

Изучение особенностей латерального распространения рака прямой кишки

Э.Г.Азимов

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Лечение злокачественных образований прямой кишки все еще остается достаточно сложной проблемой. К трудностям, связанным с извлечением из узкого пространства таза опухоли, когда имеет место инвазия ее в мезоректальную фасцию, присоединяется также обеспокоенность хирургов последствиями оперативного вмешательства (образование локальных рецидивов и т.д.) [1,2].

Лимфогенное метастазирование является одной из частых причин развития loco-регионарных рецидивов после операций по поводу рака прямой кишки. Вот почему система лимфооттока всегда рассматривалась, как одна из главных мишеней, воздействие на которую могло бы улучшить отдаленные результаты лечения рака прямой кишки [3,4]. В то же время в современной литера-

туре большое значение в отношении влияния на онкологический исход лечения уделяется такому понятию, как латеральная (циркулярная) граница резекции (circumferential resection margin- CRM). При удалении прямой кишки единым блоком с окружающей ее клетчаткой и неповрежденной собственной фасцией прямой кишки, латеральный край - это расстояние от опухоли до ближайшего края резекции. Впервые его значение было показано в 1986 г. P. Quirke et al. которые, применив методику серийных срезов кишки в поперечном направлении, выявили вовлечение латерального края резекции в опухолевый процесс у 27 % больных. Под “положительным” латеральным краем понимали те случаи, при которых расстояние от опухоли до края отсечения

составляло <1мм [5]. На положительность циркулярного края резекции оказывают влияние такие факторы, как расположение и размеры опухоли, наличие или отсутствие сопутствующей терапии, правильность проведения оперативного вмешательства. При этом актуальным становится принципиально новый подход к морфологическому изучению макропрепарата при хирургическом лечении РПК. Авторы последних работ, посвященных данной проблеме, основной акцент делают на максимально точной оценке распространенности опухолевого процесса. Минимальное расстояние от края опухоли на участке ее максимальной инвазии в мезоректальную клетчатку до границы ее отсечения (CRM) составляет так называемый хирургический клиренс. Его величина наравне с наличием (отсутствием) опухоли в циркулярном крае резекции являются важным показателем качества тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ), прогностическими факторами рецидива, отдаленного метастазирования и выживаемости. Таким образом, морфологическая оценка качества хирурги-

ческого лечения при РПК может служить основой индивидуального прогнозирования и выработки плана лечения больных РПК.

ЦЕЛЬЮ нашего исследования явилось изучение особенностей латерального распространения опухолей прямой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Нами были исследованы 103 пациента с установленным диагнозом злокачественных новообразований прямой кишки. Наблюдения проводились в период с 2010 по 2015 год на базе Клинической больницы №1 (Азербайджанский Медицинский Университет), а также в медицинском центре ELMED. Больные были разделены на 2 группы: 1) пациенты, которым была выполнена тотальная мезоректумэктомия открытым способом (ОТМЭ) (n=56), 2) пациенты, которым ТМЭ была осуществлена лапароскопическим методом (ЛТМЭ) (n=47).

Распределение больных по возрасту и полу указано в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных по возрасту и полу

Возраст (годы)	ЛТМЭ, n=47				ОТМЭ, n=56			
	Муж	Жен	муж	жен	муж	жен	муж	Жен
	Абс	Абс	%	%	абс	абс	%	%
20-29	1	-	5	-	-	1	-	3.3
30-39	2	1	10	3.7	1	2	3.8	6.7
40-49	4	5	20	18.5	2	6	7.7	20
50-59	5	7	25	25.9	7	9	26.9	30
60-69	7	11	35	40.7	13	10	50	33.3
70>	1	3	5	11.1	3	2	11.5	6.7
Всего	20	27	42.6	57.4	26	30	46.4	53.6

Всем больным до операции проводилось следующие исследования: компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), колоноскопия, определение СЕА и С-19-9 в крови, ультразвуковое (УЗИ) и общеклинические исследования (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи), рентгенография, эхокардиография.

После оперативного вмешательства была проведена визуальная макроскопическая оценка удаленного материала (определение качества ТМЭ), который впоследствии был отправлен на патогистологическое исследование. Наряду с материалом патологу был также направлен краткий эпикриз на каждого больного с указанием сведений о предоперационных манипуляциях, клинической стадии заболевания, о том, была ли

проведена неоадьювантная терапия. Помимо этого во всех возможных случаях на гистологическое исследование был отправлен биопсийный материал, взятый до операции. На наш взгляд, такое подробное информирование может помочь в установлении наиболее точного диагноза. В протоколах операций указывались все нюансы и сложности в ходе их проведения. При резекциях “en bloc” соседние органы были промаркированы нитями разных цветов, и в соответствующем виде направлены на гистологическое исследование. Особое внимание уделялось целостности гистологического материала. Просвет кишечника нами не вскрывался ни в одном случае. Для точного определения циркулярного и дистального края, а также целостности при мезоректальной диссекции очень важно окрашивать мезоректальную фасцию специальными красителями. Для предотвращения процессов аутолиза материал фиксировался в формалине. Для определения циркулярного края резекции через 72 часа после фиксации в формалине материал подвергался разрезам толщиной 0.5 см.

Все ткани удаленного материала маркировались по-отдельности, указывались макроскопические особенности и длина (например, нижняя передняя резекция, длина S-образной и прямой кишки). В гистологической анкете обязательно указывалась морфологическая характеристика (экзофитный, эндофитный, мелкий или диффузный инфильтративный вариант), а также наличие либо отсутствие распространения на окружающие лимфоузлы. Также в анкете отмечалось, имелась ли макроскопически установленная инфильтрация опухоли в серозную оболочку, наличие перфораций, число лимфоузлов в мезоректуме, проводилась ли резекция соседних органов. Помимо этого, указывалась длина самой широкой участка опухоли, которая измерялась линейкой в сантиметрах. Необходимо отметить, что большие размеры опухоли, несмотря на создающие в процессе оперативного вмешательства сложности, в патологическом аспекте прогностической ценности не представляли. Наибольшее

прогностическое значение имело наличие перфорации и связь ее с опухолью. При анализе материала необходимо принимать во внимание и ятрогенное повреждение мезоректальной фасции, и наличие перфорации.

Больным с установленным диагнозом злокачественных новообразований прямой кишки было проведено МРТ для определения наличия инвазии во внутреннюю и внешнюю часть мезоректума, в том числе, в мезоректальную фасцию, а также оценки результатов неоадьювантной терапии.

Неоадьювантная терапия проводилась по короткому (Швеция) и длинному (Англия) протоколам. При проведении указанной терапии в качестве основного направляющего фактора мы использовали данные МРТ. Нами был применен следующий подход: при любой стадии T, если присутствует подозрение на метастазы в лимфоузлах внутри мезоректума, проводился короткий курс радиотерапии; в случае, если наличие метастазов подтверждалось на МРТ, проводился длинный курс радиохимиотерапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В ходе исследования нами была дана комплексная оценка параметров опухолевого процесса, включающая как степень инвазии опухоли, так и реакцию лимфоузлов, а также ответ пациентов на проведение неоадьювантной терапии.

Особое внимание мы уделяли исследованию лимфоузлов, удаленных во время операции. Каждый узел, расцененный макроскопически как метастатический, был отдельно исследован гистологически. В нашем исследовании мы изучали количество лимфоузлов, наличие экстракапсулярной инвазии, состояние апикальных лимфоузлов. Апикальные лимфоузлы были промаркированы до операции. Считаем, что необходимо исследовать не менее 12 лимфоузлов. Наблюдения показали, что число удаленных лимфоузлов напрямую зависит от качества ТМЭ. Было установлено, что при низком качестве ТМЭ число лимфоузлов менее 12. Эти случаи мы связывали с техническими недостатками оперативного вмешательства. При малом количестве лимфоузлов мы считали целесообразным по-

вторное гистологическое исследование. Случаи удаления 16-18 лимфоузлов мы рассматривали как высокое качество ТМЭ. Допуская гипердиагностику, мы согласно новой классификации TNM 6 принимали за метастатические мезоректальные лимфоузлы с ровными краями.

У больных, получивших неоадьювантную терапию, наблюдается уменьшение лимфоидной ткани, вследствие чего отмечается также уменьшение числа лимфоузлов. При этом у пациентов с полным ответом на неоадьювантную терапию в мезоректальной ткани практически не обнаружено лимфоузлов. Таким образом, у больных, получавших и не получавших неоадьювантную терапию, были обнаружены различия в описании стадии образования. В удаленном материале были изучены гистологический тип опухоли (аденокарцинома и т.д.) и степень дифференциации (высокая, средняя и низкая) На наш взгляд, выявление степени и характера (лимфатическая, венозная, перинеуральная) инвазии имеет особое значение для определения прогностических критериев. Глубину инвазии вдоль прямой кишки мы указали, как PT_1 , PT_2 , PT_{3abcd} и PT_4 . Здесь же нужно отметить, что инвазия в лимфатические и кровеносные сосуды не зависела от глубины пристеночной инвазии. С этой точки зрения, при регистрации глубины инвазии, мы описывали лимфатическую и кровеносную инвазию по отдельности. Сосудистую инвазию мы старались оценивать как макроскопически, так и микроскопически. T_3 стадию подразделили на подгруппы T_{3a} (<1мм), T_{3b} (<5мм), T_{3c} (<5-15мм), T_{3d} (>15мм).

На наш взгляд, несмотря на отсутствие рандомизированных достоверных исследований в области прогностической значимости этих типов инвазии, их описание в анкете является важным.

Ответ пациентов на радиотерапию оценивался следующим образом: 1) больные с полным ответом; 2) больные с частичным ответом; 3) радиорезистентные больные. Из пациентов, получивших радиохимиотерапию, у 22(18,8%) опухоль полностью рассосалась, у 14 (11,96%) – не отмечалось

никакой динамики, а у 81 (69,23%) опухоль уменьшилась в размерах в той или иной степени, засчет чего стало возможным ее хирургическое удаление. Радиорезистентные больные, у которых радикальная операция была невыполнима, в исследовании включены не были.

В удаленном послеоперационном материале как макроскопически (визуально), так и микроскопически хирургический клиренс составил менее 1mm.

В ходе исследования мы также оценивали реакцию лимфоузлов. В этих случаях реакция, как правило, была в виде фолликулярной гиперплазии и паракортикальной гиперплазии. Мы не использовали реакцию лимфоузлов для оценки результатов лечения, поскольку нет окончательных данных о ее прогностической ценности.

По нашему мнению, определение границ инфильтрации опухоли является очень важным критерием. В гистологической анкете мы указывали, были ли границы ровными или нет, имелась ли инфильтрация соседних тканей. Оценка проводилась как микроскопически, так и макроскопически.

При гистологическом исследовании обязательно должен учитываться тот факт, что радиохимиотерапия оказывает влияние на архитектуру опухоли и лимфоузлов. Было изучено и отмечено в анкетах наличие или отсутствие влияния неоадьювантной терапии (активное воспаление, изъязвление, фиброз, облитеративная васкулопатия телеангиэктазия, целлюлярная атипия) и присутствие ацеллюлярных муциновых локусов. При полном ответе на радиотерапию (в наших исследованиях в 18,4% случаев.) макроскопически опухоль не обнаруживается либо на ее месте выявляется фиброзная ткань. У этих пациентов мы наблюдали уменьшение число опухолевых клеток и повышение фиброза в строме. В некоторых случаях были обнаружены муцинозная атипия, кальцификация стромы и атипичные фибробласты.

Считаем, что наиболее важным прогностическим критерием после проведения неоадьювантной терапии является состояние CRM.

При морфологическом исследовании удаленного препарата интактность краев резекции (проксимального, дистального и циркулярного) является основным показателем радикальности проведенного хирургического лечения рака прямой кишки. В исследованной группе проксимальный край резекции был интактным во всех наблюдениях. Длина дистального отступа варьировала от 1,0 до 10 см. Дистальный край резекции был положительным только у 1 пациента. У данного больного опухоль в стадии T₂ локализовалась на передней стенке в нижнем ректуме. У всех остальных пациентов дистальный край резекции был интактным.

Вовлечение циркулярного края резекции может быть обусловлено как распространенностью опухолевого процесса с достижением опухоли собственной фасции кишки, так и с нарушением хирургической техники с повреждением мезоректальной

фасции и клетчатки. Именно поэтому при хорошем качестве ТМЭ состояние циркулярного края резекции (CRM-статус) является основным прогностическим фактором развития местного рецидива.

Нами был проведен анализ влияния основных клиничко-морфологических факторов (локализация, распространенность и размер опухоли) на статус циркулярного края резекции. CRM может быть положительным или отрицательным в зависимости от стадии опухоли T. Имеет значение и локализация опухоли (например, при расположении образования в стадии T₂, в особенности, T₃ на передней стенке прямой кишки CRM всегда положителен). На CRM-статус определенное влияние имеет и проведение неоадьювантной терапии. В таблице 5 показан CRM- статус пациентов обеих групп (лапароскопическая и проведенная открытым способом ТМЭ) в зависимости от степени инвазии.

Таблица 2. CRM-статус пациентов в зависимости от степени инвазии

CRM статус	Лапароскопическая ТМЭ (n=47)				Открытая ТМЭ (n=56)			
	T ₁ n=3	T ₂ n=11	T ₃ n=29	T ₄ n=4	T ₁ n=2	T ₂ n=10	T ₃ n=36	T ₄ n=8
CRM +	-	2(18,1%)	8(27,5%)	3 (75%)	-	2(20%)	9 (25%)	4(50%)
CRM -	3 (100%)	9(81,9%)	4(72,5%)	1 (25%)	2(100%)	8 (80%)	27(75%)	4(50%)

Как видно из представленных данных, при опухолевом процессе, ограниченном стенкой прямой кишки, в нашем исследовании не было выявлено ни одного случая положительного циркулярного края резекции. В то время как при инвазии мезоректальной клетчатки и/или серозной оболочки прямой кишки частота данного показателя резко возрастает.

Как было указано, CRM-позитивность в основном отмечалась при опухолях в стадии T₃ и T₄. Согласно нашим наблюдениям, при стадии T₄ CRM всегда бывает положительной. Исключение составили пациенты с частичным или полным положительным ответом на радиохимиотерапию.

В нашей работе у пациентов, у которых был получен полный ответ (18,8%), CRM

всегда был негативным. У больных с отсутствием динамики (11,96%) при полном удалении опухоли обнаруживалась CRM-положительность. У 69,23% больных под воздействием неоадьювантной терапии опухоль уменьшилась в той или иной степени, в результате чего стало возможным удаление ее путем оперативного вмешательства. При частичном уменьшении размеров опухоли в группе лапароскопической ТМЭ наблюдался положительный CRM в 31,9% и отрицательный в 68,1% случаев. В группе же с проведенной открытым способом ТМЭ CRM+ составили 33,05%, а CRM- соответственно 66,97%. При стадиях T₃ и T₄ несмотря на проведение перед операцией радиохимиотерапии мы столкнулись как с CRM положительными, так и с CRM

отрицательными случаями. При CRM+ решение о проведении операции было бы сопряжено с высоким риском локальных рецидивов. В таких случаях в течение 3 лет после операции (в 70-80% в первые 12 месяцев) вероятность развития локальных рецидивов составила 26%. При CRM- этот показатель был 8%.

Таким образом, наши исследования свидетельствуют о том, что результаты лечения влияет циркулярный край резекции, а также степень инвазии опухоли, что диктует необходимость предварительного проведения необходимых мер с целью воздействия на эти показатели.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азимов Э.Г. Место радиотерапии в комплексном лечении рака прямой кишки // *Здоровье*, 2017, №1, с.33-39
2. Мартынюк В.В. Рак толстой кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг) *Практическая онкология: избранные лекции*. СПб., 2004, с.151-161.
3. Переводчикова Н.И. Химиотерапия метастатического колоректального рака // *Практическая онкология: избранные лекции*. СПб., 2004, с.230-244
4. Law X.L., Ho J.W., Chan R. Outcome of anterior resection for stage II rectal cancer without radiation: the role of adjuvant chemotherapy // *Dis Colon. Rectum*, 2005, vol.48, p.218-226
5. Литвинова У.А., Муравьев А.В., Соловьев И.Е. Морфологическая оценка латерального края резекции как фактор прогноза местного рецидива при раке прямой кишки. Прогнозирование рецидива опухоли с помощью оценки маркеров колоректального рака // *Онкологическая колопроктология*, 2014, № 3, с.17-22.

SUMMARY

The study of the features of lateral propagation colon cancer

E.Azimov

Azerbaijan Medical University, Baku

The purpose of our research was studying of features of rectal tumors lateral spread and influence of neoadjuvant therapy on the result of surgery and remote results of treatment in patients with rectal cancer. 103 patients with the established diagnosis of the rectal cancer were involved in a research. Patients were separated on 2 groups: 1) patients to whom the total mesorectal excision - was carried out by the open method (OTME) (n=56), 2) patients to whom TME was carried out by a laparoscopic method (LTME)- (n=47). To all patient before operation out a computed tomography (CT) and the magnetic tomography (MRI), a colonoscopy, ultrasound (US) and general clinical analysis (the general and biochemical blood test, the general analysis of urine), roentgenography, an echocardiography were performed. After an operative measure the visual macroscopic assessment of remote material and a histological measure of CRM was carried out. Neoadjuvant therapy was carried out on short (Sweden) and long (England) protocols. From the patients who received a radio chemotherapy in 22 (18,8%) the tumor completely resolved, in 14 (11,96%) – was not observed any changes, in 81 (69,23%) tumor decreased in sizes in a varying degree at the expense and its surgical excision became possible. In patients with partial decreasing of tumors CRM-positive tumors were observed in 31,9% cases and CRM-negative tumors - in 68,1% at LTME. In OTME group CRM-positive tumors were observed in 33,05% cases and CRM-negative tumors - in 66,97%. In CRM+ positive cases within 3 years after operation (in 70-80% in the first 12 months) the probability of development of a local recurrence made 26%. In CRM- negative cases that data was 8%. The circumferential resection margin, and also tumor invasion degree have the significant influence on the remote results of treatment in rectal tumors, so, it dictates to carry out neoadjuvant therapy for the purpose of impact on these data.