

Морфологическая оценка латерального края резекции как фактор прогноза местного рецидива при раке прямой кишки. Прогнозирование рецидива опухоли с помощью оценки маркеров колоректального рака

У.А. Литвинова¹, А.В. Муравьев², И.Е. Соловьев¹

¹ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь;

²МБУЗ «Городская клиническая больница № 2», Ставрополь

Контакты: Ульяна Александровна Литвинова litvinova.u@mail.ru

Представлен обзор литературы, посвященный применению магнитно-резонансной томографии как метода предоперационного стадирования рака прямой кишки, тотальной мезоректумэктомии с морфологической оценкой латерального края резекции и клинической значимости молекулярных маркеров эффективности лекарственной терапии.

Ключевые слова: рак прямой кишки, тотальная мезоректумэктомия, латеральный край резекции, молекулярные маркеры.

**Morphological assessment of lateral edge of a resection as a factor of the forecast of local recurrence at a cancer of a rectum.
Forecasting of recurrence of a tumor by means of an assessment of markers of a colorectal cancer**

U.A. Litvinova¹, A.V. Muravyov², I.Ye. Solovyov¹

¹Stavropol Regional Clinical Oncology Dispensary;

²City Clinical Hospital № 2, Stavropol

This is a review of the literature on the application of magnetic resonance imaging as a method of preoperative staging of colorectal cancer, total mesorectal excision with pathologic evaluation of the lateral resection margin and the clinical significance of molecular markers of drug therapy.

Key words: colorectal cancer, total mesorectal excision, lateral resection margin, molecular marker

Вопросы диагностики и лечения рака прямой кишки (РПК) в последние годы приобретают все большую актуальность и продолжают оставаться в центре внимания ведущих отечественных и зарубежных онкологов. Это связано в первую очередь с ростом заболеваемости РПК. Частота РПК в общей структуре злокачественных опухолей составляет до 10 % [1]. До настоящего времени основным методом лечения РПК является хирургический, который может использоваться как самостоятельно, так и в комбинации с химиолучевой терапией (основной компонент любого мультимодального подхода). В последнее время в хирургическом лечении РПК произошли определенные позитивные изменения, связанные с оптимизацией показаний к органосохраняющим операциям, внедрением методики тотальной мезоректумэктомии, определением онкологически обоснованного уровня дистального и латерального краев резекции, что позволило снизить частоту локорегионарных рецидивов и значительно увеличить показатель 5-летней безрецидивной выживаемости.

Степень распространения РПК возможно определить на дооперационном этапе с помощью магнитно-

резонансной томографии (МРТ), которая демонстрирует высокую частоту совпадения с данными послеоперационного морфологического исследования, что дает, при правильной интерпретации этих данных, дополнительные возможности уточнения прогноза заболевания, основанные на определении стадий Т и N [2]. Вне зависимости от степени дифференцировки [3] колоректальный рак (КРР) (в отличие от опухолей верхних отделов желудочно-кишечного тракта) редко имеет выраженный подслизистый или внутримуральный рост за пределами макроскопически определяемых краев опухоли, поэтому определение возвышенных над окружающими тканями завернутых краев обычно помогает определить границы внутрипросветной части. Данная характеристика опухоли очень важна для планирования операции и определения дистального края резекции. Неровные очертания лимфатических узлов (ЛУ) свидетельствуют о замещении этих узлов опухолевой тканью, которая выходит за пределы капсулы узла. Определение пораженных ЛУ наравне с экстрамуральным распространением опухоли остается ведущим прогностическим фактором РПК. Риск рецидива возрастает с увеличе-

нием вовлеченных в опухолевый процесс ЛУ [4]. Определение N стадии позволяет более тщательно выбирать подходящий конкретному больному лечебный подход.

Хирургия КРР изменилась после 1908 г., когда W.E. Miles [5] описал брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки с широким иссечением окружающих тканей. Он сформулировал принципы трехстороннего распространения РПК: дистального, проксимального и латерального, и считал, что резекция должна проводиться одинаково широко по всем этим направлениям, носить так называемый цилиндрический характер с удалением всей параректальной клетчатки, широким иссечением тканей промежности и удалением мышц леваторов, а также необходимостью высокой перевязки прямокишечной артерии. В результате экстирпация органа на долгие годы приобрела статус «золотого стандарта» в лечении РПК. Вплоть до настоящего времени выполнение экстирпации прямой кишки остается неоправданно высокой. По оценке E. Morris et al. (2008), изучавших частоту брюшно-промежностных экстирпаций в Англии, из 31223 больных РПК в 1998–2004 гг. экстирпация органа была выполнена у 27,3 % [6]. Таким образом, как минимум 1/3 больных РПК в мире производится калечащая операция с удалением заднего прохода и формированием постоянной колостомы на передней брюшной стенке. Соответственно этому, задачей современной онкопроктологии является не только увеличение продолжительности жизни, но и обеспечение социально приемлемого ее качества, что главным образом связано с решением следующих задач: восстановление естественного расположения толстой кишки; моделирование запирающего аппарата прямой кишки с потенциальной возможностью волевого контроля дефекации; воссоздание накопительной функции.

В связи с этим наиболее важным направлением становится расширение показаний к сфинктеросохраняющим операциям. В 1983 г. N.S. Williams и M.E. Dixon установили, что, во-первых, дистальное интрамуральное распространение опухоли, превышающее 1 см, отмечено лишь в 10 % препаратов после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки, во-вторых, все пациенты данной группы умерли от прогрессирования заболевания и отдаленного метастазирования, не пережив 3-летний рубеж [7]. Эти же авторы в другой своей работе утверждают, что только низкодифференцированные опухоли наиболее часто обуславливают дистальный интрамуральный рост более 1 см от макроскопического края опухоли.

Четкие критерии современной техники радикальных хирургических вмешательств были определены только в 1982 г. в работах R.J. Heald [8]. Автор исходил из того, что вся система кровеносных сосудов и лимфатических коллекторов прямой кишки, имеющаяся

в мезоректуме, изолирована собственной фасцией. А между собственной фасцией прямой кишки и париетальной фасцией имеется аваскулярная зона, благоприятная для хирургической мобилизации. В итоге R.J. Heald сформулировал основные принципы оперативной техники:

- мобилизация прямой кишки в межфасциальном слое (holy plane) острым путем с помощью ножниц или монополярной диатермокоагуляции. При использовании коагулятора необходимо растяжение тканей в 3 направлениях и растягивание окружающих бессудистых структур;

- гистологический и визуальный контроль удаленного макропрепарата для оценки целостности мезоректума и окружающей его фасции;

- гистологическое изучение дистальных и латеральных краев резекции для понимания результатов операции и возможного дальнейшего оперативного или химиолучевого лечения;

- интраоперационный поиск и сохранение нервных сплетений, от которых зависит половая функция и функция мочевого пузыря [9].

Удаление опухоли включает и удаление регионарных ЛУ, которое можно проводить в ограниченной, стандартной или расширенной лимфаденэктомии [10] (удаление только мезоректума соответствует ограниченной лимфаденэктомии). ЛУ исследуются на всем протяжении мезоректума с описанием их отношения к фасции и измерением минимального расстояния до нее. Исследование всей толщи мезоректальной клетчатки позволяет выявлять даже самые мелкие (до 2 мм) ЛУ. Наибольшее количество ЛУ встречается в параректальной клетчатке на уровне средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки, преимущественно по ее задней поверхности. Наибольшее количество узлов имеется по боковым поверхностям кишки, значительно реже ЛУ определяются по передней поверхности кишки [11].



Рис. 1. Серийные срезы кишки в поперечном направлении (здесь и далее фото проф. Phil Quirke)

В то же время в современной литературе большое значение в отношении влияния на онкологический исход лечения уделяется такому понятию, как латеральная (циркулярная) граница резекции (R.J. Heald [9], P. Quirke [12]). «Латеральный край резекции» — понятие относительно новое. 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. Впервые его значение было показано в 1986 г. P. Quirke et al. [12], которые, применив методику серийных срезов кишки (рис. 1) в поперечном направлении, выявили вовлечение латерального края резекции в опухолевый процесс у 27 % больных.

P. Quirke et al. пришли к заключению, что латеральное распространение опухоли и неадекватная латеральная линия резекции являются основной причиной тазовых рецидивов. При этом латеральный край резекции > 1 мм считается приемлемым и свидетельствует о R0-резекции кишки [12]. В 2002 г. A. Wibe et al. приводят анализ результатов хирургического лечения 686 больных РПК. При этом в группе с пораженным циркулярным краем резекции (65 пациентов) местный рецидив опухоли развился в 22 % случаев по сравнению с 5 % в группе с латеральной границей резекции > 1 мм. Отдаленные метастазы выявлены у 40 и 12 % соответственно. На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что вовлечение циркулярной границы резекции оказывает основное влияние на уровень рецидивов, метастазов и выживаемость. По результатам Нидерландского исследования (Dutch Trial), включившего 1861 пациента, пораженная циркулярная граница резекции отмечена в 17 % случаев. При этом 2-летний уровень рецидивов в этой группе больных составил 13 % по сравнению с 4 % в группе с чистой латеральной границей резекции. Вместе с тем лишь при I стадии оперативное вмешательство может обеспечить высокую 5-летнюю выживаемость при минимальном риске рецидива. Если у больных с I стадией частота местных рецидивов не превышает 3 %, то при II стадии она увеличивается до 7,2–10,4 %, при III стадии — до 17,4–21,6 %.

В многочисленных исследованиях было показано, что прогноз у больных с распространенностью опухоли прямой кишки T3 крайне вариабелен и зависит от таких параметров, как глубина инвазии и расстояние от опухоли до латерального края резекции. При последующем наблюдении у 85 % из них были выявлены местные рецидивы, тогда как у больных с отсутствием опухоли в крае резекции рецидивы возникли в 3 % случаев ($p < 0,001$). На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что состояние латерального края является важным показателем качества выполненной операции и для его адекватной оценки необходимо исследовать несколько поперечных срезов опухоли, взятых на разном уровне.

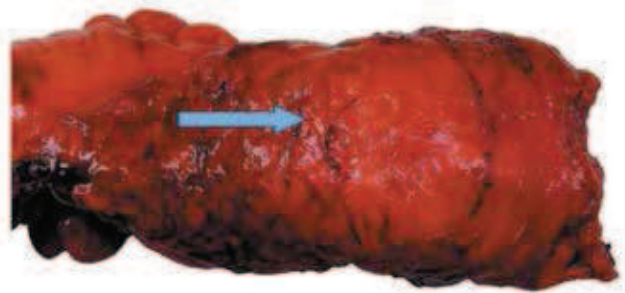


Рис. 2. Хорошее качество (grade 3)

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 (латерального края резекции) составляет так называемый хирургический клиренс. Его величина наравне с наличием (отсутствием) опухоли в циркулярном крае резекции являются важным показателем качества мезоректумэктомии, прогностическими факторами рецидива, отдаленного метастазирования и выживаемости. Таким образом, морфологическая оценка качества хирургического лечения при РПК может служить основой индивидуального прогнозирования и выработки плана лечения больных РПК.

Существует 3 степени оценки качества мезоректумэктомии.

Хорошее качество (grade 3) (рис. 2): гладкая поверхность собственной фасции кишки без выраженных дефектов; мезоректальная клетчатка хорошо и равномерно выражена на всем протяжении, без сужения в дистальном отделе и зоне опухоли. Допускаются небольшие, поверхностные надрывы фасции и дефекты клетчатки глубиной не более 0,5 см.

Удовлетворительное качество (grade 2) (рис. 3): могут определяться небольшие участки отсутствия или рассечения собственной фасции с обнажением клетчатки. Клетчатка мезоректума неравномерно вы-

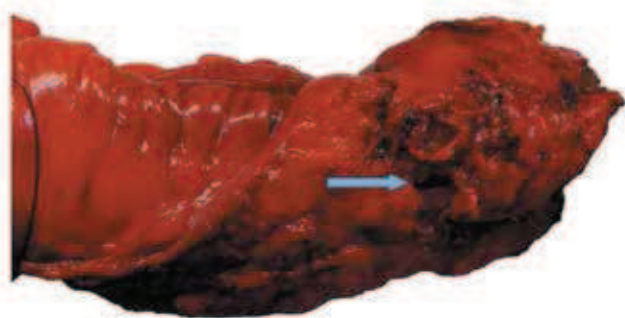


Рис. 3. Удовлетворительное качество (grade 2)

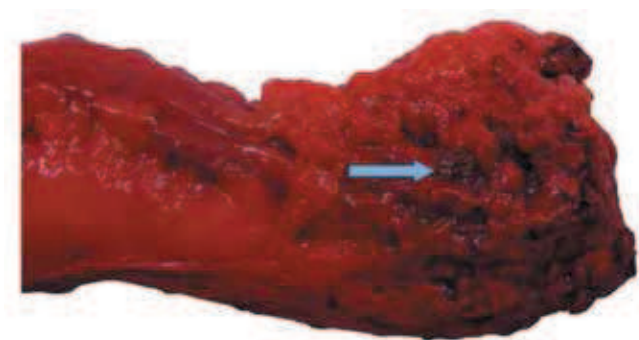


Рис. 4. Неудовлетворительное качество (grade 1)

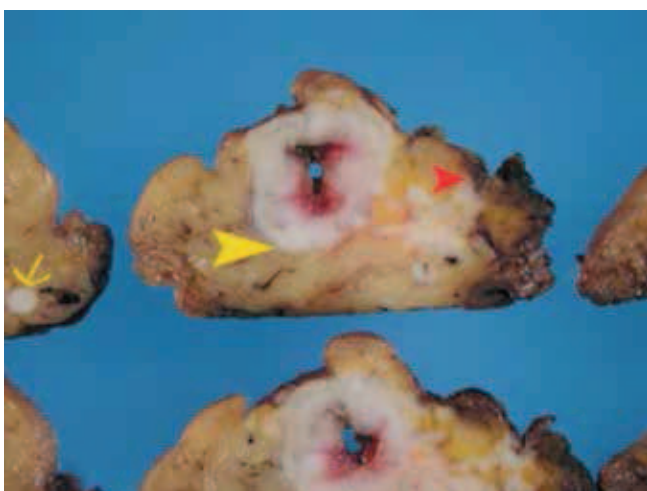


Рис. 5. Опухолевый депозит в мезоректальной клетчатке, указан красной стрелкой

ражена с участками сужения и (или) дефектов (рассечения), но без обнажения мышечной стенки кишки.

Неудовлетворительное качество (grade 1) (рис. 4): определяются крупные участки отсутствия собственной фасции; мезоректальная клетчатка слабо и неравномерно выражена, с наличием глубоких язвенных дефектов (рассечений) с обнажением и (или) надрывами мышечной стенки (синяя стрелка).

В случае поражения опухолью циркулярный край резекции считается положительным, а проведенная операция нерадикальной. Опухолевое поражение циркулярного края резекции может быть в виде прямого врастания опухоли в фасцию кишки или наличия в ней метастатических очагов (опухолевых депозитов). Опухолевыми депозитами считают изолированные опухолевые очаги (рис. 5), не связанные с первичной опухолью и тканью лимфатического узла, которые могут располагаться как в толще стенки кишки, так и в окружающей ее жировой клетчатке.

Они могут иметь четкие, относительно ровные или неправильные контуры. При наличии ровных четких контуров подобные опухолевые очаги необходимо дифференцировать с метастазами опухоли в лимфатическом узле (рис. 6) с полным замещением лимфоидной ткани.

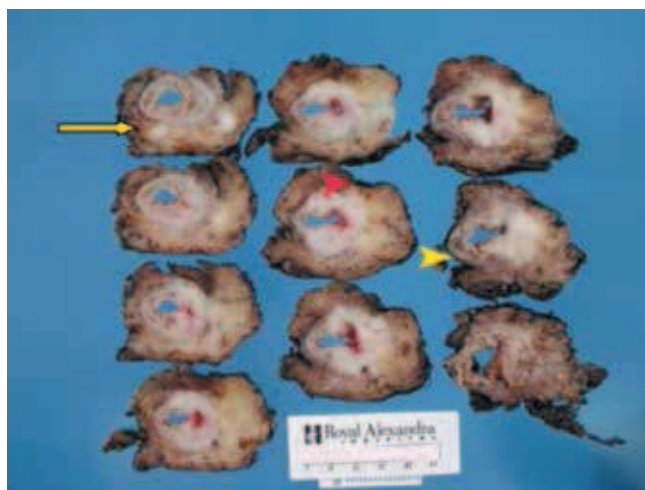


Рис. 6. Метастаз опухоли в лимфатическом узле с полным замещением лимфоидной ткани

При отсутствии морфологических признаков остатков лимфоидной ткани и величине опухолевого очага более 3 мм, данные узлы расцениваются как регионарные метастазы и стадируются в категории pN. Изолированные опухолевые узлы с неправильным контуром расцениваются как опухолевые депозиты. Они рассматриваются как распространение первичной опухоли и стадируются в категории pT.

Морфологическое заключение по результатам проведенного исследования удаленного препарата при РПК должно содержать следующие пункты:

1. Макроскопическая оценка:

- локализация и распространенность опухоли;
- макроскопическая оценка опухоли (характер роста, размер, наличие изъязвления);
- расстояние от опухоли до краев резекции, аноректальной линии и ануса (при брюшно-промежностной экстирпации кишки).

2. Микроскопическая характеристика опухоли:

- гистологический тип и дифференцировка опухоли;
- глубина опухолевой инвазии с указанием ее наибольшей глубины и наименьшего расстояния от опухоли до циркулярного края резекции (категория pT);
- наличие метастатических очагов (опухолевых депозитов) с указанием их локализации и близости к циркулярному краю резекции (категория pT);
- сосудистая инвазия с указанием ее вида и распространенности (инвазия лимфатических сосудов, вен в стенке кишки и (или) клетчатке);
- периваскулярный и периневральный рост опухоли, особенно его наличие в мезоректальной клетчатке;
- количество исследованных ЛУ и обнаруженных в них метастазов (категория pN или pM).

Прогрессирование опухоли является одним из наиболее характерных свойств злокачественных новообра-

зований, от которого зависит прогноз, течение заболевания, а также результат лечения и выживаемость. Последние стремительные успехи в области молекулярной биологии и молекулярной клинической диагностики позволили выделить целый ряд молекулярных маркеров, наиболее часто ассоциирующихся с прогрессированием КРР. Некоторые диагностически значимые маркеры могут быть достаточно полезными при выборе правильной тактики лечения, а также при контроле ответа опухоли на проводимое лечение [13].

В настоящее время среди возможных молекулярных маркеров прогрессирования КРР выделяют: маркеры опухолевой супрессии и апоптоза (p15, p16, p18, p19, p21, p27, p53, p57, KRAS, DCC, Bcl-2), маркеры синтеза и повреждения ДНК (тимидилатсинтетаза, микросателлиты нестабильности), факторы роста и их рецепторы, маркеры инвазии и метастазирования (плазминогензависимые молекулы, матриксные металлопротеиназы, Е-кадгерин, катенины, CD44), рецепторы стероидных гормонов [14]. Пролiferативная активность является одной из основных морфологических характеристик прогрессирования злокачественной опухоли. Диагностически значимым маркером при определении пролиферативной активности признан антиген Ki-67 [13]. Ki-67 экспрессируется у 33 % больных КРР, кроме того, его экспрессия положительно коррелирует с эффективностью проведения химиолучевой терапии [15]. Следует отметить, что в случае высокого уровня экспрессии Ki-67 5-летняя безрецидивная выживаемость после химиолучевого лечения отмечена у 91 % больных КРР, в случае низкого уровня – у 34 % [16]. H.J. Choi et al. [17] доказали, что рецидивы КРР возникают значительно чаще в группе больных с высоким индексом пролиферации в первичной опухоли. По данным M. Nakamura et al. [18], пролиферативная активность свыше 50 % в первичной опухоли больных КРР является неблагоприятным прогностическим признаком.

Важным является тимидилатсинтетаза [19], при повышении уровня экспрессии которой возрастает пролиферативная активность клеток КРР. Высокий уровень экспрессии тимидилатсинтетазы в первичной

опухоли определяется в среднем у 70–72 % больных КРР [19]. Тимидилатсинтетаза является мишенью для фторурацила, который широко используют в химиотерапии КРР, поэтому внутриклеточная концентрация тимидилатсинтетазы также может быть индикатором клинического эффекта проводимой химиотерапии с использованием фторурацила [20]. Кроме того, уровень тимидилатсинтетазы является прогностическим фактором в отношении рецидивов и метастазов, а также безрецидивной и общей выживаемости больных КРР. Для пациентов с низким уровнем экспрессии тимидилатсинтетазы характерен более благоприятный прогноз по сравнению с таковым у пациентов, у которых отмечен высокий уровень экспрессии этого маркера [19].

Одним из основных регуляторов клеточного цикла является опухолевый супрессор p53, экспрессирующийся у 39,0–62,1 % первичной опухоли больных КРР. Оценка экспрессии p53 дает возможность прогнозировать эффективность лечения больных КРР. По данным многих авторов гиперэкспрессия p53 ассоциируется с высоким риском развития местных рецидивов, отдаленного метастазирования и низкой выживаемостью [21]. M. Diez et al. [22] установили, что при экспрессии p53 в первичной опухоли больных КРР значительно возрастает риск возникновения рецидива, а 5-летняя безрецидивная выживаемость значительно уменьшается и составляет около 38 %. При отсутствии экспрессии p53 в первичной опухоли больных КРР отмечают низкий риск возникновения рецидива и достаточно высокую 5-летнюю выживаемость – 75 % [22].

Выводы

Ряд молекулярных маркеров, ассоциирующихся с прогрессированием КРР, могут быть достаточно полезными при прогнозировании клинического исхода неoadъювантной и адъювантной химиотерапии, для определения необходимого объема операции, а также при контроле ответа опухоли на проводимое лечение. Некоторые тесты могут быть использованы для улучшения существующего скрининга РПК и для выбора лечения в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Thomas A., Murray T., Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52(2):23–47.
2. Муравьев А.В., Волостников Е.В., Донцов А.Е. и др. Роль МРТ в стадийной диагностике и планировании лечения рака прямой кишки. Мат. I съезда колопроктологов СНГ. Ташкент, 2009. С. 239–240.
3. Dr. Gina Brown Royal Marsden Downs Road Sutton Surrey Staging of rectal cancer: a practical approach. Presented at RSNA 2010
4. Steinberg S.M., Barkin J.S., Kaplan R.S., Stablein D.M. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986;57(9):1866–70.
5. Miles W.E. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon *Lancet* 1908;2:1812–3.
6. Morris E., Quirke P., Thomas J.D. et al. Unacceptable variation in abdominoperineal excision rates for rectal cancer: time to intervene. *Gut* 2008;57(12):1690–7.
7. Williams N.S., Dixon M.E., Johnston D. Reappraisal of the 5-centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients survival. *Br J Surg* 1983;70(3):150–6.
8. Holschneider A.M., Hecker W.C. Reverse smooth muscle plasty: a new method of

- treating anorectal incontinence in infants with high anal and rectal atresia. *J Pediatr Surg* 1981;16(6):917–20.
9. Heald R.J., Husband E.M., Ryall R.D. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69(10):613–6.
10. Takahashi T., Ueno M., Azekura K., et al. The lymphatic spread of rectal cancer and the effect of dissection: Japanese contribution and experience. In: Soreide O., Norstein J., eds. *Rectal cancer surgery*. Berlin: Springer-Verlag, 1997. P. 164–180.
11. Compton C.C., Fielding L.P., Burgart L.J. et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):979–94.
12. Quirke P., Durdet P., Dixon M.F., Williams N.S. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2(8514):996–9.
13. Allred D.C., Harvey J.M., Berardo M., Clark G.M. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998;11(2):155–68.
14. Graziano F., Cascinu S. Prognostic molecular markers for planning adjuvant chemotherapy trials in Dukes' B colorectal cancer patients: how much evidence is enough? *Ann Oncol* 2003;14(7):1026–38.
15. Willett C.G., Warland G., Hagan M.P. et al. Tumor proliferation in rectal cancer following preoperative irradiation. *J Clin Oncol* 1995;13(6):1417–24.
16. Tabuchi Y., Nakamura T., Kuniyasu T. et al. Expression of nm23-H1 in colorectal cancer: no association with metastases, histological stage, or survival. *Surg Today* 1999;29(2):116–20.
17. Choi H.J., Jung I.K., Kim S.S., Hong S.H. Proliferating cell nuclear antigen expression and its relationship to malignancy potential in invasive carcinomas. *Dis Colon Rectum* 1997;40(1):51–5.
18. Nakamura M., Miyamoto S., Maeda H. et al. Low levels of insulin-like growth factor type I receptor expression at cancer cell membrane predict liver metastasis in Dukes' C human colorectal cancers. *Clin Cancer Res* 2004;10(24):8434–41.
19. Elder D., Hallstrom M., Johnston P.G. Thymidylate synthase expression: an independent prognostic factor for local recurrence, distant metastasis, disease-free and overall survival in rectal cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:1378–84.
20. Cascinu S., Georgoulas V., Kerr D. et al. Colorectal cancer in the adjuvant setting: perspectives on treatment and the role of prognostic factors. *Ann Oncol* 2003;14:25–9.
21. Yoshikawa R., Yanagi H., Kusunoki M. et al. Prognostic values of radiation-induced p53 in adjacent normal mucosa and p21WAF1/CIP1 expression in rectal cancer patients. *Int J Oncol* 2002;21(6):1223–8.
22. Diez M., Medrano M., Muguerza J.M. et al. Influence of tumor localization on the prognostic value of P53 protein in colorectal adenocarcinomas. *Anticancer Res* 2000;20(5):3907–12.