

УДК 616-079.89

**О.Н. Понкина\*, В.В. Половинкин**

## ПРЕПАРАТ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ: КАК МЫ ЕГО ИССЛЕДУЕМ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

**Контактная информация:** \*О.Н. Понкина – заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: ponkina\_olga@mail.ru, тел. +7 (928) 418-86-99

Стандарт хирургического лечения больных раком прямой кишки, тотальная мезоректумэктомия (ТМЭ) требует адекватного патологоанатомического исследования удаленного препарата с целью выявления пациентов с высоким риском развития местного рецидива и отбора пациентов для проведения адъювантной терапии. Врач-патологоанатом должен провести оценку завершенности этой операции (качество хирургического вмешательства), исследовать как дистальный, так и циркулярный края резекции (хирургически мобилизованную поверхность мезоректума), определить хирургический клиренс (расстояние от циркулярного края резекции до опухоли), определить патологическую стадию ((y)pTpN), гистологический тип и степень дифференцировки опухоли.

В статье представлена маршрутизация препарата, полученного после хирургического лечения рака прямой кишки, и методика его патогистологического исследования, которая основана на стандартах, предложенных Королевским обществом патологов Великобритании, адаптированных в условиях краевой клинической больницы.

**Ключевые слова:** мезоректум, тотальная мезоректумэктомия, шкала оценки качества операции, циркулярный край резекции, хирургический клиренс, предикторы местного рецидива.

**О.Н. Ponkina, V.V. Polovinkin**

## SPECIMEN EXAMINATION FOLLOWING SURGERY FOR RECTAL CANCER: OUR TECHNIQUE

State Public Health Budget Institution 'Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, Public Health Ministry of Krasnodar Region, Krasnodar, Russia

Standard surgical treatment for rectal cancer is a total mesorectumectomy (TME) and it demands performing proper pathohistological examination of the removed specimen to select patients with high risk of local recurrence development and those indicated for adjuvant therapy. Pathologists should value quality of surgical intervention, examine both distal and circular resection margins (surgically mobilized mesorectal surface), define surgical clearance (distance from the circular resection margin to the tumor itself), perform pathological staging ((y)pTpN), determine histological type and stage of tumor differentiation. In this paper we describe a route of the specimen removed after the surgery for rectal cancer and its pathohistological examination technique which is based on the guidances of the British Royal Society of Pathologists specialized to the Regional Clinic Hospital requirements.

**Key words:** mesorectum, total mesorectumectomy, surgery quality scale, circular resection margin, surgical clearance, local recurrence predictors.

Тотальная мезоректумэктомия (ТМЭ) – стандарт хирургического лечения рака прямой кишки, основанный на исследованиях путей лимфогенного распространения опухоли [1]. Мезоректум (жировая ткань между прямой кишкой и крестцом) – зона первичной лимфоваскулярной диссеминации опухоли. Мезоректальная фасция, ограничивающая это клетчаточное пространство, является своеобразным эм-

бриологическим барьером распространения опухоли. Лимфатические узлы, дренирующие среднюю и нижнюю треть прямой кишки располагаются в пределах мезоректума, а нервные сплетения — снаружи от мезоректальной фасции.

Оценка завершенности ТМЭ определяется как параметр качества операции. Современный стандарт хирургии требует адекватного морфологического по-





Рис. 4. Удовлетворительное качество ТМЭ.



Рис. 5. Неудовлетворительное качество ТМЭ.

деление. На препарате определяются участки отсутствия или рассечения собственной фасции с обнажением клетчатки. Клетчатка мезоректума неравномерно выражена с участками сужения и/или дефектов, но без обнажения мышечной оболочки кишки (рис. 4). Неудовлетворительное качество ТМЭ - уровень выделения: стенка прямой кишки (собственно мышечный слой). На препарате имелись крупные дефекты собственной фасции, мезоректальная клетчатка выражена слабо и неравномерно с наличием глубоких дефектов с обнажением и/или надрывами мышечной стенки кишки (рис. 5).

Повреждение мезоректального цилиндра является индикатором неполноценного удаления опухоли, что увеличивает риск возникновения местного рецидива. Качество ТМЭ является независимым предиктором развития местного рецидива при раке прямой кишки [4, 5]. Maslekar S. (2007) показал, что местные рецидивы при неудовлетворительном качестве развивались в 41%, полные рецидивы (сочетание местного рецидива и отдаленные метастазы) – 59% наблюдений, при хорошем качестве – местный рецидив 1,6%, с такой же частотой как и общий рецидив – 1,6% [6].

Хирургически мобилизованную перитонезированную поверхность мезоректума, так называемый циркулярный (латеральный) край препарата, окрашиваем специальным красителем (Mark-It (Termo Scientific, USA)) с целью четкого его определения при последующем микроскопическом исследовании (рис. 6).

После вскрытия просвета кишки (за исключением зоны опухоли (2 см ниже и выше тактильно определяемой границы опухоли)) определяем основные параметры опухоли:

- 1) локализацию, размеры, характер роста опухоли, вовлечение серозной оболочки;
- 2) отношение опухоли к карману брюшины,
- 3) расстояние от опухоли до дистального края резекции или расстояние до аноректальной линии (при брюшно-промежностной экстирпации кишки);
- 4) наличие перфорации опухоли.

Данные исследования препарата вносим в протокол, после чего препарат фиксируем в 10% раствор формалина на 48 часов.

Второй этап макроскопического исследования проводится после фиксации и включает:

- 1) исследование дистального края резекции с забором материала для гистологического исследования;
- 2) исследование циркулярного края резекции и определение параметров опухоли (определение стадии pT). Для этого проводим последовательные поперечные срезы препарата дистальнее опухоли в зоне



Рис. 6. Окраска циркулярного края резекции.



Рис. 7. Последовательные топографические срезы препарата для оценки циркулярного края резекции и определения параметров опухоли.

опухоли и проксимальнее опухоли на 3 см с интервалом 3 – 5 мм (рис. 7).

Циркулярный край препарата может быть вовлечен в опухолевый процесс различными способами: либо прямое вовлечение опухолью (рис. 8), либо наличие в крае опухолевых депозитов, опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах, или метастатических лимфатических узлов. Следуя рекомендациям P.Quirke и M.Dixon [7], циркулярный край расцениваем как положительный при расстоянии от опухоли или опухолевых депозитов до собственной фасции прямой кишки менее 1 мм. Adam I. [8] показал, что циркулярный край был вовлечен в 25% случаев, когда хирург расценивал операцию как радикальную, и в 36% случаев – во всех наблюдениях. Частота местного рецидива в группе с положительным циркулярным краем резекции составила 78%, в то время



Рис. 8. Положительный циркулярный край резекции – прямое вовлечение опухолью.

как при отрицательном – 10%. У 40% пациентов с положительным краем были диагностированы отдаленные метастазы против 12% с отрицательным краем. В более позднем исследовании Wibe A. [9] были оценены результаты тотальной мезоректумэктомии 686 пациентов с раком прямой кишки. Местные рецидивы возникли у 22% пациентов с положительным циркулярным краем резекции против 5% с отрицательным циркулярным краем.

В протоколе и в заключении мы указываем минимальное расстояние от края опухоли на участке её максимальной инвазии в мезоректальную клетчатку до циркулярного (латерального) края, так называемый хирургический клиренс (рис. 9, 10). Величина хирургического клиренса важна для оценки прогноза развития местного рецидива, так хирургический клиренс  $\leq 2$  мм повышает риск развития местного ре-



Рис. 9. Отрицательный циркулярный край: хирургический клиренс более 1 мм (расстояние до пораженного лимфатического узла от циркулярного 2 мм).

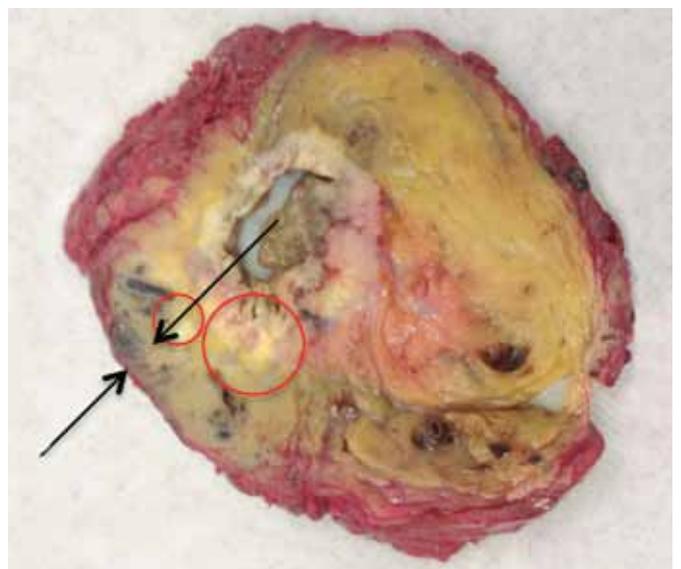


Рис. 10. Опухолевые депозиты и хирургический клиренс.

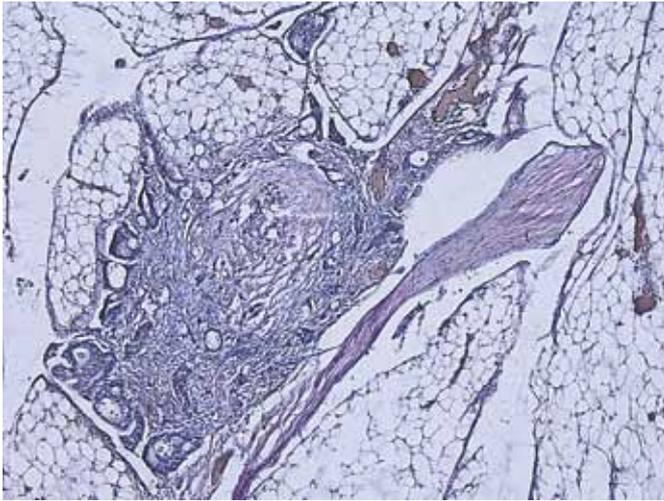


Рис. 11. Опухолевый депозит. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение 100.

цидива с 5,8% до 16% [10]. Опухолевые депозиты – это изолированные опухолевые очаги, не связанные с первичной опухолью и тканью лимфатического узла, которые могут располагаться как в толще кишки, так и в окружающей жировой клетчатке (рис.11).

Для гистологического исследования забираем фрагменты опухоли (прицельно: опухоль в зоне максимальной её инвазии, сосудистой и периневральной инвазии, опухолевые депозиты), а также циркулярный край препарата в зоне опухоли, опухолевых депозитов и лимфатических узлов. Если после неоадьювантной терапии определяется рубец, либо стенка кишки не изменена, для гистологического исследования забираем весь сегмент (не менее 5 фрагментов, которые исследуем в серийных срезах).

Третий этап заключается в исследовании лимфатических узлов (определение статуса pN) и начина-

ется с апикального лимфатического узла в проекции метки, оставленной хирургом, на культе нижней брыжеечной артерии. Далее, для обнаружения лимфатических узлов жировую клетчатку отделяем от стенки кишки (рис.12), вся клетчатка исследуется на последовательных поперечных срезах с интервалом 2 мм, выбираем лимфатические узлы и опухолевые депозиты с измерением минимального расстояния до собственной фасции (рис.13).

В соответствии с действующей международной классификацией злокачественных опухолей TNM необходимо исследовать не менее 12 лимфатических узлов для определения категории pN [12]. Во избежание недооценки стадии заболевания гистологическому исследованию подвергаем все обнаруженные лимфатические узлы. Количество исследованных лимфатических узлов также является фактором, влияющим на выживаемость пациентов [13], при этом оно зависит как от качества хирургической операции, так и от качества патологоанатомического исследования.

На четвертом этапе производим микроскопическое исследование гистологических препаратов, результаты которого протоколируем и отражаем в заключении, которое включает следующую информацию:

- 1) гистологический тип и степень дифференцировки опухоли (при смешанном гистологическом типе (наличии в аденокарциноме участков слизистого, медуллярного рака) указывается доля последнего);
- 2) выявление гистологических особенностей опухоли, характерных для микросателлитной нестабильности (наличие инфильтрации опухоли лимфоцитами (3 и более лимфоцита в поле зрения при увеличении 400), лимфофолликулярной перитуморозной инфильтрации, наличие в опухоли муцинозного, перстневидноклеточного или медуллярного паттерна) [14];



Рис. 12. Отделенная от стенки кишки жировая клетчатка.



Рис. 13. Последовательные поперечные срезы клетчатки с забором лимфатических узлов и опухолевых депозитов.

3) локализация и максимальная степень экстрамурального и местного распространения (стадия pT);

4) наличие экстрамуральной сосудистой, лимфоваскулярной инвазии, периваскулярного и периневрального роста опухоли;

5) состояние краев резекции (дистального и циркулярного (латерального)) с указанием величины хирургического клиренса;

6) качество мезоректумэктомии;

7) наличие опухолевых депозитов в мезоректуме;

8) влияние неоадьювантного лечения на опухоль (оценивается в соответствии с рекомендациями CAP13/AJCC/ERCCC по шкале регресса опухоли [14, 15]: TRG 0 – полный ответ, TGR 1 – почти полный ответ, TGR 2 – частичный ответ, TGR 3 – плохой ответ, нет ответа на лечение);

9) статус лимфатических узлов (стадия pN) – число найденных лимфоузлов, число пораженных, состояние апикального лимфатического узла;

10) наличие и характер фоновой патологии (аденомы, другие полипы, язвенный проктосигмоидит, болезнь Крона, дивертикулы, дисплазия, другая патология).

Иммуногистохимическое исследование выполняется в случаях выявления низкодифференцированных новообразований для исключения нейроэндокринных опухолей и при местно-распространенных опухолях (pT4b), если возникла необходимость дифференцировать опухоль прямой кишки и опухоль других органов малого таза (яичников, тела или шейки матки, мочевого пузыря, предстательной железы).

Иммуногистохимическое исследование микросателлитной нестабильности опухоли предпринимаем [14], если:

1) колоректальный рак диагностирован у пациента моложе 50 лет;

2) первично – множественный колоректальный рак;

3) при наличии синхронной, метасинхронной Линч-ассоциированной опухоли (рак эндометрия, желудка, яичников, поджелудочной железы, мочеточника и почечной лоханки, желчевыводящих путей, тонкого кишечника, а также опухолей головного мозга и сальных аденом и кератоакантомы), независимо от возраста;

4) колоректальный рак с гистологическими особенностями опухоли, характерных для микросателлитной нестабильности у пациента моложе 60 лет;

5) при наличии семейного анамнеза (проявление патологии в двух поколениях); хотя бы одна опухоль должна быть выявлена и диагностирована в возрасте до 50 лет. В роду у трех и более близкородственных людей с подтвержденным колоректальным раком, также, если имеется или имела Линч-ассоциированная опухоль (рак эндометрия, желудка, яичников, поджелудочной железы, мочеточника и

почечной лоханки, желчевыводящих путей, тонкого кишечника, а также опухолей головного мозга), один из трёх родственников должен быть первой степени родства для двух остальных.

Таким образом, применение стандартизированной методики исследования препарата после хирургического лечения рака прямой кишки позволяет проводить полноценный аудит качества выполненной операции, выявить неблагоприятные прогностические факторы, провести точное стадирование заболевания и, в конечном итоге, выбрать правильное адьювантное лечение, определить показания к таргетной терапии.

### Литература

1 Heald R.J., Husband E.M., Ryall R.D.. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? // Br. J. Surg. Vol. 69(1982) P. 613 – 616.

2. Quirk P., Williams G.T. Minimum dataset for colorectal cancer histopathology reports. Royal College of Pathologist 2000. (www.rcpath.org).

3 Quirk P. Effect of the plane of surgery on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial // Lancet 2009; 373:821 – 28.

4. Hermanek P., Mansmann U., Staimmer D., et al. The German experience: the surgeon as a prognostic factor in colon and rectal cancer surgery // Surg Oncol Clin North Am. – 2000. – Vol. 9. – P. 33 – 49.

5. Nagtegaal ID., van Krieken JH. The role of pathologists in the quality control of diagnosis and treatment of rectal cancer – an overview // Eur J Cancer. – 2002. – 38(7). – P. 964 – 72.

6. Maslekar S., Sharma A., MacDonald A. et al. Mesorectal grades predict recurrences after curative resection for rectal cancer // Cancer Colon end Rectum. – 2007. – Vol.50. – №1. – P.168 – 175.

7. Quirke P., Durdey P., Dixon MF., Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision // Lancet. – 1986. – 2(8514). – P. 996 – 9.

8. Adam I., Mohamdee M., Martin I. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer // Lancet. – 1994. – 344. – P.707 – 11.

9. Wibe A., Rendedal P.R., Svensson E. et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer // Br. J. Surg. – 2002. – Vol.89. – P. 327 – 334.

10. Nagtegaal ID., Marijnen CA., Kranenbarg EK., van de Velde CJ. 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. – 26(3). – P. 350 – 7.

11. Nagtegaal ID., Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? // J Clin Oncol. – 2008. – 26. – P. 303 – 12.

12. Собин Л.Х., Госпадарович М.К., Виттекинд К. TNM Классификация злокачественных опухолей (7-е издание) // М.: Логосфера, 2011 – С. 275

13. Gooiker G.E.A., Kolfshoten N.T., Bastiannet E., Van De Velde C., Rosendaal F.R., Tollenaar R.A.E.V., Wouters M.W.J., Behalf O.N. Evaluating the validity of quality indicators for colorectal cancer care // J. Surg Oncol. – 2013. – 108. – P.465 – 571.

14. Tang L. H., Branton P., Burgart L. J., Carter D. K., Fitzgibbons P., Frankel W. L., Halling K. C., Jessup J., Kakar S., Minsky B., Nakhleh R., Washington K., Compton C. C. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. College of American Pathologist 2016 (www.CAP.org).

15. Ryan R., Gibbons D., Hyland J.M.P., et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Histopathology. 2005;47(2):141 – 146. 30.

*Статья поступила 07.12.2016 г.*