
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.351–006.6–089–037

ЛАТЕРАЛЬНЫЙ КРАЙ РЕЗЕКЦИИ КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

А.А. Невольских, Б.А. Бердов, Ю.Т. Неборак, Н.К. Силантьева, Д.С. Ланцов

*Учреждение Российской академии медицинских наук
Медицинский радиологический научный центр РАМН
249036, г. Обнинск, Калужская область, ул. Королева, 4, e-mail: nevol@mrrc.obninsk.ru*

Исследование проведено у 71 больного резектабельным раком прямой кишки, оперированного в объеме тотальной мезоректумэктомии в период с 2000 по 2007 г. Медиана наблюдения за больными составила 24 мес (14–63). Величина расстояния от опухоли до латеральной границы резекции кишки варьировала в пределах 0–20 мм (медиана – 5 мм). Вовлечение латерального края резекции (≤ 1 мм) установлено у 6 больных (8,4 %). Ни у кого из них не было выявлено местных рецидивов, тогда как 4 (66,7 %) пациента умерли от отдаленных метастазов. У 18 больных (25,3 %) значение латерального края резекции было $\leq 3,0$ мм. При сравнении этой группы больных с больными, у которых расстояние от опухоли до латерального края было > 3 мм, различия в частоте местных рецидивов получено не было – 5,5 % и 3,7 %. Отдаленные метастазы были выявлены у 38,9 % и 7,5 % больных соответственно (OR 0,66 [95 % ДИ 0,45–0,96]; $p=0,002$). Статистически значимые различия были получены по показателям безрецидивной 5-летней выживаемости, которые составили соответственно $30,4 \pm 22,5$ % и $86,7 \pm 5,7$ % ($p=0,011$). Расстояние от опухоли до латерального края резекции ≤ 3 мм у больных резектабельным раком прямой кишки является неблагоприятным прогностическим фактором выживаемости и отдаленного метастазирования. Таким больным показано проведение пролонгированной лучевой терапии в сочетании с общим воздействием в виде химиотерапии, а возможно, и таргетной терапии.

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

LATERAL RESECTION MARGIN AS A PROGNOSTIC FACTOR IN RECTAL CANCER

A.A. Nevolskikh, B.A. Berdov, Yu.T. Neborak, N.K. Silatyeva, D.S. Lantsov

*Medical Radiological Scientific Center, RAMS, Obninsk
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, e-mail: nevol@mrrc.obninsk.ru*

The study included 71 patients with resectable rectal cancer who underwent total mesorectomy during 2000–2007. The median follow-up period was 24 months (range: 14 to 63). The distance from the tumor to the lateral resection margin of the rectum varied from 0 to 20 mm (medium 5mm). Involvement of the lateral resection margin (≤ 1 mm) was found in 6 patients (8,4 %). None of them developed local recurrences, whereas 4 (66,7 %) patients died of distant metastases. In 18 patients the distance from the tumor to the lateral resection margin was $\leq 3,0$ mm. No significant difference in the incidence of local recurrence between patients with the distance from the tumor to the lateral resection margin $\leq 3,0$ mm and > 3 mm was found (5,5 % versus 3,7 %). Distant metastases were found in 38,9 % and 7,5 % of patients, respectively (OR 0,66 [95 % CI: 0,45–0,96]; $p=0,002$). Statistically significant differences were found in terms of 5-year recurrence-free survival rates ($30,4 \pm 22,5$ % and $86,7 \pm 5,7$ %, respectively, $p=0,011$). The distance from the tumor to the lateral resection margin of $\leq 3,0$ mm is an adverse factor of long-term survival and distant metastasis in patients with resectable rectal cancer. These patients are recommended to receive prolonged radiotherapy in combination with chemotherapy and probably with the target therapy.

Key words: rectal cancer, total mesorectumectomy, lateral resection margin.

Хирургический метод является основным при лечении больных раком прямой кишки, и только радикально выполненная операция позволяет рассчитывать на полное излечение. Вместе с тем лишь при I стадии оперативное вмешательство может обеспечить высокую 5-летнюю выживаемость

при минимальном риске местного рецидива. Инвазия опухоли в жировую клетчатку и метастазы в регионарные лимфатические узлы значительно ухудшают прогноз заболевания. 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 – до 17,4–21,6 % [18, 19]. Означает ли это, что всем больным со II–III стадией рака прямой кишки показано адъювантное лечение, в частности предоперационная лучевая терапия, позволяющая снизить вероятность рецидива? В многочисленных исследованиях было показано, что прогноз у больных с распространенностью опухоли прямой кишки – T₃ крайне variabelен и зависит от таких параметров, как глубина инвазии [8, 15, 21] и расстояние от опухоли до латерального края резекции [1, 2, 6, 10, 23].

«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 собственной фасции. Впервые его значение было показано в 1986 г. P. Quirke et al. [22], которые применив методику серийных срезов кишки в поперечном направлении, выявили вовлечение латерального края резекции в опухолевый процесс у 27 % больных. 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.

Эти данные соавторов в последующем были подтверждены многочисленными работами других исследователей [3, 6, 17, 20, 24]. Вместе с тем прогностическое влияние, которое оказывает состояние латерального края резекции на отдаленные результаты лечения, еще недостаточно хорошо изучено. В частности, остается неясным, при каких значениях следует считать латеральный край резекции вовлеченным: ≤ 1 мм, как делают большинство исследователей, ≤ 2 мм, как рекомендует I.D. Nagtegaal et al. [17], или ≤ 3 мм – M.T. Eriksen et al. [10]. По мнению M.H. Khani et al. [13], неясным остается влияние предоперационного облучения на частоту местных рецидивов у больных с вовлечением латерального края резекции.

Методика тотальной мезоректумэктомии (ТМЕ) применяется в МРНЦ РАМН с 1999 г. Из 143 больных резектабельным раком прямой кишки, оперированных в период с 2000 по 2007 г., значение латерального края резекции было изучено у 71 больного. **Целью исследования** стало изучение особенностей латерального распространения опухоли у больных резектабельным раком прямой кишки и его прогностического значения.

Материал и методы

В исследование были включены больные резектабельным раком прямой кишки без признаков отдаленного метастазирования (табл. 1). Под резектабельным раком понимали мобильную или ограниченно мобильную опухоль прямой кишки, при отсутствии по данным МРТ или СКТ признаков инвазии в смежные органы, за исключением задней стенки влагалища.

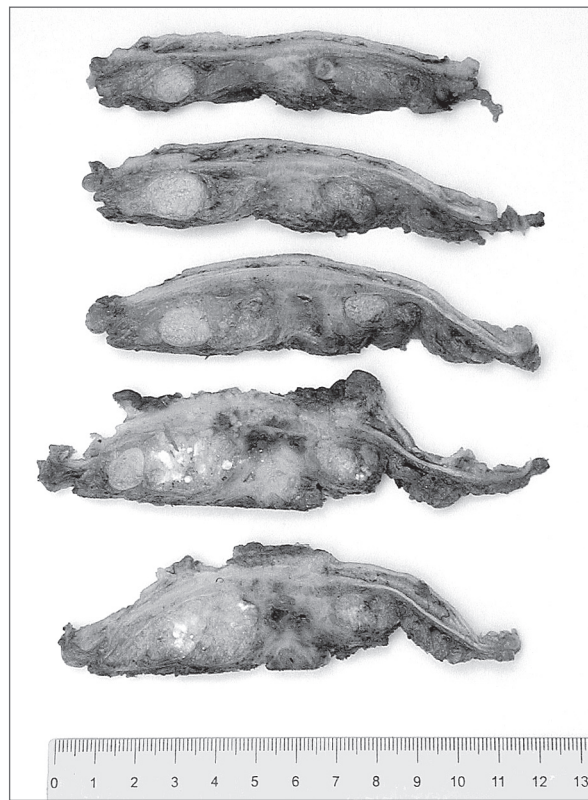


Рис. 1. Методика гистологического исследования латерального распространения опухоли: выполнены поперечные срезы прямой кишки толщиной 4 мм

Таблица 1

Характеристика группы больных

Параметры	Число больных (n=71)
Пол	
Мужчины	39 (54,9 %)
Женщины	32 (45,1 %)
Возраст, медиана (годы)	65 (27–85)
Медиана расстояния от анального края до опухоли, см	8,0 (0–15)
Предоперационное облучение СОД 25 Гр	62 (87,3 %)
Виды операций	
Передняя резекция	52 (73,2 %)
Брюшно-промежностная экстирпация	18 (25,3 %)
Брюшно-анальная резекция	1 (1,5 %)
Стадия по pTNM	
I	10 (14,1 %)
II	24 (33,8 %)
III	37 (52,1 %)
Степень дифференцировки опухоли	
G1–2	59 (83,1 %)
G3	12 (16,9 %)
Среднее кол-во исследованных лимфатических узлов	13,1 ± 0,9 (1–37, медиана – 12)
Среднее кол-во пораженных лимфатических узлов	2,32 ± 0,4 (0–15, медиана – 1)

При исследовании препарата удаленной прямой кишки с опухолью кишку вскрывали продольным разрезом по противоопухолевому краю, фиксировали к доске в расправленном виде и выдерживали в 10 % нейтральном формалине в течение 48 ч. Далее проводили исследование препарата, для чего выполняли серию срезов в поперечном направлении с интервалом 4 мм, включающих опухоль, стенку кишки и прилежащие ткани (рис. 1). Каждый срез оценивали макроскопически и делили на кусочки по размеру гистологических кассет, после чего проводили их микроскопическое исследование по стандартной гистологической методике. На микроскопическое исследование в зависимости от размера и предполагаемой глубины инвазии опухоли брали от 3 до 20 кусочков. В процессе микроскопического исследования измеряли минимальное расстояние от опухоли или отдельных ее элементов в окружающей опухоль жировой клетчатке (метастазов в лимфатических узлах или депозитов) до латеральной границы резекции. Положительным считали значение 0–1,0 мм.

Результаты и обсуждение

Величина расстояния от опухоли до латеральной границы резекции кишки варьировала в пределах от 0 до 20 мм, медиана составила 5 мм (рис. 2). В 80 % наблюдений расстояние от опухоли до латерального края не превышало 10 мм. У 6 больных (8,4 %) латеральный край резекции был расценен как «положительный». При этом у 1 больного при микроскопическом исследовании была выявлена опухоль в латеральном крае резекции, таким образом, его значение составило 0 мм. У остальных 5 пациентов значение латерального края резекции колебалось в пределах 0,5–1,0 мм. При медиане наблюде-

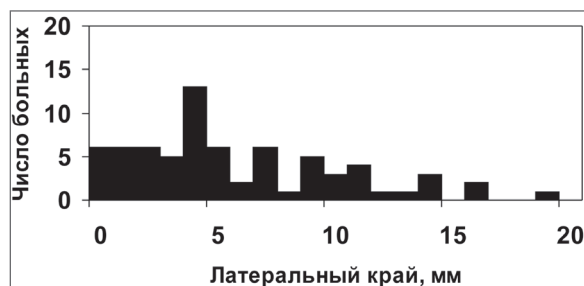


Рис. 2. Гистограмма распределения больных в зависимости от величины латерального края резекции

Таблица 2

Частота местных рецидивов и отдаленных метастазов в зависимости от величины латерального края резекции

Латеральный край, мм	Число больных	Местные рецидивы	Местные рецидивы и метастазы	Отдаленные метастазы
0–3,0	18	-	1	6
3,1–10,0	38	1	1	3
>10,1	15	-	-	-
Итого	71	1 (1,4 %)	2 (2,8 %)	7 (9,9 %)

ния 24 мес (14–63 мес) ни у кого из больных с «положительным» краем резекции не было выявлено местных рецидивов, тогда как 4 (66,7 %) пациента умерли от отдаленных метастазов на сроках 14, 20 и 27 и 63 мес после операции. Двое больных живы без признаков отдаленного метастазирования, период наблюдения у обоих составил 20 мес.

У 18 больных (25,3 %) значение латерального края резекции было менее 3,0 мм (табл. 2). При медиане наблюдения 25 мес (10–75 мес) местный рецидив в сочетании с отдаленным метастазированием был установлен у одного больного, в 6 случаях выявлены отдаленные метастазы. Медиана наблюдения в группе больных со значением латерального края более 3 мм составила 24 мес (6–120 мес). Рецидивы заболевания были выявлены у 2 больных, в одном случае в сочетании с отдаленным метастазированием, изолированные отдаленные метастазы – у 3 больных.

Частота местных рецидивов составила 5,5 % при значении латерального края резекции ≤ 3 мм и 3,7 % при латеральном крае более > 3 мм (OR 1,05 [95 % ДИ 0,09–12,5]; $p=1,000$). Отдаленные метастазы были установлены у 38,9 % и 7,5 % соответственно (OR 0,66 [95 % ДИ 0,45–0,96]; $p=0,002$). Общая выживаемость больных (рис. 3а) составила $52,1 \pm 17,3$ % при значении латерального края резекции ≤ 3 мм и $79,6 \pm 7,8$ % при латеральном крае более > 3 мм ($p=0,063$). Статистически значимые различия были получены по показателям безрецидивной выживаемости (рис. 3б), которые составили соответственно $30,4 \pm 22,5$ % и $86,7 \pm 5,7$ % ($p=0,011$).

Проведенный анализ состояния латерального края резекции у больных резектабельным раком прямой кишки позволил установить его вовлечение в 8,4 % случаев, что соответствует данным

литературы последних лет, согласно которым частота вовлечения латерального края резекции снизилась с 27–36 % в 90-х годах XX века до 6–14 % в настоящее время [3, 4, 6, 7, 9, 11, 20, 22–24]. Причиной этого, по-видимому, является оптимизация методики хирургического лечения, связанная с применением ТМЕ. Послойное, анатомически правильное выделение прямой кишки в пределах существующих фасциальных слоев малого таза под постоянным визуальным контролем является главным преимуществом методики ТМЕ. При такой мобилизации снижается вероятность отклонения линии резекции в сторону прямой кишки, которое нередко приводит к нерадикальному удалению жировой клетчатки и увеличивает вероятность обнаружения опухолей в крае резекции [23].

Мы не отметили увеличение частоты местных рецидивов у больных со значением латерального края резекции ≤ 1 мм и ≤ 3 мм по сравнению с остальными больными. Есть несколько объяснений этого факта. Во-первых, лишь у одного больного была выявлена микроскопическая инвазия края резекции, фактически была выполнена R1-резекция, тогда как у остальных больных с «положительным» краем было пусть небольшое, но все же расстояние от опухоли до линии резекции. Понятно, что прогноз у больного с нерадикально выполненной операцией будет значительно хуже, а общий прогноз в группе больных со значением латерального края резекции ≤ 1 мм будет зависеть от процентного соотношения таких больных. В качестве примера можно привести данные Т.Е. Bernstein et al. [6], наблюдавших местные рецидивы у 45,2 % больных со значением латерального края 0 мм и 14,5 % – со значением 1 мм ($p<0,001$). Во-вторых, наличие опухоли в крае резекции свидетельствует о высоком злокачественном

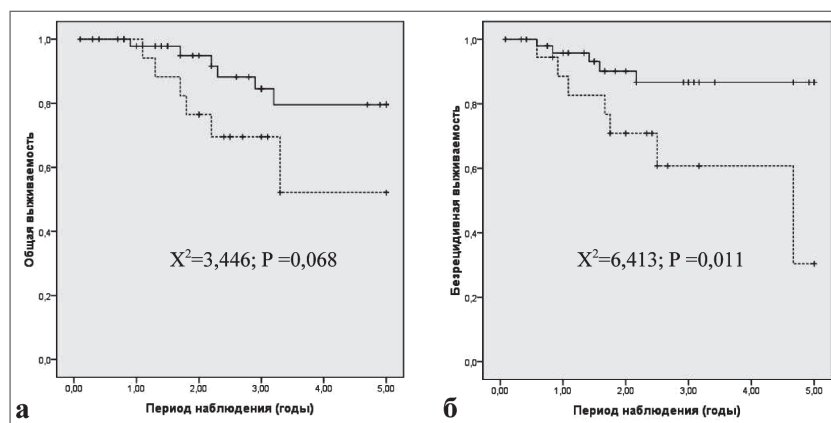


Рис. 3. Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость больных раком прямой кишки в зависимости от величины латерального края резекции: ≤ 3 мм (пунктирная линия) и > 3 мм (сплошная линия)

потенциале опухоли и о большой вероятности отдаленного метастазирования в ближайшие сроки после операции. Как правило, у всех больных с латеральным краем ≤ 1 мм были метастазы в регионарные лимфатические узлы и/или опухолевые депозиты в параректальной клетчатке. По-видимому, часть этих пациентов умирает от генерализации процесса, не дожив до появления местного рецидива. В-третьих, следует учитывать возможное влияние лучевой терапии, которую получили большинство больных. Предоперационное облучение могло оказать двоякое действие – снижение частоты местных рецидивов и увеличение сроков их возникновения [16]. Именно с влиянием лучевой терапии на сроки возникновения рецидива может быть связан тот факт, что больные с вовлечением латерального края резекции умерли не от местного рецидива, а от отдаленного метастазирования.

Следует заметить, что в литературе существуют разные мнения о влиянии инвазии опухоли в латеральный край резекции на частоту местных рецидивов. Если в ранних работах [3, 22] рецидивы наблюдались у 78–85 % больных с латеральным краем ≤ 1 мм, то в исследованиях последних лет местные рецидивы зарегистрированы у 16–22 % пациентов [17, 23, 24]. Вместе с тем у больных с вовлечением латерального края резекции гораздо чаще выявляются отдаленные метастазы, а 5-летняя выживаемость снижается с 73–80 % при интактном крае резекции до 27–38 % при его вовлечении. Следует отметить, что ряд авторов [11, 13] вообще не считают латеральный край резекции предиктором местных рецидивов.

Таким образом, влияние латерального края резекции на частоту местных рецидивов можно назвать несколько преувеличенным. При уровне современной хирургии в тех случаях, когда объем оперативного вмешательства включает удаление всей жировой клетчатки с неповрежденной собственной фасцией прямой кишки, расстояние от опухоли до латерального края 1 мм и менее сопровождается рецидивами лишь у незначительного числа больных. В этой группе больных, по всей видимости, целесообразно выделять больных со значением латерального края 0 мм, риск возникновения рецидива у которых значительно выше и, по данным литературы, достигает почти 50 % [6].

Проведенное нами исследование позволяет сделать вывод о том, что расстояние от опухоли до латерального края резекции ≤ 3 мм у больных резектабельным раком прямой кишки является неблагоприятным прогностическим фактором выживаемости и отдаленного метастазирования. Учитывая сказанное, по нашему мнению, опухоли, расположенные на расстоянии ≤ 3 мм от собственной фасции, следует относить к местно-распространенным. Таким больным показано проведение пролонгированной лучевой терапии в сочетании с общим воздействием в виде химиотерапии, а возможно, и таргетной терапии. Важную роль в дооперационном стадировании и определении минимального расстояния от опухоли до латеральной границы резекции играет магнитно-резонансная [14] и мультиспиральная компьютерная томография [25]. Использование одного из этих методов должно стать обязательным этапом предопе-

рациональной диагностики у всех больных раком прямой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Одарюк Т.С., Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А. Хирургия рака прямой кишки. М.: ООО «Дедалус», 2005. 256 с.
2. Сидоров Д.В., Ваиакмадзе Л.А. Современные принципы лечения рака прямой кишки // Российский онкологический журнал. 2010. № 1. С. 50–54.
3. Adam I.J., Mohamdee M.O., Martin I.G. et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer // Lancet. 1994. Vol. 344. P. 707–711.
4. Baik S.H., Kim N.K., Lee Y.C. et al. Prognostic significance of circumferential resection margin following total mesorectal excision and adjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer // Ann. Surg. Oncol. 2007. Vol. 14 (2). P. 462–469.
5. Beets-Tan R.G., Beets G.L., van der Hoop A.G. et al. Preoperative MR imaging of anal fistulas: does it really help the surgeon? // Radiology. 2001. Vol. 218. P. 75–84.
6. Bernstein T.E., Endreseth B.H., Romundstad P. et al. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer // Br. J. Surg. 2009. Vol. 96 (11). P. 1348–1357.
7. Birbeck K.F., Macklin C.P., Tiffin N.J. et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery // Ann. Surg. 2002. Vol. 235 (4). P. 449–457.
8. Bori R., Sejben I., Svebis M. et al. Heterogeneity of pT3 colorectal carcinomas according to the depth of invasion // Pathol. Oncol. Res. 2009. Vol. 15 (3). P. 527–532.
9. De Haas-Kock D.F., Baeten C.G., Jager J.J. et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer // Br. J. Surg. 1996. Vol. 83 (6). P. 781–785.
10. Eriksen M.T., Wibe A., Haffner J. et al. Prognostic groups in 1676 patients with T3 rectal cancer treated without preoperative radiotherapy // Dis. Colon Rectum. 2007. Vol. 50 (2). P. 156–164.
11. Hall N.R., Finan P.J., al-Jaberi T. et al. Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence? // Dis. Colon Rectum. 1998. Vol. 41 (8). P. 979–983.
12. Hermanek P., Merkel S., Fietkau R. et al. Regional node metastasis and locoregional recurrence of rectal carcinoma in the era of TMA surgery. Implications for treatment decisions // Int. J. Colorectal Dis. 2010. Vol. 25 (3). P. 359–368.
13. Khani M.H., Smedh K., Kraaz W. Is the circumferential resection margin a predictor of local recurrence after preoperative radiotherapy and optimal surgery for rectal carcinoma? // Colorectal Dis. 2007. Vol. 9. (8). P. 706–712.

14. Mercury Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study [Электронный ресурс] // BMJ. 2006. Vol. 333 (7572). P. 779. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1602032/?tool=pubmed>
15. Merkel S., Mansmann U., Siassi M. et al. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas // Int. J. Colorectal Dis. 2001. Vol. 16 (5). P. 298–304.
16. Merkel S., Mansmann U., Hohenberger W. et al. Time to locoregional recurrence after curative resection of rectal carcinoma is prolonged after neoadjuvant treatment. A systematic review and meta-analysis // Colorectal Dis. 2009. [Epub ahead of print]. «Accepted Article»; doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.02110.x.
17. Nagtegaal I.D., Marijnen C.A., Kranenbar E.K. et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit // Am. J. Surg. Pathol. 2002. Vol. 26 (3). P. 350–357.
18. Pahlman L., Bohe M., Gedermark B. et al. The Swedish Rectal Cancer Registry // Br. J. Surg. 2007. Vol. 94 (10). P. 1285–1292.
19. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years. Increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma // Ann. Surg. 2007. Vol. 246 (5). P. 693–701.
20. Phang P.T., Macfarlane J.K., Taylor R.H. et al. Effects of positive resection margin and tumour distance from anus on rectal cancer treatment outcomes // Am. J. Surg. 2002. Vol. 183 (5). P. 504–508.
21. Pollheimer M.J., Kornprat P., Pollheimer V.S. et al. Clinical significance of pT sub-classification in surgical pathology of colorectal cancer // Int. J. Colorectal Dis. 2010. Vol. 25 (2). P. 187–196.
22. Quirke P., Durdet P., Dixon M.F. et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision // Lancet. 1986. Vol. 2 (8514). P. 996–998.
23. Quirke P., Steele R., Monson J. et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomized clinical trial // Lancet. 2009. Vol. 373 (9666). P. 821–828.
24. Wibe A., Moller B., Norstein J. et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer – implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit // Dis. Colon Rectum. 2002. Vol. 45 (7). P. 857–866.
25. Wolberink V.R.C., Beets-Tan R.G.H., de Haas-Kock D.F.M. et al. Multislice CT as a primary screening tool for the prediction of an involved mesorectal fascia and distant metastases in primary rectal cancer: a multicenter study // Dis. Colon Rectum. 2009. Vol. 52 (5). P. 928–934.

Поступила 21.07.10