscope.

Intraoperative blood loss in both cases was minimal and clinically insignificant.

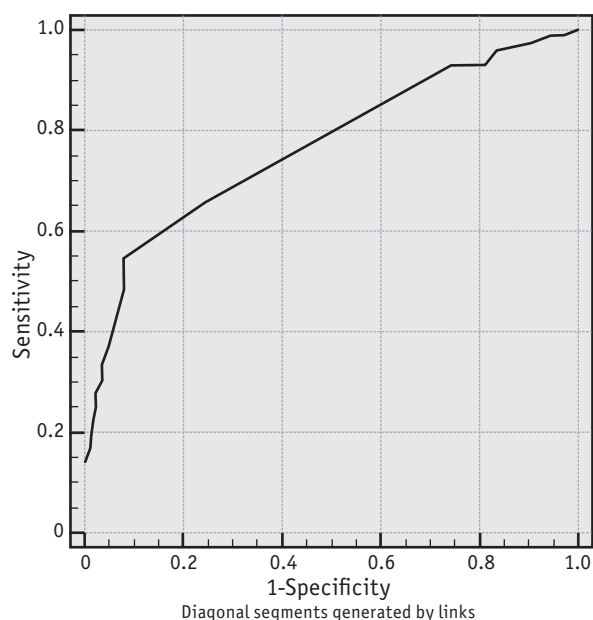
There were no complications that would require conversion to abdominal surgery in any of the groups.

In the group of conventional polypectomies, up to 30 days after the surgery, 1 patient developed bleeding, which was stopped endoscopically. Four patients after mucosectomy required repeated endoscopic surgery, while in two cases, despite the presence of blood clots in the intestine lumen, there were no signs of continuing bleeding. In the other two patients, the bleeding was controlled by applying an endoclipse. Assessment of the incidence of postpolypectomy syndrome

showed that 9 patients after mucosectomy required antibacterial drugs, compared to 3 patients in the polypectomy group (Table 1). When comparing the early results, it was found that there were no significant differences in the incidence of postoperative complications between the methods (OR 1.8; 95% CI: 0.7–4.8, $p = 0.3$).

The specimen fragmentation occurred in 71/160 (44.3%) cases in the polypectomy group versus 48/260 (18.4%) in the mucosectomy group. Due to the high rate of fragmentation during polypectomy, we constructed a ROC curve with a cut-off point to determine what size of neoplasms is a significant limitation of polypectomy in favor of mucosectomy for the purpose of radical removal of the specimen *en block* (Fig. 1). The area under the curve was 0.77, which reflects the satisfactory prognostic significance of the model. It was found that significant differences in the incidence of fragmentation appear when the size of the neoplasm is over 1 cm. The sensitivity of the model at this cut-off point was 94%, and the specificity was 82%.

Thus, when analyzing the incidence of fragmentation, significant differences were obtained between the groups of conventional polypectomy and mucosectomy. According to our data, fragmentation was significantly more often in conventional polypectomy (OR 3.5; 95% CI: 2.3–5.5,

**Figure 1.** ROC curve of the dependence of the fragmentation rate on the tumor size during polypectomy

$p = 0.001$), especially when the neoplasm size was over 1 cm (OR 3.1; 95% CI: 1.1–8.9, $p = 0.037$).

Late outcomes were assessed in 144/207 (69.5%) patients with 173/260 (66.5%) benign neoplasms in mucosectomy group and 95/137 (69.3%) patients with 108/160 (67.5%) colon polyps in the polypectomy group. The median follow-up period after polypectomy was 14 ± 7.3 months and mucosectomy was 11 ± 7.4 months.

Local recurrence was considered to be the appearance of a tumor in the site of the postoperative scar during endoscopic control. In the mucosectomy group, 19/173 (10.9%) recurrent neoplasms were detected in 12 (8.3%) patients. In the polypectomy group, recurrence developed in 22 (23.1%) patients, in 24/108 (22.2%) cases at the site of the postoperative scar (Table 2).

It was found that recurrence of adenoma in the site of endoscopic surgery occurs after conventional polypectomy (OR 2.3; 95% CI: 1.2–4.4; $p = 0.016$). All the patients underwent repeated endoscopic surgery: mucosectomy or endoscopic dissection in the submucosal layer without signs of recurrence, with an average follow-up period of 8.6 ± 3.7 months.

DISCUSSION

Timely diagnosis and treatment of benign epithelial colorectal neoplasms is an urgent problem of colorectal surgery, since it reduces mortality caused by malignant neoplasms of this localization, and the wide prevalence among the working-age population makes this problem socially significant.

The comparative analysis of the early results of mucosectomy and conventional polypectomy showed the safety of the studied methods. The incidence of clinically significant complications did not exceed 5.0%.

The major complication that may require repeated endoscopic or even abdominal surgery is delayed bleeding, the risk of which increases in direct proportion to the size of the neoplasm [7].

According to the study by Van Der Star et al., which combined the results of treatment of 542 patients with large (> 20 mm) colon neoplasms who underwent mucosectomy, the risk of delayed bleeding

reaches 7.7% (42/542), which in 72% of cases require repeated endoscopic surgery [8].

In addition to the risk of bleeding, with an increase in the size of neoplasms, both with conventional polypectomy and mucosectomy, there are certain restrictions on the removal of neoplasms *en bloc*. Thus, with a mean tumor size of over 22 mm, only 53.5% of tumors can be removed *en bloc* [9]. This is due to the limited size of the endoscopic loop. According to the presented study, specimen fragmentation occurred in 71/160 (44.3%) cases in the polypectomy group, versus 48/260 (18.4%) in the mucosectomy group ($p = 0.001$).

It is important to note that the risk of fragmentation directly affects the risk of the lesion recurrence. Removal of the tumor in fragments by a loop implies the impossibility of histological assessment of the resection margins and the radicality of the performed procedure. According to the retrospective studies by Belderbos T. and Briedigkeit A. et al., the risk of recurrence in this case is 15–20% [10,11], and with the removal of lesion exceeding 20 mm, it can reach 30% [12]. In the retrospective analysis, it was proved that significantly more often the recurrence of adenomas in the site of endoscopic removal occurs after conventional polypectomy (OR 2.3; 95% CI: 1.2–4.4; $p = 0.016$).

Therefore, when choosing the method of endoscopic excision of tumors comparable in size, preference should be given to endoscopic mucosectomy [13].

However, even in case of continued growth of the tumors detected during endoscopic control, in most cases, recurrent neoplasms are small in size, and they can be easily removed [14].

According to the results of the multicenter prospective study of 1,000 consecutive mucosectomies of polyps reaching 13 cm in size, 93% (135 out of 145) of local recurrences were successfully removed endoscopically, and only 10 remaining patients underwent abdominal surgery [15].

Similarly, all the patients with recurrence included in this study underwent repeated mucosectomy or submucosal endoscopic dissection without recurrence, with an mean follow-up of 8.6 ± 3.7 months after the repeated procedure.

A significant limitation of the study is its retrospective nature and the inclusion of patients

with neoplasms larger than 25 mm in diameter, since their endoscopic excision in most cases was deliberately carried out by the fragmentation.

CONCLUSION

Mucosectomy and conventional polypectomy are the safe methods of removing colon adenomas with a low number of complications.

However, mucosectomy is the preferred method of endoscopic excision of adenomas larger than 1 cm due to the fact that it allows to perform deeper and more complete resection than conventional polypectomy, which leads to a lower risk of recurrence. Most cases of local recurrences can be successfully removed endoscopically.

No funding sources are available.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Yuri E. Vaganov, Eugeni A. Khomyakov*

Processing of the material: *Elmira U. Abdulzhalieva*
Writing of the text: *Yuri E. Vaganov, Eugeni A. Khomyakov, Alyona B. Serebry*
Editing: *Eugeni A. Khomyakov*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Yuri E. Vaganov — candidate of medical sciences, head of Endoscopy unit at the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID 0000-0003-4872-4481

Eugeni A. Khomyakov — candidate of medical sciences, head of Oncoproctology unit at the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, assistant at Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia; ORCID 0000-0002-3399-0608

Alyona B. Serebry — resident at the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology
Abdulzhalieva E.U. — post-graduate at the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology

REFERENCES

1. Boroff ES, Gurudu SR, Hentz JG et al. Polyp and adenoma detection rates in the proximal and distal colon. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6), 993–9. DOI: 10.1038/ajg.2013.68
2. Corley DA, Jensen CD, Marks AR et al. Variation of adenoma prevalence by age, sex, race, and colon location in a large population: implications for screening and quality programs. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(2):172–180. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.09.010
3. Polyanskaya E.A., Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A. et al. Colorectal cancer, screening: achievements и opportunities. *Colorectal Oncology*. 2018;4:11–29. (In Russ.). DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-4-11-29
4. Veselov V.V., Nechipay A.M., Mainovskaya O.A. et al. Endoscopic semiotics, diagnostics, and the choice of the treatment modalities for the management of squamous epithelial neoplasms in the colon. *Evidence-based Gastroenterology*. 2017;1:31–46. (In Russ.). DOI: 10.17116/dokgastro20176131-46
5. Tanaka S, Kashida H, Saito Y et al. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc*. 2020;32(2):219–239. DOI: 10.1111/den.13545
6. Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K et al. Comparison of various submucosal injection solutions for maintaining mucosal elevation during endoscopic mucosal resection. *Endoscopy*. 2004;36(7):579–83. DOI: 10.1055/s-2004-814517
7. Skridlevskiy S.N., Veselov V.V., Frolov S.A. et al. Method of hemostasis and prevention of colonic bleeding during interventional endoscopic procedures. *Surgeon*. 2019;10:30–37. (In Russ.). DOI: 10.33920/med-15-1910-03
8. van der Star S, Moons LMG, Ter Borg F, et al. Management of delayed bleeding after endoscopic mucosal resection of large colorectal polyps: a retrospective multi-center cohort study. *Endosc Int Open*. 2020;8(8):1052–1060. DOI: 10.1055/a-1192-3816
9. Buchner AM, Guarner-Argente C, Ginsberg GG. Outcomes of EMR of defiant colorectal lesions directed to an endoscopy referral center. *Gastrointest Endosc*. 2012;76(2):255–63. DOI: 10.1016/j.gie.2012.02.060
10. Belderbos TD, Leenders M, Moons LM et al. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of non-pedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2014;46(5):388–402. DOI: 10.1055/s-0034-1364970
11. Briedigkeit A, Sultan O, Sido B et al. Endoscopic mucosal resection of colorectal adenomas > 20 mm: Risk factors for recurrence. *World J Gastrointest Endosc*. 2016;8(5):276–281. DOI: 10.4253/wjge.v8.i5.276
12. Knabe M, Pohl J, Gerges C, et al. Standardized long-term follow-up after endoscopic resection of large,

nonpedunculated colorectal lesions: a prospective two-center study. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(2):183–9. DOI: 10.1038/ajg.2013.419

13. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017;49(3):270–297. DOI: 10.1055/s-0043-102569

14. Zavyalov D.V., Kashin S.V., Olevskaya E.R. et al. Endoscopic piecemeal resection of large benign

colorectal neoplasia: results of a Russian multicenter study. *Koloproktologia*. 2020;19(1):73–79. (In Russ.) DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-1-73-79

15. Moss A, Williams SJ, Hourigan LF et al. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut*. 2015;64(1):57–65. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305516

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-35-41>



Опыт комбинированного использования лазерной коагуляции в сочетании с методикой LIFT при лечении трансфисфтерных свищей прямой кишки

Васильев С.В.^{1,2}, Недозимованый А.И.^{1,2}, Попов Д.Е.^{1,2}, Гор И.В.^{1,2}, Мошкова Т.А.¹

¹ФГБОУ ВО ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра хирургических болезней стоматологического факультета с курсом колопроктологии (ул. Льва Толстого, д. 6–8, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия)

²СПб ГБУЗ «Городская больница № 9». Городской центр колопроктологии (пр-т Крестовский, д. 18, г. Санкт-Петербург, 197110, Россия)

РЕЗЮМЕ ЦЕЛЬ: улучшение результатов лечения свищей прямой кишки; оценка эффективности комбинированного использования методик LIFT и FiLaC.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в исследование включены 35 пациентов с трансфисфтерными свищами криптотлан-дулярного происхождения, охватывающими более чем 1/3 сфинктера. Всем пациентам свищевой ход обра-ботан энергией лазера (скорость продвижения лазерного проводника — 1 мм в секунду, длина волны — 1470 нм, мощность излучения — 13 Вт), а затем выполнены перевязка и иссечение участка свищевых хода в межсфинктерном пространстве.

РЕЗУЛЬТАТЫ: у 28 (80,0%) пациентов из 35 удалось достичь полного заживления свища. При этом в случаях длительного заживления (более 3 месяцев), использовалась методика ReFiLaC — повторная обработка просвета свищевых хода энергией лазера, что привело к закрытию свища у 2 из 3 пациентов. Медиана наблюдения составила 10,2 месяца. Развития явлений анальной инконтиненции не было отмечено ни в одном случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: предварительные результаты исследования позволяют оценить попытку комбинирован-ного применения указанных малоинвазивных методик в лечении свищей прямой кишки как перспективную.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: свищ прямой кишки, анальная инконтиненция, лазер, LIFT, сфинктеросохраняющие методы

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Васильев С.В., Недозимованый А.И., Попов Д.Е., Гор И.В., Мошкова Т.А. Опыт комбинированного использования лазерной коагуляции в сочетании с методикой LIFT при лечении трансфисфтерных свищей прямой кишки. *Колопроктология*. 2021; т. 20, № 2, с. 35–41. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-35-41>

Laser coagulation in combination with LIFT for transsphincteric anal fistulas

Sergei V. Vasiliev^{1,2}, Anatolii I. Nedozimovanyi^{1,2}, Dmitry E. Popov^{1,2}, Ivan V. Gor^{1,2}, Tatiana A. Moshkova¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6–8, Lev Tolstoy str., St-Petersburg, 197022, Russia)

²St-Petersburg City Hospital №9, City Center of Coloproctology (18, Krestovskiy Ave., St-Petersburg, 197110, Russia)

ABSTRACT AIM: to improve the results of fistula treatment, to evaluate the effectiveness of the combined use of LIFT and FiLaC techniques.

PATIENTS AND METHODS: the study included 35 patients with transsphincter fistulas of cryptoglandular etiology involved more than 1/3 of the sphincter. All patients underwent surgery with laser energy (the laser conductor speed is 1 mm per second, the wavelength is 1470 nm, the radiation output is 13 W) after the LIFT procedure.

RESULTS: the primary healing rate was 28/35 (80,0%). The patients who failed the combined procedure (cases of prolonged healing more than 3 months) underwent a second procedure ReFiLaC, which led to the closure of fistula in 2 of 3 patients. A median follow-up period was 10,2 months. No incontinence to solid and liquid stools was detected.

CONCLUSION: preliminary results of the study permits to assess the potential of the combined low-invasive approach for anal fistulas as positive.

KEYWORDS: anal fistula, faecal incontinence, laser, LIFT, sphincter-preserving

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

FOR CITATION: Vasiliev S.V., Nedožimovanyi A.I., Popov D.E., Gor I.V., Moshkova T.A. Laser coagulation in combination with LIFT for transsphincteric anal fistulas. *Koloproktologia*. 2021;20(2):35–41. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-35-41>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Гор Иван Владимирович, СПб ГБУЗ «Городская больница №9. Городской центр колопроктологии, пр-т Крестовский, д. 18, Санкт-Петербург, 197110, Россия; тел.: +7 (931) 214-87-83; e-mail: ivan92gorr@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Ivan V. Gor, St Petersburg City Hospital №9, City Center of Coloproctology, 18, Krestovskiy Ave., St Petersburg, 197110, Russia; e-mail: ivan92gorr@gmail.com

Дата поступления — 13.11.2020
Received — 13.11.2020

После доработки — 16.03.2021
Revised — 16.03.2021

Принято к публикации — 01.06.2021
Accepted for publication — 01.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика и лечение свищей прямой кишки занимает существенное место в клинической практике врача-колопроктолога, поскольку частота заболеваемости составляет 2 случая на 10 тысяч населения в год, а распространенность превышает 9 случаев на 100 тыс. населения [1]. Ежегодно в странах Европы регистрируется 20–25 тысяч новых случаев заболевания [2]. При этом 90–95% всех свищей формируются после перенесенного острого парапроктита и имеют криптоглангулярное происхождение [3,4]. Основными жалобами пациентов со свищами прямой кишки являются боли в области ануса, выделение гноя и кишечного содержимого из наружного свищевого отверстия, зуд, дискомфорт и экскориации в перианальной области [5]. Эти жалобы не несут в себе ничего жизнеугрожающего, но значительно снижают качество жизни, влияя на социальные, интимные и трудовые аспекты [6,7].

После классических фистулотомии и иссечения свища в просвет кишки заживает 90–95% свищей при минимальном количестве осложнений. Однако данный вид операции показан только пациентам с «простыми» свищами (интрасфинктерными либо трансфинктерными, проходящими через функционально незначимую порцию сфинктера). Лечение более сложных свищей (с вовлечением глубоких порций сфинктера, экстрасфинктерных, рецидивных или множественных, а также передних свищей у женщин) нередко является вызовом для хирурга и испытанием для пациента из-за высокой вероятности рецидива заболевания и возможного развития недержания кишечного содержимого [5,8].

За последние 20 лет предложено большое количество сфинктеросохраняющих операций при свищах прямой кишки. Разнообразие предлагаемых хирургических методик является лучшим доказательством того, что единого, универсального и наиболее адекватного метода лечения «сложных»

вариантов свищей прямой кишки еще не разработано. Основным недостатком сфинктеросохраняющих методик является большой процент рецидивов заболевания [10–13,23].

Самой изученной и патогенетически обоснованной малоинвазивной операцией является LIFT, суть которой заключается в резекции дистальной его части и перевязке свищевого хода в межсфинктерном пространстве. По данным последних исследований, положительные результаты этой операции достигают 65–70% при практически полном отсутствии вероятности анальной инконтиненции [14]. Предложено несколько методов, дополняющих операцию LIFT, таких как LIFT +, LIFT plug, Bio-Lift и т.д., но результаты этих операций также неоднозначны в силу недостаточной доказательной базы [15].

Одним из привлекательных и доступных методов лечения свищей прямой кишки является лазерная деструкция свищевого хода, при использовании которой лазерное излучение воздействует на грануляционную ткань в просвете свища, не поражая при этом волокна сфинктера. После воздействия лазерного излучения происходит денатурация белков, разрушение эпителия и грануляционной ткани, слипание свищевого хода. Средняя частота заживления после применения данной методики также не превышает 65% по данным самых оптимистичных исследований [16–19].

Технические особенности применения лазерного излучения и методики перевязки свища в межсфинктерном пространстве позволяют комбинировать данные технологии, что и послужило обоснованием проведения нашего исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность комбинированного метода (LIFT с дополнительной обработкой свищевого хода энергией лазера) в лечении свищей прямой кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включены 35 пациентов (Табл. 1) после перенесенного острого парапроктита с диагнозом «транссфинктерный свищ прямой кишки». Во всех случаях свищевой ход проходил, охватывая функционально значимую (глубокую) порцию сфинктера (более одной трети). Всем включенным в настоящую работу пациентам выполнялось только стандартное обследование: пальцевое исследование, ректороманоскопия, анальная манометрия, ТРУЗИ. По данным ультразвукового исследования, ни у одного из пациентов не было выявлено затеков, полостей и дополнительных свищевых ходов, манометрические показатели также были в пределах нормы. У 11 пациентов на первом этапе во время вскрытия острого парапроктита ввиду распространенности процесса была проведена дренирующая лигатура (loose seton), на которой далее сформировались т.н. «управляемые» транссфинктерные свищи (без дополнительных затеков и полостей).

В качестве предоперационной подготовки использовались фосфатные клизмы (накануне и в день операции). Периоперационная антибактериальная профилактика не проводилась. Все операции выполнялись по единой методике.

Ход операции

Под внутривенной анестезией в положении Lloyd-Davis определяли внутреннее и наружное свищевые отверстия. В межсфинктерной борозде выполняли доступ 1,5–2,0 см, выделяли и брали на 2 держалки свищевой ход. Через свищевой ход проводили зонд, затем на зонд натягивали силиконовый однопросветный проводник, который заводили в свищевой ход вслед за удаляемым зондом. Через наружное отверстие силиконового проводника на всю длину свищевых ходов вводили радиальный лазерный световод. После активации лазерного излучения световод продвигали со скоростью 1 мм в секунду по направлению от внутреннего отверстия свищевых ходов к наружному. Длина волны 1470 нм, мощность излучения 13 Вт. Далее выполняли стандартную операцию LIFT.

Все пациенты были выписаны на следующий день после операции. В качестве анальгетиков использовали НПВС, в течение 2 недель пациентам рекомендовали сидячие ванночки со слабым раствором перманганата калия или отваром ромашки кратностью 2–3 раза в сутки. На первом контрольном осмотре, на 7 сутки, швы в промежностной ране снимались. Контрольные осмотры проводили на 7, 14, 28 сутки после операции, далее раз в месяц. На следующий день после операции и на первых двух контрольных осмотрах пациенты заполняли опросник ВАШ, с помощью которого

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы
Table 1. The study group's characteristic

Пациенты (общее число)	35 человек
Возраст средний (мин.–макс.)	43,1 года (29–70)
Пол (м/ж)	21/14
Наличие дренирующей лигатуры	11 человек
Средняя длительность ношения дренирующей лигатуры (мин.–макс.)	5,4 (3–12 месяцев)
Передний/задний свищ	23/12

Таблица 2. Результаты

Table 2. Results

Среднее время операции	31 мин (20–45)
Шкала боли (ВАШ) 1 день после операции	4,8 (2–7)
Шкала боли (ВАШ) 7 день после операции	3,1 (2–5)
Шкала боли (ВАШ) 14 день после операции	1,2 (1–3)
Выздоровление/рецидив	28/7 (человек)
Сроки наблюдения (минимальный — максимальный, средний)	10,2 месяцев (6–19)
Среднее время заживления	2,3 (1,2–2,5) месяцев
Среднее время наступления рецидива	3,2 (3–5,8) месяцев

оценивали уровень выраженности болевого синдрома. Также на контрольных осмотрах учитывались жалобы пациентов на наличие выделений из свищевых отверстий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты были оперированы в период с 2017–2019 гг. Сроки наблюдения указаны в таблице 2. Выздоровление фиксировалось тогда, когда полностью закрывались наружное и внутреннее свищевые отверстия. Рецидивом считали наличие функционирующих внутреннего или наружного свищевых отверстий после заживления свищевых ходов. Неудачным исход лечения считали в случае наличия жалоб спустя 3 месяца после операции. Такой срок наблюдения был выбран, исходя из анализа данных литературы [19]. С данной ситуацией мы столкнулись у трех пациентов. После УЗ-контроля им проводилось повторное оперативное вмешательство в объеме обработки свищевых ходов лазером (лазерный проводник вводился до ощущения упора через наружный свищевой ход, который обрабатывался лазерной энергией в вышеописанном режиме). У двух пациентов выздоровление наступило через 2 месяца после повторной операции. У третьего пациента рецидив развился через 2,5 месяца, после чего была проведена режущая лигатура. Полное заживление свища у последнего пациента наступило через 3 месяца после последней операции. По данным сфинктерометрии, выполненной всем пациентам до и после оперативного лечения,

не зарегистрировано снижения давления в анальном канале в покое и при волевом сокращении. Жалоб на недержание кишечного содержимого после оперативного лечения не отмечено. Показатели по шкале инконтиненции Wexner у всех пациентов составили 0 баллов. Всем пациентам выполняли ТРУЗИ на 3 и 6 месяцев после операции для исключения затеков и появления дочерних свищевых ходов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инконтиненция и рецидивы заболевания в равной степени снижают качество жизни пациентов. Идеальная операция должна полностью избавлять пациента от свищевого хода, при этом оставлять волокна анального жома интактными. Поэтому первый шанс лечения — всегда лучший шанс. Причина развития послеоперационной инконтиненции после лечения свищей одна — повреждение анального сфинктера. На развитие рецидива свища влияет много факторов.

Одной из основных причин рецидива является хроническое воспаление в просвете свища.

В поддержании хронического воспаления в просвете свища напрямую участвуют не сами бактерии, а пептидогликан — основной белковый компонент бактериальной клеточной стенки, участвующий в выработке ИЛ-1 — одного из основных воспалительных медиаторов. Также воспалительную реакцию могут поддерживать оставшийся эпителий и грануляционная ткань в свищевом ходе [24–26]. Скорее всего, вышеизложенные факторы являются основными причинами неудовлетворительных результатов после операции LIFT. Лазерное излучение способствует денатурации белков и обеспечивает равномерную циркулярную коагуляцию стенок свищевого хода. Благодаря выбранному режиму работы лазера (скорость продвижения лазерного

проводника 1 мм в секунду, длина волны 1470 нм, мощность излучения 13 Вт), обеспечивается оптимальная кривая поглощения тепловой энергии водной средой, что не ведет к повреждению окружающих тканей, в том числе сфинктерного аппарата прямой кишки. Последнее утверждение доказано нами опытным путем, так как у всех 35 пациентов наружная стенка выделенного из межсфинктерного пространства свищевого хода после обработки просвета энергией лазера макроскопически оставалась интактной. Таким образом, лазерная термооблитерация может создавать оптимальные условия для заживления свища после операции LIFT.

Lauretta A. и соавт. (2018) доказали, что только длина свищевого хода имела статистически значимую корреляцию с успешным лечением свищей. Так свищевые ходы длиной менее 30 мм заживали в 3 раза чаще, чем свищи с более протяженным ходом. После операции LIFT уменьшается длина свищевого хода, что может увеличить шансы на выздоровление после применения лазерной термооблитерации свища [20]. Вопрос закрытия внутреннего свищевого отверстия при применении лазерной энергии в лечении свищей прямой кишки носит дискуссионный характер. Пионер методики FiLaC Wilhelm настаивает на рутинном закрытии внутреннего свищевого отверстия с помощью низведения слизистого лоскута прямой кишки. Ozturk и соавт. считают, что внутреннее отверстие закрывается самостоятельно после лазерной термооблитерации [21,22]. В любом случае, наличие связи свища с прямой кишкой дает минимальные шансы на выздоровление. Во время операции LIFT свищевой ход перевязывается максимально близко к стенке прямой кишки, что позволяет ликвидировать заброс кишечного содержимого в просвет свища после лазерной термооблитерации.

Таким образом, описанные два метода являются взаимодополняющими, и совместное их применение



Рисунок 1. Схема операции
Figure 1. The scheme of the operation

в теории может снижать частоту развития рецидивов свищей прямой кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированное применение операции LIFT и лазерной термооблитерации свищевого хода при лечении хронического парапроктита на ранних сроках послеоперационного наблюдения показывает удовлетворительные результаты, что делает возможным применение данного метода в дальнейшей практике.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Васильев С.В., Попов Д.Е., Недозимовый А.И.*

Сбор и обработка материала: *Гор И.В., Мошкова Т.В.*

Статистическая обработка: *Гор И.В., Мошкова Т.В.*

Написание текста: *Гор И.В., Недозимовый А.И.*

Редактирование: *Васильев С.В., Попов Д.Е.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Sergei V. Vasiliev, Dmitry E. Popov, Anatolii I. Nedozimovanyi*

Collection and processing of material: *Ivan V. Gor, Tatiana A. Moshkova*

Statistical processing: *Ivan V. Gor, Tatiana A. Moshkova*

Writing of the text: *Ivan V. Gor, Anatolii I. Nedozimovanyi*

Editing: *Sergei V. Vasiliev, Dmitry E. Popov*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Васильев Сергей Васильевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней

стоматологического факультета с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница № 9»; Городской центр колопроктологии; ORCID: 0000-0001-5834-6969

Недозимовый Анатолий Иванович — к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней стоматологического факультета с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; ORCID: 0000-0003-0472-9731

Попов Дмитрий Евгеньевич — к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней стоматологического факультета с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; ORCID: 0000-0001-9112-0232

Гор Иван Владимирович — очный аспирант кафедры хирургических болезней стоматологического факультета с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, врач-хирург СПб ГБУЗ «Городская больница № 9»; Городской центр колопроктологии; ORCID: 0000-0002-9452-1979

Мошкова Татьяна Андреевна — д.м.н. доцент кафедры хирургических болезней стоматологического факультета с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; ORCID: 0000-0003-4425-9180

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Sergei V. Vasiliev — 0000-0001-5834-6969

Anatolii I. Nedozimovanyi — 0000-0001-9695-6688

Dmitry E. Popov — 0000-0001-9112-0232

Ivan V. Gor — 0000-0002-9452-1979

Tatiana A. Moshkova — 0000-0003-4425-9180

ЛИТЕРАТУРА

1. Шелыгин Ю.А. Клинические рекомендации. Колопроктология (под ред. Ю.А. Шелыгина). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015;528 с.
2. Zanotti C, Martinez-Puente C, Pascual I et al. An assessment of the incidence of fistula-in-ano in four countries of the European Union. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(12):1459–62.
3. Eisenhammer S. A new approach to the anorectal fistulous abscess based on the high intermuscular lesion. *Surg Gynecol Obstet.* 1958;106:595–9.
4. Parks AG. Pathogenesis and treatment of fistula-in-ano. *Br Med J.* 1961;1:463–9.
5. Vogel JD, Johnson EK, Morris AM, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(12):1117–1133. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000733
6. Ellis CN. Sphincter-preserving fistula management: what patients want. *Dis Colon Rectum.* 2010; 53:1652–1655.
7. Steele SR, Kumar R, Feingold DL, et al. Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:1465–74.
8. Williams G, Williams A, Tozer P, et al. The treatment of anal fistula: second ACPGBI Position Statement–2018. *Colorectal Dis.* 2018;20:5–31.

2018;20:5–31.

9. Костарев И.В., Шелыгин Ю.А., Титов А.Ю. Лечение свищей прямой кишки перемещенным лоскутом: устаревший подход или современный метод? (систематический обзор литературы). *Колопроктология.* 2016;1:6–16. DOI: 10.33878/2073-7556-2016-0-1-6-15

10. Kontovounisios C, Tekkis P, Tan E, et al. Adoption and success rates of perineal procedures for fistula-in-ano: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2016;18(5):441–458. DOI: 10.1111/codi.13330

11. van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB, van Gemert WG. Autologous platelet-derived growth factors (platelet-rich plasma) as an adjunct to mucosal advancement flap in high cryptoglandular perianal fistulae: a pilot study. *Colorectal Dis.* 2011;13(2):215–218. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01991.x

12. Garg P, Singh P. Video-Assisted Anal Fistula Treatment (VAAFT) in Cryptoglandular fistula-in-ano: A systematic review and proportional meta-analysis. *Int J Surg.* 2017;46:85–91. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.08.582

13. O'Riordan JM, Datta I, Johnston C, Baxter NN. A systematic review of the anal fistula plug for patients with Crohn's and non-Crohn's related fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2012;55(3):351–

358. DOI: 10.1097/DCR.0b013e318239d1e4

14. Hong KD, Kang S, Kalaskar S, Wexner SD. Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) to treat anal fistula: systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2014;18(8):685–691. DOI: 10.1007/s10151-014-1183-3/

15. Sirany AM, Nygaard RM, Morken JJ. The ligation of the intersphincteric fistula tract procedure for anal fistula: a mixed bag of results. *Dis Colon Rectum.* 2015;58(6):604–612. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000374

16. Wilhelm A, Fiebig A, Krawczak M. Five years of experience with the FiLaC laser for fistula-in-ano management: long-term follow-up from a single institution. *Tech Coloproctol.* 2017;21:269–76.

17. Terzi MC, Agalar C, Habip S, Canda AE, et al. Closing Perianal Fistulas Using a Laser: Long-Term Results in 103 Patients. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(5):599–603. Epub 2018/03/13. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001038. PubMed PMID: 29528908

18. Altomare DF. Anal fistula closure with FiLaC: new hope or the same old story? *Tech Coloproctol.* 2015;19(8):441–2. Epub 2015/07/19. DOI: 10.1007/s10151-015-1347-9. PubMed PMID: 26187539.

19. Elfeki H, Shalaby M, Emile SH. et al. A systematic review and meta-analysis of the safety and efficacy of fistula laser closure. *Tech Coloproctol.* 2020;24(4):265–274. DOI: 10.1007/s10151-020-02165-1

20. Lauretta A, Falco N, Stocco E. et al. Anal Fistula Laser Closure: the length of fistula is the Achilles' heel. *Tech Coloproctol.* 2018;22(12):933–939. DOI: 10.1007/s10151-018-1885-z

21. Wilhelm A. A new technique for sphincter-preserving anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe. *Tech Coloproctol.* 2011;15:445–9.

22. Ozturk E, Gulcu B. Laser ablation of fistula tract: a sphincter-preserving method for treating fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(3):360–4. Epub 2014/02/11. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000067. PubMed PMID: 24509460.

23. Rosen DR, Kaiser AM. Definitive seton management for transsphincteric fistula-in-ano: harm or charm? *Colorectal Dis.* 2016;18:488–495.

24. van Onkelen RS, Mitalas LE, Gosselink MP. et al. Assessment of microbiota and peptidoglycan in perianal fistulas. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75(1):50–54. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.09.012

25. Laman JD, Schoneveld AH, Moll FL. et al. Significance of peptidoglycan, a proinflammatory bacterial antigen in atherosclerotic arteries and its association with vulnerable plaques. *Am J Cardiol.* 90:119–123.

26. de San Ildefonso Pereira A, Maruri Chimeno I, Facal Alvarez C. et al. Bacteriology of anal fistulae. *Rev Esp Enferm Dig.* 2002;94(9):533–536.

REFERENCES

1. Shelygin Yu.A. Klinicheskie rekomendacii. Koloproktologia. (pod red. Yu.A.Shelygina.) M.: GEOTAR Media, 2015;528. (in Russ.).

2. Zanotti C, Martinez-Puente C, Pascual I et al. An assessment of the incidence of fistula-in-ano in four countries of the European Union. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(12):1459–62.

3. Eisenhammer S. A new approach to the anorectal fistulous abscess based on the high intermuscular lesion. *Surg Gynecol Obstet.* 1958;106:595–9.

4. Parks AG. Pathogenesis and treatment of fistula-in-ano. *Br Med J.* 1961;1:463–9.

5. Vogel JD, Johnson EK, Morris AM, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(12):1117–1133. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000733

6. Ellis CN. Sphincter-preserving fistula management: what patients want. *Dis Colon Rectum.* 2010;53:1652–1655.

7. Steele SR, Kumar R, Feingold DL, et al. Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:1465–74.

8. Williams G, Williams A, Tozer P, et al. The treatment of anal fistula: second ACPGBI Position Statement–2018. *Colorectal Dis.* 2018;20:5–31.

9. Kostarev I.V., Shelygin Yu.A., Titov A.Yu. Treatment of fistula in ano by advancement flap. Is it outdated or still modern approach? *Koloproktologia.* 2016;(1):6–15. (In Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2016-0-1-6-15

10. Kontovounisios C, Tekkis P, Tan E, et al. Adoption and success rates of perineal procedures for fistula-in-ano: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2016;18(5):441–458. DOI: 10.1111/codi.13330

11. van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB, van Gemert WG. Autologous platelet-derived growth factors (platelet-rich plasma) as an adjunct to mucosal advancement flap in high cryptoglandular perianal fistulae: a pilot study. *Colorectal Dis.* 2011;13(2):215–218. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01991.x

12. Garg P, Singh P. Video-Assisted Anal Fistula Treatment (VAAFT) in Cryptoglandular fistula-in-ano: A systematic review and proportional meta-analysis. *Int J Surg.* 2017;46:85–91. DOI: 10.1016/j.ijssu.2017.08.582

13. O'Riordan JM, Datta I, Johnston C, Baxter NN. A systematic

review of the anal fistula plug for patients with Crohn's and non-Crohn's related fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2012;55(3):351–358. DOI: 10.1097/DCR.0b013e318239d1e4

14. Hong KD, Kang S, Kalaskar S, Wexner SD. Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) to treat anal fistula: systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2014;18(8):685–691. DOI: 10.1007/s10151-014-1183-3/

15. Sirany AM, Nygaard RM, Morken JJ. The ligation of the intersphincteric fistula tract procedure for anal fistula: a mixed bag of results. *Dis Colon Rectum.* 2015;58(6):604–612. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000374

16. Wilhelm A, Fiebig A, Krawczak M. Five years of experience with the FiLaC laser for fistula-in-ano management: long-term follow-up from a single institution. *Tech Coloproctol.* 2017;21:269–76.

17. Terzi MC, Agalar C, Habip S, Canda AE, et al. Closing Perianal Fistulas Using a Laser: Long-Term Results in 103 Patients. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(5):599–603. Epub 2018/03/13. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001038. Pub Med PMID: 29528908

18. Altomare DF. Anal fistula closure with FiLaC: new hope or the same old story? *Tech Coloproctol.* 2015;19(8):441–2. Epub 2015/07/19. DOI: 10.1007/s10151-015-1347-9. Pub Med PMID: 26187539.

19. Elfeki H, Shalaby M, Emile SH. et al. A systematic review and meta-analysis of the safety and efficacy of fistula laser closure. *Tech Coloproctol.* 2020;24(4):265–274. DOI: 10.1007/s10151-020-02165-1

20. Lauretta A, Falco N, Stocco E. et al. Anal Fistula Laser Closure: the length of fistula is the Achilles' heel. *Tech Coloproctol.* 2018;22(12):933–939. DOI: 10.1007/s10151-018-1885-z

21. Wilhelm A. A new technique for sphincter-preserving anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe. *Tech Coloproctol.* 2011;15:445–9.

22. Ozturk E, Gulcu B. Laser ablation of fistula tract: a sphincter-preserving method for treating fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(3):360–4. Epub 2014/02/11. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000067. PubMed PMID: 24509460.

23. Rosen DR, Kaiser AM. Definitive seton management for transsphincteric fistula-in-ano: harm or charm? *Colorectal Dis.* 2016;18:488–495.

24. van Onkelen RS, Mitalas LE, Gosselink MP. et al. Assessment of microbiota and peptidoglycan in perianal fistulas. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75(1):50–54. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.09.012
25. Laman JD, Schoneveld AH, Moll FL. et al. Significance of peptidoglycan, a proinflammatory bacterial antigen in atherosclerotic arteries and its association with vulnerable plaques. *Am J Cardiol.* 90:119–123.
26. de San Ildefonso Pereira A, Maruri Chimeno I, Facal Alvarez C. et al. Bacteriology of anal fistulae. *Rev Esp Enferm Dig.* 2002;94(9):533–536.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49>



Современные прогностические факторы при колоректальном раке

Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Тимошкина Н.Н.,
Харагезов Д.А., Каймакчи Д.О., Полуэктов С.И., Дашков А.В., Гудцкова Т.Н.

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (ул. 14-я линия, 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить состояние проблемы применения прогностических факторов при колоректальном раке в настоящее время.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: проведен анализ данных литературы (использовались базы данных PubMed, Scopus, eLIBRARY) и собственных результатов обследования и лечения 47 больных раком ободочной кишки T2-4N0-2M0 в клинике ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ в 2017–2018 гг. Изучены особенности применения и значение следующих прогностических факторов: метастазирование в регионарные лимфоузлы, локализация опухоли, уровень РЭА, мутационный статус генов KRAS и BRAF, микросателлитная нестабильность, MUSASHI2, p53, VEGF и других.

РЕЗУЛЬТАТЫ: при изучении зависимости прогрессирования опухоли от характера поражения регионарных лимфоузлов выявлены статистически значимые различия в наблюдениях ($p = 0.038$): при N0 вероятность прогрессирования заболевания составила 3,8%, при N1 — 14,9%, при N2 — 43,6%. Статистическая обработка результатов исследования не выявила значимых отличий между группами пациентов без генерализации и с генерализацией опухоли по возрасту, полу, локализации опухоли, виду лимфодиссекции, стадии T, дифференцировки аденокарциномы, уровня РЭА, мутации KRAS, MSI, p53, MUSASHI2, VEGF. Эти прогностические факторы были нами использованы для определения биологических особенностей опухоли, ее агрессивности и подходов к терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: поражение регионарных лимфоузлов остается основным фактором определения прогноза течения заболевания и назначения лекарственной терапии. Молекулярно-генетические факторы в настоящее время имеют большое значение для определения тактики в отношении лекарственной персонализированной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, прогностические факторы, метастазы в лимфоузлы, мутации генов, микросателлитная нестабильность

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Тимошкина Н.Н., Харагезов Д.А., Каймакчи Д.О., Полуэктов С.И., Дашков А.В., Гудцкова Т.Н. Современные прогностические факторы при колоректальном раке. *Колопроктология*. 2021; т. 20, № 2, с. 42–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49>

Prognostic factors in colorectal cancer

Oleg I. Kit, Yuri A. Gevorkyan, Natalia V. Soldatkina, Natalia N. Timoshkina,
Dmitry A. Kharagezov, Dmitry O. Kaymakchi, Sergey I. Poluektov,
Andrey V. Dashkov, Tatiana N. Gudtskova

National Medical Research Centre for Oncology (str. 14-line, 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia)

ABSTRACT

AIM: to evaluate prognostic factors in colorectal cancer.

MATERIAL AND METHODS: published data (publications in PubMed, Scopus, eLIBRARY databases) and own results of treatment of 47 patients with T2-4N0-2M0 colon cancer in 2017–2018. The following prognostic factors were studied: metastasis in regional lymph nodes, tumor site, CEA level, KRAS and BRAF mutation status, microsatellite instability, MUSASHI2, p53, VEGF.

RESULTS: a correlation between tumor progression and the status of regional lymph nodes demonstrated significant differences ($p = 0.038$): in N0, the risk of progression was 3.8%, in N1 — 14.9%, in N2 — 43.6%. Statistical processing of the results did not reveal significant differences between groups of patients without and with cancer generalization by their age, gender, tumor site, type of lymph node dissection, T stage, differentiation of adenocarcinoma, levels of CEA, mutations of KRAS, MSI, p53, MUSASHI2, VEGF. We used these prognostic factors to determine biological features of the tumor, its aggressiveness and treatment approaches.

CONCLUSIONS: the status of regional lymph nodes remains the main factor in determining the prognosis of a colon tumor and in the medical therapy appointment. Molecular genetic factors are currently of great importance for

determining tactics in personalized medical treatment.

KEYWORDS: colorectal cancer, prognostic factors, lymph node metastasis, gene mutations, microsatellite instability

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Timoshkina N.N., Kharagezov D.A., Kaymakchi D.O., Poluektov S.I., Dashkov A.V., Gudtskova T.N. Prognostic factors in colorectal cancer. *Koloproktologia*. 2021;20(2):42–49. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Солдаткина Наталья Васильевна, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: snv-rnioi@yandex.ru; тел.: +7 (918) 545-30-04

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Natalia V. Soldatkina, National Medical Research Centre for Oncology, str. 14-line, 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: snv-rnioi@yandex.ru; tel.: +7 (918) 545-30-04

Дата поступления — 09.10.2020

После доработки — 28.01.2021

Принято к публикации — 01.06.2021

Received — 09.10.2020

Revised — 28.01.2021

Accepted for publication — 01.06.2021

Подход к лечению колоректального рака в настоящее время значительно оптимизирован, благодаря достижениям в области генетики. Так было установлено, что характерной особенностью колоректальных опухолей является гетерогенность на клиническом и молекулярном уровне. Хромосомная нестабильность, микросателлитная нестабильность, аберрантное метилирование ДНК и дефекты репарации ДНК ответственны за генетическую изменчивость опухоли при канцерогенезе и прогрессирование, а также определяют клиническое течение, ответ на терапию и прогноз [1,2].

Микросреда опухоли, включая иммунные клетки (дендритные клетки, опухоль-ассоциированные макрофаги, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты), также определяют гетерогенность и биологическое поведение опухоли, и были определены как

прогностические маркеры и потенциальные цели для терапии [2].

Таким образом, актуальность поиска прогностических факторов течения опухолевого процесса и индивидуализации лечения не вызывает сомнений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности биологического поведения опухоли ободочной кишки в зависимости от некоторых прогностических факторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клиническое исследование включено 47 больных раком ободочной кишки T2–4N0–2M0, находившихся на лечении в клинике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в 2017–2018 гг. (Табл. 1).

Восемнадцать больным проведено исследование дополнительных прогностических факторов: уровень РЭА, мутационный статус гена KRAS, микросателлитная нестабильность (MSI), MUSASHI2, p53, VEGF.

Выделение геномной ДНК осуществляли с помощью набора QIAamp® DNA FFPE Tissue Kit (QIAGEN, Germany) из срезов толщиной 3–5 мкм, фиксированных в 10% забуференном формалине и залитых в парафин образцов тканей опухолей. Для определения микросателлитной нестабильности образцы ДНК тестировали на наличие микросателлитной нестабильности (MSI) методом фрагментного анализа с использованием пяти мононуклеотидных локусов — NR21, NR24, NR27, BAT25 и BAT26. Образцы амплифицировали, полученные данные анализировали в Gene Mapper Software (Thermo Fisher, США).

Идентификацию мутаций в гене KRAS осуществляли при помощи набора реагентов «Real-Time-PCR-KRAS-7M» («Биолинк», Россия) с определением 7 SNP-мутаций (Single Nucleotide Polymorphism) в 12

Таблица 1. Характеристика клинических наблюдений (n = 47)

Table 1. Patients' characteristics (n = 47)

Параметр	Число больных
Возраст (медиана)	66,5 года
Пол:	
женщины	28 (59,6%)
мужчины	19 (40,4%)
Локализация опухоли:	
правая половина	27 (57,4%)
левая половина	6 (12,8%)
сигмовидная кишка	14 (29,8%)
Аденокарцинома:	
G1	3 (6,4%)
G2	41 (87,2%)
G3	3 (6,4%)
TNM:	
T2	2 (4,2%)
T3	42 (89,4%)
T4	3 (6,4%)
N1	7 (14,9%)
N2	23 (48,9%)
Лимфодиссекция:	
D2	14 (29,8%)
D3	33 (70,2%)
Адьювантная ПХТ	16 (34%)

Таблица 2. Характеристика использованных антител
Table 2. Antibodies' characteristics

Эпитоп	Клон	Производитель	Разведение	Демаскировка (буфер/Т°С/время)	Инкубация с а/т
MUSASHI2	EP1305Y	Abcam	1:200	TBS Ph = 8,0–8,5/95°C/36'	20'
p53	Bp53-11	Ventana Medical Systems	RTU	TBS Ph = 8,0–8,5/97°C/92'	32'
VEGF	–	Thermo Scientific	1:100	TBS Ph = 8,0–8,5/95°C/64'	20'

Таблица 3. Сравнение показателей пациентов в зависимости от генерализации процесса
Table 3. Comparison of patients' characteristics in correlation with disease status

Критерий	Варианты	Отсутствие генерализации n (%)	Генерализация n (%)	Всего n (%)	ОШ (95% ДИ)	p
Пол	Мужчины	17 (40,5%)	2 (40,0%)	19 (40,4%)	1,0 (0,15–6,8)	1,0
	Женщины	25 (59,5%)	3 (60,0%)	28 (59,6%)		
Локализация	Левая	19 (45,2%)	4 (80,0%)	23 (48,9%)	4,8 (0,50–47,1)	0,19
	Правая	23 (54,8%)	1 (20,0%)	24 (51,1%)		
Лимфодиссекция	Расширенная	21 (50,0%)	4 (80,0%)	25 (53,2%)	4,0 (0,41–39,0)	0,35
	Стандартная	21 (50,0%)	1 (20,0%)	22 (46,8%)		
Стадии опухоли	T4	2 (4,8%)	1 (20,0%)	3 (6,4%)	5,0 (0,37–68,1)	0,29
	T2–T3	40 (95,2%)	4 (80,0%)	44 (93,6%)		
Метастазирование	N1–N2	12 (28,6%)	4 (80,0%)	16 (34,0%)	10,0 (1,01–99,0)	0,040
	N0	30 (71,4%)	1 (20,0%)	31 (66,0%)		
Степень дифференцировки	G3–G4	1 (2,4%)	1 (20,0%)	2 (4,3%)	10,3 (0,53–197,0)	0,20
	G1–G2	41 (97,6%)	4 (80,0%)	45 (95,7%)		
KRAS	Выявлен	7 (46,7%)	0 (0,0%)	7 (41,2%)	1,0 (0,15–6,8)	1,0
	Не выявлен	8 (53,3%)	2 (100,0%)	10 (58,8%)		
MSI	Выявлен	3 (20,0%)	1 (50,0%)	4 (23,5%)	4,0 (0,19–84,2)	0,43
	Не выявлен	12 (80,0%)	1 (50,0%)	13 (76,5%)		
РЭА	Норма	25 (59,5%)	3 (60,0%)	28 (59,6%)	1,0 (0,15–6,8)	1,0
	Выше нормы	17 (40,5%)	2 (40,0%)	19 (40,4%)		
ХТ	Проводилась	12 (28,6%)	4 (80,0%)	16 (34,0%)	10,0 (1,01–99,0)	0,040
	Не проводилась	30 (71,4%)	1 (20,0%)	31 (66,0%)		

Примечание: p — значимость различий показателей пациентами с и без генерализации процесса, точный двусторонний критерий Фишера.
ОШ — отношение шансов наличия и отсутствия генерализации процесса при различных вариантах показателей.

и 13 кодонах гена KRAS: G12C, G12S, G12R, G12V, G12D, G12A, G13D с использованием термоциклера Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, США). Амплификацию проводили на программируемом термоциклере Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, США) и по стандартному протоколу для набора ABI Prism Big Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kits на амплификаторе Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, США). Результаты генотипирования учитывали путем прямого анализа хроматограмм.

Определение мутации V600E в гене BRAF осуществляли с использованием набора «Real-Time-PCR-BRAF V600E» («Биолинк», Россия).

Исследование MUSASHI2, p53 и VEGF проводили методом ИГХ, для которого с парафиновых блоков операционного материала готовили срезы толщиной 3–4 мк и проводили окрашивание в иммуногисто-стейнере Bench Mark ULTRA (Табл. 2).

Маркер MUSASHI2 и VEGF в иммуногистохимических препаратах оценивали при помощи метода h-score, который выражается в виде индекса. Процент клеток с резко выраженной экспрессией маркера

умножается на 3, суммируется с процентом клеток с умеренно выраженной экспрессией, умноженным на 2 и с процентом клеток со слабо выраженной экспрессией маркера. Для характеристики экспрессии p53 вычисляли долю клеток с окрашенными ядрами в процентах от общего количества опухолевых клеток. Подсчет проводили полуколичественным методом не менее, чем в 10 случайных полях зрения при увеличении $\times 200$. В связи с тем, что p53 дикого типа накапливается в клетках в незначительном количестве и методом ИГХ не выявляется, мы имели возможность методом ИГХ оценить только экспрессию продукта мутированного гена.

Для статистического анализа использовали точный двусторонний критерий Фишера для бинарных признаков. Также приводится отношение шансов развития прогрессирования опухоли в зависимости от наличия фактора риска (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Численные показатели в исследовании представлены значениями медианы и квартилей в формате Me (Q1; Q3), для сравнения

Таблица 4. Сравнение показателей пациентов в зависимости от генерализации процесса (непрерывные признаки)
Table 4. Comparison of patients' characteristics in correlation with disease status (continuous indicators)

Показатель	Отсутствие генерализации Me (Q1; Q3), n	Генерализация Me (Q1; Q3), n	p
Возраст, лет	67,5 (61; 72); (n = 42)	64 (59; 77); (n = 5)	0,94
p53, %	1 (0; 90); (n = 14)	10 (0; 20); (n = 3)	0,66
MUSASHI2	225 (150; 260); (n = 14)	177,5 (90; 265); (n = 3)	0,91
VEGF	170 (140; 190); (n = 14)	190 (120; 260); (n = 3)	0,88

Примечание: p — значимость различий между показателями пациентов с и без генерализации опухолевого процесса, U-критерий Манна-Уитни

значений изучаемых признаков использовался непараметрический U критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень РЭА колебался от 1 до 32 нг/мл (в среднем 7,1 нг/мл). Дикий тип гена KRAS выявлен у 10 (55,6%) больных, мутации гена KRAS — у 8 (44,4%) больных. Мутации V600E в гене BRAF мы не выявили. Микросателлитная нестабильность (MSI) выявлена у 5 (27,8%) из 18 больных. MUSASHI2 — от 10 до 280, в среднем, 143; p53 — от 0 до 100, в среднем, 26,7; VEGF — от 50 до 290, в среднем, 161.

За время наблюдения (от 1,5 до 2 лет) прогрессирование рака отмечено у 5 (10,6%) больных в сроки от 6 месяцев после оперативного лечения. Среди них мужчин было 2 (10,5% от всех мужчин), женщин — 3 (10,7% от всех женщин). Возраст больных колебался от 55 до 81 года. Первичная опухоль локализовалась в сигмовидной кишке у 3 больных (21,4% от опухолей сигмовидной кишки), левой половине ободочной кишки — у 1 больного (16,7% от левосторонних опухолей), правой половине ободочной кишки — у 1 больного (3,7% от правосторонних опухолей). По стадии опухоли были классифицированы как T3-4N0-2M0 G2. У 4 больных уровень лимфодиссекции был D3 (12,1%), у 1 больного — D2 (7,1%).

Статистическая обработка результатов исследования не выявила значимых отличий между группами пациентов без генерализации и с генерализацией опухоли по возрасту, полу, локализации опухоли, виду лимфодиссекции, стадии T, дифференцировки аденокарциномы, уровня РЭА, мутации KRAS, MSI, p53, MUSASHI2, VEGF (Табл. 3, 4).

При изучении зависимости прогрессирования опухоли от наличия поражения регионарных лимфоузлов выявлены статистически значимые различия ($p = 0,040$) (Табл. 3). Отношение шансов генерализации опухоли у пациентов с N1-2 к N0 составило 10,0 при 95% ДИ: 1,01–99,0.

Неожиданной оказалась выявленная нами статистически значимая зависимость прогрессирования колоректальной опухоли от проведения химиотерапии ($p = 0,040$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди большого разнообразия факторов прогноза при колоректальном раке можно выделить факторы, относящиеся к биологическим характеристикам опухоли, гистологическим и молекулярно-генетическим особенностям.

Метастазирование в регионарные лимфоузлы, как первый этап отдаленного метастазирования, общепринятый фактор прогноза при колоректальном раке, что отражено в Международной классификации злокачественных опухолей TNM. Кроме того, метастазирование в регионарные лимфоузлы является показанием для проведения адъювантной химиотерапии [3]. В данном небольшом исследовании также установлена зависимость прогрессирования опухоли от поражения регионарных лимфоузлов.

Еще одним из основных, хорошо изученных прогностических биомаркеров для колоректального рака, который широко используется в клинической практике, является раковоэмбриональный антиген (РЭА). Высокий уровень РЭА связан с прогрессированием опухоли, поэтому он используется, в основном, при динамическом наблюдении за больными после лечения. Однако уровень этого маркера может повышаться при других злокачественных опухолях, а также при воспалительных процессах [4]. В данном исследовании статистически значимой зависимости между повышением этого биомаркера и прогрессированием заболевания не выявлено, что, возможно, обусловлено небольшим числом наблюдений в нашем исследовании (Табл. 4).

Онкоген KRAS является ключевым в нисходящем сигнальном пути рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), который влияет на фундаментальные клеточные процессы, включающие пролиферацию, апоптоз и дифференцировку, а также эпителиально-мезенхимальный переход. Мутации гена KRAS встречаются в 30–50% случаев колоректального рака, при этом 90% мутаций определяются в 12 и 13 кодонах [5]. В настоящее время установлено, что мутации KRAS не влияют на прогноз при раке правой половины ободочной кишки и ухудшают прогноз при раке левой половины [6]. Однако наибольшее значение определение мутационного статуса гена KRAS имеет

не для прогноза течения заболевания, а для определения эффективности анти-EGFR терапии, которая подавляет действие рецептора путём блокирования его связывания с лигандом, что нарушает передачу сигналов внутрь клетки. Как показали многочисленные исследования, терапия этими препаратами эффективна при отсутствии активирующих мутаций в малом G-белке KRAS, участвующем в передаче митогенного сигнала от тирозинкиназного рецептора [7]. В нашей группе больных статистически значимой зависимости статуса гена KRAS и прогрессирования заболевания не выявлено.

Онкоген BRAF, являющийся членом семейства киназ Raf и расположенный на плече хромосомы 7q34, является важным компонентом в митогенактивируемом протеинкиназном сигнальном пути. Мутацию гена BRAF имеют приблизительно 10% больных колоректальным раком и, следовательно, неингибируемую клеточную пролиферацию и рост опухоли [8]. Колоректальные опухоли с мутацией гена BRAF ассоциированы с женским полом, пожилым возрастом, проксимальной локализацией, поздней стадией, низкой дифференцировкой, муцинозной гистологией, плохим ответом на лекарственную терапию и худшей выживаемостью с медианой около 12 месяцев [9, 10]. Особенно агрессивный фенотип опухоли наблюдается при мутации гена BRAF и MSS [11]. Стандартной терапией 1 линии BRAF-мутированного метастатического колоректального рака в настоящее время является химиотерапия (FOLFOXIRI) плюс бевацизумаб [12]. Несмотря на то, что этот мутированный ген BRAF определяет агрессивность опухоли, он встречается достаточно редко и в представленном исследовании не выявлен.

Высокая экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) также ассоциирована с плохим прогнозом для пациентов с KPP, низким ответом на предоперационную лучевую терапию и частые рецидивы [13]. В нашем исследовании мы не выявили статистически значимой связи экспрессии VEGF и прогрессирования заболевания, возможно, также по причине небольшой выборки пациентов.

В настоящее время большое внимание уделяется микросателлитной нестабильности (MSI), под которой понимают изменение длины микросателлита (короткое повторение участков ДНК) из-за вставки или удаления повторяющихся участков, а также появления новых микросателлитных аллелей вследствие нарушения функционирования системы репарации неспаренных оснований [14,15]. Выделяют 3 варианта MSI: высокий (MSI-H) (мутации в 2 и более микросателлитных локусах), низкий (MSI-L) (мутации в 1 микросателлитном локусе), и стабильный уровень (MSS) (отсутствие мутаций) [16]. При колоректальном раке MSI-H встречается в 15% случаев [17].

MSI отводится важная роль в патогенезе, прогрессии, прогнозировании клинического течения и эффективности терапии KPP. Так установлено, что колоректальные опухоли 2 стадии с MSI имеют более благоприятный прогноз и возможность отказа от проведения адъювантной химиотерапии [18]. При проведении же адъювантной химиотерапии при опухолях с MSI следует учитывать невысокую эффективность монотерапии фторпиримидинами и необходимости включения в схемы оксалиплатина. Для колоректальных опухолей 3–4 стадии достоверно не отмечено зависимости уровня MSI и прогноза [19].

Также опухоли с MSI обладают высокой чувствительностью к иммунотерапии ингибиторами контрольных точек за счет повышенной инфильтрации опухоли лимфоцитами CD8 и более высокой экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели (PD-L1). В то же время у пациентов с IV стадией наличие MSI является неблагоприятным прогностическим признаком, что может быть связано с наличием мутации в гене BRAF у каждого третьего пациента.

Что касается представленного исследования, мы не выявили связи MSI и MSS с прогрессированием заболевания.

Локализация опухоли ободочной кишки в настоящее время также считается прогностическим фактором. Различия право- и левосторонних опухолей объясняют тем, что эмбриологически правая половина толстой кишки образуется из средней кишки, а левая — из задней кишки [20]. В исследованиях показано, что опухоли правосторонней локализации чаще выявляются у женщин пожилого возраста, их дифференцировка выше, а отдаленные метастазы чаще возникают в брюшине. При левосторонней опухоли метастазы чаще выявляются в печени и легких.

На молекулярном и хромосомном уровне правосторонние опухоли ободочной кишки отличаются: гипермутации, гиперметилирование, высокая частота MSI и CIMP, мутаций KRAS, BRAF, TGFbR2, преимущественно CMS1 подтип опухолей. Левосторонние опухоли характеризуются: хромосомной нестабильностью (75%), мутациями APC, KRAS, TP53, сверхэкспрессией EGFR, VEGF-1 и HER2, преимущественно CMS2 подтип опухолей. Также было отмечено, что частота мутаций KRAS и BRAF постепенно снижается от слепой к сигмовидной кишке [20].

Клинические и биологические отличия право- и левосторонних опухолей ободочной кишки не могли не отразиться на чувствительности к терапии (правосторонние опухоли лучше отвечают на терапию фторурацилом) и особенностях течения заболевания [21]. Это убедительно было продемонстрировано в метаанализе 66 клинических исследований (более 1,4 млн пациентов), который установил снижение риска смерти на 20% при левосторонней локализации

опухоли независимо от этнической принадлежности, стадии заболевания и типа исследования [22].

В нашем исследовании левосторонняя локализация опухоли встречалась почти у половины больных — 19 (45,2%) против 23 (54,8%) с правосторонней локализацией, но прогрессирование опухоли с левосторонним расположением встречалось в 4 раза чаще (у 4 человек против 1 случая с правосторонней локализацией). Однако порога статистической значимости связи локализации и прогрессирования опухоли достигнуто не было ($p = 0,19$; Табл. 3).

Исследование хорошо изученного p53 и малоизученного MUSASHI2, также как и уровень лимфодиссекции в нашем исследовании не показали значимой зависимости от прогрессирования заболевания, также не использовались и при назначении лекарственной терапии.

Выявленная в нашем исследовании зависимость прогрессирования колоректальной опухоли от проведения химиотерапии, объясняется тем, что химиотерапия проводилась пациентам с высоким риском прогрессирования на основании изучения прогностических факторов, и сама по себе не является фактором риска.

Определение молекулярных подтипов колоректального рака пока имеет больше поисковый характер. Однако молекулярная классификация колоректального рака может кардинально изменить подходы к терапии, что наблюдается сегодня при раке молочной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение регионарных лимфоузлов остается основным фактором определения прогноза течения опухоли ободочной кишки и назначения лекарственной терапии. Молекулярно-генетические факторы в настоящее время имеют большое значение для определения тактики в отношении лекарственной персонифицированной терапии. Продолжение исследования молекулярно-генетических особенностей колоректального рака и создание молекулярной классификации может изменить подходы к терапии и улучшить результаты лечения колоректального рака.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В.

Сбор и обработка материалов: Тимошкина Н.Н., Харагезов Д.А., Каймакчи Д.О., Полуэктов С.И.

Статистическая обработка: Дашков А.В., Гудцова Т.Н.

Написание текста: Солдаткина Н.В.

Редактирование: Кит О.И., Геворкян Ю.А.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Oleg I. Kit, Yuri A. Gevorkyan, Natalia V. Soldatkina

Collection and processing of the material: Natalia N. Timoshkina, Dmitry A. Kharagezov, Dmitry O. Kaymakchi, Sergey I. Poluektov

Statistical processing: Andrey V. Dashkov, Tatiana N. Gudtskova

Writing of the text: Natalia V. Soldatkina

Editing: Oleg I. Kit, Yuri A. Gevorkyan

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кит Олег Иванович — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0003-3061-6108, SPIN: 1728-0329

Геворкян Юрий Артушевич — д.м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0003-1957-7363, SPIN: 8643-2348

Солдаткина Наталья Васильевна — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0002-0118-4935, SPIN: 8392-6679

Тимошкина Наталья Николаевна — к.б.н., заведующая лабораторией молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0001-6358-7361, SPIN: 9483-4330

Харагезов Дмитрий Акимович — к.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0003-0640-2994, SPIN: 5120-0561

Каймакчи Дмитрий Олегович — хирург отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0002-7556-9897, SPIN: 4803-6558

Полуэктов Сергей Игоревич — хирург отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0001-7603-4221, SPIN: 4367-3840

Дашков Андрей Владимирович — к.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0002-3867-4532, SPIN: 4344-9459

Гудцова Татьяна Николаевна — к.б.н., врач-лаборант патологоанатомического отделения; ORCID 0000-0002-9820-8373, SPIN: 7010-5853

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Oleg I. Kit — 0000-0003-3061-6108

Yuri A. Gevorkyan — 0000-0003-1957-7363

Natalia V. Soldatkina — 0000-0002-0118-4935
 Natalia N. Timoshkina — 0000-0001-6358-7361
 Dmitry A. Kharagezov — 0000-0003-0640-2994
 Dmitry O. Kaymakchi — 0000-0002-7556-9897

Sergey I. Poluektov — 0000-0001-7603-4221
 Andrey V. Dashkov — 0000-0002-3867-4532
 Tatiana N. Gudtskova — 0000-0002-9820-8373

ЛИТЕРАТУРА

1. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *The Lancet*. 2014;383:1490–1502.
2. Turano M, Delrio P, Rega D, et al. Promising colorectal cancer biomarkers for precision prevention and therapy. *Cancers*. 2019;11:1932.
3. Ju Q, Zhao Y-J, Dong Y, et al. Identification of a miRNA-mRNA network associated with lymph node metastasis in colorectal cancer. *Oncology Letters*. 2019;18:1179–1188.
4. Martins B, Bulhões G, Cavalcanti I, Martins M, et al. Biomarkers in Colorectal Cancer: The Role of Translational Proteomics Research. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:1284.
5. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Водолажский Д.И. Частота и спектр мутаций гена KRAS при распространенном колоректальном раке. Клинико-морфологические особенности. *Молекулярная медицина*. 2015;5:26–29.
6. Xie M, Li J, Cai Zh, et al. Impact of primary colorectal Cancer location on the KRAS status and its prognostic value. *BMC Gastroenterology*. 2019;19(46):1–9.
7. Kit O.I., Vodolazhskiy D.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V. KRAS gene mutation and gender differences in colorectal cancer. *International Journal of Biomedicine*. 2015;5(1):11–15.
8. Bond CE, Whitehall VLJ. How the BRAF V600E mutation defines a distinct subgroup of colorectal cancer: molecular and clinical Implications. *Gastroenterol Res Pract*. 2018:9250757.
9. Clarke CN, Kopetz ES. BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies, *J Gastrointest Oncol*. 2015;6:660–667.
10. Wang J, Shen J, Huang C, et al. Clinicopathological significance of BRAFV600E mutation in colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Cancer*. 2019;10:2332–2341.
11. Wu M, Kimb Y.S., Ryub H-S, et al. MSI status is associated with distinct clinicopathological features in BRAF mutation colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Pathology — Research and Practice*. 2020;216:1–8.
12. Caputo F, Santini Ch, Bardasi C, et al. BRAF-Mutated Colorectal Cancer: Clinical and Molecular Insights. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20:53–69.
13. Yin WH, Fan HZ, Sheng JW, et al. Effect of vascular endothelial growth factor C and collagen triple helix repeat containing 1 expression on prognosis of rectal carcinoma patients. *Chin. J Gastrointest Surg*. 2013;16:673–675.
14. Cullis CA. The use of DNA polymorphisms in genetic mapping. *Genet Eng*. 2002;24:179–189.
15. Vaksman Z, Garner HR Somatic microsatellite variability as a predictive marker for colorectal cancer and liver cancer progression. *Oncotarget*. 2015;6:5760–5771.
16. Boland CR. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998;58:5248–5257.
17. Lynch HT, de la Chapelle A Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:919–932.
18. Mohan HM Microsatellite instability is associated with reduced disease specific survival in stage III colon cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42:1680–1686.
19. Wang B, Li F, Zhou X, et al. Is microsatellite instability-high really a favorable prognostic factor for advanced colorectal cancer? A meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2019;17(169):1–13.
20. Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, et al. Understanding the role of primary tumor localization in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer*. 2017;84:69–80.
21. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer*. 2002;101:403–408.
22. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017 Feb 1;3(2):211–219. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.4227

REFERENCES

1. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *The Lancet*. 2014;383:1490–1502.
2. Turano M, Delrio P, Rega D, et al. Promising colorectal cancer biomarkers for precision prevention and therapy. *Cancers*. 2019;11:1932.
3. Ju Q, Zhao Y-J, Dong Y, et al. Identification of a miRNA-mRNA network associated with lymph node metastasis in colorectal cancer. *Oncology Letters*. 2019;18:1179–1188.
4. Martins B, Bulhões G, Cavalcanti I, Martins M, et al. Biomarkers in Colorectal Cancer: The Role of Translational Proteomics Research. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:1284.
5. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Водолажский Д.И. Frequency and spectrum of KRAS gene mutations in advanced colorectal cancer. Clinical and morphological characteristics. *Molecular Medicine*. 2015;5:26–29. (in Russ.).
6. Xie M, Li J, Cai Zh, et al. Impact of primary colorectal Cancer location on the KRAS status and its prognostic value. *BMC Gastroenterology*. 2019;19(46):1–9.
7. Kit O.I., Vodolazhskiy D.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V. KRAS gene mutation and gender differences in colorectal cancer. *International Journal of Biomedicine*. 2015;5(1):11–15.
8. Bond CE, Whitehall VLJ. How the BRAF V600E mutation defines a distinct subgroup of colorectal cancer: molecular and clinical Implications. *Gastroenterol Res Pract*. 2018:9250757.
9. Clarke CN, Kopetz ES. BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies, *J Gastrointest Oncol*. 2015;6:660–667.
10. Wang J, Shen J, Huang C, et al. Clinicopathological significance of BRAFV600E mutation in colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Cancer*. 2019;10:2332–2341.
11. Wu M, Kimb Y.S., Ryub H-S, et al. MSI status is associated with distinct clinicopathological features in BRAF mutation colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Pathology — Research and Practice*. 2020;216:1–8.
12. Caputo F, Santini Ch, Bardasi C, et al. BRAF-Mutated Colorectal Cancer: Clinical and Molecular Insights. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20:53–69.
13. Yin WH, Fan HZ, Sheng JW, et al. Effect of vascular endothelial growth factor C and collagen triple helix repeat containing 1 expres-

- sion on prognosis of rectal carcinoma patients. *Chin. J Gastrointest Surg.* 2013;16:673–675.
14. Cullis CA. The use of DNA polymorphisms in genetic mapping. *Genet Eng.* 2002;24:179–189.
15. Vaksman Z, Garner HR Somatic microsatellite variability as a predictive marker for colorectal cancer and liver cancer progression. *Oncotarget.* 2015;6:5760–5771.
16. Boland CR. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998;58:5248–5257.
17. Lynch HT, de la Chapelle A Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:919–932.
18. Mohan HM Microsatellite instability is associated with reduced disease specific survival in stage III colon cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42:1680–1686.
19. Wang B, Li F, Zhou X, et al. Is microsatellite instability-high really a favorable prognostic factor for advanced colorectal cancer? A meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology.* 2019;17(169):1–13.
20. Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, et al. Understanding the role of primary tumour localization in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer.* 2017;84:69–80.
21. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer.* 2002;101:403–408.
22. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017 Feb 1;3(2):211-219. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.4227

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-50-56>



Translation of the article

Factors limiting the endoscopic submucosal dissection in colorectal tumors

Alexey A. Likutov^{1,2}, Dmitry A. Mtvralashvili¹, Marat A. Nagudov¹,
Oleg M. Yugai¹, Yuri E. Vaganov¹, Stanislav V. Chernyshov¹,
Olga A. Mainovskaya¹

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia (Barrikadnaya str., 2/1-1, Moscow, Russia)

ABSTRACT AIM: to identify the risk factors for conversion of endoscopic submucosal dissection to abdominal surgery. PATIENTS AND METHODS: the prospective cohort study included 405 patients: 166 (40.9%) males and 239 (59.1%) females. The median age was 66 (59;72) years old; the patients underwent endoscopic submucosal dissection of colorectal epithelial neoplasms. RESULTS: the median size of the removed neoplasms was 3.0 (2.4;4) cm, tumor was removed en bloc in 324/363 (89.2%) cases; and R0 resection margins were detected in 218/324 (67.3%) cases. Significant risk factors for conversion were: the tumor size ≥ 3.2 cm (OR 2.9, 95% CI: 1.2–7.1, $p = 0.017$), lifting ≤ 3 mm (OR 41.95% CI: 15–105, $p = 0.000002$) and the tumor vascular pattern IIIa according Sano's capillary pattern classification (OR 4.0, 95% CI: 1.3–11.9, $p = 0.013$). CONCLUSION: endoscopic submucosal dissection is safe for colorectal neoplasms. However, the presence of conversion risk factors can influence the outcome of endoscopic treatment.

KEYWORDS: ESD, conversion, colorectal polyps, colorectal cancer, submucosal dissection, adenoma, adenocarcinoma

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

FOR CITATION: Likutov A.A., Mtvralashvili D.A., Nagudov M.A., Yugai O.M., Vaganov Yu.E., Chernyshov S.V., Mainovskaya O.A. Factors limiting the endoscopic submucosal dissection in colorectal tumors. *Koloproktologia*. 2021;20(2):50–56. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-50-56>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Alexey A. Likutov, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia; tel.: +7 (926) 082-44-90; e-mail: a.likutov@yandex.ru

Received — 12.02.2021

Revised — 11.03.2021

Accepted for publication — 01.06.2021

INTRODUCTION

Endoscopic submucosal dissection (ESD) is the method of choice for the removal of epithelial colorectal neoplasms [1].

The ESD method is hard to perform, it requires special equipment and a long learning curve, which creates certain difficulties for its wide implementation in clinical practice. In addition, in a certain category of patients, there is a risk of conversion to transabdominal surgery, which complicates the treatment itself, and at the same time increases the risk of postoperative complications [2].

The identification of predictive risk factors and complexities in performing dissection will increase the effectiveness of the method and contribute to its wider implementation.

AIM

To identify risk factors for the ESD conversion to transabdominal surgery.

PATIENTS AND METHODS

From January 2017 to January 2020, 405 epithelial colorectal neoplasms were removed by the ESD method.

To determine the indications for ESD, all the patients underwent diagnostic colonoscopy using high-resolution video endoscopes.

In the endoscopic description of the identified neoplasms, the Paris-Japanese macroscopic classification, the Kudo S. pit pattern and the Sano Y. vascular pattern classifications were used [3–5].

If an irregular pit pattern with a demarcation line was detected during magnifying endoscopy, or it was structureless (corresponding to the Vn tumor as per Kudo and IIIB as per Sano), the lesions were interpreted as invasive cancer (with a distance of less than 1,000 μm from the muscle plate of the mucous layer) with the risk of metastasis to the lymph nodes. In these cases, ESD was not performed [6]. Only in 6 patients, an attempt of ESD was made. However, at the stage of lifting, due to its unsatisfactory result, the continuation of ESD was refused.

In order to determine the metastatic lymph nodes close to the tumor site, all the patients underwent computed tomography or ultrasound of the abdominal cavity. The biopsy was not performed due to the high risk of fibrosis and the associated subsequent complexities in performing ESD.

In most cases (87%), a two-stage laxative drug regimen was used for bowel cleansing before performing dissection. It consisted in following a special diet — a fiber-free diet for 2 days and a two-stage intake of the laxative. Given that all the procedures were performed as planned under intravenous sedation, the last fluid intake was to be done at least 3 hours before the surgery. The quality of preparation was assessed as per the Boston scale [7]. Excellent or good quality of cleansing was in 91%.

The dissection in the submucosal layer began with determining the tumor location: with the help of a water test, the tumor site at the circumference of the intestinal wall was assessed, after which the patient was located optimally on the operative table so that the tumor was located on top and hung down under the gravity force in the separation process.

The ESD was performed using a pediatric colonoscope (in the case of tumor site in the rectum — a gastroscope) Pentax, combined with a video processor EPK-i7010.

After determining (if necessary, marking) the margins of the tumor, an injection of a gelatin solution with a small amount of indigocarmine into the submucosal layer was performed. For the incision of the mucosa and further separation of the tumor, an uninsulated knife (Dual Knife, Olympus) was used in the End-cut Q mode (action 3, duration 2, interval 2) using the VIO300D, ERBE operating unit.

If necessary, repeated injection was performed to maintain optimal lifting. To ensure hemostasis during the manipulation, hemostatic forceps (Coagrasper, Olympus) were used in the fast coagulation mode (effect 2, 40–60 W). After removing the specimen, the postoperative defect was also treated with a coagrasper, and if necessary, covered with endoclips. The surgical team consisted of 2 endoscopist-surgeons and a nurse.

The removed specimen was spread out on a special platform and fixed in a 10% solution of neutral buffered formalin for 24 hours. After removal, the specimen was cut into plates with a thickness of 2 mm with the marking of the resection margins. The samples were stained with hematoxylin and eosin. The pathomorphological diagnosis was established in accordance with the Vienna classification [8].

The statistical data processing was performed using the Statistica TIBCO, USA.

The quantitative data with a non-Gaussian distribution was described by the median and quartiles, and the comparison was done using the Mann-Whitney test.

To determine the risk factors, a univariate and multivariate regression analyses were done.

The factors that had continuous indicators and statistical significance in the univariate analysis using ROC analysis were reduced to binary values that were used in the multivariate analysis. The results at $p < 0.05$ were considered significant.

RESULTS

The study included 405 patients: 239 (59.1%) women and 166 (40.9%) men. The median age of the patients was 66 (59; 72) years. The median size of the tumors was 3.0 ± 1.2 cm. Most of the neoplasms were laterally spreading tumors (LST-G) and were located in the right colon (Table

Table 1. Characteristics of patients and neoplasms

Age (years), (Q)		66 (59; 72)
Gender	male	166 (40.9%)
	female	239 (59.1%)
Tumor site	Right colon	223 (55%)
	Left colon	136 (33.5%)
	Rectum	46 (11.5%)
Macroscopic type according to the Paris classification	LST-G	198 (48.8%)
	LST-NG	125 (30.8%)
	0-Is	42 (10.3%)
	0-Ip	17 (4.1%)
	0-IIa	10 (2.4%)
	0-IIc	13 (3.2%)
Median tumor size, cm (M ± SD)		3.0 ± 1.2
Classification of the pit pattern changes as per Kudo, S.	IIIS	73 (18%)
	IIIL	117 (28.8%)
	IV	115 (28.3%)
	Vi	57 (14%)
	Vn	6 (1.4%)
	II (II-0 Kimura)	37 (9.1%)
Classification of the vascular pattern as per Sano Y.	I	33 (8%)
	II	277 (68.3%)
	IIIa	89 (21.9%)
	IIIb	6 (1.4%)
Lifting less than 3 mm		72/405 (17.7%)

Table 2. Indications for converting ESD to abdominal surgery

Conversion rate	42/405 (10.3%)
Lifting < 3 mm	22 (5.4%)
Technical complexities	10 (2.4%)
Complications:	
Bleeding	5 (1.2%)
Perforation	5 (1.2%)

1). The neoplasms less than 20 mm were removed by dissection in the cases where endoscopic signs of superficial invasion were detected, or a scar was present due to the previous manipulation.

The study assessed the extent of the tumor lifting. It turned out that in 72/405 (17.7%) patients,

lifting was found to be unsatisfactory — less than 3 mm. In most cases (89%) of unsatisfactory tumor lifting, the continuation of ESD was refused. If the reason for the poor lifting was a previous endoscopic manipulation (a biopsy or an attempt to remove the lesion), the endoscopic surgery was continued.

The conversion to transabdominal surgery occurred in 42/405 (10.3%) patients. In half of the 22/42 patients (52.3%), the ESD rejection occurred at the stage of injection and lifting evaluation. In the remaining cases, the conversion is associated with technical complexities or complications (bleeding, perforation) that occurred in the ESD process (Table 2).

To determine the risk factors for the conversion of submucosal dissection to abdominal surgery, a univariate and multivariate analyses were done. To determine the effect of tumor size on the risk of conversion, a ROC analysis was done and a cut-off point of 3.2 cm (Youden Index 0.17) was determined (Fig. 1). Thus, for tumors of 3.2 cm or more, there is a significant dependence of the incidence of dissection conversion to transabdominal procedure.

In a univariate analysis, significant conversion risk factors were: male sex (OR 1.91, 95% CI: 1.0–3.63,

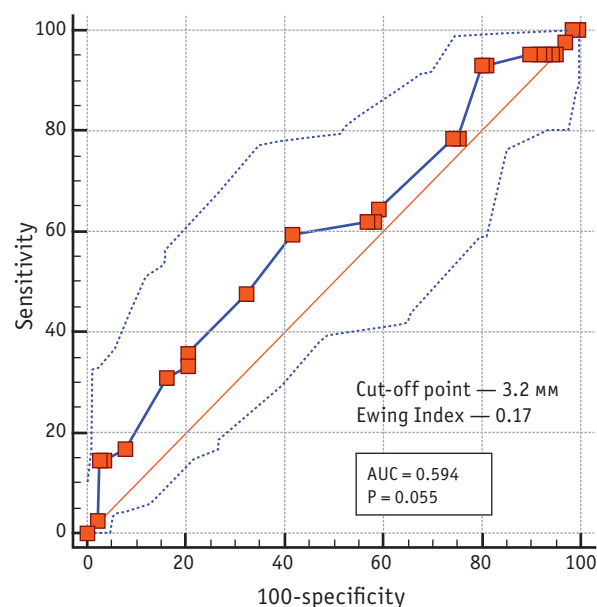


Figure 1. ROC analysis of the effect of removed tumor size on the risk of conversion to abdominal surgery. Cut-off point 3.2 cm, Ewing index — 0.17, sensitivity — 59.5%, specificity — 58.4%

Table 3. Univariate and multivariate analysis of risk factors for ESD conversion to open surgery

Factor	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	CI: 95%	p	OR	CI: 95%	p
Male/female	1.91	1.00–3.63	0.049	1.17	0.48–2.86	0.73
Patient position: on the side/back	0.18	0.056–0.614	0.006	0.162	0.042–0.619	0.008
Operative time	0.001	0.000001–11.736	0.153			
Age	1.02	0.99–1.05	0.20			
Tumor size	1.24	1.03–1.50	0.02			
The tumor size of over 3.2 cm	2.06	1.08–3.96	0.03	2.939	1.210–7.135	0.017
The tumor site (compared to the rectum): sigmoid colon	1.25	0.32–4.85	0.74			
Descending colon	3.58	0.72–17.81	0.12			
Transverse colon	3.58	0.88–14.58	0.07			
Ascending colon	1.21	0.31–4.67	0.79			
Caecum	1.41	0.33–5.95	0.64			
Lifting less than 3 mm	36.35	15.69–84.22	0.0000001	41	15.8–105	0.0000002
Kudo S. (compared to IIIL): IV	1.44	0.56–3.72	0.45			
Vi	2.90	1.08–7.81	0.04	2.9	0.79–10.91	0.1
IIIS	2.45	0.89–6.73	0.08			
Vn	6.81	1.08–43.02	0.04	7.9	0.72–87.7	0.09
Sano Y. (compared to II): IIIa	4.66	2.29–9.46	0.00002	4.0	1.33–11.9	0.01
IIIB	16.06	3.00–86.02	0.001	9.64	0.83–112.45	0.07
I	0.50	0.06–3.91	0.51			
Intravenous anesthesia with spontaneous breathing/ intravenous with ventilator	2.80	0.88–8.86	0.08			
The tumor morphology (compared to the tubular one) is Tubulo-villous	1.12	0.49–2.57	0.78			
Villous	1.35	0.40–4.57	0.63			
Adenocarcinoma	4.32	1.46–12.80	0.01	1.10	0.23–5.24	0.91
Dysplasia (compared to mild): moderate	1.39	0.63–3.02	0.41			
Severedysplasia	1.03	0.31–3.48	0.96			
Intraepithelial neoplasia	1.87	0.47–7.50	0.38			

$p = 0.049$), tumor size ≥ 3.2 cm (OR 1.24 95%: CI: 1.08–3.96, $p = 0.03$), lifting ≤ 3 mm (OR 36.3 95%: CI: 15.6–84.2, $p = 0.0000001$), Kudo Vi tumor pit pattern (OR 2.9, 95%: CI: 1.08–43, $p = 0.04$), and Vn (OR 6.81 95%: CI: 1.08–7.81, $p = 0.04$), the vascular

pattern of the tumor according to Sano IIIa (OR 4.6, 95%: CI: 2.2–9.4, $p = 0.00002$) and IIIB (OR 16, 95%: CI: 3–86, $p = 0.001$), the presence of elements of adenocarcinoma according to the pathomorphological study of the removed specimens

Table 4. Results of pathomorphological examination

Tumor Structure	N = 363	
Adenoma	345/363 (95.1%)	
	Tubular	111 (30.5%)
	Tubulo-villous	161 (44.3%)
	Villous	33 (9%)
	Serrated	40 (11%)
Adenocarcinoma	18/363 (4.9%)	
	Sm1	12 (3.1%)
	Sm2	3 (0.9%)
	Sm3	3 (0.9%)

(OR 4.32 95% CI: 1.46–12.8, $p = 0.01$). The patient position on the side opposite to the tumor intestine circumference localization was associated with a reduced risk of conversion (OR 0.18, 95% CI: 0.05–0.6, $p = 0.006$). Such factors as the operative time, the patient's age, the tumor site, the anesthesia type (spontaneous respiration, ventilator), the degree of tumor dysplasia (moderate, severe, intraepithelial neoplasia) did not significantly affect the risk of conversion (Table 3).

In the multivariate analysis, the independent risk factors for conversion were: tumor size ≥ 3.2 cm (OR 2.9, 95% CI: 1.2–7.1, $p = 0.017$), lifting ≤ 3 mm (OR 41.95% CI: 15–105, $p = 0.000002$) and vascular pattern of the tumor according to Sano IIIa (OR 4.0, 95% CI: 1.3–11.9, $p = 0.013$).

The patient position on the operative table was also significantly associated with a reduced risk of conversion (OR 0.16, 95% CI: 0.04–0.6, $p = 0.008$) (Table 3).

The postoperative complications were observed in 11/363 (3%) patients. The most often complication was bleeding — 9/363 (2.4%) cases, 2/363 (0.6%) patients had perforations.

The bleeding was stopped endoscopically and was clinically insignificant. In patients with perforation, laparotomy, abdominal cavity sanitation, closure of the defect with the diverting stoma were performed.

According to the pathomorphology: among 363 patients who underwent the ESD, the tumor was removed *en bloc* in 324 (89.2%) cases. In the remaining cases, the tumors were fragmented.

The risk factors for fragmentation were: tumor size ≥ 3.2 cm, lifting ≤ 3 mm, and vascular pattern of the tumor according to Sano IIIa.

The incidence of R0 resection was 60% (218/363), and in 29% (106/363) the lateral resection was < 1 mm, which was regarded as R1 resection. In patients with fragmentation (10.8%), the lateral margins were estimated as Rx.

Adenomas were detected in 345/363 (95.1%) cases, and adenocarcinomas — in 18/363 (4.9%). All 18 patients had invasive pT1 adenocarcinomas: in 12/18 observations pT1sm1, in 3/18 — pT1sm2 and in 3/12 — pT1sm3. Lymphovascular invasion was detected only in 4/18 tumors with a depth of pT1Sm1L1 invasion (Table 4).

Out of the patients with adenocarcinomas, 8/18 (44.4%) cases showed a positive resection margins along the deep edge (< 1), and 10/18 (55.5%) cases showed R0 resection. It is extremely important to emphasize that of 8 patients with R1 resection, in 3 cases there was a pT1sm3 tumor, in 4 cases there was a lymphovascular invasion, and in 1 case the tumor had the structure of a low-grade adenocarcinoma. In all the 8 patients, 4–8 weeks after the ESD, a traditional resection was done. None of the cases revealed residual tumor tissue at the ESD site, as well as regional lymph nodes involvement.

DISCUSSION

According to univariate and multivariate regression analyses, the significant risk factors for the conversion of ESD to abdominal approach were the size of the lesion ≥ 3.2 cm (OR 2.9, 95% CI: 1.2–7.1, $p = 0.017$) and the vascular pattern of the tumor IIIa according to Sano (OR 4.0, 95% CI: 1.3–11.9, $p = 0.013$), as well as lifting < 3 mm. Inadequate lifting was often observed in the presence of a scar from previous endoscopic manipulations (biopsy or attempt of removal). Similar results in their study were obtained by Horiko et al. [9]. Fibrous changes were the most significant intraoperative conversion risk factor both in the recent and in a number of other studies, as well as a risk factor for postoperative complications (95% CI: = 1.0–1.2; $p = 0.007$) [13]. Perhaps, in the presence of recurrent tumor and/or unsatisfactory lifting, endoscopic removal should be abandoned in favor of resection.

The results obtained show that with careful selection of patients, the incidence of postoperative complications in ESD does not exceed 4% [13]. According to Buddingh K. et al. [18], the most common complication was bleeding, and in all cases, hemostasis was performed endoscopically. The most serious complication was perforation.

Iacopini F. [14] and Imai K, et al. [15] found that the non-granular type of lesion (LST-NG), as well as the large size of the tumor were predictors of the technical complexities of ESD associated with the high prevalence of submucous fibrosis.

The complexity of large tumors removal may be due to the difficulty in recognizing the submucosal layer, its lesser thickness, as well as the torsion of the residual tumor in the final stage of the procedure.

Thus, we can predict that in patients with tumors larger than 3.2 cm, with unsatisfactory lifting (less than 3 mm), with neoplasms corresponding to type IIIa as per Sano Y., ESD may not be safe due to the risk of intraoperative complications or a high risk of conversion.

At the moment, a number of countries are developing special scales that allow predicting the success of the ESD with a high degree of confidence at the outpatient stage [15–17]. However, these scales have a number of significant drawbacks. The British scale was developed primarily to determine the complexity of polypectomy and assessed only 4 parameters — size, macroscopic characteristics, the tumor site and operative approach. As the study showed, to predict the success of dissection, it is necessary to have data on the severity of submucosal fibrosis. Also, these studies have methodological shortcomings that do not take into account the experience of an endoscopic surgeon.

Thus, there is a need to develop an original scale for assessing the gradient of the dissection complexity and the risk of its conversion to resection. The key point of this scale should be the possibility of its application at the outpatient stage.

CONCLUSION

ESD is a safe and standardized method for removing epithelial colorectal neoplasms. The presence of risk factors for conversion: tumor size ≥ 3.2 cm (OR 2.9, 95% CI: 1.2–7.1, $p = 0.017$), lifting ≤ 3 mm (OR 41.95% CI: 15–105, $p = 0.000002$, and the vascular pattern of the tumor according to Sano IIIa (OR 4.0, 95% CI: 1.3–11.9, $p = 0.013$) may increase the likelihood of intra- and postoperative complications.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Alexey A. Likutov*
Collection and processing of the material: *Dmitry A. Mtvralashvili*

Statistical processing: *Marat A. Nagudov*

Writing of the text: *Alexey A. Likutov, Oleg M. Yugai*

Editing: *Yuri E. Vaganov, Stanislav V. Chernyshov, Olga A. Mainovskaya*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Alexey A. Likutov — 0000-0001-5848-4050

Dmitry A. Mtvralashvili — 0000-0003-3258-7881

Marat A. Nagudov — 0000-0002-0735-2100

Oleg M. Yugai — 0000-0003-4679-5497

Stanislav V. Chernyshov — 0000-0002-6212-9454

Olga A. Mainovskaya — 000-0001-8189-3071

Yuri E. Vaganov — 0000-0003-4872-4481

REFERENCES

1. Rönnow CF, Elebro J, Toth E. Endoscopic submucosal dissection of malignant non-pedunculated colorectal lesions. *Endosc Int Open*. 2018;6(8):961–968.
2. Tanaka H., Oka S, Tanaka S. Dual Red Imaging Maintains Clear Visibility During Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection. *Dig Dis Sci*. 2019 Jan;64(1):224–231. DOI: 10.1007/s10620-018-5306-y
3. Kudo S, Lambert R, Allen JI, et al. Non-polypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(4 Suppl):3–47
4. Kudo S, Hirota S, Nakajima T, et al. Colorectal

tumours and pit pattern. *J Clin Pathol*. 1994;47:880–885.

5. Sano Y, Ikematsu H, Fu KI, Emura F. et al. Meshed capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(2):278–83.

6. Matsuda T, Fujii T, Saito Y, et al. Efficacy of the invasive/non-invasive pattern by magnifying chromoendoscopy to estimate the depth of invasion of early colorectal neoplasms. *Am J Gastroenterol*.

2008;103:2700–6

7. Calderwood AH, Jacobson BC. Comprehensive validation of the Boston Bowel Preparation Scale. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(4):686–92.

8. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut.* 2002;51:130–1.

9. Hori K, Uraoka T, Harada K, et al. Predictive factors for technically difficult endoscopic submucosal dissection in the colorectum. *Endoscopy.* 2014;46:862–870.

10. Hayashi N, Tanaka S, Nishiyama S, et al. Predictors of incomplete resection and perforation associated with endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors. *Gastrointest Endosc.* 2014;79:427–435.

11. Isomoto H, Nishiyama H, Yamaguchi N, et al. Clinicopathological factors associated with clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms. *Endoscopy.* 2009;41:679–683.

12. Hong SN, Byeon JS, Lee BI, et al. Prediction model and risk score for perforation in patients undergoing colorectal endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2016;84:98–108.

13. Mtvralashvili D.A., Likutov A.A., Veselov V.V. et al. Does lesion site affects outcomes of endoscopic submucosal dissection for colon neoplasia? *Koloproktologia.*

2019;18(2):33–41. (in Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-2-33-41

14. Iacopini F, Yutaka S, Antonino B, et al. Colorectal endoscopic submucosal dissection: predictors and neoplasm-related gradients of difficulty. *Endosc Int Open.* 2017 Sep;5(9):E839–E846. DOI: 10.1055/s-0043-113566

15. Imai K, Hotta K, Ito S. A risk-prediction model for en bloc resection failure or perforation during endoscopic submucosal dissection of colorectal neoplasms. *Dig Endosc.* 2020 Sep;32(6):932–939. DOI: 10.1111/den.13619

16. Hirasawa K, Kokawa A, Oka H, et al. Risk assessment chart for curability of early gastric cancer with endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2011;74:1268–1275.

17. Gupta S, Miskovic D, Bhandari P, et al. A novel method for determining the difficulty of colonoscopic polypectomy. *Frontline Gastroenterol.* 2013 Oct;4(4):244–248. DOI: 10.1136/flgastro-2013-100331

18. Buddingh KT, Herngreen T, Haringsma J, et al. Location in the right hemi-colon is an independent risk factor for delayed post-polypectomy hemorrhage: a multi-center case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(6):1119–24.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-57-64>



Translation of the article

Rehabilitation of patients with low anterior resection syndrome

Islam O. Nafedzov¹, Stanislav V. Chernyshov¹, Alexey A. Ponomarenko¹,
Oksana Yu. Fomenko¹, Mikhail V. Alekseev^{1,2}, Evgeniy A. Khomyakov^{1,2},
Svetlana V. Belousova¹, Evgeny G. Rybakov¹

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia (Barrikadnaya str., 2/1-1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT

AIM: to develop a conservative rehabilitation program for patients with severe symptoms of LARS.

PATIENTS AND METHODS: since January 2019, 50 patients after low anterior resection were included in the study. The main group included 25 patients who underwent biofeedback therapy and tibial neuromodulation in 3–6 months after surgery. Functional results before and after treatment were evaluated by anorectal manometry. The control group included 25 patients, according to the Propensity score matching.

RESULTS: the median score on the LARS scale, in the main group was 41.0 ± 2.8 points, in the control — 38 ± 4 . With sphincterometry, the median pressure at rest before treatment was 30.0 ± 7.8 , with a voluntary contraction of 140.6 ± 56.0 mm Hg. After the conservative treatment, patients in the main group had significantly better results: the median score on the LARS scale decreased from 41 ± 2.8 to 17 ± 8 points ($p < 0.0001$), the median pressure after treatment increased from 30.0 ± 7.8 to 36.0 ± 8.0 ($p = 0.004$), with a voluntary contraction from 140.6 ± 56.0 to 157.5 ± 53.2 mmHg ($p = 0.008$). Comparing the results of the questionnaire of the main group with the control group after the stoma closure and after 12 months, it turned out that in the main group there was a significant decrease in the severity of LARS: 17.0 ± 8.0 scores vs. 35.0 ± 4.5 ($p = 0.0003$), which shows an improvement in the tone and contractility of the sphincter after conservative treatment.

CONCLUSION: comprehensive biofeedback therapy and tibial neuromodulation improves the functional results of patients with severe LARS.

KEYWORDS: rectal cancer, low anterior resection syndrome, LARS, incontinence, BOS therapy, tibial neuromodulation

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

FOR CITATION: Nafedzov I.O., Chernyshov S.V., Ponomarenko A.A., Fomenko O.Yu., Alekseev M.V., Khomyakov E.A., Belousova S.V., Rybakov E.G. Rehabilitation of patients with low anterior resection syndrome. *Koloproktologia*. 2021;20(2):57–64. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-57-64>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Islam O. Nafedzov, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: info@gnck.ru

Received — 12.02.2021

Revised — 11.03.2021

Accepted for publication — 01.06.2021

INTRODUCTION

Low anterior resection syndrome (LARS) occurs in 25–90% of the patients who have undergone surgery, including transanal mesorectumectomy (TME) for rectal cancer [1].

LARS is a disease characterized by frequent stools (up to 65 times a day or more), prolonged and incomplete bowel emptying, sudden urge to defecation and incontinence, resulting from a violation of the reservoir and

evacuation function after removal of most of the rectum [2].

The severity of symptoms directly depends on the severity of the LARS. This problem leads to a decrease in the quality of life and hinders the social adaptation of patients [3]. The search for new options to reduce the severity of LARS is one of the most pressing problems of colorectal surgery at the moment all over the world.

According to the published data, a lot of conservative options for LARS have been proposed,



Figure 1. Severity LARS

such as the use of various pharmacological agents (probiotics VSL#3, serotonin 5-HT₃ receptor antagonists) and physiotherapeutic methods (sacral and tibial neuromodulation, biofeedback therapy). Sacral and tibial neuromodulation, as well as biofeedback therapy have shown the greatest effectiveness in reducing the severity of LARS [4–6]. However, recently, there is no clear position in the treatment of patients with LARS. The aim of the study was to workout a treatment program for LARS.

PATIENTS AND METHODS

Fifty patients who underwent low anterior resection since January 2019, have been included in

the study. It was prospective, comparative, and single-center. The protocol of the study was reviewed and approved at the meeting of the local ethics committee on 23.10.2018.

All the patients were surveyed 3–6 months after the closure of the preventive stoma using the international LARS Score, which was also translated and validated in Russia [7,8]. The scale is a questionnaire consisting of 5 questions: episodes of anal incontinence, frequency of stool, the need for repeated defecation within an hour after stool. The answer to each question is assessed from 0 to 16; the sum of the points allows to assign the patient to one of the three degrees (Fig. 1). The absence of LARS — 0–20 points, weak LARS — 21–29 points, severe LARS — 30–42 points [8].

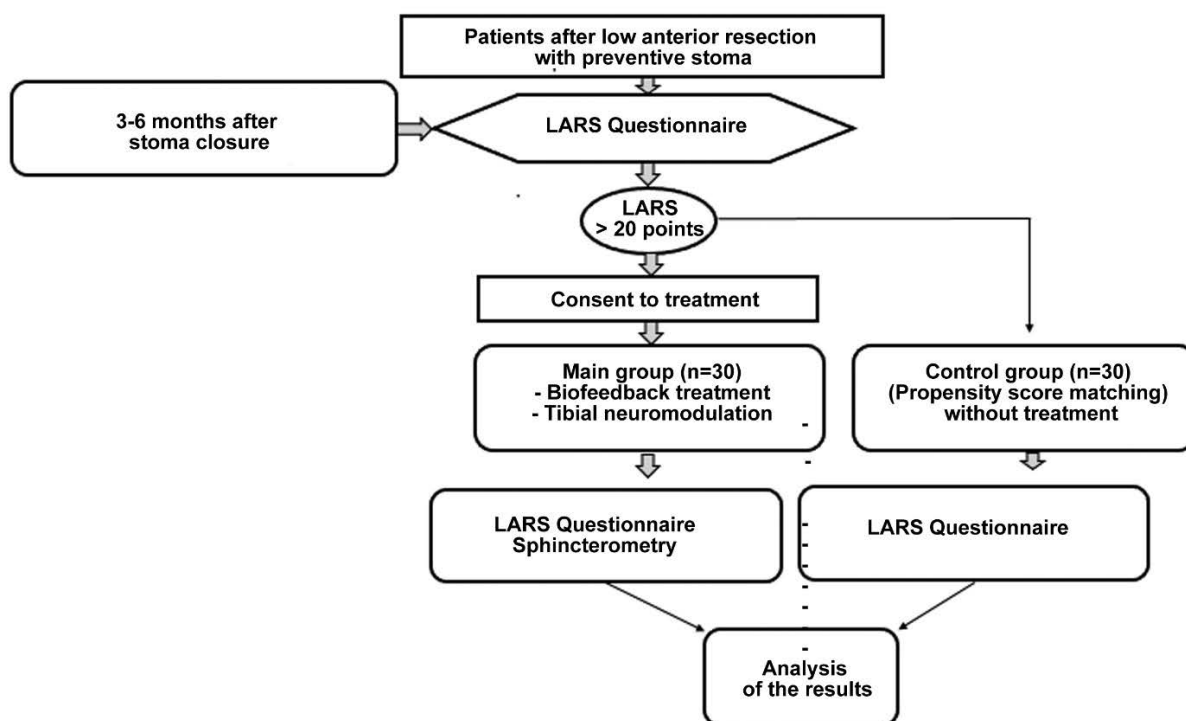


Figure 2. Study design

Table 1. *Characteristics of patients with LARS*

Indicators	Main group, <i>n</i> = 25	Control group, <i>n</i> = 25	<i>p</i>
Gender Male Female	15 (60.0%) 10 (40.0%)	10 (40.0%) 15 (60.0%)	0.1
Age (<i>M</i> ± <i>SD</i>), years	60 ± 14	64 ± 10	0.4
Body mass index (<i>M</i> ± <i>SD</i>), kg / m ²	25 ± 3	25 ± 5	0.1
Neo adjuvant chemoradiotherapy	6 (24.0%)	5 (20.0%)	0.7
Surgery: Low anterior resection	25 (100.0%)	25 (100.0%)	1
Splenic flexure mobilization	10 (40.0%)	8 (32.0%)	0.5
Distance of the tumor from the anal verge Me (quartile), cm	6 (5; 9)	9.4 (9; 9.7)	0.3
Cancer stage: I II III IV	10 (40.0%) 8 (32.0%) 5 (20.0%) 2 (8.0%)	8 (32.0%) 5 (20.0%) 11 (44.0%) 1 (4.0%)	0.9
Adjuvant hemoradiotherapy	13 (52.0%)	15 (60.0%)	0.5
Anastomosis type: "End to end" "Side to end"	24 (96.0%) 1 (4.0%)	22 (88.0%) 3 (12.0%)	0.1
Anastomotic leakage	3 (12.0%)	–	0.07
Preventive stoma	25 (100.0%)	25 (100.0%)	1
Median time of stoma closure Me (quartiles), months	8 (7.04; 8.9)	8.4 (7.4; 9.3)	0.4

The main group included 25 patients who underwent biofeedback and tibial neuromodulation after a questionnaire survey and determination of the LARS severity (Figure 2). The control group included 25 patients without treatment, using the "pseudo

randomization" method (Propensity score matching).

The second survey was done in the main group after the treatment, and in the control group a year after the ileostomy closure by telephone call. In the main group, the functional

Table 2. *Sphincterometry results in patients of the main group*

Anorectal manometry:	Before treatment	After treatment	<i>p</i>
Mean resting pressure in the anal canal mmHg (M ± SD)	30.0 ± 7.8	36.0 ± 8.0	0.004
Maximum pressure during voluntary contraction in the anal canal mmHg (M ± SD)	140.6 ± 56.0	157.5 ± 53.2	0.008

Table 3. *The degree of LARS in patients of the main and control groups*

Indicators	Main group	Control group	<i>p</i>
The mean point on the LARS scale before treatment (M ± SD)	41.0 ± 2.8	38.0 ± 4.0	0.1
The mean point on the LARS scale after treatment (M ± SD)	17.0 ± 8	35.0 ± 4.5	0.0003

parameters of the anal sphincter were assessed by anorectal manometry before and after treatment (sphincterometry and the rectal compliance test).

Treatment Program

The patients of the main group got a ten-day conservative rehabilitation by the method of complex biofeedback therapy and tibial neuromodulation (TNM). The complex biofeedback therapy was performed with the Urostim device (Canada), including the program to improve the function of retaining intestinal contents under the control of two-channel recording — manometric and electromyographic (EMG) to train the correct doing the sphincter muscle contraction exercises, without involving the muscle structures of the anterior abdominal wall; the program to improve the reservoir function and increase the threshold of sensitivity of the bowel to filling.

Tibial neuromodulation was performed with a Bio-Bravo device (Germany) by electric stimulation of the tibial nerve of both lower limbs in order to cause neuromodulating impact on the pudendal nerve (and through it on the pelvic floor muscles and external anal sphincter) through

signal transmission with *n.tibialis* during antidromic pulse propagation. The impact occurs with a pulsed electric current of 20–25 mA with a frequency of 20 Hz in an intermittent mode (the stimulation period is 5 sec.; the rest period is 10 sec.). The course consisted of 10 sessions, with the duration of 20 minutes each [15,16]. Subsequently, to assess the treatment effectiveness, a repeated questionnaire survey and a study of the anal sphincter function with anorectal manometry were performed. Complex sphincterometry was performed using a nonperfusion water filling sensor and skin electrodes with a WPMS Solar device (the Netherlands). Parallel recording of the signal amplitude of bioelectric activity and values of intra-channel pressure at rest, with voluntary contraction of the sphincter, coughing, and tension of the muscles of the anterior abdominal wall was performed.

The reservoir rectal function was studied using a pressure probe with the MMS Solar GI device (the Netherlands), with a gradual filling of the latex rectal balloon with air in increments of 20 ml and an interval of 20 seconds, the gauge pressure curve was recorded. When filling the balloon, the following indicators were reflected: the first

threshold of sensitivity, the threshold of constant sensitivity, the feeling of the first urge to defecate and the threshold of the constant urge to defecate.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using the Statistica 13 program (TIBCO, the USA). The data with continuous and parametric values were described by the mean and standard deviation.

Values with a nonparametric distribution were described by the median and quartiles. Cross-group comparisons of continuous values were performed using the t-test; the binary and parametric values — by using the Fisher exact test. The differences in the continuous values before and after the rehabilitation program were revealed using the paired t-test. When compared, the differences were considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS

According to the protocol, since January 2019, fifty patients who underwent low anterior rectal resection for cancer have been included in the study. The presence of low anterior resection syndrome was confirmed on the basis of the LARS questionnaire 3 months after the preventive stoma closure.

When comparing the groups as per gender, age, body mass index, treatment, as well as the time of stoma closure, no significant differences were revealed between the groups (Table 1).

The main group included 15 (60.0%) men and 10 (40.0%) women, the control group included 10 (40.0%) men and 15 (60.0%) women ($p = 0.1$). The average age was 60 ± 14 years in the main group, 64 ± 10 years in the control group ($p = 0.4$). The body mass index was 25 ± 3 kg/m² in the main group and 25 ± 5 kg/m² in the control group ($p = 0.1$). The neoadjuvant chemoradiotherapy was used in 6 (24.0%) patients of the main group and 5 (20.0%) patients of the control group ($p = 0.7$). All the patients underwent low anterior resection with a preventive stoma for cancer.

The splenic flexure mobilization was performed in 10 (40.0%) patients in the main group and in 8 (32.0%) in the control group ($p = 0.5$). The adjuvant chemotherapy was performed in 13 (52.0%) patients of the main group and 15 (60.0%) of the control group ($p = 0.5$). The median (Me, quartiles) of preventive stoma closure periods in the groups was 8 (7.04; 8.9) and 8.4 (7.4; 9.3) months ($p = 0.5$).

It should be noted that 3/25 (12%) patients of the main group had anastomotic leakage (grade B). The control group showed no signs of anastomotic leakage.

The survey of the patients before treatment showed that the mean score ($M \pm SD$) in the patients of the main group was 41.0 ± 2.8 on the LARS scale, and in the control group — 38.0 ± 4.0 ($p = 0.1$). In the main group, according to sphincterometry, the mean resting pressure before treatment was 30.0 ± 7.8 , with a voluntary contraction of 140.6 ± 56.0 mm Hg (Table 2).

After a conservative physiotherapy in the main group, a questionnaire survey and sphincterometry were repeated. It turned out that subjective indicators improved: the mean score on the LARS scale decreased from 41.0 ± 2.8 to 17.0 ± 8.0 points ($p = 0.000001$), and the mean pressure after treatment increased from 30.0 ± 7.8 to 36.0 ± 8.0 ($p = 0.004$), with a voluntary contraction from 140.6 ± 56.0 to 157.5 ± 53.2 mm Hg ($p = 0.008$).

Comparing the results of the survey of the patients in the main group with the controls after the closure of the stoma and after 12 months, it turned out that in the main group there was a significant decrease in the LARS severity: 17.0 ± 8.0 points versus 35.0 ± 4.5 ($p = 0.0003$), which indicates an improvement in the tone and contractility of the anal sphincter against the background of conservative treatment (Table 3).

DISCUSSION

Low anterior resection syndrome is a socially significant problem that leads to disability and decrease of the quality of life

[3,14]. In addition, the treatment of LARS is a rather complex problem due to the lack of a standardized algorithm for conservative treatment.

So, one of the options for LARS is the method of biofeedback therapy. For the first time it was tested in 1974 by Engel B. [11]. It is a non-drug treatment option aimed at activating internal reserves, during which the patient receives information about the state of various physiological processes and learns to regulate them. This method has proven itself in the treatment of LARS.

Kim K.H. et al. showed a significant decrease in the LARS symptoms after treatment, but the study was retrospective and included 70 patients with severe LARS symptoms who underwent the biofeedback therapy. The results were assessed using the Wexner's scale after 10 weeks. At the same time, against the background of conservative treatment, the indicators improved from 13.0 to 8.4 points, and there was an improvement in the anal continence, a decrease in the frequency of stools and discontinuation of antidiarrheal drugs use ($p < 0.001$) [12]. However, it is worth emphasizing that the use of the Wexner's Score questionnaire does not cover all the LARS symptoms. In addition, this scale is not validated for this disease.

Another treatment option for LARS is tibial neuromodulation. This is one of the most accessible and effective options. Its main advantage over sacral neuromodulation is a simpler and non-invasive method of treatment. Thus, when the posterior tibial nerve is irritated, the anus is stimulated through the L4-S3 [13, 14]. Altomare D.F. et al. assessed the effectiveness of tibial neuromodulation in LARS. The study included 21 patients with a low anterior resection syndrome, who underwent 12 sessions of tibial neuromodulation. The results were assessed using the LARS scale. There was an improvement in the indicators from 32 to 27 points ($p = 0.009$) [14]. The presented circumstances illustrate that the use of any of the treatment methods may lead to a positive trend, i.e. a decrease in the LARS severity.

At the same time, the search for alternative options is aimed at improving the results of rehabilitation.

In another similar work, presented by Vigorita et al. [14], the effectiveness of the tibial nerve stimulation in the LARS treatment was assessed. The study included 10 patients with severe LARS symptoms, who underwent the test tibial stimulation. Three patients were excluded due to poor functional response at the first stage. Seven patients underwent the second stage of stimulation for 6 weeks. The results were assessed 3 weeks after the end of the stimulation using the Wexner scale, the indicators improved from 14 to 10 points ($p = 0.034$) [13].

The presented studies are few and reflect the use of only one of the existing treatment options or the comparison of several methods in the treatment of LARS. However, it is not always correct to use scales to assess only the function of the sphincter in these patients.

In this regard, this study is interesting, as we have developed a treatment program that includes complex biofeedback and tibial neuromodulation. It turned out that after the treatment, there was a improvement in the contractility of the sphincter, as evidenced by the sphincterometry before and after the treatment: 30.0 ± 7.8 and 36.0 ± 8.0 mm Hg (at rest, $p = 0.004$), 140.6 ± 56.0 and 157.5 ± 53.2 mm Hg (with voluntary contraction, $p = 0.008$), respectively.

The LARS scale after the treatment decreased from 41.0 ± 2.8 to 17.0 ± 8.0 points, showing a significant difference in the effectiveness of the treatment ($p < 0.0001$). When compared with the control group, where conservative treatment was not performed, the patients showed significantly better functional results. In the control group the average point on the LARS scale decreased over time — after a year by only 3 points from 38.0 ± 4.0 to 35.0 ± 4.5 .

Thus, the use of a comprehensive conservative approach, including biofeedback therapy and tibial neuromodulation in patients with severe LARS, significantly improves the functional parameters of the anal sphincter, and

there is also a decrease in the severity of LARS, which leads to an improvement in the quality of life and better social adaptation of patients.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Islam O. Nafedzov, Stanislav V. Chernyshov, Mikhail V. Alekseev, Oksana Yu. Fomenko,

Collection and processing of the material: Islam O. Nafedzov, Svetlana V. Belousova

Statistical processing: Islam O. Nafedzov, Alexey A. Ponomarenko

Writing of the text: Islam O. Nafedzov, Stanislav V. Chernyshov, Evgeniy A. Khomyakov
Editing: Evgeniy G. Rybakov

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Islam O. Nafedzov — 0000-0002-0030-5897

Stanislav V. Chernyshov — 0000-0002-6212-9454

Alexey A. Ponomarenko — 0000-0002-8749-7202

Oksana Yu. Fomenko — 0000-0001-9603-6988

Mikhail V. Alekseev — 0000-0001-5655-6567

Evgeniy A. Khomyakov — 0000-0002-3399-0608

Svetlana V. Belousova — 0000-0003-1475-2599

Evgeniy G. Rybakov — 0000-0002-3919-9067

REFERENCES

1. Bryant CL, Lunniss PJ, Knowles CH, et al. Anterior resection syndrome. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):403–408. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70236-X
2. Bartlett L, Sloots K, Nowak M, Ho YH. Biofeedback therapy for symptoms of bowel dysfunction following surgery for colorectal cancer. *Tech Coloproctol.* 2011;15(3):319–26. DOI: 10.1007/s10151-011-0713-5
3. Juul T, Ahlberg M, Biondo S, et al. Low anterior resection syndrome and quality of life: an international multicenter study. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(5):585–591. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000116
4. Kim KH, Yu CS, Yoon YS, et al. Effectiveness of biofeedback therapy in the treatment of anterior resection syndrome after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(9):1107–13. DOI: 10.1097/DCR.0b013e318221a934
5. Schwandner O. Sacral neuromodulation for fecal incontinence and “low anterior resection syndrome” following neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28(5):665–9. DOI: 10.1007/s00384-013-1687-8
6. Vigorita V, Rausei S, Troncoso Pereira P, et al. A pilot study assessing the efficacy of posterior tibial nerve stimulation in the treatment of low anterior resection syndrome. *Tech Coloproctol.* 2017;21(4):287–293. DOI: 10.1007/s10151-017-1608-x
7. Laforest A, Bretagnol F, Mouazan AS, et al. Functional disorders after rectal cancer resection: does a rehabilitation programme improve anal continence and quality of life? *Colorectal Dis.* 2012;14(10):1231–7. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.02956.x
8. Shelygin Yu.A., Pikunov D.Yu., Khomyakov E.A., Rybakov E.G. Validation of the russian translation of the low anterior resection syndrome score. *Koloproktologia.* 2016;4:7–14. (in Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2016-0-4-7-14
9. Hain E, Manceau G, Maggiori L et al. Bowel dysfunction after anastomotic leakage in laparoscopic sphincter-saving operative intervention for rectal cancer: A case-matched study in 46 patients using the Low Anterior Resection Score. *Surgery.* 2017;161(4):1028–1039. DOI: 10.1016/j.surg.2016.09.037
10. Engel BT, Nikoomeh P, Schuster MM. Operant conditioning of rectosphincteric responses in the treatment of fecal incontinence. *N Engl J Med.* 1974;290(12):646–9. DOI: 10.1056/NEJM197403212901202
11. Terra MP, Dobben AC, Berghmans B, et al. Elektrostimulation und Biofeedback-Beckenbodenmuskeltraining bei Patienten mit Stuhlinkontinenz. *Coloproctology.* 2007;29(2):75–86. DOI: 10.1007/s00053-007-7007-4
12. Kim KH, Yu CS, Yoon YS, et al. Effectiveness of biofeedback therapy in the treatment of anterior resection syndrome after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(9):1107–13.
13. Vigorita V, Rausei S, Troncoso Pereira P et al. A pilot study assessing the efficacy of posterior tibial nerve stimulation in the treatment of low anterior resection syndrome. *Tech Coloproctol.* 2017;21(4):287–293.
14. Altomare DF, Picciariello A, Ferrara C, et al. Short term outcome of percutaneous tibial nerve stimulation for low anterior resection syndrome: results of a pilot study. *Colorectal Dis.* 2017;19(9):851–856.
15. Frolov S.A., Poletov N.N., Kostarev I.V. A method for the treatment of functional insufficiency of the anal sphincter by the TNM. Patent of the Russian Federation for the invention

№2009144474/14. (in Russ.). <https://findpatent.ru/patent/242/2420327.html>

16. Fomenko O.Yu., Kashnikov V.N., Alekseev M.V. et al. Rehabilitation program for patients with

low anterior resection syndrome. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2020;97(5):52–59. (in Russ.).

DOI: 10.17116/kurort20209705152

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-65-73>



Translation of the article

“Cold” polypectomy for colorectal polyps: prospective randomized trial

Olga S. Toporkova¹, Viktor V. Veselov^{1,2}, Yuri E. Vaganov¹, Marat A. Nagudov¹, Olga A. Majnovskaya¹, Stanislav V. Chernyshov¹

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia (Barrikadnaya str., 2/1-1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT *BACKGROUND: endoscopic electroexcision is the standard technique for the removal of colorectal polyps. However, it is associated with the postoperative morbidity. In order to reduce the incidence of complications, “cold” excision seems to be an alternative option.*

AIM: to improve the results of endoscopic treatment for patients with colorectal polyps.

PATIENTS AND METHODS: from September 2019 to September 2020, 160 patients ≥ 18 years old (80 in each group), who underwent endoscopic removal of colorectal polyps ≤ 10 mm in size by cold excision (132 lesions) and traditional polypectomy (129 lesions), were included in a prospective randomized trial. All removed specimens were studied histologically with an assessment of the resection margins (R0/R1). The analysis of the postoperative complications after endoscopic polypectomy and the incidence of Rx resection after removal of polyps by both techniques was done.

RESULTS: the compared groups were homogenous in the number of patients, gender, age, and comorbidities. There were no significant differences in the number of removed polyps, their site and the type according to endoscopic classifications. The operation time was significantly higher in the conventional polypectomy group compared with the “cold” one ($p = 0.0001$). There were no significant differences in the intraoperative complications rate between the two groups ($p = 0.06$). There were no postoperative complications in the “cold” group. In the control group postoperative complications occurred after 12 out of 129 polyps removal ($p = 0.001$). The univariate analysis showed that a risk factor for the development of postoperative complications after conventional polypectomy is the lack of submucosal lifting (OR: 15.3, 95% CI: 1.9–125.6, $p = 0.01$). Histopathology of the removed specimens showed that in both groups most of the procedures were considered as R0 resections (54% in the main group, 56.4% in the control group, $p = 0.8$). The polyp size ≤ 4 mm identified as a risk factor for R1, Rx resection (OR: 2.4, 95% CI: 1.3–4.7, $p = 0.007$).

CONCLUSION: “cold” polypectomy is an effective and safe method and may be recommended as an alternative technique for the removal of non-pedunculated colorectal polyps ≤ 10 mm.

KEYWORDS: small colorectal polyps, colonoscopy, cold and hot snare polypectomy, resection rate, postpolypectomy symptoms

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

FOR CITATION: Toporkova O.S., Veselov V.V., Vaganov Y.E., Nagudov M.A., Majnovskaya O.A., Chernyshov S.V. “Cold” polypectomy for colorectal polyps: prospective randomized trial. *Koloproktologia*. 2021;20(2):65–73. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-65-73>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Stanislav V. Chernyshov, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: stchernyshov@gmail.com

Received — 24.02.2021

Revised — 11.03.2021

Accepted for publication — 01.06.2021

INTRODUCTION

The classic path of carcinogenesis is a malignant transformation of adenoma, the so-called mechanism of adenoma-carcinoma. Up to 85% of

colorectal cancer cases develop in this way [1–3]. Despite the fact that epithelial lesions of the bowel with a size of less than 10 mm carry a low risk of severe dysplasia and malignant transformation, their timely endoscopic removal can

Table 1. Characteristics of polyps according to endoscopic classifications

Parameter	Cold snare polypectomy (n = 132)	Hot snare polypectomy (n = 129)	p
NICE			
1	14 (10.6%)	28 (21.7%)	0.02
2	118 (89.4%)	101 (78.3%)	0.02
Paris Classification			
0-Is	91 (68.9%)	86 (66.7%)	0.8
0-IIa	41 (31.1%)	42 (33.3%)	0.9
Pit pattern as per Kudo S., Kimura T.			
IIIs	44 (33.3%)	22 (17.1%)	0.04
IIIL	74 (56.1%)	77 (60.5%)	0.6
IV	–	1 (0.8%)	0.9
II-O	13 (9.8%)	19 (14.7%)	0.3
Capillaries in the form of curved lines	1 (0.8%)	9 (6.9%)	0.02
Capillary pattern as per Sano Y.			
I	14 (10.6%)	29 (22.5%)	0.02
II	118 (89.4%)	99 (77.5%)	0.007

Table 2. Prophylactic hemostasis during polypectomy in both groups

Parameter	Cold snare polypectomy (n = 132)	Hot snare polypectomy (n = 129)	p
Clipping	5/132 (3.8%)	26/129 (20.1%)	0.001
Number of clips	5/132 (3.8%)	33/129 (25.6%)	0.001
Coagulation	–	2/129 (1.6%)	0.06

prevent the development of colorectal cancer and reduce mortality rate caused by this disease [4,5].

Endoscopic polypectomy using electrocoagulation, which is widely used in practice, is a standard

method for removing detected epithelial lesions of the bowel.

However, “hot” polypectomy, as well as the other types of minimally invasive removal of colorectal adenomas (submucosal dissection, transanal endomicrosurgery) can be associated with various postoperative complications [6–8].

In this regard, an interesting method of removing epithelial lesions is the “cold” polypectomy, in which the polyps are removed without using electrocoagulation. According to the results of foreign studies, this option is effective and safe [9–11].

However, despite the available results of the studies on this topic, a number of questions remain unsolved regarding the technical aspects of the cold polypectomy, the need for lifting before excision, as well as the prevention of bleeding. Moreover, the question of the need to extract the removed epithelial lesions with their subsequent morphological study and assessment of the resection margins remains debatable. In this regard the prospective study aimed at finding the optimal method for removing colorectal epithelial lesions was done.

PATIENTS AND METHODS

From September 2019 to September 2020, a prospective randomized comparative clinical trial was done and was approved by the local ethics committee and registered in the international research database on the ClinicalTrials.gov (A prospective randomized controlled trial of cold snare polypectomy vs. Conventional polypectomy for non-pedunculated colorectal adenomas, NCT03859479).

The criteria for inclusion in the study were as follows: patients aged 18 years and older, with flat colorectal epithelial lesions (adenomas, dentate adenomas), up to 10 mm in size, who signed an informed consent. The criteria for non-inclusion were as follows: the presence in patients of disorders of the blood clotting system, familial adenomatosis, inflammatory bowel diseases, comorbidities in the decompensation stage. The exclusion criteria were endoscopic signs of malignancy of the neoplasm.

The study included 160 patients (87 women and 73 men) aged between 26 and 88 years old. The

Table 3. Characteristics and severity of postpolypectomy adverse events in both groups

The nature of complications	Severity of complications (as per Clavien-Dindo)	Cold Snare Polypectomy (n = 132)	Hot Snare Polypectomy (n = 129)	p
Postpolypectomy syndrome	I	–	9/129 (7%)	0.003
Bleeding	IIIa-IIIb	–	2/129 (1.5%)	0.2
Perforation	IIIb	–	1/129 (0.8%)	0.3
Total:		–	12/129 (9.3%)	0.001

distribution of the groups was done using a random number generator on the www.castlots.org site.

The analysis of the results was done as “per protocol”. The patients were randomized into two groups depending on the method of removal of benign colorectal epithelial lesions: cold snare polypectomy (the main group), hot snare polypectomy (the control group), with 80 patients in each group. At the same time, 132 polyps were removed in the cold snare polypectomy group, and 129 lesions were removed in the hot snare polypectomy group.

All the patients underwent a standard preoperative checkup: digital rectal examination, rectoscopy, esophagogastroduodenoscopy, video colonoscopy.

To perform diagnostic colonoscopy and subsequent removal of identified colorectal epithelial lesions, EVIS EXERA III video endoscopic systems (Olympus, Japan) were used, equipped with conventional colonoscopes, pediatric colonoscopes and expert-class colonoscopes. Pentax — EPK-i7000 video endoscopic systems with conventional colonoscopes, pediatric colonoscopes, and colonoscopes with optical magnification were also used. If necessary, the mucosa was washed using an Olympus AFU-100 water pump or an EIP 2 water pump built into the ERBE 300D electrosurgical unit.

During the diagnostic colonoscopy, the size and site of epithelial lesions, their macroscopic structure according to the Paris classification

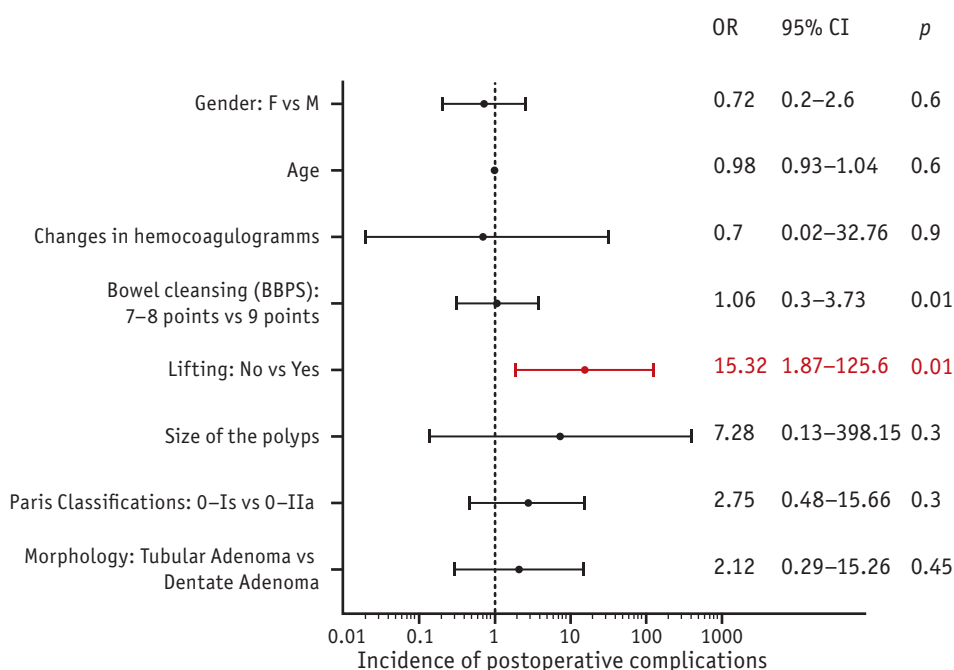
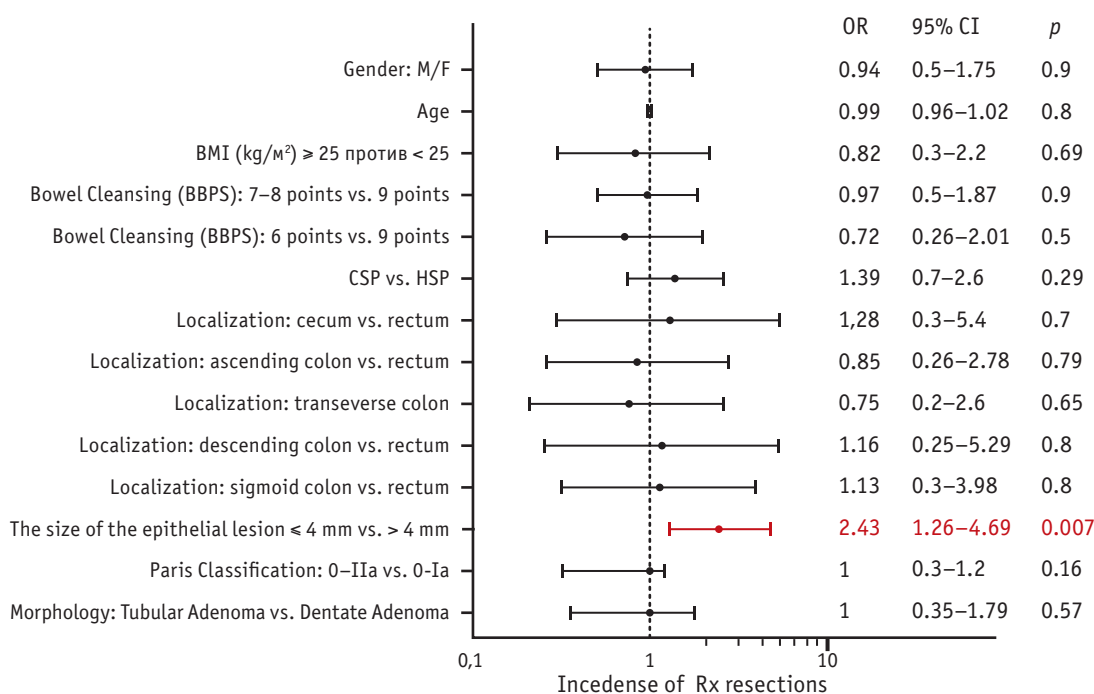
**Figure 1.** Forest plot of univariate analysis of risk factors for postpolypectomy complications

Table 4. Results of the pathomorphology in both groups

Parameter	Cold Snare Polypectomy (n = 132)	Hot Snare Polypectomy (n = 129)	p
Number of extracted polyps	126 (95.5%)	117 (90.7%)	0.2
Histological structure of polyps			
Tubular adenoma with mild dysplasia	108 (85.7%)	77 (65.8%)	0.1
Tubular adenoma with moderate dysplasia	2 (1.6%)	7 (6%)	0.1
Tubular adenoma with mild and focal moderate dysplasia	0	1 (0.85%)	0.9
Tubulo-villous adenoma with mild dysplasia	4 (3.2%)	3 (2.6%)	0.9
Tubulo-villous adenoma with moderate dysplasia	2 (1.6%)	1 (0.85%)	0.9
Tubular adenoma + dentate adenoma with mild dysplasia (mixed polyp)	0	1 (0.85%)	0.9
Dentate adenoma	10 (7.9%)	25 (21.4%)	0.005
Mucosal adenocarcinoma on the background of tubulo-villous adenoma	0	1 (0.85%)	0.9
G2 adenocarcinoma on the background of tubular adenoma (pT1 Rx)	0	1 (0.85%)	0.9

were taken into account. The assessment of the pit and microvascular patterns was carried out according to the Kudo S. and Sano Y. classifications [13–15]. To characterize the microrelief of

dentate lesions, the Kimura T. classification was used [16]. The characteristics of the polyps according to the endoscopic classification are presented in Table 1.

**Figure 2.** Forest plot of univariate analysis of risk factors for Rx resection after polypectomy

When removing polyps by the cold snare polypectomy, polyfilament loops made by the MTW, Boston Scientific, and Endoflex were used. The opening diameter of the loops is 11–15 mm. Electrosurgical units ERBEVIO-300D, Olympus ESG-100, Olympus PSD-60 with the use of cutting and coagulation modes were used for loop hot snare polypectomy.

If it was necessary to create a lifting of the removed lesion, a preliminary submucosal injection of a gelatin/sodium chloride solution with 0.4% indigocarmine was done into its base using endoscopic injectors by Olympus and MTW. The decision to do the lifting was made by the endoscopist performing the polypectomy. Thus, in the group where hot snare polypectomy was performed, submucosal injection was done significantly more often than in the group of cold snare polypectomy: 61/129 (47.3%) and 10/132 (7.8%), respectively, $p = 0.001$.

With extensive defects of the mucosa or with the appearance of intraoperative bleeding after the removal of the lesions, clipping or irrigation of the wound surface with hemostatic solutions for preventive or treatment purposes was performed on the basis of the endoscopist's decision (Table 2).

All the specimens were extracted by aspiration through the endoscope canal into a pre-installed gauze trap. With a large polyp size, it was extracted by a loop. Each extracted lesion was fixed on a foam plate and transported to the Pathomorphology and Immunohistochemical Study unit.

The data analysis was done using the Statistica 13 TIBCO, USA program. The Mann-Whitney test was used to compare the medians. To compare the mean values, an unpaired t-test was used. For the analysis of qualitative variables, the exact Fisher test or the χ^2 criterion was used. To assess the risk factors, the odds ratio (OR) was calculated. Possible risk factors for the treatment were identified using simple linear regression and simple logistic regression. $P < 0.05$ was considered statistically significant. The cut-off points were determined using ROC analysis with the construction of a ROC curve (Receiver Operating Characteristic).

RESULTS

The study included 160 patients (80 people in the cold snare polypectomy group and 80 people in the hot snare polypectomy group). When comparing the two groups, there were no significant differences in the age of the patients ($p = 0.9$). The median age (Me, min-max) of the patients in the cold snare polypectomy (CSP) group was 62.1 (56–70) years old, in the hot snare polypectomy (HSP) group was 63 (56–70) years old.

According to the number of removed lesions, the groups were comparable: 132 polyps were removed by a cold loop and 129 polyps — by HSP, $p = 0.9$. In the CSP group, the two — stage (55/80 (69%), rather than the one — stage (25/80 (31%) scheme of bowel cleansing was more often followed. In the HSP group, these indicators were 49/80 (62%) and 31/80 (38%), respectively, $p = 0.4$. In both groups, in most cases: 72/80 (90%) of CSP, 75/80 (93.7%) of HSP, the procedures were performed without anesthesia, $p = 0.6$.

The mean size ($M \pm SD$) of the polyps in the CSP group was 6 ± 3 mm, in the HSP group was 8 ± 2 mm, $p = 0.08$. According to the macroscopic structure in the CSP group 91/132 (68.9%), the lesion was flattened (0-Is type according to the

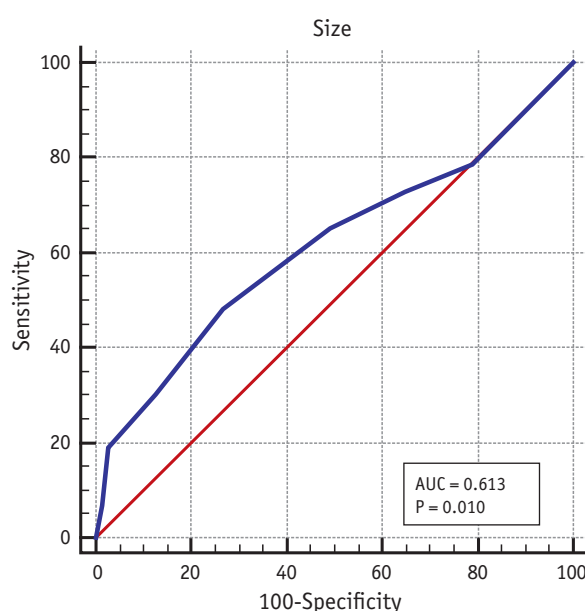


Figure 3. ROC-curve of the correlation between the size of polyps and the incidence of Rx resection. Area under the curve 0.61. Cut-off point 4 mm

Paris classification), 41/132 (31.1%) was flat (0-IIa type according to the Paris classification). In the HSP group 0-Is type of lesions was found in 86/129 (66.7%) cases, 0-IIa type — in 43/129 (33.3%) cases.

The time spent for the removal of epithelial lesions by HSP (Me = 3.0 min.) appeared to be significantly longer than the time for the CSP (Me = 1.2 min.), $p = 0.0001$.

The total number of removed lesions was 261 (132 lesions in the CSP group and 129 — in the HSP group), $p = 0.9$. Mainly, epithelial lesions were detected in the proximal parts of the large intestine: 78/132 (59.1%) lesions in the CSP group and 79/129 (61.2%) — in the HSP group, $p = 0.9$.

When analyzing intraoperative complications during endoscopic polypectomy by both methods, it was found that in the both groups, the complications were represented by bleeding.

In the CSP group, intraoperative bleeding developed after removal of 2/132 (1.5%) polyps in two patients, while in the HSP group, the bleeding developed after removal of 4/129 (3.1%) polyps in four patients. There were no significant differences, $p = 0.06$. In both groups, the endoscopic hemostasis was performed because of the intraoperative bleeding: two patients in the CSP group were irrigated with a hemostatic Hemoblock solution. Clipping (in three cases) and coagulation (in one patient) of the bleeding vessel were performed only with endoscopic HSP of epithelial lesions.

The assessment of postoperative complications in each group was done within 30 days in accordance with the Clavien-Dindo classification [25]. It should be noted that the complications were calculated for the number of polypectomies. After the removal of the polyps by the CSP, no postoperative complications were registered in any of the cases. On the contrary, in the HSP group after the removal of 12/129 (9.3%) polyps, postoperative complications were noted in 12 patients. Thus, the complication rate in the patients was 12/80 (15%) (Table 3).

The most common complication — postpolypectomy syndrome occurred in 9 patients after removal of 9 polyps. In all the cases, this

complication was cured conservatively and was found in the patients who had the removal of polyps performed only by hot snare polypectomy.

To identify risk factors for postoperative complications after the HSP, we performed a univariate analysis. It was found that the failure to lift the lesion during polypectomy is a significant risk factor (OR: 15.3, 95% CI: 1.9–125.6; $p = 0.01$) (Figure 1).

Factors associated with the patient (gender, age, changes in laboratory parameters of the hemocoagulogram), as well as the quality of the bowel cleansing and the characteristics of polyps (size, type, morphological structure) did not have a significant effect on the incidence of postoperative complications after the hot snare polypectomy.

The success rate of extraction of surgical specimens prevailed in the CSP group and was 126/132 (95.5%) versus 117/129 (90.7%) in the HSP group, but the differences were insignificant, $p = 0.2$.

According to the histology, in most cases, epithelial lesions were represented by tubular adenomas with various degrees of epithelial dysplasia: in the CSP group — 110/126 (87.3%), in the HSP group — 85/117 (72.6%) (Table 4).

In the pathomorphological study of the removed specimens, it was noted that in the CSP group, a greater number of 68/126 (54%) specimens were assessed as R0, and in the HSP group — 66/117 (56.4%); the differences are insignificant, $p = 0.8$.

It should be noted that in 33/126 (26.2%) cases after the removal with a cold loop and in 38/117 (32.5%) cases after endoscopic HSP, it was impossible to assess the resection margins (Rx). In order to study the risk factors for obtaining R1 and Rx resection, we performed a univariate analysis, according to which, a significant risk factor was found to be the lesion size of ≤ 4 mm (OR: 2.4, 95% CI: 1.3–4.7; $p = 0.007$) (Fig. 2).

Gender, age, and BMI of the patients did not significantly affect the incidence of R1 and Rx resection, $p = 0.5$. Moreover, the chosen method of removing epithelial lesions, the quality of bowel cleansing, the site of polyps, their type

and morphological structure also did not significantly affect it as well.

In order to determine the cut-off point in the size of the removed polyps, we performed a ROC analysis (Receiver Operating Characteristic). The area under the curve (AUC) was 0.61 ($p = 0.01$), which is typical for the average quality of the data analysis model (Fig. 3). When constructing the ROC curve, the cut-off point of the size of the epithelial lesions was found to be 4 mm.

Thus, the chance of obtaining R1 and Rx resection when removing epithelial lesions in size of ≤ 4 mm is 2.43 times higher than when removing lesions in size of > 4 mm (OR: 2.43; 95% CI: 1.26–4.69, $p = 0.007$).

DISCUSSION

Recently, there are several options for removing colorectal polyps. Each of them has both advantages and disadvantages. The presented study showed that the removal of polyps by the cold snare polypectomy takes less time in comparison with endoscopic hot snare polypectomy ($p = 0.0001$), which is similar to the results of the previous studies [12,17–19,24].

The results of our randomized study showed that lifting of epithelial lesions was significantly more often performed with the removal of polyps by hot snare polypectomy — 61/129 (47.3%), than by cold snare polypectomy — 10/132 (7.8%), $p = 0.001$. A number of authors note that the lifting of lesions provides a safer removal of them due to less thermal damage to the muscle layer, which justifies the expediency of its implementation when using the hot snare polypectomy technique [20–22]. However, it should be noted that in the presented study, the lifting was not the inclusion criterion, but was performed only under the decision by the endoscopist performing the polypectomy.

The cold snare polypectomy is comparable to the hot snare polypectomy technique used for removing colorectal polyps. Thus, there were no significant differences in the incidence of intraoperative bleeding ($p = 0.06$), which also correlates with the results of foreign studies [17,24]. The intraoperative bleeding, which required its endoscopic control, developed after removal of

2/132 lesions (1.5%) in the CSP group, and in the HSP group — 4/129 polyps (3.1%).

It should be noted that it was in the patients after the removal of polyps with a cold loop that postoperative complications did not develop. This fact is confirmed by the data of a number of studies [12,17–19,24] and, apparently, depends on the absence of a damaging effect of electric current on the intestinal wall and vessels of the submucosal layer. Whereas, after the hot snare polypectomy, according to our data, in 7% of cases, postpolypectomy syndrome develops. And we can state that the use of coagulation during polypectomy significantly increases the risk of developing post-polypectomy syndrome, postoperative bleeding, and perforation of the intestinal wall in the postoperative period.

Analyzing the results of the pathomorphological study of removed specimens, we can say that the hot snare polypectomy technique is not superior in efficiency to cold snare polypectomy in removing epithelial lesions in size of ≤ 10 mm. Thus, during the final histological study, it was revealed that in the both groups, most specimens (68/126–54% — in the CSP group and 66/117–56.4% — in the HSP group) were assessed as R0, $p = 0.8$. The advantage of the CSP is the possibility of examining the margins of the resulting defect, which cannot be done with standard polypectomy due to the resulting coagulation scab. The factor analysis illustrates that obtaining R1 and Rx resections is associated with the size (≤ 4 mm) of the removed epithelial lesions, which may reflect the technical aspect of endoscopic polypectomy, manifested in the complexity of adequately capturing the polyp with a loop due to the polyp's small size.

CONCLUSION

Cold snare polypectomy is an effective safe technique and not worse than hot one. Thus, it can be the method of choice for epithelial colorectal lesions in size of ≤ 10 mm.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Stanislav V. Chernyshov, Olga S. Toporkova, Viktor V. Veselov

Collection and processing of the material: Olga S. Toporkova, Stanislav V. Chernyshov, Olga A. Majnovskaya, Yuri E. Vaganov
 Statistical processing: Marat A. Nagudov, Olga S. Toporkova, Stanislav V. Chernyshov
 Writing of the text: Olga S. Toporkova
 Editing: Stanislav V. Chernyshov, Viktor V. Veselov

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Stanislav V. Chernyshov — 0000-0002-6212-9454
 Olga S. Toporkova — 0000-0002-8919-570X
 Viktor V. Veselov — 0000-0001-9992-119X
 Yuri E. Vaganov — 0000-0003-4872-4481
 Marat A. Nagudov — 0000-0002-0735-2100
 Olga A. Majnovskaya — 0000-0001-8189-3071

REFERENCES

1. Phipps AI, Scoggins J, Rossing MA, et al. Temporal trends in incidence and mortality rates for colorectal cancer by tumor location: 1975–2007. *Am J Public Health*. 2012;102(9):1791–1797. DOI: 10.2105/AJPH.2011.300393
2. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med*. 1988;319(9):525–532. DOI: 10.1056/NEJM198809013190901
3. Tsukanov A.S. Strategy for a complex molecular genetic study of hereditary forms of colorectal cancer in Russian patients: Author's abstract. PhD. M.: FGBU «MGNC». 2017;48. (in Russ.).
4. Noshirwani KC, van Stolk RU, Rybicki LA, et al. Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: Implications for surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2000;51:433–437. DOI: 10.1067/mge.2000.104049
5. Zauber AG, Winawer AG, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012;366(8):687–696. DOI: 10.1056/nejmoa1100370
6. Shinozaki S, Hayashi Y, Lefor AK, et al. What is the best therapeutic strategy for colonoscopy of colorectal neoplasia? Future perspectives from the East. *Dig Endosc*. 2016;28:289–295. DOI: 10.1111/den.12566
7. Agapov M.Y., Khalin K.D., Barsukov A.S. et al. The efficacy and safety of cold snare polypectomy for colon polyps size $\leq$ 8 mm. *Eksperimental'naya I Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2016;4(128):56–60. (in Russ.).
8. Chernyshov S.V., Tarasov M.A., Nagudov M.A. et al. Systematic review and metaanalysis of transanal endoscopic microsurgery versus endoscopic submucosal dissection for rectal adenomas and early rectal cancer. *Koloproktologia*. 2019;18(2):7–20. (in Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-2-7-14
9. Tappero G, Gaia E., De Giuli P, et al. Cold snare excision of small colorectal polyps. *Gastrointest Endosc*. 1992;38(3):310–313. DOI: 10.1016/S0016-5107(92)70422-2
10. Waye JD. New methods of polypectomy. *Gastrointest Endosc. Clin N Am*. 1997;7:413–422. DOI: 10.1016/S1052-5157(18)30296-4
11. Uno Y, Obara K, Zheng P, et al. Cold snare excision is a safe method for diminutive colorectal polyps. *Tohoku J Exp Med*. 1997;183(4):243–249. DOI: 10.1620/tjem.183.243
12. Ichise A, Horiuchi A, et al. Cold Polypectomy vs. Conventional Polypectomy. *Digestion*. 2011;84:78–81. DOI: 10.1159/000323959.
13. Kashida H, Kudo SE. Early colorectal cancer: concept, diagnosis, and management. *Int J Clin Oncol*. 2006;11(1):1–8. DOI: 10.1007/s10147-005-0550-5
14. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR. et al. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy*. 2001;33(4):367–373. DOI: 10.1055/s-2004-826104
15. Sano Y, Ikematsu H, Fu KI, et al. Meshed capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps. *Gastrointestinal Endosc*. 2009;69:278–283. DOI: 10.1016/j.gie.2008.04.066
16. Kimura T, Yamamoto E, Yamano HO. A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(3):460–469. DOI: 10.1038/ajg.2011.457
17. Kawamura T, Takeuchi Y, Asai S, et al. A comparison of the resection rate for cold and hot snare polypectomy for 4–9 mm colorectal polyps: a multicentre randomized controlled trial (CRESCENT study). *Gut*. 2017;67(11):1950–1957. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314215
18. Paspatis GA, Tribonias G, Konstantinidis K, et al. A prospective randomized comparison of cold vs hot snare polypectomy in the occurrence of postpolypectomy bleeding in small colonic polyps. *Colorectal Dis*. 2011;13(10):345–348. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02696.x
19. Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M. et al. Removal of small colorectal polyps in anticoagulated patients: a prospective randomized comparison of cold snare and conventional polypectomy. *Gastrointest Endosc*. 2014;79(3):417–423. DOI: 10.1016/j.gie.2013.08.040

20. Norton ID, Wang L, Levine SA, et al. Efficacy of colonic submucosal saline solution injection for the reduction of iatrogenic thermal injury. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:95–99. DOI: 10.1067/mge.2002.125362
21. Iishi H, Tatsuta M, Kitamura S, et al. Endoscopic resection of large sessile colorectal polyps using a submucosal saline injection technique. *Hepatogastroenterology.* 1997;44:698–702.
22. Shirai M, Nakamura T, Matsuura A, et al. Safer colonoscopic polypectomy with local submucosal injection of hypertonic saline-epinephrine solution. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:334–338.
23. Calderwood AH, Jacobson BC. Comprehensive validation of the Boston Bowel Preparation Scale. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(4):686–692. DOI: 10.1016/j.gie.2010.06.068
24. Zhang Q, Gao P, Han B, et al. Polypectomy for complete endoscopic resection of small colorectal polyps. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(3):733–740. DOI: 10.1016/j.gie.2017.06.010
25. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-74-84>



Несостоятельность колоректального анастомоза: роль и возможности лучевой диагностики (обзор литературы)

Березовская Т.П., Мясина С.А., Дайнеко Я.А., Невольских А.А., Иванов С.А.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (ул. Королева, д. 4, г. Обнинск, Калужская область, 249036, Россия)

РЕЗЮМЕ В обзоре литературы рассмотрена проблема несостоятельности колоректальных анастомозов с акцентом на роли и возможности лучевых методов диагностики, в первую очередь рентгенологических (проктография и КТ), включая методические особенности, диагностическую эффективность и характерные проявления в различные сроки после хирургического лечения, а также отмечены спорные и нерешенные вопросы использования различных методов лучевого исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, лучевая диагностика, колоректальный анастомоз, несостоятельность анастомоза, осложнения хирургического лечения, компьютерная томография

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Березовская Т.П., Мясина С.А., Дайнеко Я.А., Невольских А.А., Иванов С.А. Несостоятельность колоректального анастомоза: роль и возможности лучевой диагностики (обзор литературы). *Колопроктология*. 2021; т. 20, № 2, с. 74–84. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-74-84>

Leakage of colorectal anastomosis: the role and possibilities of visualisation (review)

Tatiana P. Berezovskaya, Sofia A. Myalina, Yana A. Daineko, Alexey A. Nevolskikh

A.Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (4 Korolev street, Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia)

ABSTRACT In the literature review, the problem of colorectal anastomosis leakage is considered with an emphasis on the role and capabilities of radiology, including methodological features, diagnostic effectiveness and characteristic manifestations at various times after surgery, also controversial and unresolved issues of the use of various methods of radiation research are noted.

KEYWORDS: colorectal cancer, radiology, colorectal anastomosis, anastomotic leakage, complications of surgical treatment, computed tomography

CONFLICTS OF INTERESTS: the authors declare no conflicts of interest.

FOR CITATION: Berezovskaya T.P., Myalina S.A., Daineko Ya.A., Nevolskikh A.A. Leakage of colorectal anastomosis: the role and possibilities of visualisation (review). *Koloproktologia*. 2021;20(2):74–84. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-74-84>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Березовская Татьяна Павловна, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская обл., 249036, Россия; тел.: +7 (484) 399-33-93; e-mail: berez@mrrc.obninsk.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Tatyana P. Berezovskaya, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Korolev street, Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia; e-mail: berez@mrrc.obninsk.ru

Дата поступления — 04.02.2021
Received — 04.02.2021

После доработки — 11.03.2021
Revised — 11.03.2021

Принято к публикации — 01.06.2021
Accepted for publication — 01.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

Несостоятельность анастомоза (НА) является серьезным осложнением в колоректальной хирургии, существенно увеличивающим послеоперационную летальность, ухудшающим функциональные и онкологические результаты лечения и приводящим к увеличению затрат на реабилитацию [1–3].

Наиболее удачное с практической точки зрения определение НА было предложено Международной группой по исследованию рака прямой кишки (The International Study Group of Rectal Cancer — ISREC) в 2010 г. Согласно этому определению НА представляет собой наличие сообщения между внутри- и внекишечным пространством в результате дефекта целостности кишечной стенки на уровне анастомоза между толстой кишкой и прямой кишкой или толстой кишкой и анусом, а также по линии ручного или аппаратного шва в области неоректального резервуара [4].

Вероятность возникновения НА обусловлена множеством факторов, в том числе, особенностями предшествовавшего лечения и хода операции, среди которых одним из наиболее значимых является низкий уровень формирования анастомоза [2,5]. Анализ литературы показывает, что самая низкая частота НА зафиксирована при илеоколических анастомозах (1–3%), а самая высокая — при колоанальных анастомозах (10–20%) [6]. По данным ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, частота НА после низкой передней резекции прямой кишки составила 20%, при этом в 11% случаев данное осложнение имело клинические симптомы и потребовало дополнительного лечения, а в остальных 9% — дефект анастомоза определялся только рентгенологически и не требовал коррекции проводимой терапии [7].

НА в послеоперационном периоде, т.е. в течение 30 дней после операции, считают ранней или послеоперационной. Диагностика ранней НА базируется на данных клинического, лабораторного и лучевого исследований. Клинические проявления включают лихорадку или сепсис, поступление кишечного содержимого по дренажам из брюшной полости и таза, выделение гноя из прямой кишки, ректовагинальный свищ или клинические признаки перитонита [8–11]. Выраженность клинической картины при НА варьирует в зависимости от наличия или отсутствия превентивной стомы, что, в свою очередь, отражается на тактике ведения больных. В связи с этим, ISREC была разработана клиническая классификация степени тяжести ранней НА. В соответствии с этой классификацией выделяют рентгенологическую НА (степень тяжести А), при которой

отсутствует клиническая симптоматика и необходимость в дополнительном лечении; выявляется такая НА только с помощью лучевых методов диагностики. Клинически симптомная НА (степень тяжести В) требует активного лечения, включающего антибактериальную терапию, дренирование абсцессов, трансанальные лечебные процедуры, но без релапаротомии. Клинически выраженная НА (степень тяжести С) характеризуется явлениями перитонита и необходимостью релапаротомии [4].

Минимизировать негативные последствия НА позволяет своевременная коррекция лечебных мероприятий при ее раннем выявлении, для чего используют возможности лабораторной диагностики. Установлено, что заподозрить НА в раннем послеоперационном периоде позволяет ежедневное мониторирование лабораторных показателей крови (содержание лейкоцитов, СОЭ, лейкоцитарный индекс интоксикации по формуле Кальф-Калифа, С-реактивный белок, лактат) и перитонеального выпота (уровень pH, лактат) [12]. Шелыгин Ю.А. и соавт. показали информативность повышения сывороточных уровней прокальцитонина и С-реактивного белка для раннего выявления НА [13]. Другим предиктором НА в течение первых трёх суток после операции служит увеличение в перитонеальном выпоте цитокинов IL-6, IL-10, TNF-α [14].

Таким образом, лабораторные предикторы и клинические проявления, обусловленные негерметичностью кишечных швов, позволяют заподозрить НА, однако объективное подтверждение диагноза возможно при исследовании с применением лучевых методов диагностики или при эксплоративном хирургическом вмешательстве.

Данная статья является обзором методических особенностей и диагностических возможностей лучевых методов в выявлении недостаточности колоректальных анастомозов, прежде всего, в раннем послеоперационном периоде.

Рентгенологический метод

Методика. Лучевая семиотика.

Рентгенологический метод с контрастированием просвета кишки (прокто/ирригоскопия или КТ) играет важную роль в диагностике несостоятельности межкишечных анастомозов. Первоначально просвет толстой кишки контрастировали с помощью бариевой клизмы [15,16], однако во избежание негативных последствий попадания бариевой взвеси в брюшную полость в настоящее время рекомендуется использовать водорастворимые йодсодержащие контрастные препараты [7,17,18]. Вместе с тем сообщается, что осторожное введение катетера для контрастирования

или чрезмерное давление при введении водорастворимого контрастного вещества, особенно в раннем послеоперационном периоде, могут как спровоцировать, так и усугубить НА при низких колоректальных анастомозах [19].

В современной лучевой диагностике послеоперационных осложнений происходит постепенное замещение рентгенографии с контрастной клизмой, как модальности первой линии, методом КТ, позволяющим, помимо НА, диагностировать другие осложнения в области таза и брюшной полости [20,21]. Первые КТ исследования проводились толстыми срезами (10 мм) с пероральным контрастированием, без внутривенного усиления, что сегодня считается субоптимальным. Однако до настоящего времени не выработаны четкие рекомендации относительно оптимального способа введения контрастного вещества в толстую кишку: как правило, анастомозы в левых отделах исследуют при ретроградном заполнении кишки, а при более высоких анастомозах применяют пероральное контрастирование в сочетании с внутривенным введением контрастных препаратов [22]. Высокая эффективность КТ с ретроградным контрастированием и использованием тонких срезов в диагностике НА дистальной локализации продемонстрирована Каув Р. и соавт. [20]. Другие исследователи подтверждают этот результат, подчеркивая, что отказ от ретроградного контрастирования был основной причиной ложноотрицательных заключений КТ, повлекших задержку необходимой операции [22,23].

Гоцуа Н. и соавт. описан вариант антеградного введения водорастворимого контрастного препарата через превентивную илеостому у больных с низкими колоректальными анастомозами, что, по мнению авторов, в раннем послеоперационном периоде является более безопасным, чем ретроградное введение контрастного вещества [24].

Необходимо подчеркнуть, что независимо от способа введения контрастного препарата в кишку, решающее значение для эффективной диагностики НА имеет адекватное контрастирование просвета анастомоза. Важным моментом, определяющим это качество, является объем вводимого контрастного вещества, зависящий от уровня локализации анастомоза. Ретроспективная оценка данных КТ [25] показала, что более чем у половины обследованных контрастное вещество на момент сканирования не достигло анастомоза. Помимо адекватного объема, для этого необходим достаточный временной интервал между введением контрастного препарата и сканированием, который зависит как от способа введения контрастного вещества, так и от локализации анастомоза. Поэтому до начала сканирования целесообразно с помощью обзорной топограммы убедиться, что контрастный препарат достиг зоны анастомоза [26].

Основным симптомом НА как при рентгенологическом исследовании, так и при КТ является выход контрастного вещества за пределы кишечной стенки на уровне анастомоза [7,25,27,28]. По данным ряда исследований, до 94% хирургов считают выход контрастного вещества синонимом НА, а выбор между консервативным лечением и повторной операцией у этих пациентов зависит от их клинического состояния [4,29,30].

Помимо экстравазации, изучалась диагностическая эффективность других КТ-признаков НА: наличие свободной жидкости и свободного газа в брюшной полости или полости таза; локализованных скоплений жидкости или газа на отдалении от анастомоза; периаанастомотических скоплений жидкости или газа, а также их сочетания. Вопрос о том, следует ли считать послеоперационный абсцесс в полости таза признаком НА, если он не соприкасается с анастомозом, остается дискуссионным [31]. В то же время, абсцесс в непосредственной близости от анастомоза рекомендовано считать признаком НА, свидетельствующим о ее наличии даже без явного фекального свища [4]. В исследовании несостоятельности толсто-/тонкокишечных анастомозов единственным КТ признаком, достоверно чаще наблюдавшемся в группе клинически значимой НА, в отличие от группы без НА, оказалось периаанастомотическое скопление газа и жидкости ($p = 0,04$), тогда как экстравазации перорально введенного контрастного вещества в большинстве случаев не было выявлено [32]. В другом исследовании [27] экстравазация была обнаружена только у 11 из 28 пациентов с НА, а при многофакторном анализе КТ признаков у остальных обследованных было установлено, что риск НА значительно выше, если рядом с анастомозом определялось скопление газа диаметром ≥ 5 мм (ОШ = 9,9) или при наличии значительного количества (≥ 500 см³) свободной жидкости в брюшной полости (ОШ = 13,4). Еще одно исследование диагностической эффективности различных КТ признаков, включавшее 28 пациентов с НА, показало, что периаанастомотический газ вне просвета кишки, наряду с экстравазацией контрастного препарата, был чувствительным и специфичным признаком и обеспечивал надежное подтверждение диагноза [28]. По мнению авторов, наличие экстравазации контрастного вещества при ректальном контрастировании надежно подтверждает диагноз НА, а отсутствие скопления жидкости или газа вне просвета кишки надежно его исключает. Однако стандарт верификации НА в этом исследовании нельзя считать адекватным.

Наконец, признаком несостоятельности анастомоза может являться дефект степлерного шва, визуализированный при рентгенологическом исследовании до контрастирования кишечного просвета [17,33].

Диагностическая эффективность рентгенологического метода

Диагностическая эффективность рентгенографии с ретроградным введением водорастворимого контрастного вещества приведена в ряде исследований: в серии из 117 исследований при левосторонних анастомозах ободочной кишки ложноотрицательные результаты получены в 12%, а ложноположительные — в 3% случаев при чувствительности 71% и специфичности 86% [17]; в серии из 233 исследований колоректальных и левосторонних анастомозов толстой кишки было 12% ложноположительных и 5% ложноотрицательных заключений при чувствительности 52% и специфичности 87% [34], в серии из 202 проктографий при низких колоректальных и колоанальных анастомозах получено 6,4% ложноположительных и 3,5% ложноотрицательных результатов с чувствительностью 80%, тогда как чувствительность пальцевого ректального исследования составила 98% [19]. Приведенные данные свидетельствуют о недостаточной надежности метода, прежде всего из-за низкой его чувствительности, что, в свою очередь, обусловлено тем обстоятельством, что единственным достоверным признаком НА при рентгенологическом исследовании является выход контрастного вещества за пределы кишечной стенки. Ложноположительные результаты при проктографии могут быть обусловлены техническими особенностями операции, в частности, способом формирования межкишечного шва. Так, при наложении двойного линейного аппаратного шва латеральные края анастомоза вытягиваются, а просвет их при контрастировании приобретает на рентгенограмме форму «собачьих ушей», что может быть ошибочно принято за экстравазацию [35]. Эффективность КТ в выявлении НА, по данным литературы, варьирует в широких пределах. Одна из причин этого кроется в неоднородности исследуемых групп, включающих пациентов как после левосторонних, так и после правосторонних гемиколэктомий с различной локализацией межкишечных анастомозов. Кроме того, определенное значение имеет и постепенное совершенствование методики КТ с более широким применением ретроградного введения водорастворимого контрастного вещества. Вместе с тем, нельзя не отметить, что большинство публикаций свидетельствует о невысокой чувствительности КТ при более высоких показателях специфичности. Так, в ряде исследований чувствительность КТ в выявлении НА при колоректальных анастомозах составила 54–59%, специфичность — 77–100% [21,37,38]. В четырех исследованиях клинически выраженной НА недостаточность была подтверждена с помощью КТ в 48–100% случаев, а при контрастной рентгенографии — в 40–83% [36,39–41]. По данным систематического обзора 2013 года [42], чувствительность

КТ-диагностики НА после колопроктологических вмешательств оказалась невысокой и составила 68%, 95% ДИ: 59–75%. Аналогичные данные получены в ретроспективном исследовании Huiberts A. и соавт. [25], в котором чувствительность КТ не превышала 68% (95% ДИ: 52–83%). Авторы рекомендуют учитывать это при выборе тактики лечения во избежание задержки релапаротомии при отрицательном результате КТ.

Невысокая чувствительность КТ в выявлении НА обусловлена теми же причинами, что и при рентгенологическом исследовании — ключевым признаком НА считается выход контрастного вещества за пределы кишечной стенки. Лишь одно из исследований продемонстрировало хорошие показатели чувствительности симптома экстравазации при ретроградном контрастировании дистальных анастомозов — 83%, при специфичности 97% [20]. Исследование Samji K.B. и соавт. [26] подтвердило низкую чувствительность симптома экстравазации — 41,8% при высокой его специфичности — 96,6%. Более чувствительными оказались такие признаки как наличие в области анастомоза перианастомотической воспалительной инфильтрации (81,8%), жидкости (71,2%) и газа (67,2%); однако специфичность этих симптомов была низкой и составила 25,5%, 47,9% и 77,6% соответственно.

Воспроизводимость результатов КТ диагностики НА при колоректальных анастомозах оценивается в литературе неоднозначно. Отличное согласие между радиологами было установлено для выявления экстравазации ($\kappa = 0,84$), особенно в случаях ретроградного контрастирования [20], в другом исследовании было отмечено существенное согласие для выявления свободного газа ($\kappa = 0,76$) и экстравазации контрастного вещества ($\kappa = 0,76$) [26]. Есть исследования, в которых согласие радиологов в диагностике НА было недостаточно высоким, что требует, по мнению авторов, осторожного отношения при клиническом применении диагностических заключений [22,25].

Ряд факторов может влиять на диагностическую информативность рентгенологического метода в выявлении НА при колоректальных анастомозах. Так, согласно Doeksen A. и соавт. [22], диагностическая эффективность контрастного рентгенологического исследования и КТ была ниже в раннем послеоперационном периоде (< 7 дней) и при исследовании проксимальных анастомозов. При релапаротомии, выполненной 22 пациентам с отрицательными результатами рентгенологических исследований, НА была выявлена у половины больных. Эти факты, по мнению авторов, ограничивают значимость лучевых методов в принятии клинических решений при подозрении на НА.

Уровень анастомоза также влияет на точность диагностики, которая выше при дистально расположенных

анастомозах [26]. В проксимальных анастомозах ретроградно введенный контрастный препарат может достигать нужного уровня в недостаточном объеме под низким давлением, не обеспечивающим его выход из просвета кишки [36]. При дистальных анастомозах причиной ложноотрицательного результата может стать раздувание баллона трансанального катетера при контрастировании, приводящее к «запечатыванию» дефекта и препятствующее экстравазации контрастного вещества [43].

Показания к рентгенологическому исследованию

Показанием к назначению проктографии или КТ в послеоперационном периоде в большинстве случаев служит наличие клинических симптомов НА. Рутинное обследование всех пациентов в раннем послеоперационном периоде большинство хирургов считает нецелесообразным. Проспективное исследование [44] показало, что КТ, проводившаяся всем больным в раннем послеоперационном периоде (на 5 день после лапароскопической колоректальной резекции), не смогла предсказать развитие осложнений в брюшной полости, что подтвердило нецелесообразность рутинного использования КТ в раннем послеоперационном периоде.

Роль лабораторных показателей для назначения пациентам КТ в раннем послеоперационном периоде была исследована в работе Holl S. и соавт. [45]. Использовали уровень СРБ, превышающий 12,5 мг/дл на 4 день после операции. Среди 56 пациентов без клинических симптомов, но с повышенным уровнем СРБ, КТ, выполненная на 4–6 после операции, обеспечила раннюю диагностику инфекционных осложнений у 23 (41%) пациентов, в том числе, НА — у 15 и межорганные абсцессы — у 8. Исследование также показало, что ранняя КТ имела ограничения в выявлении НА и была ложноотрицательной у 7 (12,5%) пациентов, троим из которых потребовалось разобщение анастомоза, двоим — релапаротомия с сохранением анастомоза и двоим — консервативное лечение. Для выявления интраабдоминальной инфекции в этом исследовании КТ имела чувствительность 76,7% (95% ДИ: 57,7–90,1) и специфичность 100% (односторонний ДИ 97,5%: 87–100%), отрицательное прогностическое значение 78% (95% ДИ: 61–91%), положительное прогностическое значение 100% (односторонний ДИ 97,5%: 85–100%).

Методы диагностики с применением неионизирующих излучений

Ультразвуковая диагностика

Достоинствами ультразвукового исследования являются его доступность, неинвазивность, возможность многократного повторения в условиях

реанимационного отделения, начиная с первых суток послеоперационного периода. При этом подчеркивается, что некоторые анатомические области труднодоступны для этого метода диагностики [46]. О возможностях УЗИ в выявлении НА опубликованы лишь единичные работы. Цивенко А.И. и соавт. [47] выявили и систематизировали ультразвуковые признаки нормального и осложненного течения процесса заживления анастомозов желудочно-кишечного тракта. В качестве прямых УЗ признаков несостоятельности швов анастомоза авторы указывают на наличие газа вне просвета кишки, небольших жидкостных образований в зоне анастомоза, свободной жидкости в брюшной полости (малый таз, латеральные каналы, поддиафрагмальные пространства). К косвенным признакам НА авторы относят повышение эхогенности тканей вокруг анастомоза, повышение эхогенности структур в проекции анастомоза (прилежащие петли кишечника), утолщение стенок приводящей и отводящей петель кишки более 3-х мм со снижением их эхогенности, отсутствие возвратно-поступательных движений химуса.

Магнитно-резонансная томография

Немногочисленные публикации с применением МРТ посвящены, преимущественно, осложнениям илеоанальных резервуарных анастомозов, которые обычно формируют при хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки или рефрактерного язвенного колита [48,49]. При МРТ могут быть выявлены признаки неосложненного резервуарита, к которым относят утолщение стенки резервуара (> 2 мм) с интенсивным контрастированием, обычно сочетающееся с лимфаденопатией (по крайней мере, три перирезервуарных лимфоузла или один > 1 см). В перирезервуарной жировой клетчатке часто выявляют пролиферативные изменения, иногда пристеночную тяжесть, аналогичную наблюдаемой при язвенном колите [48].

МРТ демонстрирует высокую чувствительность при выявлении перианальных свищей и тазовых абсцессов в режимах T2, STIR и на постконтрастных T1-ВИ с подавлением жира. Свищевые ходы из области резервуарных швов могут вовлекать анальный канал, мочевого пузыря и мочевыводящие пути, а также влагалище у женщин. Как правило, МРТ назначают пациентам с перианальными свищами, пневматурией, фекалурией, выделением каловых масс из влагалища, частыми инфекциями мочевыводящих путей, болью в тазовой или перианальной области [49]. Послеоперационные септические осложнения обычно являются результатом несостоятельности швов в зоне колоанального анастомоза. Однако отмечено, что выявление небольшой НА может не сопровождаться тазовым сепсисом, тогда как при абсцессе не всегда удается

визуализировать НА [50]. В работе Petrillo A и соавт. [51] сообщается о выявлении послеоперационных свищей при МРТ с трансанальным введением ферумоксила, — суперпарамагнитного препарата оксида железа (SPIO), обеспечившего негативное контрастирование просвета кишки и свищевого хода. Однако ни одному из обследованных пациентов не проводилось сканирование перед контрастной клизмой, поэтому авторы не исключают, что некоторые из свищей в этой серии были бы идентифицированы при МРТ исследовании и без контрастирования просвета кишки. Тем не менее, короткие и тонкие свищевые ходы были диагностированы лишь за счет появления ферумоксила в просвете влагалища.

Dulskas A. и соавт. [52] сообщают о случае успешного применения МРТ с интаректальным введением 20 мл воды через катетер Фолея для визуализации несостоятельности задней стенки колоректального анастомоза, рассматривая этот метод как возможную альтернативу для диагностики НА у пациентов с аллергией на йодосодержащие препараты.

Поздняя несостоятельность

Помимо НА, диагностированной в послеоперационном периоде, т.е. в течение 30 дней после операции, выделяют позднюю НА. Это обусловлено рядом особенностей ее клинических проявлений и течения, а также неопределенностью в вопросе о механизмах ее возникновения.

Количество публикаций, анализирующих проблему поздней НА, относительно невелико [41,53–55]. До настоящего времени не существует общепринятого срока, после которого НА относят к поздней. Часть авторов определяет его временем выписки из стационара. Так Floodeen и соавт. [54] обнаружили, что после низкой передней резекции прямой кишки НА в 40% была диагностирована уже после выписки из стационара, и расценили несостоятельность как позднюю. Как правило, пребывание пациентов в стационаре после операции не превышает недели. Вероятно, поэтому Национальный проект «Голландский колоректальный аудит» рекомендует к поздней относить НА, возникшую уже после 6 дней после операции, что существенно раньше, чем в большинстве других исследований [56]. В исследовании, проведенном Shin U.S. и соавт. [53], НА считали отсроченной, если она была выявлена не менее, чем через три недели после операции и при условии предшествовавшего восстановления функции кишечника, отсутствия признаков воспалительного процесса и местного прогрессирования опухоли. Факторами риска отсроченной НА были женский пол, низкий уровень анастомоза (≤ 4 см от анального края) и неоадьювантная лучевая терапия. Однако чаще всего к поздней относят НА, возникшую спустя 30 дней и более после

операции, что позволяет разграничить ее по срокам с ранней послеоперационной НА [55,58,59,60].

Пока нет единого мнения и о природе поздней НА. В литературе дискутируется вопрос, является ли она поздним проявлением своевременно нераспознанной ранней НА или развивается по другим причинам. Сравнение групп с ранней и поздней НА [54] показало, что они имеют различные факторы риска. Так время операции было значительно дольше в группе ранней НА. В группе поздней НА отмечены меньшая операционная кровопотеря, более низкий средний индекс массы тела и преобладание пациентов женского пола. Эти результаты, по мнению авторов, подтверждают гипотезу о том, что ранняя и поздняя НА — это разные патологические процессы. Однако существует и противоположная точка зрения, рассматривающая позднюю НА не как самостоятельный патологический процесс, а лишь как позднее клиническое проявление своевременно нераспознанной ранней субклинической НА [55,57].

По данным литературы, частота поздней НА колеблется в пределах 0,3–4,3%, что составляет приблизительно треть всех случаев НА [41,43,52–54,56,57]. Наиболее высокая частота поздней НА, достигающая 9,8% (4/41 случая), отмечена после лапароскопической интерсфинктерной резекции прямой кишки [59]. Основными клиническими проявлениями поздней несостоятельности являются различные виды свищей (анастомозно-влаглищный, анастомозно-мочепузырный, анастомозно-уретральный, анастомозно-промежностный, анастомозно-тонкокишечный) и хроническая пресакральная полость [53,60–63]. Диагностика поздних осложнений проводится на основании клинических, лучевых (КТ с ретроградным введением водорастворимого контрастного вещества, МРТ) и эндоскопических данных [53,55,58,60–62].

Одним из вариантов поздней НА после тотальной мезоректумэктомии у больных раком прямой кишки является формирование пресакрального синуса, который представляет собой полость, в стенках которой поддерживается хронический воспалительный процесс и сохраняется свищевое сообщение с зоной анастомоза [61]. По результатам многоцентрового нидерландского исследования 2011 года [62] частота НА при низкой передней резекции по поводу рака прямой кишки составила 20% случаев, одна треть из которых была диагностирована через 30 и более дней после операции. Почти в половине случаев не удалось достичь заживления дефекта в течение года, в результате чего сформировалась хроническая пресакральная полость. При выявлении хронического пресакрального синуса необходимо исключить рецидив рака. При ПЭТ/КТ пресакральная полость может быть ошибочно принята за рецидив из-за повышенного поглощения ^{18}F -фтордезоксиглюкозы [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ публикаций свидетельствует, что наибольшая частота как ранней, так и поздней НА наблюдается при формировании низких колоректальных и колоанальных анастомозов. Основным методом лучевой диагностики ранней несостоятельности колоректальных анастомозов в настоящее время является рентгенологический, а основным симптомом — экстравазация контрастного препарата за пределы кишечной стенки. Проктографию или КТ в послеоперационном периоде признается целесообразным выполнять только при наличии клинических симптомов НА для уточнения тактики ведения пациента. Однако возможность получения ложноотрицательных результатов требует осторожного отношения к результатам рентгенологического исследования. Чувствительность рентгенологического метода варьирует в широких пределах в зависимости от уровня формирования анастомоза, срока после операции, величины дефекта и методики исследования. Вопрос о поздней несостоятельности колоректальных анастомозов остается далеким от своего окончательного решения и требует дальнейшего изучения. Возможности методов, не связанных с ионизирующим излучением, таких как УЗИ и МРТ, в диагностике ранней и поздней несостоятельности изучены недостаточно. Анализ литературных данных свидетельствует о необходимости продолжения исследований для совершенствования имеющихся и поиска новых методов и методик лучевой диагностики ранней и поздней несостоятельности колоректальных анастомозов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

The study had no funding source.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Березовская Т.П., Невольских А.А.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельник В.Е., Пойда А.И. Диагностика, лечение и профилактика осложнений, связанных с формированием анастомозов на толстой кишке. *Хирургия*. 2003;8:69–74.
2. Черкасов М.Ф., Дмитриев А.В., Грошилин В.С. и соавт. Несостоятельность колоректального анастомоза: факторы риска, профилактика, диагностика, лечебная тактика. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(2):27–34. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-27-34
3. Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И., Валеев А.И., и соавт. Лечение несостоятельности швов колоректального анастомоза: возможно ли сохранить анастомоз? *Сибирский онкологический журнал*.

Сбор и обработка материала: *Березовская Т.П., Мялина С.А., Дайнеко Я.А.*

Написание текста: *Березовская Т.П., Мялина С.А., Дайнеко Я.А.*

Редактирование: *Березовская Т.П., Невольских А.А., Иванов С.А.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Tatiana P. Berezovskaya, Alexey A. Nevolskikh*
Collection and processing of the material: *Tatiana P. Berezovskaya, Sofia A. Myalina, Yana A. Daineko*

Writing of the text: *Tatiana P. Berezovskaya, Sofia A. Myalina, Yana A. Daineko*

Editing: *Tatiana P. Berezovskaya, Alexey A. Nevolskikh*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Березовская Татьяна Павловна — главный научный сотрудник отделения МРТ, д.м.н., профессор; ORCID 0000-0002-3549-4499

Дайнеко Яна Александровна — научный сотрудник отделения МРТ; ORCID 0000-0002-4524-0839

Мялина София Анатольевна — младший научный сотрудник отделения МРТ; ORCID 0000-0001-6686-5419

Невольских Алексей Алексеевич — заместитель директора, д.м.н.; ORCID 0000-0001-5961-2958

Иванов Сергей Анатольевич — директор, д.м.н., профессор РАН; ORCID 0000-0001-7689-6032

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatiana Pavlovna Berezovskaya — Chief Researcher of the MRI Department, Dr. of Sci. (Med.), Professor; ORCID 0000-0002-3549-4499

Yana Aleksandrovna Daineko — Researcher of the MRI Department; ORCID 0000-0002-4524-0839

Sofia Anatolyevna Myalina — Junior Researcher of the MRI Department; ORCID 0000-0001-6686-5419

Alexey Alekseevich Nevolskikh — Deputy Director, Dr. of Sci. (Med.); ORCID 0000-0001-5961-2958

Sergey Anatolevich Ivanov — Director, Dr. of Sci. (Med.); ORCID 0000-0001-7689-6032

2018;17(1):92–98. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-92-98

4. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W. et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*. 2010;147:339–51.

5. Попов Д.Е. Факторы риска несостоятельности колоректальных анастомозов у больных раком прямой кишки. *Колопроктология*. 2014;2:48–56.

6. Dietz DW, Bailey HR. Postoperative complications. In: ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. Eds by Church J.M., Beck D.E., Wolff B.G., Fleshman J.W., Pemberton J.H. New York: Springer-Verlag,

LLC. 2006; p. 141.

7. Тарасов М.А., Пикунов Д.Ю., Зароднюк И.В. и соавт. Факторы риска несостоятельности низких колоректальных анастомозов. *Клиническая и экспериментальная хирургия им. акад. Б.В. Петровского*. 2016;2(12):82–90.
8. Тарасов М.А., Корнева Т.К., Лягина И.А. и соавт. Ранние предикторы несостоятельности низких колоректальных анастомозов. *Колопроктология*. 2015;1(S1):130.
9. Almeida A.B., Faria G., Moreira H. et al. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Surg*. 2012;10:87–91.
10. Kobayashi M, Mohri Y, Ohi M, et al. Risk factors for anastomotic leakage and favorable antimicrobial treatment as empirical therapy for intra abdominal infection in patients undergoing colorectal surgery. *Surg Today*. 2014;44:487–493.
11. Ерохина Е.А., Топузов Э.Г., Топузов Э.Э. и соавт. Диагностические критерии послеоперационных внутрибрюшных осложнений колоректального рака. *Вестник российской военной медицинской академии*. 2016;55(3):36–39.
12. Шлак В.В., Поздняков А.А., Черданцев Д.В. и соавт. Особенности лабораторного мониторинга для ранней диагностики несостоятельности толстокишечного анастомоза. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;3. Доступно по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27644>
13. Шелыгин Ю.А., Тарасов М.А., Сухина М.А. и соавт. Прокальцитонин и С-реактивный белок — ранние предикторы несостоятельности низких колоректальных анастомозов. *Рос. Журн. Гастроэнтерол. Гепатол. Колопроктол*. 2017;27(1):93–100. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-93-100
14. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. et al. Peritoneal cytokines as early markers of peritonitis following surgery for colorectal carcinoma: a prospective study. *Cytokine*. 2011;53(2):239–242.
15. Петрова И.С., Розенфельд Л.Г., Остапенко Т.А., и соавт. Рентгенодиагностика заболеваний оперированных органов пищеварительной системы. *Киев: Здоров'я*. 1985; 224 с.
16. Мушников В.Н., Араблинский В.М., Воробьев Г.И., и соавт. Рентгенологическое исследование межкишечных анастомозов в раннем периоде после операции на ободочной кишке. *Вестн. рентгенол*. 1984;5:51–56.
17. Haynes IG, Goldman M, Silverman SH, et al. Water-soluble contrast enema after colonic anastomosis. *Lancet*. 1986;1:675–676.
18. Shorthouse AJ, Bartram CI, Evers AA, Thomson JP. The water soluble contrast enema after rectal anastomosis. *Br J Surg*. 1982 Dec;69(12):714–7. DOI: 10.1002/bjs.1800691210. PMID: 7171972.
19. Tang CL, Seow-Choen F. Digital rectal examination compares favourably with conventional water-soluble contrast enema in the assessment of anastomotic healing after low rectal excision: a cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2005;20:262–266.
20. Kaur P, Benadjaoud S, Curis E, et al. Anastomotic leakage after colorectal surgery: diagnostic accuracy of CT. *Eur Radiol*. 2015;25:3543–3551.
21. Hoeffel C, Marcus C, Arrivé L, et al. Postoperative imaging after colorectal surgery. *J Radiol*. 2009;90(7–8 Pt2):954–968.
22. Doeksen A, Tanis PJ, Wüst AF, et al. Radiological evaluation of colorectal anastomoses. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23(9):863–868.
23. Khoury W, Ben-Yehuda A, Ben-Haim M. et al. Abdominal computed tomography for diagnosing postoperative lower gastrointestinal tract leaks. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(8):1454–1458.
24. Gouya H, Oudjit A, Leconte M, et al. CT Antegrade Colonography to Assess Proctectomy and Temporary Diverting Ileostomy Complications Before Early Ileostomy Takedown in Patients With Low Rectal Endometriosis. *AJR*. 2012;198:98–105.
25. Huiberts AAM, Dijkstra LM, Boer SA. Contrast medium at the site of the anastomosis is crucial in detecting anastomotic leakage with CT imaging after colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30:843–848.
26. Samji KB, Kiehl AZ, Connolly M, et al. Anastomotic Leaks After Small- and Large-Bowel Surgery: Diagnostic Performance of CT and the Importance of Intraluminal Contrast Administration. *Am J Roentgenol*. 2018;210(6):1259–1265. DOI: 10.2214/AJR.17.18642
27. Gervaz P, Platon A, Buchs NC. et al. CT scan-based modelling of anastomotic leak risk after colorectal surgery. *Colorectal Dis*. 2013;15(10):1295–1300.
28. Kaur P, Karandikar SS, Roy-Choudhury S. Accuracy of multichannel CT in detecting anastomotic leaks following stapled left-sided colonic anastomosis. *Clin Radiol*. 2014;69(1):59–62.
29. Adams K, Papagrigoriadis S. Little consensus in either definition or diagnosis of a lower gastro-intestinal anastomotic leak amongst colorectal surgeons. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(7):967–971.
30. Phitayakorn R, Delaney CP, Reynolds HL, et al. Standardized algorithms for management of anastomotic leaks and related abdominal and pelvic abscesses after colorectal surgery. *World J Surg*. 2008;32(6):1147–1156.
31. Caulfield H, Hyman N.H. Anastomotic leak after low anterior resection: a spectrum of clinical entities. *JAMA Surg*. 2013;148(2):177–182.
32. Power N, Atri M, Ryan S, Haddad R, Smith A (2007) CT assessment of anastomotic bowel leak. *Clin Radiol*. 62(1):37–42.
33. Williams C, Makin CA, Reeve RG, Ellenbogen SB. Over utilization of radiography in the assessment of stapled colonic anastomoses. *Eur J Radiol*. 1991;12:35–37.
34. Akyol AM, McGregor JR, Galloway DJ, George WD. Early postoperative contrast radiology in the assessment of colorectal anastomotic integrity. *Int J Colorectal Dis*. 1992;7:141–143.
35. Katory M, McLean R, Osman K, et al. The novel appearance of low rectal anastomosis on contrast enema following laparoscopic anterior resection: discriminating anastomotic leaks from “dog-ears” on water-soluble contrast enema and flexible sigmoidoscopy. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(2):435–441. DOI: 10.1007/s00261-016-0885-6
36. Nicksa GA, Dring RV, Johnson KH. et al. Anastomotic leaks: what is the best diagnostic imaging study? *Dis Colon Rectum*. 2007;50(2):197–203.
37. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC, et al. Anastomotic leak following mesorectal excision for rectal cancer: true incidence and diagnostic challenges. *Colorectal Dis*. 2005;7(6):576–581.
38. Kornmann VN, van Ramshorst B, Smits AB. et al. Beware of false-negative CT scan for anastomotic leakage after colonic surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2004;29(4):445–451.
39. Alves A, Panis Y, Pocard M. et al. Management of anastomotic leakage after nondiverted large bowel resection. *J Am Coll Surg*. 1999;189:554–559.
40. DuBrow RA, David CL, Curley SA. Anastomotic leaks after low anterior resection for rectal carcinoma: evaluation with CT and barium enema. *Am J Roentgenol*. 1995;165:567–571.
41. Hyman N, Manchester TL, Osler T, et al. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. *Ann Surg*. 2007;245:254–258.
42. Kornmann VN, Treskes N, Hoonhout LH. et al. Systematic review on the value of CT scanning in the diagnosis of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Int J Color Dis*. 2013;28(4):437–445.
43. Lim M, Akhtar S, Sasapu K. et al. Clinical and subclinical leaks after low colorectal anastomosis: a clinical and radiologic study. *Dis Colon Rectum*. 2006;49:1611–1619.
44. Wagner M, Zappa M, Maggiori L. et al. Can postoperative complications be predicted by a routine CTscan on day 5? A study of 78 laparoscopic colorectal resections. *Tech Coloproctol*. 2014;18(3):239–245.
45. Holl S, Fournel I, Orry D, et al. Should CT scan be performed when CRP is elevated after colorectal surgery? Results from the inflammatory markers after colorectal surgery study. *Journal of Visceral Surgery*. 2017;154:5–9.
46. Azzarello G, Lanteri R, Rapisarda C, et al. Ultrasound-guided

percutaneous treatment of abdominal collections. *Chir Ital.* 2009;3:337–340.

47. Цивенко А.И., Скалозуб Т.Е., Усенко Л.В. Ультразвуковой мониторинг состояния анастомозов желудочно-кишечного тракта в послеоперационном периоде. *Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия Медицина.* 2008;831(16):91–95.

48. Crema MD, Richarme D, Azizi L. et al. Pouchography, CT, and MRI features of ileal J pouch-anal anastomosis. *Am J Roentgenol.* 2006;187(6):594–603. DOI: 10.2214/AJR.05.0870. PMID: 17114511

49. Tonolini M, Campari A, Bianco R. Ileal pouch and related complications: spectrum of imaging findings with emphasis on MRI. *Abdom Imaging.* 2011 Dec;36(6):698–706. DOI: 10.1007/s00261-011-9693-1. PMID: 21293855

50. Hoeffel C, Arrive L, Mourra N, et al. Anatomic and pathologic findings at external phased-array pelvic MR imaging after surgery for anorectal disease. *Radiographics.* 2006;26:1391–1407.

51. Petrillo A, Catalano O, Delrio P. et al. Post-treatment fistulas in patients with rectal cancer: MRI with rectal superparamagnetic contrast agent. *Abdom Imaging.* 2007;32(3):328–31. DOI: 10.1007/s00261-006-9028-9

52. Dulskas A, Grigoravičius D, Naruseviciute I. Pelvic MRI with water enema as a possible tool for diagnosing anastomotic leak. *Tech Coloproctol.* 2021, Jan 15. DOI: 10.1007/s10151-020-02398-0. Epub ahead of print. PMID: 33449255.

53. Shin US, Kim CW, Yu CS, Kim JC. Delayed anastomotic leakage following sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25:843–849. DOI: 10.1007/s00384-010-0938-1

54. Floodeen H, Hallböök O, Rutegård J, et al. Early and late symptomatic anastomotic leakage following low anterior resection of the rectum for cancer: are they different entities? *Colorectal Dis.* 2013;15:334–340.

55. Morks AN, Ploeg RJ, Sijbrand Hofker H, et al. Late anastomotic

leakage in colorectal surgery: a significant problem. *Colorectal Dis.* 2013;15:e271–e275.

56. Sparreboom CL, van Groningen JT, Lingsma HF. et al. Dutch ColoRectal Audit group. Different Risk Factors for Early and Late Colorectal Anastomotic Leakage in a Nationwide Audit. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(11):1258–1266. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001202.PMID: 30239395

57. Maeda H, Okamoto K, Namikawa T, et al. Rarity of late anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(6):831–4. DOI: 10.1007/s00384-015-2207-9

58. Tan WP, Hong EY, Phillips B, et al. Anastomotic leaks after colorectal anastomosis occurring more than 30 days postoperatively: a single-institution evaluation. *Am Surg.* 2014;80:868–72.

59. Lim SB, Yu CS, Kim CW. et al. Late anastomotic leakage after low anterior resection in rectal cancer patients: clinical characteristics and predisposing factors. *Color Dis.* 2016;18:0135–40.

60. Iwamoto M, Kawada K, Hida K. et al. Delayed anastomotic leakage following laparoscopic intersphincteric resection for lower rectal cancer: report of four cases and literature review. *World Journal of Surgical Oncology.* 2017;15:143–149. DOI: 10.1186/s12957-017-1208-2

61. Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И. Хронический пресакральный синус как осложнение тотальной мезоректумэктомии при раке прямой кишки. *Новости хирургии.* 2019;27(4):435–442.

62. Borstlap WAA, Westerduin E, Aukema TS. et al. Dutch Snapshot Research Group. Anastomotic Leakage and Chronic Presacral Sinus Formation After Low Anterior Resection: Results From a Large Cross-sectional Study. *Ann Surg.* 2017; Nov;266(5):870–877. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002429

63. Kim C, Kim DY, Hong IK. Presacral Anastomotic Sinus After Low Anterior Resection Mimicking Recurrent Rectal Cancer. *Clin Nucl Med.* 2020;45(3):e171–e173. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002934

REFERENCES

1. Melnik V.E., Poida A.I. Diagnosis, treatment and prevention of complications associated with the formation of anastomoses on the colon. *Surgery.* 2003;8:69–74. (in Russ.).

2. Cherkasov M.F., Dmitriev A.V., Groshilin V.S. et al. Failure of Colorectal Anastomosis: Risk Factors, Prevention, Diagnosis, Therapeutic Tactics. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(2):27–34. (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-27-34

3. Akhmetzyanov F.Sh., Egorov V.I., Valeev A.I. et al. Management of colorectal anastomotic leak: is it possible to save anastomosis? *Siberian Oncol J.* 2018;17(1):92–98. (in Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-92-98

4. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W. et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery.* 2010;147:339–51.

5. Popov D.E. Risk factors of anastomotic leakage in patients with rectal carcinoma. *Koloproktologia.* 2014;2:48–56. (in Russ.).

6. Dietz DW, Bailey HR. Postoperative complications. In: ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. Eds by Church J.M., Beck D.E., Wolff B.G., Fleshman J.W., Pemberton J.H. New York: Springer-Verlag, LLC. 2006; p. 141.

7. Tarasov M.A., Pikunov D.Yu., Zarodnyuk I.V. et al. Risk factors of low colorectal anastomosis leakage. *Clinical and Experimental Surgery.* 2016;2(12):82–90. (in Russ.).

8. Tarasov M.A., Korneva T.K., Lyagina I.A. et al. Early predictors of leakage of low colorectal anastomoses. *Koloproktologia.* 2015;1(S1):130. (in Russ.).

9. Almeida A.B., Faria G., Moreira H. et al. Elevated serum C-reactive

protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Surg.* 2012;10:87–91.

10. Kobayashi M, Mohri Y, Ohi M, et al. Risk factors for anastomotic leakage and favorable antimicrobial treatment as empirical therapy for intra abdominal infection in patients undergoing colorectal surgery. *Surg Today.* 2014;44:487–493.

11. Erokhina E.A., Topuzov E.G., Topuzov E.E. et al. Diagnostic criteria of postoperative intra-abdominal complications of colorectal cancer. *Military Medical Academy named after S.M. Kirov.* 2016;55(3):36–39. (in Russ.).

12. Shpak V.V., Pozdnyakov A.A., Cherdantsev D.V. et al. Features of laboratory monitoring for early diagnosis of colonic anastomosis leakage. *Modern Problems of Science and Education.* 2018;3. (in Russ.).

13. Shelygin Yu.A., Tarasov M.A., Sukhina M.A. et al. Procalcitonin and C-reactive protein — early predictors of low colorectal anastomotic leakage. *Russ z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2017;27(1):93–100. (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-93-100

14. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. et al. Peritoneal cytokines as early markers of peritonitis following surgery for colorectal carcinoma: a prospective study. *Cytokine.* 2011;53(2):239–242.

15. Petrova I.S., Rosenfeld L.G., Ostapenko T.A. et al. X-ray diagnostics of diseases of the operated organs of the digestive system. *Kiev: Health.* 1985;224. (in Russ.).

16. Mushnikova V.N., Arablinskiy V.M., Vorobev G.I., Uskov A.G., X-ray examination of inter-intestinal anastomoses in the early period after colon surgery. *Vestnik rentgenologii.* 1984;5:51–56. (in Russ.).

17. Haynes IG, Goldman M, Silverman SH, et al. Water-soluble contrast enema after colonic anastomosis. *Lancet.* 1986;1:675–676.

18. Shorhouse AJ, Bartram CI, Eysers AA, Thomson JP. The water soluble contrast enema after rectal anastomosis. *Br J Surg.* 1982 Dec;69(12):714–7. DOI: 10.1002/bjs.1800691210. PMID: 7171972.
19. Tang CL, Seow-Choen F. Digital rectal examination compares favourably with conventional water-soluble contrast enema in the assessment of anastomotic healing after low rectal excision: a cohort study. *Int J Colorectal Dis.* 2005;20:262–266.
20. Kauv P, Benadjaoud S, Curis E, et al. Anastomotic leakage after colorectal surgery: diagnostic accuracy of CT. *Eur Radiol.* 2015;25:3543–3551.
21. Hoeffel C, Marcus C, Arrivé L, et al. Postoperative imaging after colorectal surgery. *J Radiol.* 2009;90(7–8 Pt2):954–968.
22. Doeksen A, Tanis PJ, Wüst AF, et al. Radiological evaluation of colorectal anastomoses. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23(9):863–868.
23. Khoury W, Ben-Yehuda A, Ben-Haim M. et al. Abdominal computed tomography for diagnosing postoperative lower gastrointestinal tract leaks. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(8):1454–1458.
24. Gouya H, Oudjit A, Leconte M. et al. CT Antegrade Colonography to Assess Proctectomy and Temporary Diverting Ileostomy Complications Before Early Ileostomy Takedown in Patients With Low Rectal Endometriosis. *AJR.* 2012;198:98–105.
25. Huiberts AAM, Dijkstra LM, Boer SA. Contrast medium at the site of the anastomosis is crucial in detecting anastomotic leakage with CT imaging after colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30:843–848.
26. Samji KB, Kielar AZ, Connolly M, et al. Anastomotic Leaks After Small- and Large-Bowel Surgery: Diagnostic Performance of CT and the Importance of Intraluminal Contrast Administration. *Am J Roentgenol.* 2018;210(6):1259–1265. DOI: 10.2214/AJR.17.18642
27. Gervaz P, Platon A, Buchs NC, et al. CT scan-based modelling of anastomotic leak risk after colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2013;15(10):1295–1300.
28. Kaur P, Karandikar SS, Roy-Choudhury S. Accuracy of multichannel CT in detecting anastomotic leaks following stapled left-sided colonic anastomosis. *Clin Radiol.* 2014;69(1):59–62.
29. Adams K, Papagrigoriadis S. Little consensus in either definition or diagnosis of a lower gastro-intestinal anastomotic leak amongst colorectal surgeons. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28(7):967–971.
30. Phitayakorn R, Delaney CP, Reynolds HL, et al. Standardized algorithms for management of anastomotic leaks and related abdominal and pelvic abscesses after colorectal surgery. *World J Surg.* 2008;32(6):1147–1156.
31. Caulfield H, Hyman NH. Anastomotic leak after low anterior resection: a spectrum of clinical entities. *JAMA Surg.* 2013;148(2):177–182.
32. Power N, Atri M, Ryan S, Haddad R, Smith A (2007) CT assessment of anastomotic bowel leak. *Clin Radiol.* 62(1):37–42.
33. Williams C., Makin CA, Reeve RG, Ellenbogen SB. Over utilization of radiography in the assessment of stapled colonic anastomoses. *Eur J Radiol.* 1991;12:35–37.
34. Akyol AM, McGregor JR, Galloway DJ, George WD. Early postoperative contrast radiology in the assessment of colorectal anastomotic integrity. *Int J Colorectal Dis.* 1992;7:141–143.
35. Katory M, McLean R, Osman K. et al. The novel appearance of low rectal anastomosis on contrast enema following laparoscopic anterior resection: discriminating anastomotic leaks from “dog-ears” on water-soluble contrast enema and flexible sigmoidoscopy. *Abdom Radiol. (NY)* 2017;42(2):435–441. DOI: 10.1007/s00261-016-0885-6
36. Nicksa GA, Dring RV, Johnson KH, et al. Anastomotic leaks: what is the best diagnostic imaging study? *Dis Colon Rectum.* 2007;50(2):197–203.
37. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC, et al. Anastomotic leak following mesorectal excision for rectal cancer: true incidence and diagnostic challenges. *Colorectal Dis.* 2005;7(6):576–581.
38. Kornmann VN, van Ramshorst B, Smits AB. et al. Beware of false-negative CT scan for anastomotic leakage after colonic surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2004;29(4):445–451.
39. Alves A, Panis Y, Pocard M. et al. Management of anastomotic leakage after nondiverted large bowel resection. *J Am Coll Surg.* 1999;189:554–559.
40. DuBrow RA, David CL, Curley SA. Anastomotic leaks after low anterior resection for rectal carcinoma: evaluation with CT and barium enema. *Am J Roentgenol.* 1995;165:567–571.
41. Hyman N, Manchester TL, Osler T, et al. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. *Ann Surg.* 2007;245:254–258.
42. Kornmann VN, Treskes N, Hoonhout LH, et al. Systematic review on the value of CT scanning in the diagnosis of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Int J Color Dis.* 2013;28(4):437–445.
43. Lim M, Akhtar S, Sasapu K. et al. Clinical and subclinical leaks after low colorectal anastomosis: a clinical and radiologic study. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:1611–1619.
44. Wagner M, Zappa M, Maggiori L. et al. Can postoperative complications be predicted by a routine CTscan on day 5? A study of 78 laparoscopic colorectal resections. *Tech Coloproctol.* 2014;18(3):239–245.
45. Holl S, Fournel I, Orry D. et al. Should CT scan be performed when CRP is elevated after colorectal surgery? Results from the inflammatory markers after colorectal surgery study. *Journal of Visceral Surgery.* 2017;154:5–9.
46. Azzarello G, Lanteri R, Rapisarda C. et al. Ultrasound-guided percutaneous treatment of abdominal collections. *Chir Ital.* 2009;3:337–340.
47. Tsivenko A.I., Skalozub T.E., Usenko L.V. Ultrasonic monitoring of a condition of anastomosis gastroenteral path in the postoperative period. *Vestnik Khar'kovskogo natsional'nogo universiteta imeni V.N. Karazina. Seriya Meditsina.* 2008;831(16):91–95.
48. Crema MD, Richarme D, Azizi L. et al. Pouchography, CT, and MRI features of ileal J pouch-anal anastomosis. *Am J Roentgenol.* 2006;187(6):594–603. DOI: 10.2214/AJR.05.0870. PMID: 17114511
49. Tonolini M, Campari A, Bianco R. Ileal pouch and related complications: spectrum of imaging findings with emphasis on MRI. *Abdom Imaging.* 2011 Dec;36(6):698–706. DOI: 10.1007/s00261-011-9693-1. PMID: 21293855
50. Hoeffel C, Arrive L, Mourra N, et al. Anatomic and pathologic findings at external phased-array pelvic MR imaging after surgery for anorectal disease. *Radiographics.* 2006;26:1391–1407.
51. Petrillo A, Catalano O, Delrio P. et al. Post-treatment fistulas in patients with rectal cancer: MRI with rectal superparamagnetic contrast agent. *Abdom Imaging.* 2007;32(3):328–31. DOI: 10.1007/s00261-006-9028-9
52. Dulskas A, Grigoravičius D, Naruseviciute I. Pelvic MRI with water enema as a possible tool for diagnosing anastomotic leak. *Tech Coloproctol.* 2021, Jan 15. DOI: 10.1007/s10151-020-02398-0. Epub ahead of print. PMID: 33449255.
53. Shin US, Kim CW, Yu CS, Kim JC. Delayed anastomotic leakage following sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25:843–849. DOI: 10.1007/s00384-010-0938-1
54. Flooden H, Hallböök O, Rutegård J. et al. Early and late symptomatic anastomotic leakage following low anterior resection of the rectum for cancer: are they different entities? *Colorectal Dis.* 2013;15:334–340.
55. Morks AN, Ploeg RJ, Sijbrand Hofker H, et al. Late anastomotic leakage in colorectal surgery: a significant problem. *Colorectal Dis.* 2013;15:e271–e275.
56. Sparreboom CL, van Groningen JT, Lingsma HF, et al. Dutch ColoRectal Audit group. Different Risk Factors for Early and Late Colorectal Anastomotic Leakage in a Nationwide Audit. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(11):1258–1266. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001202. PMID: 30239395
57. Maeda H, Okamoto K, Namikawa T, et al. Rarity of late anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum. *Int J Colorectal*

- Dis.* 2015;30(6):831–4. DOI: 10.1007/s00384-015-2207-9
58. Tan WP, Hong EY, Phillips B. et al. Anastomotic leaks after colorectal anastomosis occurring more than 30 days postoperatively: a single-institution evaluation. *Am Surg.* 2014;80:868–72.
59. Lim SB, Yu CS, Kim CW. et al. Late anastomotic leakage after low anterior resection in rectal cancer patients: clinical characteristics and predisposing factors. *Color Dis.* 2016;18:0135–40.
60. Iwamoto M, Kawada K, Hida K. et al. Delayed anastomotic leakage following laparoscopic intersphincteric resection for lower rectal cancer: report of four cases and literature review. *World Journal of Surgical Oncology.* 2017;15:143–149. DOI: 10.1186/s12957-017-1208-2
61. Akhmetzyanov F.Sh., Egorov V.I. Chronic presacral sinus as a complication of total mesorectumectomy in rectal cancer. *Novosti khirurgii.* 2019;27(4):435–442.
62. Borstlap WAA, Westerduin E, Aukema TS, et al. Dutch Snapshot Research Group. Anastomotic Leakage and Chronic Presacral Sinus Formation After Low Anterior Resection: Results From a Large Cross-sectional Study. *Ann Surg.* 2017; Nov;266(5):870–877. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002429
63. Kim C, Kim DY, Hong IK. Presacral Anastomotic Sinus After Low Anterior Resection Mimicking Recurrent Rectal Cancer. *Clin Nucl Med.* 2020;45(3):e171–e173. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002934



Скрытая кровь в кале

иммунохимическое экспресс-исследование

СКРИНИНГ скрытой крови в кале (СКК/FOB)

«Порядок проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения»

(утв. приказом МЗ РФ от 13.03.2019 N124н) предусматривает регулярное исследование кала на скрытую кровь иммунохимическим методом (для граждан в возрасте от 49 до 73 лет 1 раз в 2 года)

Данное исследование присутствует и в «Номенклатуре медицинских услуг» (утв. приказом МЗ РФ от 13.10.2017 г. № 804н):

- Исследование кала на скрытую кровь (A09.19.001)
- Экспресс-исследование кала на скрытую кровь иммунохроматографическим методом (A09.19.001.001)

Количественный тест на СКК

Экспресс-анализатор иммунохроматографический
Easy Reader+ для количественного считывания
результатов иммунохроматографических кассет

- Цветной сенсорный дисплей 4,3"
- Встроенный термопринтер
- Возможна автономная работа от аккумуляторов.
- Вес - 1,5 кг.
- Габариты: 15x18x17 см.

Скрытая кровь в кале тест для экспресс-анализатора

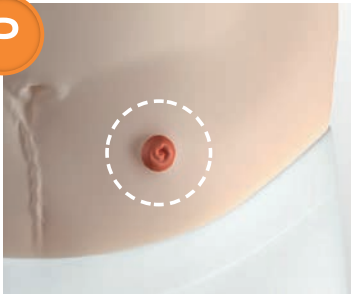
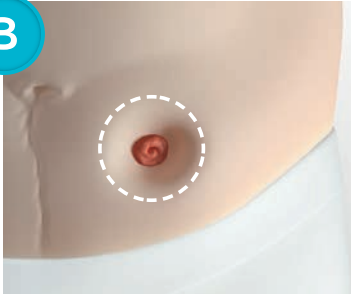
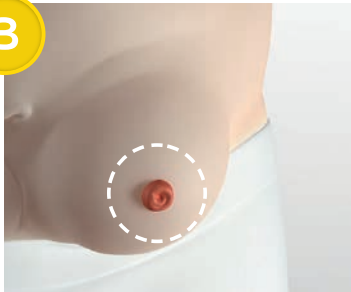
- Упаковка: 20 кассет, 20 устройств для сбора проб
- Аналитическая чувствительность – 5 нг/мл при Рекомендуемом пороговом уровне 100 нг/мл.
- Линейный диапазон количественных результатов – от 10 до 500 нг/мл; полуколичественные результаты: 0-5; 5-10; 500-5000; свыше 5000 нг/мл.
- Время анализа – 10 мин.

Только для использования на на экспресс-анализаторе
иммунохроматографическом Easy Reader/ Easy Reader+



Оценка перистомальной области — основа для подбора средств ухода за стомой

Шаг 1. Оцените форму перистомальной области

	Ровная Перистомальная область расположена приблизительно на одном уровне с поверхностью передней брюшной стенки, при этом кожа вокруг стомы может быть негладкой, складчатой.	  Калоприемники Alterna® с плоской пластиной
	Втянутая Перистомальная область углублена во внутрь живота, образуя воронку.	  Конвексные пластины Alterna®, Моделируемое защитное кольцо Brava® или паста в полоске Brava®, пояс Alterna®
	Выпуклая Перистомальная область выпячена наружу, выступает над уровнем поверхности передней брюшной стенки.	  Калоприемники Alterna® с плоской пластиной Эластичная пластина-полукольцо Brava®

**Сделай правильный выбор
с руководством по подбору средств ухода за стомой!**

Центр поддержки пациентов «Колопласт»

8 800 700 11 26

Звонок бесплатный

пн.-чт. с 08:00 до 20:00; пт. с 08:00 до 18:45 по московскому времени

info@coloplast.ru

www.coloplast.ru

на правах рекламы

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96>



Translation of the article

Peutz-Jeghers syndrome: what has been known for 125 years of research? (review)

Tatiana A. Savelyeva, Dmitry Yu. Pikunov, Alexandr M. Kuzminov, Alexey S. Tsukanov

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

ABSTRACT *The Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is an extremely rare autosomal dominant hereditary disease characterized by the growth of hamartomatous polyps in the gastrointestinal tract, mucocutaneous pigmented macules and an increased risk of malignant neoplasms of various localizations. In most cases the PJS is associated with the presence of a mutation in the STK11 gene, but not all patients have this mutation. This review presents the historical aspects of the first data on PJS, considers the clinical manifestations of the disease, current diagnostic methods, as well as recent knowledge about the genetic causes, risk of malignant neoplasms in patients with PJS, existing guidelines for screening and treatment of patients with PJS. However, the presence of a number of unresolved issues in genetics, monitoring and treatment indicates the need for further research.*

KEYWORDS: Peutz-Jeghers syndrome, hamartomatous polyps, lentiginosis, STK11

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

FOR CITATION: Savelyeva T.A., Pikunov D.Yu., Kuzminov A.M., Tsukanov A.S. Peutz-Jeghers syndrome: what has been known for 125 years of research? (review). *Koloproktologia*. 2021;20(2):85–96. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Tatiana A. Savelyeva, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia; +7 (901)5229290; e-mail: saveleva_tatijana@mail.ru

Received — 26.01.2021

Revised — 11.03.2021

Accepted for publication — 01.06.2021

The Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is an extremely rare autosomal dominant hereditary disease, which is characterized by the growth of multiple hamartomatous polyps in the gastrointestinal tract and mucosa and skin pigmentation, as well as a high risk of malignant transformation in different sites [1]. At the same time, PJS occupies the second place in the incidence among hereditary polyposis of the gastrointestinal tract after adenomatous polyposis syndromes [2,3]. According to literary data, the incidence is approximately 1 case per 50,000–200,000 newborns [4,5]. About 55% of patients have a family history [6].

History of the disease

In 1896, the London physician Hutchinson, J. described a clinical case of twin sisters with the “unique inky pigmentation of the lips and mouth” and an unusual fate — one sister died of bowel obstruction at the age of 20, and the second died

of breast cancer at the age of 52 [7]. Then in 1921, the Dutch physician Peutz, J. reported about a family with intestinal polyposis and mucocutaneous pigmentation [8].

In 1949, Dr. Jeghers H. together with his colleagues published his own data on ten cases of such polyposis in the one family, emphasizing the autosomal dominant type of inheritance of the disease [9]. As a result, in 1954, Bruwer A. et al., working at the Mayo clinic, introduced the eponym “Peutz-Jeghers syndrome”, which is still used to refer to the syndrome [10].

Clinical Picture

The Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is clinically characterized by the presence of gastrointestinal hamartomas and mucosa and skin pigmentation [1,2,11], also called lentigo [12].

The first clinical symptoms that occur with PJS, such as anemia, nausea, abdominal pain, bowel

obstruction, blood in the stool, and prolapse of polyps from the anus, can occur in various diseases [13]. However, most often, pediatric surgeons face with clinical manifestations of the disease. The most common and significant manifestation of the disease in children and adolescents is



Figure 1. Perioral lentiginosae

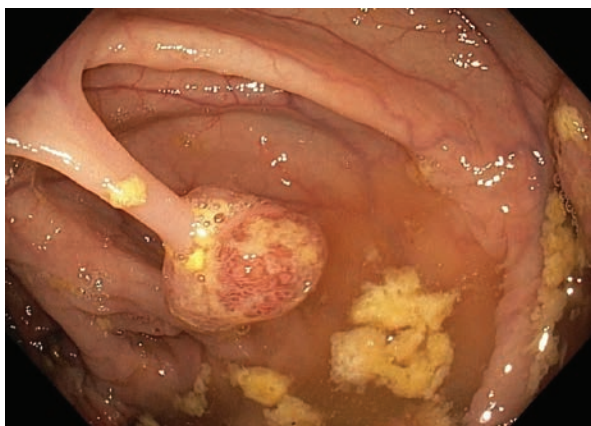


Figure 2. Hamartomatous polyp of the colon in Peutz-Jeghers syndrome detected by colonoscopy

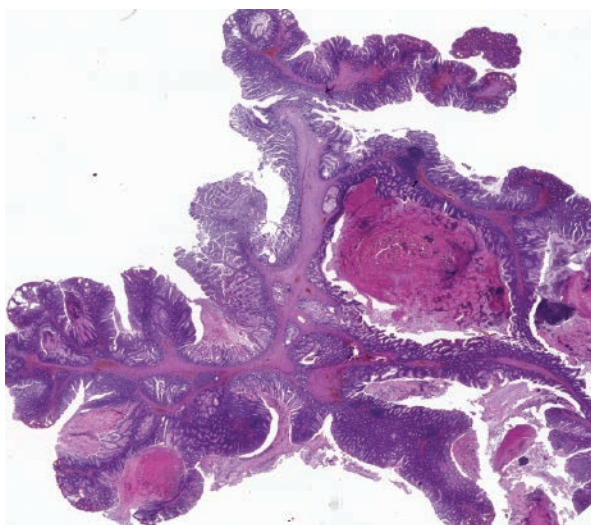


Figure 3. Typical morphological structure of the hamartomatous polyp in Peutz-Jeghers syndrome. Hematoxylin-eosin staining

intestinal obstruction caused by intussusception of the small intestine with a concomitant risk of intestinal infarction, and gastrointestinal bleeding [11, 12], which necessitate urgent medical care, often requiring surgery.

In Hinds, R. study on the impact of pediatric screening in PJS, approximately 30% of the patients needed surgery at the age under 10 years and 68% aged under 18 years. Seventy percent (70%) of the initial laparotomies were performed urgently for intestinal obstruction [14].

In 60–90% of patients, hamartomas are localized in the small intestine, in 50–64% of patients — in the large intestine, in 25% of patients — in the stomach [11,15]. The order of their prevalence: jejunum, ileum, duodenum, then colon and stomach [16]. Polyps in PJS are most often arranged in groups, and their size can vary from a few millimeters to several centimeters [1].

Hamartomatic polyps develop in the first decade of life and are observed in 33% of patients by the age of 10 years, and in 50–60% of patients by the age of 20 years [11, 16]. Also, polyps with PJS can be detected in extra-intestinal sites, such as the gallbladder, bronchi, bladder and ureters [6,11,12,17]. According to the literature, up to 95% of intussusception occurs in the small intestine and only about 5% — in the large intestine [18,19]. This is consistent with the fact that hamartomas are mainly localized in the jejunum and play a leading role in the development of the clinical manifestation. Intussusception is usually caused by hamartomas with a diameter of over 15 mm, and the size of the polyp is the most important risk factor for the development of small intestine intussusception and intestinal obstruction. The risk of intussusception does not depend on gender, family history, or the status of a mutation in the *STK11* gene [18]. The cumulative risk of intussusception is estimated at 50–68% in childhood [20]. The average age of the first intussusceptions is between 10 and 16 years, the earliest episodes are observed from 1 to 5 years [12]. A Korean study showed that the average age of onset of the first symptoms is 12.5 years [20].

Another characteristic feature of PJS is the presence of perioral lentiginosis, which occurs in more than 95% of cases and provides significant assistance in making a correct diagnosis (Figure 1).

Most often, pigmentation appears in childhood at the age of over 5 years around the natural orifices: the mouth, nostrils, perianal area, as well as in the palms, fingertips and toes. In the vast majority of cases, pigment spots persist throughout life, especially on the mucosa, but they may fade or disappear after puberty [12,15].

The appearance of pigment spots is associated with an increase in melanin secretion in basal cells, probably due to inflammatory blockade during the migration of melanin from melanocytes to keratinocytes [15]. However, perioral lentiginosis is not pathognomonic for PJS, it can also be found in patients with Carney complex [21] and LEOPARD syndrome [22].

The clinical criteria for the diagnosis of PJS were established by WHO in 2000, and then revised by the European Consensus of Experts in 2007. The clinical diagnosis of PJS is established if one of the following criteria is present [11,12,15,18]:

1. Two or more histologically confirmed hamartomatic polyps;
2. Any number of hamartomatic polyps found in a single patient with a confirmed family history;
3. The presence of peculiar mucosal skin pigmentation in a patient who has relatives with confirmed PJS;
4. Any number of hamartomatic polyps in a patient who also has a peculiar pigmentation of the mucous layer.

Aretz S. et al. showed a correlation of the diagnostic criteria of PJS with the incidence of detection of mutations in the *STK11* gene.

Of the 71 patients who met the PJS criteria, more than 94% had an identified mutation [23].

Morphology of Polyps

The appearance of PJS polyps may endoscopically resemble hyperplastic polyps [15], but according to the histological structure, PJS polyps are classified as hamartomas [12].

The term "hamartoma" (in the ancient Greek αμαρτημα means "sin", "flaw" and -ωμα comes from ογκωμα that means "tumor") is a nodular benign tumor-like lesion, which is a tissue abnormality of development. It was first used in 1904 by the German pathologist Albrecht, E. [24]. Hamartomas consist of the same tissue components as the organ where they are sited. At the

same time, they differ in the abnormal structure and in the degree of differentiation of tissues. Most of the hamartomas have a pedicle that contains epithelial components typical of a particular part of the gastrointestinal tract (Fig. 2) [15].

Polyps in the Peutz-Jeghers syndrome are distinguished from others by the presence in the stroma of tree-branching bundles of smooth muscles originating from the own muscular lamina of the mucous membrane. The smooth muscle bundles are covered with elongated and branched glands lined with mature epithelium.

Crypts and glands are often elongated, the mucous layer draped over the core of the stretching muscle bundles extending from the pedicle to the head of the polyp (Fig. 3) [19,25,26].

For a more reliable diagnosis of PJS, it is necessary to conduct an immunohistochemical study, in which desmin-positive smooth muscle fibers are detected around these lobules [19], which is a pathognomonic feature of hamartomatic polyps.

Although the morphology of hamartomas differs from other polyps, it is not completely specific.

The criterion for a confident pathomorphological verification of a hamartomatic polyp is the presence of an appropriate medical history or genetic proof of the disease. Otherwise, in the conclusion of the morphological study, it should be written: the polyp corresponds to the polyp of Peutz-Jeghers type [25].

Hamartomatic polyps should also be differentiated from mucosal prolapse, which can occur in different parts of the gastrointestinal tract, and therefore different diagnoses can be established, such as mucosal prolapse syndrome, cloacogenic polyp and solitary rectal ulcer syndrome. Similar to hamartoma polyps, these lesions are characterized by the presence of proliferating muscle fibers in the center, surrounded by a normal or reactive mucosa, which is believed to be secondary to the prolapse or protrusion of the mucosa into the lumen of the gastrointestinal tract [25].

Another feature observed as a result of mucosal prolapse is "pseudo-invasion", which can be mistaken for invasive carcinoma. The absence of atypia during histological examination helps to exclude cancer [20].

However, to date, the diagnosis of PJS is largely based on pathomorphology of the polyp [19].

Table 1. Cumulative cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome [47]

Localization of cancer	Overall risk of cancer in the population, %	Peutz-Jeghers syndrome	
		Cancer risk, %	Average age of cancer diagnosis, years
Large intestine	5	39	42–46
Stomach	< 1	29	30–40
Small intestine	< 1	13	37–42
Mammary glands	12.4	32–54	37–59
Ovaries	1.6	21	28
Cervix	< 1	10	34–40
The body of the uterus	2.7	9	43
Pancreas	1.5	11–36	41–52
Testicles (Sertoli cell tumor)	< 1	9	6–9
Lungs	6.9	7–17	47

Genetic aspects of the disease

In 1998, the *STK11* (serine/threonine kinase gene) gene, formerly known as the LKB1 (hepatic kinase) gene, located on chromosome 19p13.3, was mapped by two independent groups of researchers: Jenn D. et al. [27], as well as Nemminki A. et al. [28]. Hereditary mutations of the *STK11* gene were detected in 5 and 12 patients with PJS from unrelated families, respectively. It was proved that germinal mutations in this gene cause the Peutz-Jeghers syndrome [28,29]. The penetrance of the *STK11* mutation was 100% [12].

It should be noted that the *STK11* gene is rarely mutated in most types of tumors of sporadic origin. So, according to Sanchez-Cespedes M. et al., a mutation in the *STK11* gene occurred only in 4% of pancreatic cancer cases [30]. At the same time, in the study of Resta N. in sporadic colorectal cancer, somatic mutations in the *STK11* gene were not detected at all [31].

The *STK11* gene includes 10 exons, 9 of which encode the protein serine-threonine kinase containing 433 amino acids [28]. *STK11* protein expression is observed in all adult and fetal tissues, but to varying degrees [27,28,32]. Protein expression is particularly pronounced in the

heart, esophagus, pancreas, liver, testicles, and skeletal muscles [30]. In addition, it's over expression in the small intestine and gastric tissue of the fetus was noted in comparison with adults, which indicated the role of *STK11* in the development of gastrointestinal polyps [33]. The loss of the *STK11* protein affects cell polarity, epithelial transition to the mesenchyma, apoptosis, angiogenesis, and cell cycle inhibition [33,34]. As a result, the *STK11* mutation leads to the displacement of the epithelium with secondary changes due to the loss of the mucous layer and the formation of "hamartomatic" polyps typical for PJS [25].

The loss of the wild-type allele in hamartomas and adenocarcinomas occurring in patients with PJS suggests that *STK11* is a tumor suppressor gene.

Mutations in the *STK11* gene promote oncogenesis through various mechanisms, such as angiogenesis induction, apoptosis, and loss of cell polarity [35].

Pathogenic mutations in the *STK11* gene are usually detected in 75–94% of patients with a characteristic clinical picture of PJS using traditional methods of screening for mutations, such as direct sequencing of individual exons and searching for large inserts/deletions.

Various types of mutations were found, including small insertions, deletions, defects in the splicing sites, and large rearrangements. In about 30% of cases, partial or complete deletions of the gene are detected, and in 64% — point mutations [27]. To date, a total of about 200 different mutations of the *STK11* germ line gene have been registered [36]. Most studies were conducted in Western European populations, but the study of Latin American patients with PJS revealed 2 new mutations in exon 2 (c.350_351insT) and exon 6 (c.811_813delAG) of the *STK11* gene [37].

Amos, C. et al. reported of the genotype-phenotypic correlation in PJS. The authors concluded that people with missense mutations showed the symptoms later than patients with other types of mutations in *STK11* [38].

Schumacher, V. et al. suggested that mutations in protein-coding domains and ATP binding were rarely associated with cancer, and the missense mutations in the C-terminus and in the part of the gene encoding protein domains for substrate recognition were more often associated with malignant neoplasms, whereas in patients with breast carcinoma, mutations leading to protein shortening prevailed [35].

Mehenni H. et al. studied 49 families with PJS with identified mutations and found 32 cancers. They concluded that mutations in exon 6 of the *STK11* gene have a high cancer risk [39].

In turn, Giardiello F. et al. analyzed the data of 240 patients with PJS with a mutation in the *STK11* gene. However, no differences were found between individuals with missense mutations and mutations leading to protein shortening, as well as between familial and sporadic cases, although it was suggested that carriers of the mutation in exon 3 had a higher cancer risk [40].

These studies were done on small samples of patients. Therefore, it is difficult to draw final conclusions based on the presented results [39].

Hearle N. et al., having analyzed the clinical data of 419 patients with PJS, 297 of whom had a mutation in the *STK11* gene, concluded that the type and location of the mutation did not affect the cancer risk [41].

Thus, there was no clear genotype-phenotypic correlation in PJS. In addition, there were

no significant differences in the clinical picture between patients with the *STK11* mutation and those in whom the mutation was not identified [12].

It should be noted that to date, no other gene that causes PJS has been detected in patients without an identified mutation in *STK11* [11,12].

Cancer risk

Until 1987, the Peutz-Jeghers syndrome was considered a condition without malignant potential [42]. Giardiello F. et al. noted an 18-fold increase in the risk of developing malignant tumors of the digestive tract and extra-intestinal localization in patients with PJS throughout their life compared to the general population [43].

In a Japanese study involving 222 patients with PJS, 60% of deaths at the age of over 30 years were associated with malignancies [44].

In a systematic review of twenty cohort studies involving 1,644 patients with PJS, conducted by Van Lier et al., 349 of whom developed 384 malignancies. The mean age of cancer diagnosis was 42 years [45].

One of the largest multicenter studies involving a group of patients with PJS from Europe, Australia, and the United States is the one by Hearle, N. et al. Out of the 419 patients (including 297 with the *STK11* mutation), 85 patients were diagnosed with 96 cancers. The cancer risk at the age of 20, 30, 40, 50, 60, and 70 years old was 2%, 5%, 17%, 31%, 60%, and 85%, respectively. The most common cancers were of gastrointestinal origin: gastroesophageal, small intestine, colorectal, and pancreatic. The risk of these types of cancer at the age of 30, 40, 50, and 60 years was 1%, 9%, 15%, and 33%, respectively [41].

More recent Italian and Dutch studies have produced similar results. Thus, according to the AIFEG (Italian Association for the Study of Familial and Hereditary Tumors of the Gastrointestinal Tract), the cumulative cancer risk in PJS is 20% — aged 40 years, 43% — aged 50 years, 71% — aged 60 years, 89% — after 65 years old [46]. According to Van Lier et al., this risk reaches $20 \pm 5\%$ at the age of 40 years, $36 \pm 5\%$ — aged 50 years, $58 \pm 7\%$ — 60 years, $76 \pm 8\%$ aged 70 years [45]. The cumulative cancer risk is presented in Table 1.

Table 2. Recommendations for screening for patients with Peutz-Jeghers syndrome [6]

Cancer screening	Screening start age (years)	Interval (years)	Medical examination types
Large intestine	25	2	Colonoscopy
Stomach and small intestine	10	2	Esophagogastroduodenoscopy, radiography of the small intestine, VCE, BES
Pancreas	30	1–2	Ultrasound
Mammary glands	20	2	Mammography
Uterus	20	1	Transvaginal or trans abdominal ultrasound examination
Cervix	20	1	Smear for cytological examination
Testicles	10	1	Physical examination, ultrasound examination

Due to the increased risk of breast cancer, Chen, H. et al. noted a significantly higher risk of cancer in women with PJS than in men ($p < 0.05$) [48]. The risk of breast cancer is estimated by Hearle N. at 8% at the age of 40 years and 31% aged 60 years [41]. As in patients with mutations in the *BRCA1/2* genes, there is an increased risk of bilateral cancer. The main histological type is invasive ductal carcinoma, but infiltrative lobular carcinomas are also possible [15,49]. Also, in Hearle N.'s study it was shown that the cancer risk of all types increases at the age over 50 years [41]. However, this fact is not taken into account in most recent surveillance protocols [11]. In addition, the authors note a high risk of lung, kidney, prostate, bone cancer, and leukemia [41]. Kaplan-Meier's analysis showed that the cancer risk was the same in patients with PJS with an identified *STK11* mutation and without a detectable mutation. Besides, the type of *STK11* mutation did not significantly affect the cancer risk [24].

The question of the occurrence of gastrointestinal cancer in PJS and the role of hamartomic polyps in the development of the tumor remains unclear to this day. It has been suggested that there is a unique hamartoma-adenoma-carcinoma way [50,51]. This hypothesis is confirmed by the detection of adenomatous foci in hamartomic polyps, as well as advanced cancer [52]. Other researchers have shown that hamartomic polyps do not have a malignant potential. Malignant transformation in it is considered

only as a rare event that confirms this hypothesis [53]. Latchford, A. et al., in a single-center study of almost 2,500 removed hamartoma polyps, detected dysplasia/atypia in only 6 (0.24%) of them [54].

At the same time, the absence of malignant potential in hamartomic polyps may mean that cancer occurs against the background of mucosal instability, presumably through the usual ways of carcinogenesis [15].

Thus, in patients with PJS, there is a need for early screening of cancer of various sites.

Medical checkup

The presence of classical mucosal pigmentation suggests a diagnosis even before prognostic testing, but the spots may be absent in the first few years of life or may be invisible even in a person with a genetic diagnosis of PJS. Therefore, the absence of lentiginos is cannot completely exclude PJS [12].

Molecular analysis of the *STK11* gene is recommended for all patients with clinical suspicion of PJS in order to identify all carriers of the mutation and put them on lifelong clinical monitoring. If the proband mutation is not identified, then other blood relatives are not administered molecular diagnostics. In this regard, it is necessary to conduct a thorough clinical monitoring of all relatives from childhood in order to identify the clinical signs of PJS in a timely manner [15]. Genetic testing can be performed on a blood sample or a buccal sample [12]. With the advent of new

methods of full-exon and full-genome sequencing, as well as the MLPA method, the possibility of detecting new mutations in patients with PJS has been significantly expanded.

Thus, in Russian patients, 3 new mutations that were not previously described in the Human Gene Mutation Database were identified [55].

The protocols for monitoring patients with PJS have two main goals. One of them is the detection of hamartomas that can cause intussusception/obstruction or bleeding/anemia. The other is the detection of cancer at an early stage. Therefore, the indications for screening depend on age: complications associated with polyps can occur in childhood, while the risk of cancer is mainly attributed to the adult population [11,15,29].

Most guidelines recommend performing contrast X-ray of the small intestine starting at the age of 8 years and at intervals ranging from 2 to 5 years [12,48].

In patients with PJS, it is also possible to use ultrasound (US) diagnostics to examine the small intestine in order to detect intussusception, and in thin children, the polyp that caused intussusception can be visualized. However, the use of ultrasound for screening small intestine polyps is not always informative [12].

Taking into account the risk of radiation exposure, computed tomography (CT) should be performed only after ultrasound examination in patients with acute intestinal obstruction to verify invaginate while maintaining diagnostic uncertainty [12].

The sensitivity and specificity of CT in adult patients are assessed as 93% and 99%, respectively [56]. New options for examining the small intestine in PJS have recently appeared.

These are videocapsular endoscopy (VCE), balloon enteroscopy (BES), magnetic resonance imaging enterography (MRI-enterography), virtual colonoscopy [57,58]. These methods have become widely available for clinical practice.

The advantage of BES is that it allows not only to visualize the polyp, but also makes it possible to endoscopically remove small intestine polyps.

This can prevent such a complication as intussusception, reduce the incidence of laparotomies,

and thus improve treatment outcomes [18,22]. However, it has been suggested that it is impossible to perform BES in patients with PJS in the case of previously undergone abdominal surgery.

Postoperative intra-abdominal adhesions may interfere with the free movement of the device through the small intestine, affecting the depth of the maximal search [59].

Postgate, A. et al. compared the effectiveness of small intestine X-ray examination with barium and video capsule endoscopy in children with PJS.

At the same time, there were no significant differences in the detection of polyps > 1 cm, but more polyps < 1 cm were detected by the VCE. A much better tolerance of VCE was also noted [60].

Currently, many diagnostic units use only VCE, since with equal diagnostic significance with X-ray examination with barium, there is no radiation load in VCE [11]. However, it is recognized that the duodenum and the proximal jejunum are the most difficult to study with VCE due to the rapid passage of the capsule and the relatively narrow lumen of the intestine.

In addition, it should also be noted that one of the most serious complications of VCE is the jamming of the capsule in any of the sections of the gastrointestinal tract, which usually requires surgeries.

In the studies by Caspari R. et al., MRI-enterography and VCE were compared. At the same time, a lower sensitivity of MRI-enterography was revealed when detecting small intestine polyps < 15 mm. However, despite this, the authors concluded that MRI-enterography provides the advantage of a more accurate assessment of the polyp size and its localization in a particular segment of the small intestine [58].

The study of the role of virtual enteroscopy in small intestine with PJS done by Su X. et al. showed a higher diagnostic accuracy of this method in the detection of small intestine tumors [61].

Thus, recent methods allow detecting most polyps in patients with PJS. Missed polyps are usually less than 10 mm in size and are considered clinically insignificant [57].

Given the increased cancer risk, all patients with PJS should be screened for the timely detection of possible malignancies. Lifelong screening is mandatory on a regular basis (Table 2). It is also

necessary to examine all relatives of the first degree of kinship [1].

Differential diagnosis

Hamartomic polyps are not pathognomonic for PJS, as they are also found in other hamartotic polyposes: juvenile polyposis (associated with mutations in the *SMAD4* or *BMPR1A* genes) and Cowden syndrome (associated with a mutation in the *PTEN* gene), in which there is also dysmorphism (macrocephaly), often mucosal lesions and an increased risk of breast, thyroid and colon cancer [15].

However, juvenile polyps differ from those in PJS in that their glands are filled with mucus, there is a large amount of stroma between the crypts with signs of edema and inflammation, and there are practically no smooth muscular layers [17,23]. In Cowden syndrome, inflammatory and hyperplastic polyps are detected [62]. Polyps in PJS differ from adenomatous ones by the presence of tree-branching bundles of smooth muscles in the stroma, which originate from the own muscle plate of the mucous layer [23].

At the dermatological level, PJS should be differentiated from Carney complex [21] and LEOPARD syndrome [22].

In the past, intussusception of the small intestine was the main cause of death in patients with PJS [18]. Intussusception occurs when the proximal parts of the intestine and its associated mesentery slip behind the polyp into the lumen of the adjacent distal segment, resulting in intestinal obstruction, ischemia, necrosis, and perforation. Retrospective data indicates the risk of intussusception and emergency laparotomy in 70% of patients with PJS under the age of 18, but this occurred before the introduction of the small bowel surveillance program [12,14]. Untimely detection of large polyps of the small intestine leads to the need for repeated surgical procedures with intestinal resection, which can lead to short bowel syndrome and impaired absorption [6].

In a study by Van Lier, M. et al. in a group of 110 patients with PJS, the mean size of the polyp leading to intussusception in the small intestine was 35 mm (15–60 mm) [18]. In addition to the size of the polyps, there are no other predictors

to determine which patients with PJS will develop intussusception [18,63]. Patients were recommended laparotomy with intraoperative enteroscopy to remove small intestine polyps with a diameter of over 1.5 cm [6].

Recently, a more active approach to treatment has been proposed — performing an endoscopic examination with simultaneous polypectomy [64–66]. Latchford A., Van Lier M. recommend the removal of polyps with a size of 10 mm or more, since the purpose of polypectomy is to prevent intussusception [12,18].

The method of choice hamartomas removal should be made individually, depending on the site and size of the polyp, based on a previous examination. Endoscopic, surgical, and combined approaches have their advantages and disadvantages. Endoscopic polypectomy for PJS requires experience and should only be performed by an expert in this field. The risk of intestinal perforation during a polypectomy in PJS is higher than in other gastrointestinal polyps. In polypectomy, it is necessary to use methods that reduce the risk of perforation and bleeding, including mucosal lifting, endoclips, latex loops and an electrosurgical knife [12,48].

Balloon enteroscopy makes it possible to remove small intestine polyps without laparoscopy. There is more information about the safety of the BES. Sakamoto H. suggests polypectomy with double balloon enteroscopy as an alternative to surgery [67].

There is no data on the size of hamartomic polyps that should be removed from the stomach or colon, but endoscopic polypectomy from these organs carries the same risk of complications as when removing polyps from the small intestine.

It is believed that small polyps of the stomach and large intestine in size between 3 and 5 mm do not require removal. For larger polyps, the optimal strategy should be chosen: either endoscopic polypectomy or laparoscopic wedge resection [12].

Currently, experimental studies are being conducted on the use of various chemotherapeutic agents to prevent the growth of polyps.

Studies in mice have shown that rapamycin (an immunosuppressant), when used daily for a long

period, is effective in reducing the number and size of polyps in a mouse model of PJS [68].

The immunosuppressant Everolimus is also being studied as a potential agent for the treatment of PJS. Kuwada S. reports of the first experience of its use in patients with PJS [69].

Thus, to date, no chemoprophylaxis strategy has been developed for PJS, and therefore pharmacological agents for the treatment of PJS cannot yet be recommended for widespread use [12].

CONCLUSION

In conclusion, it should be noted that despite more than a century of observation of patients with a rare hereditary disease, Peutz-Jeghers syndrome, there are currently a significant number of issues that have not been resolved. First of all, this concerns the molecular and genetic basis of the disease, since not all patients can be identified with a mutation, which may be due to the method of performing DNA diagnostics. In addition, patients may have a mutation in an alternative gene that has not yet been described as associated with this syndrome. Third, somatic mosaicism may be present [43]. With the modern development of genetics and the success in studying the human genome, it is possible to search for quite likely additional genetic causes of PJS.

Another unclear issue is the mechanism of development of malignant neoplasms in patients with PJS and the spectrum of malignant tumors. The

risk of developing a malignant tumor may vary depending on ethnicity, environment, and lifestyle [70]. Thus, the surveillance programs for malignant tumors offered by Western countries cannot be accepted unconditionally for Russian patients.

It remains relevant to continue the study in order to identify all possible clinical and genetic characteristics of patients with PJS.

Given the rare occurrence of PJS and the lack of necessary experience in such patients in the general hospital network, it is necessary to develop clear criteria for early diagnosis of the disease to prevent the development of acute intestinal obstruction, indications for a particular treatment method, as well as further monitoring of patients with PJS in the Russian population.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Tatiana A. Savelyeva*

Collection and processing of materials: *Tatiana A. Savelyeva*

Text writing: *Tatiana A. Savelyeva, Alexey S. Tsukanov, Dmitry Yu. Pikunov*

Editing: *Alexandr M. Kuzminov, Alexey S. Tsukanov, Dmitry Yu. Pikunov*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Tatiana A. Savelyeva — 0000-0001-9934-3596

Dmitry Yu. Pikunov — 0000-0001-7040-6979

Alexandr M. Kuzminov — 0000-0002-8489-1853

Alexey S. Tsukanov — 0000-0001-8571-7462

REFERENCES

1. Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S. et al. Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol.* 2009;15(43):5397–5408.
2. Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Frolov S.A. et al. Familial adenomatosis of the colon. *Surgeon.* 2017;3:14–23. (in Russ.).
3. Shelygin Yu.A., Kashnikov V.N., Frolov S.A. et al. Molecular genetic study of hereditary predisposition to various forms of colon polyposis. *Koloproktologia.* 2013;1:9–14. (in Russ.).
4. Giardiello F, Trimbath J. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(4):408–415.
5. Schreibman I, Baker M, Amos C. et al. The hamarto-

matous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol.* 2005 Feb;100(2):476–90.

6. McGarrity T, Amos C. Peutz-Jeghers syndrome: clinicopathology and molecular alterations. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63(18):2135–2144.

7. Hutchinson J. Pigmentation of lips and mouth. *Archives of Surgery.* 1896;7:290–291.

8. Peutz J. Over een zeer merkwaardige, gecombineerde familiale polyposis van de slijmvliesen van den tractus intestinalis met die van de neuskeelholte en gepaard met eigenaardige pigmentaties van huidenslijmvliesen. *Ned Maandschr Gen.* 1921;10:134–146.

9. Jeghers H, McKusick V, Katz K. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa,

- lips and digits; a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med*. 1949;241:1031–1036.
10. Bruwer A, Barges J, Kierland R. Surface pigmentation and generalized intestinal polyposis; (Peutz-Jeghers syndrome). *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1954;29:168–171.
11. Beggs A, Latchford A, Vasen H. et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010;59(7):975–986.
12. Latchford A, Cohen S, Auth M. et al. Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(3):442–452.
13. Zheng Z, Xu R, Yin J. et al. Malignant tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome: Five cases from a single surgical unit. *World J Clin Cases*. 2020;8(2):264–275.
14. Hinds R, Philp C, Hyer W. et al. Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pediatric screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(2):219–20.
15. Turpin A, Cattani S, Leclerc J. et al. Prédisposition héréditaire aux cancers digestifs, mammaires, gynécologiques et gonadiques : état des lieux du syndrome de Peutz-Jeghers [Hereditary predisposition to cancers of the digestive tract, breast, gynecological and gonadal: focus on the Peutz-Jeghers]. *Bull Cancer*. 2014;101(9):813–822.
16. Gao H, van Lier M, Poley J. et al. Endoscopic therapy of small-bowel polyps by double-balloon enteroscopy in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(4):768–773.
17. Vogel T, Schumacher V, Saleh A. et al. Extraintestinal polyps in Peutz-Jeghers syndrome: presentation of four cases and review of the literature. Deutsche Peutz-Jeghers-Studiengruppe. *Int J Colorectal Dis*. 2000;15(2):118–123.
18. Van Lier M, Mathus-Vliegen E, Wagner A. et al. High cumulative risk of intussusceptions in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):940–945.
19. Tse J, Wu S, Shinagare S. et al. Peutz-Jeghers syndrome: a critical look at colonic Peutz-Jeghers polyps. *Mod Pathol*. 2013;26(9):1235–1240.
20. Choi H, Park Y, Youk E. et al. Clinical characteristics of Peutz-Jeghers syndrome in Korean polyposis patients. *Int J Colorectal Dis*. 2000;15(1):35–38.
21. Kamilaris C, Faucz F, Voutetakis A. et al. Carney Complex. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(2–03):156–164.
22. Sarkozy A, Conti E, Digilio M. et al. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentiginos LEOPARD syndrome. *J Med Genet*. 2004;41(5):e68.
23. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S. et al. High proportion of large genomic *STK11* deletions in Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Mutat*. 2005;26(6):513–519.
24. Ober W. Selected items from the history of pathology: Eugen Albrecht, MD (1872–1908): hamartoma and choristoma. *Am J Pathol*. 1978;91(3):606.
25. Jansen M, de Leng W, Baas A. et al. Mucosal prolapse in the pathogenesis of Peutz-Jeghers polyposis. *Gut*. 2006;55(1):1–5.
26. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines. Moscow: “Triada-X”. 1998; pp. 441. (in Russ.).
27. Jenne D, Reimann H, Nezu J. et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet*. 1998;18(1):38–43.
28. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I. et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature*. 1998;391(6663):184–187.
29. Van Lier M, Wagner A, Mathus-Vliegen E. et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1258–1265.
30. Sanchez-Cespedes M. A role for *LKB1* gene in human cancer beyond the Peutz-Jeghers syndrome. *Oncogene*. 2007 Dec 13;26(57):7825–32.
31. Resta N, Simone C, Marenzi C. et al. *STK11* mutations in Peutz-Jeghers syndrome and sporadic colon cancer. *Cancer Res*. 1998 Nov 1;58(21):4799–801.
32. Jishage K, Nezu J, Kawase Y. et al. Role of *LKB1*, the causative gene of Peutz-Jegher’s syndrome, in embryogenesis and polyposis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(13):8903–8908.
33. Tiainen M, Vahtomeri K, Ylikorkala A, Mäkelä T. Growth arrest by the *LKB1* tumor suppressor: induction of p21 (*WAF1/CIP1*). *Hum Mol Genet*. 2002;11(13):1497–1504.
34. Sfakianaki M, Papadaki C, Tzardi M. et al. Loss of *LKB1* Protein Expression Correlates with Increased Risk of Recurrence and Death in Patients with Resected, Stage II or III Colon Cancer. *Cancer Res Treat*. 2019 Oct;51(4):1518–1526.
35. Schumacher V, Vogel T, Leube B. et al. *STK11* genotyping and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 2005;42(5):428–435.
36. Chen C, Zhang X, Wang D. et al. Genetic Screening and Analysis of *LKB1* Gene in Chinese Patients with Peutz-Jeghers Syndrome. *Med Sci Monit*. 2016 Oct 10;22:3628–3640.
37. Vélez A, Gaitan M, Marquez J. et al. Two novel *LKB1* mutations in Colombian Peutz-Jeghers syndrome patients. *Clin Genet*. 2009;75(3):304–306.
38. Amos C, Keitheri-Cheteri M, Sabripour M. et al. Genotype-phenotype correlations in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 2004;41(5):327–333.

39. Mehenni H, Resta N, Park J. et al. Cancer risks in *LKB1* germ line mutation carriers. *Gut*. 2006;55(7):984–990.
40. Giardiello F, Brensinger J, Tersmette A. et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1447–1453.
41. Hearle N, Schumacher V, Menko F. et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res*. 2006;12(10):3209–3215.
42. Daniell J, Plazzer J, Perera A, Macrae F. An exploration of genotype-phenotype link between Peutz-Jeghers syndrome and *STK11*: a review. *Fam Cancer*. 2018;17:421–427.
43. Giardiello F, Welsh S, Hamilton S. et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med*. 1987;316(24):1511–1514.
44. Utsunomiya J, Gocho H, Miyanaga T. et al. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J*. 1975;136(2):71–82.
45. Van Lier M, Westerman A., Wagner A. et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*. 2011;60:141–147.
46. Resta N, Pierannunzio D, Lenato G. et al. Cancer risk associated with *STK11/LKB1* germ line mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis*. 2013;45:606–611.
47. McGarrity T, Amos C, Baker M. Peutz-Jeghers Syndrome. 2001 Feb 23 [updated 2016 Jul 14]. In: Adam M., Ardinger H., Pagon R., Wallace S. et al. Gene Reviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
48. Chen H, Jin X, Li B. et al. Cancer risk in patients with Peutz-Jeghers syndrome: A retrospective cohort study of 336 cases. *Tumour Biol*. 2017;39(6):1010428317705131.
49. Taheri D, Afshar-Moghadam N, Mahzoni P. et al. Cancer problem in Peutz-Jeghers syndrome. *Adv Biomed Res*. 2013;2:35.
50. Bosman F. The hamartoma–adenoma–carcinoma sequence. *J Pathol*. 1999;188:1–2.
51. Wang Z, Ellis I, Zauber P. et al. Allelic imbalance at the *LKB1(STK11)* locus in tumors from patients with Peutz-Jeghers' syndrome provides evidence for a hamartoma-(adenoma)-carcinoma sequence. *J Pathol*. 1999;188(1):9–13.
52. Bouraoui S, Azouz H, Kechrid H, et al. Peutz-Jeghers' syndrome with malignant development in a hamartomatous polyp: report of one case and review of the literature (In French). *Gastroenterol Clin Biol*. 2008;32:250–254.
53. Hizawa K, Iida M, Matsumoto T. et al. Neoplastic transformation arising in Peutz-Jeghers polyposis. *Dis Colon Rectum*. 1993;36:953–957.
54. Latchford A, Phillips R. Gastrointestinal polyps and cancer in Peutz-Jeghers syndrome: clinical aspects. *Fam Cancer*. 2011;10:455–61.
55. Shelygin Yu.A., Pospekhova N.I., Shubin V.P. et al. Pilot clinical genetic study of Russian patients with Peitz-Jeghers syndrome. *Oncology issues*. 2016;62(1):112–116. (in Russ.).
56. Pilleul F, Penigaud M, Milot L. et al. Possible small-bowel neoplasms: contrast-enhanced and water-enhanced multidetector CT enteroclysis. *Radiology*. 2006 Dec;241(3):796–801.
57. Tomas C, Soyer P, Dohan A. et al. Update on imaging of Peutz-Jeghers syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 21;20(31):10864–75.
58. Caspari R, von Falkenhausen M, Krautmacher C. et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance imaging for the detection of polyps of the small intestine in patients with familial adenomatous polyposis or with Peutz-Jeghers' syndrome. *Endoscopy*. 2004;36:1054–1059.
59. Ross A, Dye C, Prachand V. Laparoscopic-assisted double-balloon enteroscopy for small-bowel polyp surveillance and treatment in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2006;64:984–988.
60. Postgate A, Hyer W, Phillips R. et al. Feasibility of video capsule endoscopy in the management of children with Peutzejeghers syndrome: a blinded comparison with barium enterography for the detection of small bowel polyps. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49:417–23.
61. Su X, Ge Y, Liang B. et al. Small intestinal tumors: diagnostic accuracy of enhanced multi-detector CT virtual endoscopy. *Abdom Imaging*. 2012 Jun;37(3):465–74.
62. Jee Hee Son, Bo Young Chung, Min Je Junget al. Cowden Disease: Case Report and Review of the Literature. *Ann Dermatol*. 2019;Jun;31(3):325–330.
63. Hearle N, Schumacher V, Menko F. et al. *STK11* status and intussusception risk in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 2006;43(8):e41.
64. Spigelman A, Thomson J, Phillips R. Towards decreasing the relaparotomy rate in the Peutz-Jeghers syndrome: the role of preoperative small bowel endoscopy. *Br J Surg*. 1990;77(3):301–302.
65. Amaro R., Diaz G., Schneider J. et al. Peutz-Jeghers syndrome managed with a complete intraoperative endoscopy and extensive polypectomy. *Gastrointest Endosc*. 2000;52(4):552–554.
66. Edwards D, Khosraviani K, Stafferton R, Phillips R. Long-term results of polyp clearance by intraoperative enteroscopy in the Peutz-Jeghers syndrome. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(1):48–50.
67. Sakamoto H, Yamamoto H, Hayashi Y. et al. Nonsurgical management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome with extensive polypecto-

my by using double-balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(2):328–333.

68. Robinson J, Lai C, Martin A. et al. Oral rapamycin reduces tumour burden and vascularization in *LKB1*(+ /-) mice. *J Pathol.* 2009;219(1):35–40.

69. Kuwada S, Burt R. A rationale for mTOR inhibitors

as chemoprevention agents in Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer.* 2011;10(3):469–472.

70. Ishida H, Tajima Y, Gonda T. et al. Update on our investigation of malignant tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome in Japan. *Surg Today.* 2016 Nov;46(11):1231–42.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-97-104>



Популяционная характеристика колоректального рака в Ульяновской области по данным регионального ракового регистра

Богомолова И.А.¹, Антонеева И.И.^{1,2,3}, Абакумова Т.В.³, Генинг Т.П.³

¹ФГБУ ФВЦМР ФМБА России (ул. Курчатова, 5В, г. Димитровград, 433507, Ульяновская область, Россия)

²ГУЗ ОКОД г. Ульяновска (ул. 12 Сентября, 90, г. Ульяновск, 432017, Россия)

³ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет (ул. Льва Толстого, 42, г. Ульяновск, 432017, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: провести анализ динамики и структуры эпидемиологических показателей при колоректальном раке (КРР) в период с 2005 по 2019 гг. в Ульяновской области по данным регионального канцер-регистра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: статистические данные о первичной выявляемости КРР в районах Ульяновской области (форма № 7) за период с 2005 по 2019 гг. Рассчитаны стандартизированные показатели заболеваемости и смертности. Данные о численности, половом и возрастном составе населения области получены в Ульяновскстате.

РЕЗУЛЬТАТЫ: заболеваемость КРР в регионе возросла за анализируемый период в 1,51 раза (с 31,12 до 49,58 на 100 тыс. населения). Доля городского населения составляет 25%, а доля сельского населения — 75% от общего количества впервые выявленного КРР за период 2019 г. Определена заболеваемость по районам области. Наиболее высокая заболеваемость у мужчин установлена в 60–64 года, и она в 1,58 раза выше, чем у женщин. У взрослого населения моложе 30 лет выявлены единичные случаи КРР. Основной гистологический вариант опухолей — аденокарцинома. Низкодифференцированные опухоли составляли порядка 3%. Стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости раком прямой кишки достигал 10,1 и 12,8 на 100 тыс. населения в 2005 и в 2019 году, соответственно. Заболеваемость опухолями ректосигмоидного соединения в эти годы составила 0,9 и 2,3 на 100 тыс. населения; в 2019 г. было выявлено 0,4 случая злокачественных опухолей анального канала на 100 тыс. населения. Соотношение мужчины/женщины, умерших от КРР в 2019 году, составило 1,005:1,000.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: в популяции Ульяновской области в период с 2005 по 2019 гг. намечалась тенденция к увеличению заболеваемости КРР. Выявлены районы области, значительно различающиеся по заболеваемости КРР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, канцер-регистр, заболеваемость, смертность

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

.....
ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Богомолова И.А., Антонеева И.И., Абакумова Т.В., Генинг Т.П. Популяционная характеристика колоректального рака в Ульяновской области по данным регионального ракового регистра. *Колопроктология*. 2021; т. 20, № 2, с. 97–104. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-97-104>
.....

Population characteristics of colorectal cancer in the Ulyanovsk region according to the regional cancer register

Irina A. Bogomolova¹, Inna I. Antoneeva^{1,2,3}, Tatyana V. Abakumova³,
Tatyana P. Gening³

¹FSBI «Federal High-Tech Centre for Medical Radiology» of FMBA of Russia FHTCMR (Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, 5v, Kurchatov str., 433507, Russia)

²Federal Healthcare Institution Regional Clinical Oncology Center (Ulyanovsk, 90, 12 September str., 432017, Russia)

³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, 42, Leo Tolstoy str., 432017, Russia)

ABSTRACT

AIM: to analyze the structure and changes of colorectal cancer (CRC) epidemiology in the Ulyanovsk region in 2005–2019 according to the regional cancer register.

MATERIALS and METHODS: the study is based on statistical data on the primary detection of CRC in the districts of the Ulyanovsk region (form No. 7) in 2005–2019. Standardized rates of morbidity and mortality were evaluated. Data on the number, gender and age of the regional population were obtained in Ulyanovsk State Statistics Service.

RESULTS: the incidence of CRC in the region increased by 1.51 times over the analyzed period (from 31.12 to 49.58

per 100 thousand people). From the total number of newly diagnosed CRC in 2019, the urban population was 25%, and the rural population — 75%. The incidence rates in the districts of the region were assessed. The highest morbidity in males was detected at the age of 60–64 years old, and it was 1.58 times higher than in females. In the adult population under 30 years old, only few cases of colorectal cancer were detected. The main histological type of tumors was adenocarcinoma. Poorly differentiated tumors accounted for about 3%. The highest age-standardized rates for rectal tumors were 10.1 and 12.8 per 100 thousand people in 2005 and 2019, respectively; for the recto sigmoid tumors — 0.9 and 2.3 per 100 thousand people; and for the anal cancer — 0.4 cases per 100 thousand people in 2019. The male/female ratio of deaths from CRC in 2019 was 1.005:1.000.

CONCLUSION: there has been a trend to an increase in the incidence of colorectal cancer among the Ulyanovsk region population in the period from 2005 to 2019. We identified some areas of the region that significantly differ in the incidence of colorectal cancer.

KEYWORDS: colorectal cancer, cancer register, morbidity, mortality

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

FOR CITATION: Bogomolova I.A., Antoneeva I.I., Abakumova T.V., Gening T.P. Population characteristics of colorectal cancer in the Ulyanovsk region according to the regional cancer register. *Koloproktologia*. 2021;20(2):97–104. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-97-104>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Генинг Татьяна Петровна, ФГБОУ ВО УлГУ, ул. Арх. Ливчака, д. 2, Ульяновск, 432017, Россия; тел.: (8422) 327-071; e-mail: Naum-53@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Tatyana P. Gening, Ulyanovsk State University, 2, Arch. Livchak str., Ulyanovsk, 432017, Russia; e-mail: Naum-53@yandex.ru.

Дата поступления — 01.02.2021

Received — 01.02.2021

После доработки — 11.03.2021

Revised — 11.03.2021

Принято к публикации — 01.06.2021

Accepted for publication — 01.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) — злокачественное новообразование, возникающее в слизистой оболочке толстой и прямой кишок [1–3]. По заболеваемости в мире КРР находится на 3-м месте и на 2-м месте — по смертности (оба пола). При этом среди мужчин КРР по заболеваемости и смертности находится на 3-м месте, а среди женщин — на 2-м по заболеваемости и на 3-м — по смертности [4].

Заболеваемость и смертность КРР демонстрируют крайне неоднородное географическое распределение [5]. Считается, что высокий уровень заболеваемости имеет место в странах с высоким уровнем доходов [6,7]. Высокие показатели этого уровня регистрируются в Европе: Венгрия (45,3), Словакия (43,9), Норвегия (41,9) — это стандартизированные по возрасту показатели, при среднем по миру 19,5. Кроме того, показатели выше среднемирового регистрируются в Северной Америке, Австралии, Новой Зеландии и Южной Корее. Средние значения показателей зарегистрированы в Латинской Америке; низкая заболеваемость наблюдается в Африке и Юго-Центральной Азии [8–10]. Существует мнение, что низкие показатели заболеваемости и смертности отражают, с одной стороны, малый показатель факторов риска, с другой — небольшую продолжительность жизни [11,12]. В целом, заболеваемость и смертность от КРР продолжают возрастать в значительном темпе в странах с низким и средним уровнем дохода; тенденции к стабилизации или снижению наблюдаются

в высокоразвитых странах, где показатели остаются одними из самых высоких в мире [13]. При этом к модифицируемым факторам риска относят алкоголь [14,15], неправильное питание (недостаточное употребление овощей и фруктов и много красного мяса) [16,17], ожирение [18,19], низкая физическая активность, регулярный прием аспирина [20], гормонозависимая терапия эстрогенами [21], и, возможно, прием витамина D [22]. Существуют данные о влиянии на риск возникновения КРР состава кишечной микробиоты [23], инфекции *Helicobacter pylori* [24], сахарного диабета независимо от метаболического синдрома [25] и даже аппендицита в анамнезе [26]. К немодифицируемым факторам риска традиционно относят возраст (с этим связаны рекомендации

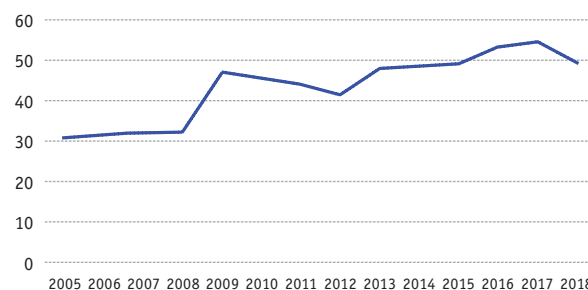


Рисунок 1. Динамика заболеваемости КРР (C19-21) за 2005–2019 гг. в Ульяновской области (ГП на 100 тыс. населения)

Figure 1. Dynamics of the incidence of colorectal cancer (C19-21) for 2005–2019 in the Ulyanovsk region (rough figure per 100 thousand population)

по скринингу КРР в популяции среднего риска, начиная с 45 лет), наследственные синдромы, а также неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, аденомы толстой кишки [27]. В конце декабря 2020 года в журнале Национального института рака были опубликованы результаты исследований, свидетельствующие, что правый отдел толстой кишки у чернокожих людей стареет быстрее, чем у светлокожих, что, возможно, объясняет более высокую распространенность правосторонних опухолей кишечника среди чернокожих [28].

На протяжении последнего десятилетия в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России КРР занимает 3 место после рака молочной железы и рака легкого.

Заболеваемость злокачественными новообразованиями значительно различается между регионами России. Так, в Приволжском Федеральном Округе (ПФО) за период с 2005 по 2019 гг. онкологическая заболеваемость увеличилась на 36% (среднегодовой прирост — 2,58%) — с 320,65 случая на 100 тыс. населения в 2005 г. до 436,10 в 2018 г. В 2019 г. в ПФО грубый показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) составил 451,78 на 100 тыс. населения, что на 3,4% выше, чем в России в целом (436,34 на 100 тыс. населения). В то же время в ПФО возникла тенденция к снижению онкологической смертности (на 2,94% ниже, чем в среднем по России). Данные о заболеваемости КРР хранятся и анализируются с использованием учетной формы №7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями». Формы №7 содержат региональные данные с указанием возрастного-половых групп и места проживания. Расчет показателей смертности проводится по данным Росстата об умерших от ЗНО (форма №5) в комплексе с данными о численности населения административных территорий. Таким образом, стандартные формы учета не позволяют произвести углубленный эпидемиологический анализ с учетом стадий болезни, локализации первичной опухоли (C19, C20, C21) и ее гистологической структуры.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ структуры эпидемиологических показателей КРР в Ульяновской области в период с 2005 по 2019 гг. с учетом данных Ульяновского областного ракового регистра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В процессе выполнения исследования использованы статистические данные о первичной выявляемости

КРР в районах Ульяновской области за 15 лет (с 2005 по 2019 гг.), представленные в отчете по заболеваемости (форма №7). Грубые и стандартизированные показатели заболеваемости определены по стандартной методике.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Грубый показатель (ГП) заболеваемости в России с 2005 по 2018 гг. раком ободочной кишки увеличился в 1,41 раз (с 20,89 до 29,47 случаев на 100 тыс. населения), раком прямой кишки и ректосигмоидного соединения увеличился в 1,26 раз (с 16,61 до 21,09 случаев на 100 тыс. населения). Эти же показатели за анализируемый период в Ульяновской области выросли в 1,51 раза (с 31,12 до 49,58 на 100 тыс. населения) (Рис. 1).

Таким образом, темпы прироста заболеваемости КРР в Ульяновской области с 2005 года превышают таковые по России в целом.

Было выделено 3 группы административных территорий Ульяновской области в зависимости от числа больных на 100 тыс. населения (Рис. 2):

- 1 группа. Уровень заболеваемости КРР значительно не отличается от среднего в Ульяновской области;
- 2 группа. Уровень заболеваемости КРР выше средних показателей;
- 3 группа. Уровень заболеваемости ниже средних показателей.

Стандартизированный показатель заболеваемости КРР в Ульяновской области в 2019 году составил для рака ободочной кишки 15,71 случаев на 100 тыс. населения, рака прямой кишки и ректосигмоидного соединения — 11,62 случаев на 100 тыс. населения. При этом доля городского населения составляет 25%, а доля сельского населения — 75% от общего количества впервые выявленных случаев колоректального рака за период 2019 г.

Группа территорий с высокой заболеваемостью КРР также включает Инзенский, Майнский и Старокулаткинский районы, где показатели были на 122,9; 126,9 и 196,0% ($p < 0,05$), соответственно, выше, чем в среднем по районам Ульяновской области. К районам Ульяновской области с заболеваемостью КРР ниже среднего по региону относятся Николаевский, Новомалыклинский, Павловский, Мулловский и Новоспаский.

Наиболее высокая заболеваемость КРР среди городов региона была отмечена в Новоульяновске, где показатель превышал средний среди городского населения на 125,6% ($p < 0,05$). К городам с пониженной заболеваемостью относится г. Сенгилей.

За исследуемый период заболеваемость КРР выросла как среди мужского, так и среди женского населения.

Если в 2007 г. она равнялась СП 10,27 на 100 тыс. населения (С 18), 9,33 на 100 тыс. населения (С 19–21), то к 2019 году она выросла в 1,23 раза — до 12,69 на 100 тыс. населения (С 18), 11,45 на 100 тыс. населения (С 19–21).

У мужчин КРР встречается чаще, чем у женщин, в 1,89 раз, однако это явление обусловлено только различиями среди лиц старше 60 лет. В возрастной группе 60–64 года у мужчин КРР встречался в 1,58 раз чаще, чем у женщин.

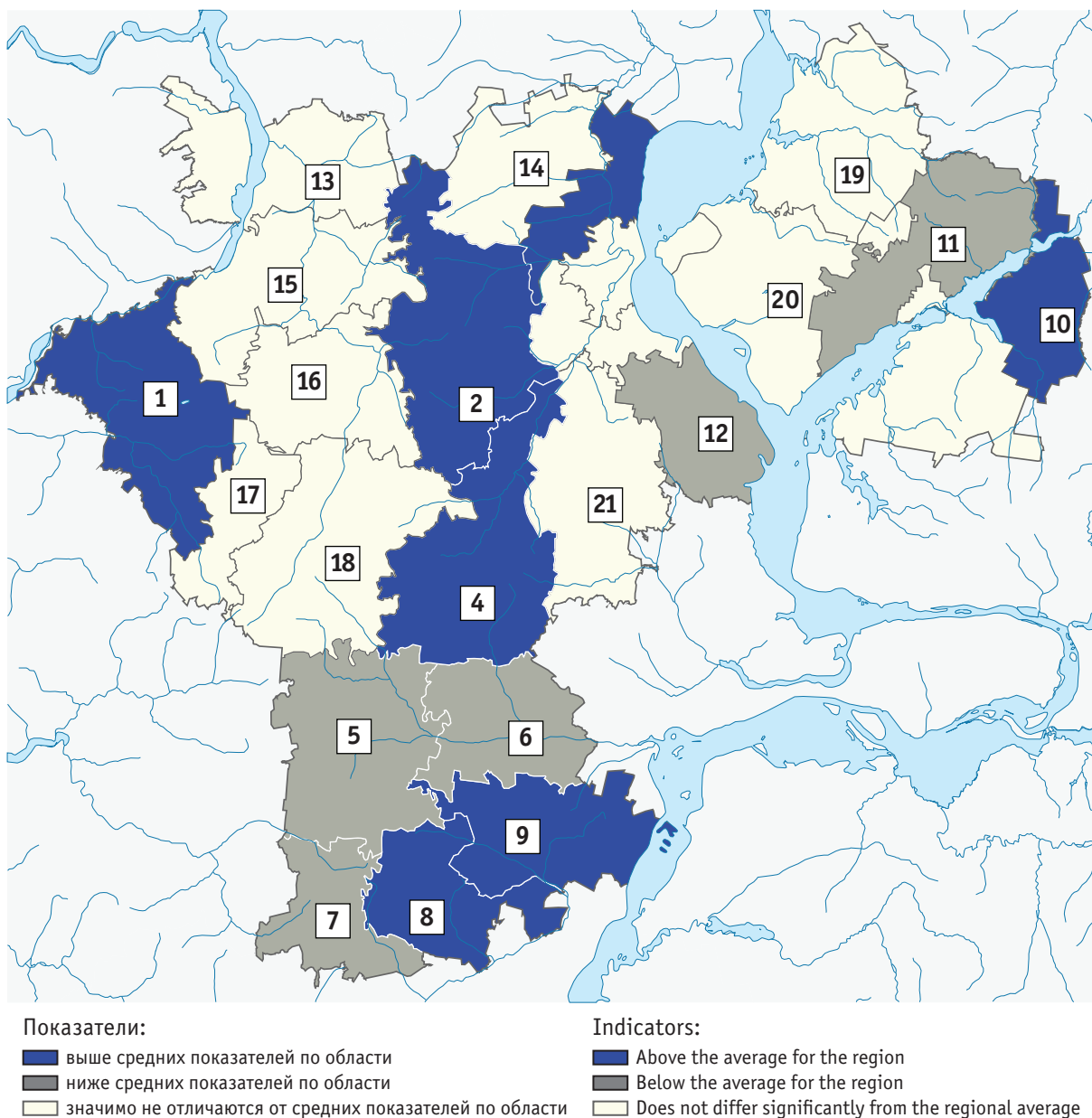


Рисунок 2. Заболеваемость КРР на 100 тыс. населения Ульяновской области в 2005–2019 гг. Районы Ульяновской области: 1 — Инзенский; 2 — Майнский; 3 — Ульяновский; 4 — Кузоватовский; 5 — Николаевский; 6 — Новоспасский; 7 — Павловский; 8 — Старокулаткинский; 9 — Радищевский; 10 — Новомалыклинский; 11 — Мелекесский; 12 — Сенгилеевский; 13 — Сурский; 14 — Цильнинский; 15 — Карсунский; 16 — Вешкаймский; 17 — Базарносызганский; 18 — Баришский; 19 — Старомайский; 20 — Чердаклинский; 21 — Теренгульский.

Figure 2. The incidence of colorectal cancer per 100 thousand population of the Ulyanovsk region in 2005–2019. Districts of the Ulyanovsk region: 1 — Inzensky; 2 — Mainsky; 3 — Ulyanovsky; 4 — Kuzovatovsky; 5 — Nikolaevsky; 6 — Novospassky; 7 — Pavlovsky; 8 — Starokulatkinsky; 9 — Radishchevsky; 10 — Novomalyklinsky; 11 — Melekessky; 12 — Sengilevsky; 13 — Sursky; 14 — Tsilninsky; 15 — Karsunsky; 16 — Veshkaimsky; 17 — Bazarnosyzgansky; 18 — Baryshsky; 19 — Staromainsky; 20 — Cherdaklinsky; 21 — Terengulsky.

Среди лиц 18–30 лет выявляются лишь единичные случаи КРР. Рост заболеваемости среди обоих полов начинается с 50 лет и старше. Среди мужчин Ульяновской области в период с 2000–2014 гг. заболеваемость была наиболее высокой в группе 65–69 лет, в период с 2015–2019 гг. — в возрастной группе от 60 до 64 лет. Самый высокий рост заболеваемости отмечен в возрасте 60–64 лет.

Среди женщин пик заболеваемости КРР приходится на возраст 65–69 лет. Начиная с 65 лет, заболеваемость росла во всех группах, за исключением возрастных групп 75–79 лет и старше.

При распределении больных, умерших от КРР в УО за 2019 гг., по полу соотношение мужчины/женщины составило 1,005:1,0. Число мужчин составило 210 (50,12%), женщин — 209 (49,88%) (Рис. 3, 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Авторами проведен анализ динамики и структуры показателей эпидемиологии колоректального рака с использованием данных популяционного канцер-регистра УО в 2005–2019 гг. Грубый показатель заболеваемости КРР среди обоих полов в указанный временной период возрастал на 3,8% ежегодно. Заболеваемость КРР в УО выше средних показателей по стране [29]. В 2009–2017 гг. прирост заболеваемости происходил за счет старших возрастных групп и может быть закономерным следствием расширения диспансеризации этих групп.

Значимое повышение доли сельского населения по сравнению с долей городского населения впервые выявленных случаев КРР, по мнению ряда авторов, на сегодня не имеет исчерпывающего объяснения. Полагают, что это может быть связано с большей склонностью сельских жителей к употреблению алкоголя, курению, особенностями питания

[30]. Значение таких факторов риска возникновения КРР как сидячий образ жизни, ожирение, высококалорийная диета с избытком жиров и дефицитом клетчатки, а также употребление алкоголя [31] трудно оценить по отдельности в рамках данного исследования. Однако увеличение заболеваемости КРР в течение анализируемого периода диктует усиление первичной профилактики КРР.

Анализ локализаций первичной опухоли показывает, что наиболее высокие стандартизированные по возрасту показатели имели место при локализации опухоли в прямой кишке (C20) — 10,1 и 12,8 на 100 тыс. населения в 2005 и в 2019 году, соответственно.

Эпидемиологические показатели при опухолях ректосигмоидного соединения (код C19) в исследуемый период были значительно ниже и возрастали с 0,9 до 2,3 на 100 тыс. населения. Среди различных локализаций первичной опухоли реже всего были диагностированы поражения анального канала (C21) — 0,4 случая на 100 тыс. населения в 2019 году. Основным гистологическим типом колоректальных злокачественных опухолей является аденокарцинома. В рассматриваемом периоде доля аденокарцином значимо не изменялась. Количество низкодифференцированных опухолей (слизистый рак, перстневидно-клеточный рак) составляло около 3% и значимо не менялось в рассматриваемом периоде. Нейроэндокринная карцинома, плоскоклеточная карцинома составили порядка 5%.

Анализ распределения заболеваемости по районам УО показал, что уровень заболеваемости КРР в Ульяновской области связан с увеличением антропогенной нагрузки. Кроме того, демографические и социально-экономические факторы, такие как уровень жизни, доступность и качество медицинской помощи, старение населения также оказывают влияние на показатели заболеваемости КРР. В настоящее время эпидемиологические особенности

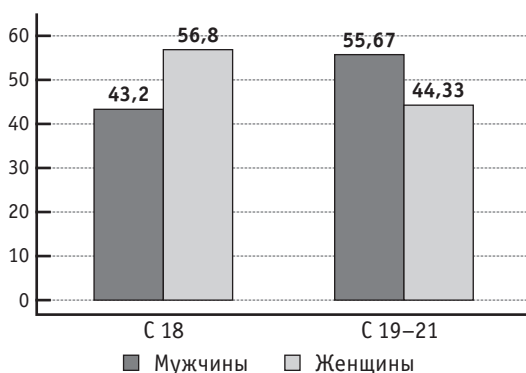


Рисунок 3. Распределение по полу впервые выявленных больных КРР в Ульяновской области (2019 г.)

Figure 3. Sex distribution of newly diagnosed patients with colorectal cancer in the Ulyanovsk region (2019)

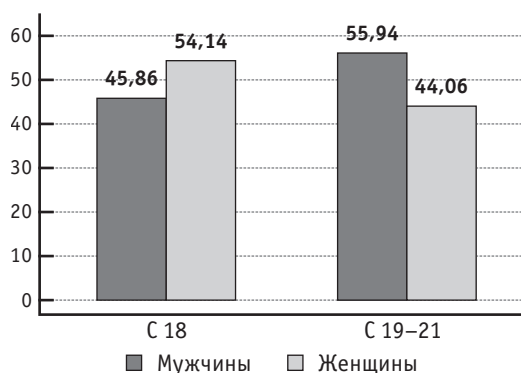


Рисунок 4. Распределение по полу умерших от КРР в Ульяновской области (2019 г.)

Figure 4. Sex distribution of deaths from colorectal cancer in the Ulyanovsk region (2019)

злокачественных новообразований рассматриваются как индикаторные показатели здоровья населения, в значительной степени зависящие от модифицируемых внешних факторов [1,2].

ВЫВОДЫ

В популяции Ульяновской области в период с 2005 по 2019 гг. наметилась тенденция к увеличению заболеваемости КРР. При этом показатели растут как у мужчин, так и у женщин. Выявлены районы области, значимо различающиеся по заболеваемости КРР в соответствии с рейтингом качества среды обитания. Требуется внедрение скрининговых программ, повышение доступности онкологической помощи, особенно в районах с высокими показателями заболеваемости и смертности от КРР.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Богомолова И.А., Антонеева И.И.*

Сбор и обработка материалов: *Богомолова И.А., Генинг Т.П.*

Статистическая обработка: *Богомолова И.А., Генинг Т.П.*

Написание текста: *Генинг Т.П., Богомолова И.А.*

Редактирование: *Генинг Т.П., Абакумова Т.В.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Irina A. Bogomolova, Inna I. Antoneeva*

Collection and processing of the material: *Irina A. Bogomolova, Tatyana P. Gening*
Statistical processing: *Irina A. Bogomolova, Tatyana P. Gening*
Writing of the text: *Tatyana P. Gening, Irina A. Bogomolova*
Editing: *Tatyana P. Gening, Tatyana V. Abakumova*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Богомолова Ирина Александровна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ ФВЦМРФМБА России; 73bogomolova@gmail.com
Антонеева Инна Ивановна, д.м.н., доцент, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики УлГУ, заведующий гинекологическим отделением ГУЗ ОКОД; ORCID 0000-0002-1525-2070, eLibrary SPIN-код 5305-5108, aii72@mail.ru

Абакумова Татьяна Владимировна, к.б.н., доцент кафедры физиологии и патофизиологии УлГУ; ORCID 0000-0001-7559-5246, eLibrary SPIN-код 7093-3564, taty-abakumova@yandex.ru

Генинг Татьяна Петровна, д.б.н., профессор, заведующий кафедрой физиологии и патофизиологии УлГУ; ORCID 0000-0002-5117-1382, eLibrary SPIN-код 7285-8939, Naum-53@yandex.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Inna I. Antoneeva — 0000-0002-1525-2070

Tatyana V. Abakumova — 0000-0001-7559-5246

Tatyana P. Gening — 0000-0002-5117-1382

Irina A. Bogomolova

ЛИТЕРАТУРА

1. American Cancer Society. What is colorectal cancer? 2017. <https://www.cancer.org/cancer/colorectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer> (accessed 29.05.17).
2. National cancer Institute. Colorectal cancer. 2017 <https://www.cancer.gov/types/colorectal> (accessed 29.05.17)
3. Трякин А.А., Артамонова У.В., Болотина А.В., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки. *Злокачественные опухоли*. 2016;4(Спец. выпуск 2):266–285. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-266-285
4. Global Cancer Observatory: Cancer Today, Lyon France: International Agency of Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed 09.01.2021.
5. Лебедева Л.Н., Вальков М.Ю., Асахин С.М., и соавт. Эпидемиология рака ободочной кишки: обзор литературы. *Вестник Российского научного центра рентгенрадиологии Минздрава России*. 2016;16(1):5.
6. Огнерубов Н.А., Иванников А.А., Милованов В.В., и соавт. Колоректальный рак в Тамбовской области: некоторые аспекты эпидемиологии. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2015;6:1679–1684.
7. Гусейнова З.К., Тайжанова Д.Ж., Таушиева З.Б., с соавт. Частота распространённости и скрининг диагностика колоректального рака. *Международный журнал прикладных и фундаментальных*

исследований. 2015;3(2):190–197.

8. American Cancer Society. Global cancer Facts&Figures 3rd Edition. 2015;61 p.

9. International Expert Summit: Improved Outcomes in the Treatment and Management of Metastatic Colorectal Cancer. 2019;21 p.

10. Одинцова И.Н., Писарева Л. Ф., Ананина О.А. Эпидемиология колоректального рака в Сибири и на Дальнем Востоке. *Евразийский онкологический журнал*. 2015;3(6):86–92.

11. Whitcher S, Magnusson M, Gani J, et al. Comparison of colonic neoplasia detection rates in patients screened inside and outside the National Bowel Cancer Screening Program. *Med J Aust*. 2020;212(6):275–276. DOI: 10.5694/mja2.50508

12. Saratzis A, Winter-Beatty J, El-Sayed C, et al. Colorectal cancer screening characteristics of patients presenting with symptoms of colorectal cancer and effect on clinical outcomes. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015;97(5):369–74. DOI: 10.1308/003588415X14181254789565

13. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683–691. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310912

14. Wells N, Quigley J, Pascua J, et al. Effects of low-to-moderate ethanol consumption on colonic growth and gene expression in young adult and middle-aged male rats. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243499.

DOI: 10.1371/journal.pone.0243499

15. McNabb S, Harrison TA, Albanes D, et al. Meta-analysis of 16 studies of the association of alcohol with colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2020 Feb 1;146(3):861–873. DOI: 10.1002/ijc.32377

16. Chiang VS, Quek SY. The relationship of red meat with cancer: Effects of thermal processing and related physiological mechanisms. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(6):1153–1173. DOI: 10.1080/10408398.2014.967833

17. Bouvard V, Loornis D, Guyton KZ. et al. Carcinogenicity of consumption of a red and progressed meat. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1599–600. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00444-1

18. Song M, Chan AT. Environmental Factors, Gut Microbiota, and Colorectal Cancer Prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(2):275–289. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.07.012

19. Aleksandrova K, Reichmann R, Kaaks R, et al. Development and validation of a lifestyle-based model for colorectal cancer risk prediction: the LiFeCRC score. *BMC Med*. 2021;19(1):1. DOI: 10.1186/s12916-020-01826-0

20. Bosetti C, Santucci C, Gallus S, et al. Aspirin and the risk of colorectal and other digestive tract cancers: an updated meta-analysis through 2019. *Ann Oncol*. 2020;31(5):558–568. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.02.012

21. Abancens M, Bustos V, Harvey H, et al. Sexual Dimorphism in Colon Cancer. *Front Oncol*. 2020;10:607909. DOI: 10.3389/fonc.2020.607909

22. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Colorectal Cancer. Available at: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Colorectal-cancer-report.pdf>. All CUP reports are available at wcrf.org/cupreports. Revised 2018.

23. Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E. et al. Analysis of Fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science*. 2017;358(6369):1443–1448. DOI: 10.1126/science.

aal5240

24. Zuo Y, Jing Z, Bie M, et al. Association between Helicobacter pylori infection and the risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Sep 11;99(37):e21832. DOI: 10.1097/MD.00000000000021832

25. Breau G, Ellis U. Risk Factors Associated With Young-Onset Colorectal Adenomas and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Research. *Cancer Control*. 2020;27(1):1073274820976670. DOI: 10.1177/1073274820976670

26. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Morgan R. et al. The incidence of right-sided colon cancer in patients aged over 40 years with acute appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2020;79:1–5. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.04.065

27. Argilés G, Tabernero 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

28. M. Alexander Otto, PA, MMS. Differences in Right vs Left Colon in Black vs White Individuals. *Medscape Medical News*. January 08, 2021. <https://www.medscape.com/viewarticle/943824>.

29. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России. 2019;252 с. ISBN 978-5-85502-260-5.

30. Дубовиченко Д.М., Вальков М.Ю. Динамика заболеваемости и смертности при раке прямой кишки в 2000–2015 годах в Архангельской области по данным областного канцер-регистра. *Экология человека*. 2018;5:57–64.

31. Мордовский Э.А., Соловьев А.Г., Санников А.Л. Социально-демографический и алкогольный статус умерших от новообразований в трудоспособном и в пожилом возрасте. *Наркология*. 2016;2:13–19.

REFERENCES

1. American Cancer Society. What is colorectal cancer? 2017. URL: <https://www.cancer.org/cancer/colorectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer> (accessed 29.05.17).

2. National cancer Institute. Colorectal cancer. 2017. <https://www.cancer.gov/types/colorectal> (accessed 29.05.17)

3. Tryakin A.A., Artamonova U.V., Bolotina A.V. et al. Practical recommendations for the drug treatment of rectal cancer. *Malignant tumors*. 2016; Special issue 2, 4:266–285. (in Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-452-266-285

4. Global Cancer Observatory: Cancer Today, Lyon France: International Agency of Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed 09.01.2021.

5. Lebedeva L.N., Valkov M.Yu., Asakhin S.M. et al. Colon cancer epidemiology: a literature review. *Bulletin of the Russian Scientific Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia*. 2016;16(1):5. (in Russ.).

6. Ognerubov N.A., Ivannikov A.A., Milovanov V.V., Chang V.L. Colorectal cancer in the Tambov region: some aspects of epidemiology. *Bulletin of the Tambov University. Series: Natural and technical sciences*. 2015;6:1679–1684. (in Russ.).

7. Guseinova Z.K., Taizhanova D.Zh., Taushieva Z.B. et al. Prevalence and screening diagnosis of colorectal cancer. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2015;3–2:190–197. (in Russ.).

8. American Cancer Society. Global cancer Facts&Figures 3rd Edition. 2015;61 p.

9. International Expert Summit: Improved Outcomes in the Treatment and Management of Metastatic Colorectal Cancer. 2019;21 p.

10. Odintsova I.N., Pisareva L.F., Ananina O.A. Epidemiology of colorectal cancer in Siberia and the Far East. *Eurasian Oncological*

Journal. 2015;3(6):86–92. (in Russ.).

11. Whitcher S, Magnusson M, Gani J, et al. Comparison of colonic neoplasia detection rates in patients screened inside and outside the National Bowel Cancer Screening Program. *Med J Aust*. 2020;212(6):275–276. DOI: 10.5694/mja2.50508

12. Saratzis A, Winter-Beatty J, El-Sayed C, et al. Colorectal cancer screening characteristics of patients presenting with symptoms of colorectal cancer and effect on clinical outcomes. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015;97(5):369–74. DOI: 10.1308/003588415X14181254789565

13. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683–691. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310912

14. Wells N, Quigley J, Pascua J, et al. Effects of low-to-moderate ethanol consumption on colonic growth and gene expression in young adult and middle-aged male rats. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243499. DOI: 10.1371/journal.pone.0243499

15. McNabb S, Harrison TA, Albanes D, et al. Meta-analysis of 16 studies of the association of alcohol with colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2020 Feb 1;146(3):861–873. DOI: 10.1002/ijc.32377

16. Chiang VS, Quek SY. The relationship of red meat with cancer: Effects of thermal processing and related physiological mechanisms. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(6):1153–1173. DOI: 10.1080/10408398.2014.967833

17. Bouvard V, Loornis D, Guyton KZ. et al. Carcinogenicity of consumption of a red and progressed meat. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1599–600. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00444-1

18. Song M, Chan AT. Environmental Factors, Gut Microbiota, and Colorectal Cancer Prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol*.

2019;17(2):275–289. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.07.012

19. Aleksandrova K, Reichmann R, Kaaks R, et al. Development and validation of a lifestyle-based model for colorectal cancer risk prediction: the LiFeCRC score. *BMC Med.* 2021;19(1):1. DOI: 10.1186/s12916-020-01826-0

20. Bosetti C, Santucci C, Gallus S, et al. Aspirin and the risk of colorectal and other digestive tract cancers: an updated meta-analysis through 2019. *Ann Oncol.* 2020;31(5):558–568. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.02.012

21. Abancens M, Bustos V, Harvey H, et al. Sexual Dimorphism in Colon Cancer. *Front Oncol.* 2020;10:607909. DOI: 10.3389/fonc.2020.607909

22. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Colorectal Cancer. Available at: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Colorectal-cancer-report.pdf>. All CUP reports are available at [wcrf.org/cupreports](https://www.wcrf.org/cupreports). Revised 2018.

23. Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, et al. Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science.* 2017;358(6369):1443–1448. DOI: 10.1126/science.aal5240

24. Zuo Y, Jing Z, Bie M, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and the risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Sep 11;99(37):e21832. DOI: 10.1097/MD.00000000000021832

25. Breau G, Ellis U. Risk Factors Associated With Young-

Onset Colorectal Adenomas and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Research. *Cancer Control.* 2020;27(1):1073274820976670. DOI: 10.1177/1073274820976670

26. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Morgan R, et al. The incidence of right-sided colon cancer in patients aged over 40 years with acute appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2020;79:1–5. DOI: 10.1016/j.ijssu.2020.04.065

27. Argilés G, Tabernero 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

28. M. Alexander Otto, PA, MMS. Differences in Right vs Left Colon in Black vs White Individuals. *Medscape Medical News.* January 08, 2021. <https://www.medscape.com/viewarticle/943824>.

29. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2019;252. ISBN 978-5-85502-260-5.

30. Dubovichenko D.M., Valkov M.Yu. Time Trends of Rectal Cancer Incidence and Mortality: a Population-Based Study from the Arkhangelsk Regional Cancer Registry. *Human Ecology.* 2018;6:57–64. (in Russ.).

31. Mordovskii E.A., Soloviev A.G., Sannikov A.L. Socio-demographic and alcoholic status of deaths from neoplasms in working age and in old age. *Narcology.* 2016;2:13–19. (in Russ.).

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-105>



Комментарии редколлегии к статье

Популяционная характеристика колоректального рака в Ульяновской области по данным регионального ракового регистра

Богомолова И.А.¹, Антонеева И.И.^{1,2,3}, Абакумова Т.В.³, Генинг Т.П.³

Редколлегия журнала «Колопроктология» с большим интересом ознакомилась со статистическим отчетом по состоянию проблемы колоректального рака в Ульяновской области. Авторы статьи провели значительную работу по анализу заболеваемости и смертности по районам и городам области, включая динамику изменений на протяжении 2005–2018 гг. и гендерно-возрастные различия.

В то же время, мы выражаем надежду, что в дальнейшем авторы проведут более глубокое и всеобъемлющее исследование, направленное на выявление корреляционных взаимосвязей между заболеваемостью колоректальным раком и различными факторами: внешней среды, доступностью диагностики и медицинской помощи, образом жизни населения, возрастом и полом и т.д.

Как пример, вызывает удивление, что доля сельского населения от общего количества впервые выявленных случаев колоректального рака превышает в 3 (!) раза долю городского. С чем это связано? Несомненно, что большая доступность для диагностики в условиях города должна, напротив, увеличить выявляемость (читай — «заболеваемость»). Быть может, объяснение лежит не в «большей склонности сельских жителей к употреблению алкоголя, курению», а в преобладании лиц пожилого и старческого возраста в сельской местности? Иными словами, мы приветствуем дальнейшие исследования, которые позволят дать научное объяснение различий заболеваемости внутри Ульяновской области (и других регионов России) и надеемся, что авторы изберут журнал «Колопроктология» для публикации полученных результатов.

Редколлегия журнала «Колопроктология»

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-106-107>



Шелыгин Юрий Анатольевич — 70 лет



29 апреля отмечает свой 70-летний юбилей Юрий Анатольевич Шелыгин.

Ю.А. Шелыгин — талантливый ученый с мировым именем, высококвалифицированный клиницист с энциклопедическими знаниями, грамотный организатор научных исследований и лечебного процесса в области колопроктологии, вдумчивый и эффективный руководитель федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России), заведующий кафедрой колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, академик РАН, заслуженный врач Российской Федерации, дважды лауреат Премии Правительства РФ в области науки и техники (2003 г., 2016 г.).

Ю.А. Шелыгин 45 лет работает в Национальном медицинском исследовательском центре колопроктологии имени А.Н. Рыжих, пройдя путь от врача-ординатора до директора Центра.

Многогранная сфера научных интересов Юрия Анатольевича включает наиболее сложные и актуальные проблемы колопроктологии, результаты его

научных исследований отражены в 516 печатных работах, в том числе, в ряде монографий. Он имеет 44 патента на изобретения.

Ю.А. Шелыгин является прекрасным и доброжелательным педагогом. Ежегодно под его руководством проходят обучение более 20 ординаторов и 10 аспирантов, его учениками подготовлены и защищены 10 докторских и 23 кандидатских диссертации.

Ю.А. Шелыгин — один из разработчиков российских клинических рекомендаций и стандартов лечения пациентов с доброкачественными и злокачественными заболеваниями толстой кишки, порядка оказания медицинской помощи населению с заболеваниями толстой кишки, анального канала и промежности колопроктологического профиля.

При активном участии Юрия Анатольевича сотрудниками Центра была разработана основная профессиональная программа высшего образования — программа подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.55 Колопроктология, а также издано более 10 учебно-методических пособий по актуальным вопросам колопроктологии.

Индекс цитирования (индекс Хирша) работ Ю.А. Шелыгина по данным РИНЦ составил 21, по данным SCOPUS — 12.

Юрий Анатольевич руководил наиболее значимыми инновационными проектами, которые получили высокую оценку руководства страны: в 2003 году за разработку современной стратегии хирургической реабилитации больных раком прямой кишки и в 2016 году за разработку и внедрение междисциплинарной стратегии в лечении колоректального рака Юрий Анатольевич был награжден Премией Правительства Российской Федерации в области науки и техники. В 2016 году Ю.А. Шелыгин избран член-корреспондентом, а в 2019 году — академиком Российской академии наук.

Занимая активную гражданскую позицию, Ю.А. Шелыгин ведет большую общественную работу, являясь Президентом Ассоциации колопроктологов России и главным редактором журнала «Колопроктология» — наиболее рейтингового отечественного журнала, посвященного нашей специальности, а также членом редакционного совета журналов: «Тазовая хирургия и онкология», «Эндоскопическая хирургия», «Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова», «Онкология. Журнал им. П.А. Герцена», «Педагогика профессионального медицинского образования», что

отражает высокий уровень признания и доверия коллег по всей России.

С 2011 г. Ю.А. Шелыгин являлся членом правления Европейской ассоциации колопроктологов (ESCP), в 2014–2015 гг. был Президентом этой ассоциации. В 2019 году Юрий Анатольевич избран почетным членом ESCP.

Как эксперт в области колоректальной хирургии Юрий Анатольевич неоднократно приглашался в качестве лектора на российские школы гастроэнтерологов, съезды эндоскопических хирургов, хирургов и онкологов, съезды Европейской ассоциации колопроктологов, ассоциации колопроктологов США, Сербии, Польши, в Генуэзский университет (Италия), Клинику Мейо (Рочестер, США), Вашингтонский университет (Сент-Луис, США), в ряд других клиник.

За последние 10 лет по инициативе Ю.А. Шелыгина успешно проведена реконструкция существующего 10-этажного здания Центра, созданы лаборатории мирового уровня: микробиологическая, генетическая,

патоморфологическая, которые в 2020 году стали референсными центрами.

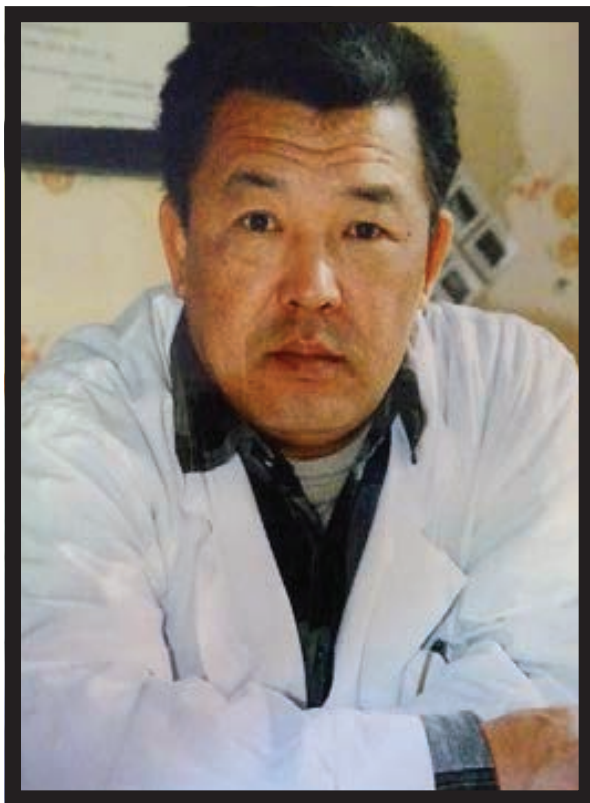
За годы работы Юрия Анатольевича директором в 3 раза увеличилась пропускная способность Центра (с 4000 больных в 2009 г. до 12000 пациентов в 2020 г.) Характеризуя научно-практическую, административную и преподавательскую деятельность, трудно переоценить вклад Юрия Анатольевича Шелыгина в развитие отечественной колопроктологии.

Коллектив ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России», кафедра колопроктологии ФГБОУ ДПО РАНМО Минздрава России, редколлегия и редакционный совет журнала «Колопроктология» сердечно поздравляют Юрия Анатольевича с юбилеем, желают крепкого здоровья, неиссякаемой энергии и дальнейших творческих успехов в его многогранной деятельности.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-108>



Памяти Владимира Ларионовича Джимбеева



13 апреля 2021 года на 75 году жизни скончался хирург-колопроктолог, кандидат медицинских наук, заслуженный врач России Джимбеев Владимир Ларионович.

Владимир Ларионович родился 27 мая 1946 года в г. Алма-Аты.

В 1969 году окончил Ростовский Государственный Медицинский Институт. С 1969 по 1971 годы работал общим хирургом. В 1971 году прошел специализацию по проктологии, а затем с 1973 по 1975 гг. обучался в клинической ординатуре по колопроктологии в НИИ колопроктологии г. Москвы. Более 40 лет проработал в республиканской больнице им. П.П. Жемчуева.

Владимир Джимбеев внес большой вклад в становление и развитие проктологической службы

в Республике Калмыкия. Внедрил новые методы консервативного и хирургического лечения при воспалительных заболеваниях прямой и ободочной кишки. Впервые в Республике Калмыкия стал системно выполнять радикальные операции при раке прямой кишки.

После специализации по эндоскопии, а затем по эндоскопической хирургии в клинике Академика РАМН, проф. В.С. Савельева (г. Москва) в 1978 г. открыл эндоскопический кабинет в Республиканской больнице.

Параллельно с практической работой занимался научной деятельностью и в 1979 году защитил кандидатскую диссертацию «Местные осложнения неспецифического язвенного колита и болезни Крона» под руководством проф. В.Д. Федорова, М.Х. Левитана. Актуальность данной темы подтверждается тем, что материалы научной работы В.Л. Джимбеева приводятся в монографиях «Неспецифические колиты», М., 1976 г.; «Проктология», М., 1984 г. и «Хирургия ободочной кишки», М., 1988 г.

В 1989 г. прошел усовершенствование по онкопроктологии в НИИ проктологии МЗ РСФСР. В связи со значительным ростом числа больных раком толстой кишки основное внимание В.Л. Джимбеев уделял совершенствованию методов хирургического лечения рака толстой кишки и лечению стомированных больных.

В 1993 г. прошел цикл усовершенствования в Европейской школе онкологов по теме «Рак толстой кишки», г. Москва. В 1994 году прошел стажировку в Госпитале Святого Марка, г. Лондон. В 1991–1994 гг. избирался членом Правления Российской Ассоциации колопроктологов. Регулярно участвовал в общероссийских и международных конференциях и съездах.

В декабре 1996 г. Джимбееву В.Л. присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации», а в 2006 г. — звание «Заслуженный врач Республики Калмыкия».

Вся его жизнь — пример беззаветной любви к своей профессии и бесконечная преданность медицине.

PENTAX
MEDICAL



Авторизованный сервисный центр
Официальный дистрибьютор

Boston
Scientific

Официальный дистрибьютор
в России

SpyGlass™ DS

Видеохоледохоскопия

NEW



Acquire™

EUS игла
для тонкоигольной
БИОПСИИ
(гистология)

NEW



Endomed

8-800-100-17-61

WWW.ENDOMED.BIZ

OFFICE@ENDOMED.BIZ

Endomed

Инсуффлятор и ирригатор



Совместимы с эндоскопами:

Pentax, Olympus, Fujifilm, SonoScape,
Aohua

OMOM®

Капсульная эндоскопия

Высокое качество изображения по
самой доступной **ЦЕНЕ** в России





Уважаемые коллеги, друзья!

В этом году исполняется 30 лет с момента создания ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «АССОЦИАЦИЯ КОЛОПРОКТОЛОГОВ РОССИИ». Сегодня наша организация является самым значимым профессиональным сообществом колопроктологов нашей страны. Все эти годы Ассоциация успешно функционировала и развивалась, были проведены сотни научных и образовательных мероприятий. В настоящее время нами проводится перерегистрация членов Ассоциации. От имени администрации «АССОЦИАЦИЯ КОЛОПРОКТОЛОГОВ РОССИИ» я прошу всех зарегистрированных членов Ассоциации связаться с нами и подтвердить свое членство в ней.

*Генеральный директор
ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
«АССОЦИАЦИЯ КОЛОПРОКТОЛОГОВ РОССИИ»*

Фролов Сергей Алексеевич

По всем вопросам перерегистрации, оплаты членских взносов и вступления в Ассоциацию можно связаться:

- с Ответственным секретарем Ассоциации
Вышегородцевым Дмитрием Вячеславовичем, тел.: +7 (916) 613-79-66
- или
- с главным бухгалтером
Артамоновой Полиной Юрьевной, тел.: 8 (499) 642-54-41, доб. 1215

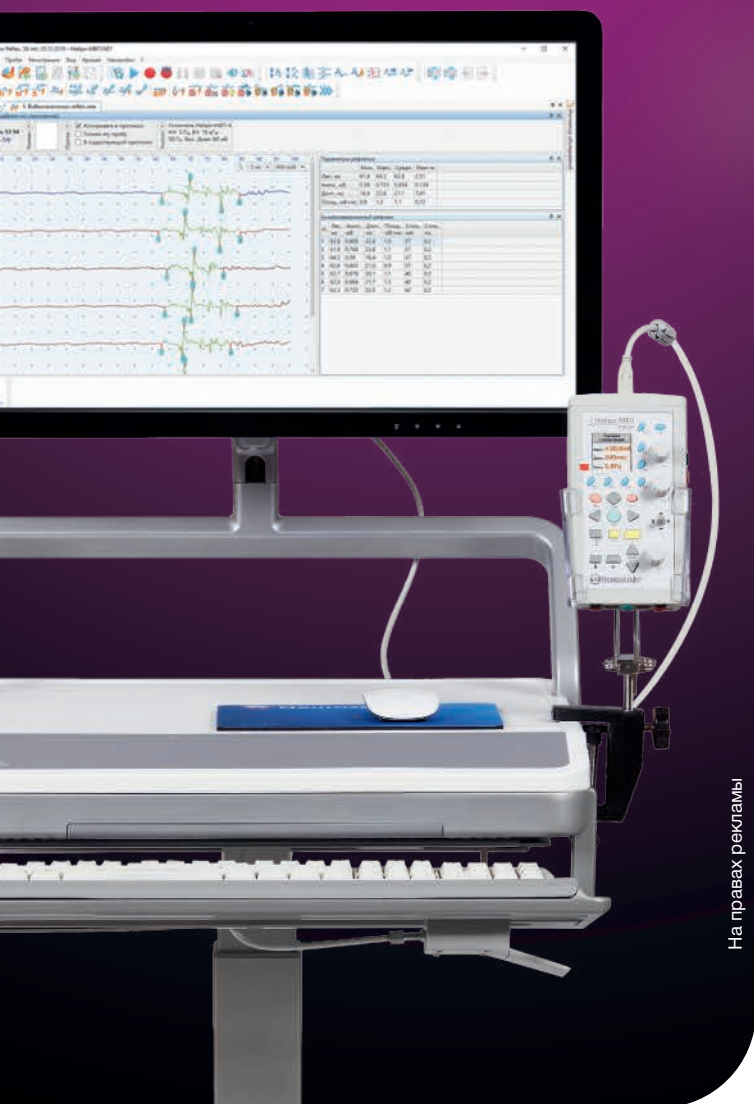
e-mail: info@akr-online.ru

Нейро-МВП-Микро

Компания «Нейрософт» представляет портативный комплекс со специальными методиками для ЭМГ-исследования нервно-мышечных структур наружного сфинктера и тазового дна.

Области применения:

- Урология
- Колопроктология
- Гинекология
- Научные исследования



На правах рекламы

Комплекс позволяет проводить весь перечень нейрофизиологических исследований тазового дна, применяемых в диагностических и научных целях:

- исследование бульбокавернозного рефлекса и других сакральных рефлексов в ответ на электрическую стимуляцию полового нерва (n. pudendus) при оценке проводимости рефлекторной дуги (S2-S4);
- поверхностная электромиография наружного анального сфинктера и мышц тазового дна, позволяющая оценить уровень тонического напряжения;
- игольчатая электромиография с количественным анализом ПДЕ в сочетании с исследованием сакрального рефлекса, позволяющая диагностировать денервацию сакральных сегментов;
- стимуляционная электронейромиография n. pudendus с использованием одноразового электрода Св. Марка, исследование дистального участка n. pudendus;
- соматосенсорные вызванные потенциалы с n. pudendus, в особенности у пациентов с сохранением сакральных рефлексов и гипестезией в области промежности;
- кожные симпатические вызванные потенциалы с мышц промежности, позволяющие выполнить исследование проводящей функции немиелинизированных волокон из симпатического центра и миелинизированных сенсорных волокон;
- анализ вызванного моторного ответа с мышц промежности при кортикальной и сакральной магнитной стимуляции (оценивается проведение по кортикоспинальному тракту с регистрацией ВМО с мышц тазового дна (при наличии магнитного стимулятора)).

В соответствии с приказом №206н Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 2 апреля 2010 года «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению с заболеваниями толстой кишки, анального канала и промежности колопроктологического профиля» миограф входит в стандарт оснащения центров колопроктологии.



Нейрософт

www.neurosoft.com, info@neurosoft.com
Телефоны: +7 4932 24-04-34, +7 4932 95-99-99
Россия, 153032, г. Иваново, ул. Воронина, д. 5



Эксклюзивный представитель
на территории Москвы и Московской
области ООО «Моснейро»

Телефон: +7 4993 91-62-45
Почта: com@mosnerv.ru
г. Москва, Даниловская наб., д. 4а, офис 7

Детралекс® и Детрагель®



Системный подход к заболеваниям вен!

Детралекс®: краткая информация по безопасности

Состав*. Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 500 мг: диосмин 450 мг, флавоноиды в пересчете на гесперидин 50 мг. Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 1000 мг: диосмин 900 мг, флавоноиды в пересчете на гесперидин 100 мг. **Показания к применению*.** Терапия симптомов хронических заболеваний вен (устранение и облегчение симптомов). Терапия симптомов венозно-лимфатической недостаточности: боль, судороги нижних конечностей, ощущение тяжести и распирания в ногах, усталость ног. Терапия проявлений венозно-лимфатической недостаточности: отеки нижних конечностей, трофические изменения кожи и подкожной клетчатки, венозные трофические язвы. Симптоматическая терапия острого и хронического геморроя. **Способ применения и дозы*.** Венозно-лимфатическая недостаточность — 1000 мг в сутки. Острый геморрой — до 3000 мг в сутки. Хронический геморрой — 1000 мг в сутки. **Противопоказания*.** Повышенная чувствительность к активным компонентам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Беременность и период грудного вскармливания (опыт применения ограничен или отсутствует). Детский возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует). Дополнительно для Детралекс® суспензия 1000 мг: непереносимость фруктозы. **Особые указания*.** Назначение препарата не заменяет специфического лечения заболеваний прямой кишки и анального канала. Если симптомы геморроя сохраняются после рекомендуемого курса лечения, следует пройти осмотр у проктолога, который подберет дальнейшую терапию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** Беременность и период грудного вскармливания. Предпочтительно не применять препарат. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*.** Побочное действие*. Часто: диарея, диспепсия, тошнота, рвота. Нечасто: колит. Редко: головокружение, головная боль, общее недомогание, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница. **Неуточненной частоты:** боль в животе, изолированный отек лица, губ, век. **В исключительных случаях** — ангионевротический отек. **Передозировка*.** **Фармакологические свойства*.** Детралекс® обладает венотонизирующим и ангиопротективным свойствами. Препарат уменьшает растяжимость вен и венозный застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность. **Форма выпуска*.** **Номер регистрационного удостоверения:** ЛП-003635, ЛП-004247, П N011469/01.

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата или получите консультацию специалиста.

Детрагель®: краткая информация по безопасности

Состав*. Гепарин натрия 100,0 МЕ, эссенциальные фосфолипиды 10,0 мг, эсцин 10,0 мг. **Показания к применению*.** Терапия симптомов хронических заболеваний вен. Варикозная болезнь с симптоматикой в виде боли, отеков, ощущения тяжести и усталости в ногах, ночных судорог икроножных мышц и с признаками в виде телеангиэктазий (сосудистые звездочки и сеточки) и варикозных вен. Поверхностный флебит, тромбоз флебита. Гематомы при травмах, включая спортивные растяжения и ушибы. Послеоперационные гематомы без нарушения целостности кожных покровов. **Способ применения и дозы*.** Наружно. Гель наносят тонким слоем на проблемный участок кожи и равномерно распределяют легкими массирующими движениями: 2–3 раза в сутки ежедневно до исчезновения симптомов. Продолжительность лечения — не более 15 дней. Возможность проведения более длительного курса лечения определяется врачом. **Противопоказания*.** Гиперчувствительность к компонентам препарата, геморрагический диатез (в т.ч. тромбоцитопеническая пурпура), гемофилия, нарушение целостности кожных покровов в месте нанесения препарата (открытые раны, язвенно-некротические поражения), ожоги, экзема, кожные инфекции. Противопоказан к применению на слизистых. Возраст до 18 лет. **Особые указания*.** Нанесение геля на слизистые оболочки противопоказано. Избегать попадания в глаза. При развитии аллергических реакций немедленно прекратить применение препарата и обратиться к врачу. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** Нельзя наносить на кожу одновременно с другими лекарственными препаратами для наружного применения. **Беременность* и период кормления грудью*.** До настоящего времени не было сообщений о нежелательных эффектах в отношении матери и плода при применении препарата беременными женщинами. Применение во время беременности и в период лактации возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода, поэтому перед применением препарата следует проконсультироваться с врачом. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций*.** Исследований по изучению влияния препарата на способность водить автомобиль и управлять механизмами не проводилось. **Побочное действие*.** Очень редко: контактный дерматит, крапивница, кожная сыпь, кожный зуд, бронхоспазм. При местном применении эсцина сообщалось о единичных случаях развития острых анафилактических реакций. **Передозировка*.** **Фармакологические свойства*.** Комбинированный препарат, оказывает местное антикоагулянтное, противовоспалительное, венотонизирующее и ангиопротективное действие, снижает проницаемость вен, улучшает микроциркуляцию. **Форма выпуска*.** Гель для наружного применения. **Номер регистрационного удостоверения:** ЛП-001044.

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Материал предназначен для специалистов

АО «Сервье»: 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9. Телефон: +7 (495) 937-0700, факс: +7 (495) 937-0701

212DTE156

РЕКЛАМА



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ