

© Коллектив авторов, 2015
УДК 616.351-006.6-033.2-037

А. А. Захаренко, М. А. Беляев, А. Н. Морозов, И. Н. Данилов, А. А. Стаценко,
А. А. Трушин, О. А. Тен, К. Н. Вовин

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ЛАТЕРАЛЬНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

ГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»
Минздрава РФ (ректор — академик РАН проф. С. Ф. Багненко)

Ключевые слова: рак прямой кишки, лимфогенное метастазирование, рецидив, лимфатические узлы, латеральные метастазы

Введение. Частота возникновения местных рецидивов после перенесенного лечения рака прямой кишки варьирует от 2 до 27%. На данные показатели влияют степень местного распространения опухоли, поражение регионарного аппарата прямой кишки на момент начала лечения, а также выбор лечебной тактики при той или иной стадии заболевания [8, 11, 16, 17, 19].

Одной из основных причин местного рецидивирования является лимфогенное метастазирование в регионарные лимфатические узлы. Анатомические особенности зон регионарного метастазирования рака прямой кишки были описаны в 1905 г. W.E. Miles [12]. Им была предложена модель метастазирования, которая является актуальной и по настоящее время [2]. Первыми на пути лимфооттока поражаются мезоректальные лимфатические узлы, далее — по трем основным направлениям: восходящему, нисходящему и латеральному. Восходящий путь, характерный для рака верхнеампулярного отдела прямой кишки, имеет направление вдоль верхней прямокишечной артерии к нижней брыжеечной, поражая верхние прямокишечные и нижние брыжеечные узлы. При нисходящем пути, более присущему раку анального канала, метастазирование осуществляется вдоль внутренней половой и нижней прямокишечной артерии в паховые лимфатические узлы.

Латеральное метастазирование, наиболее характерное для рака ниже- и среднеампулярных отделов, осуществляется вдоль средних прямокишечных артерий (СПА) до внутренних подвздошных артерий и области запирающей ямки, включает поражение средних прямокишечных, внутренних и общих подвздошных, запирающих лимфатических узлов. По данным литературы [13, 14], оно встречается у 8–18% пациентов.

Основные методы диагностики данного заболевания компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) обладают высокими показателями чувствительности и специфичности в отношении выявления отдаленных метастазов и оценки степени местного распространения опухоли [10, 15]. К сожалению, данные методы являются далеко не абсолютными в отношении оценки регионарного метастазирования в целом и поражения латеральной группы лимфатических узлов, в частности. Чувствительность данных методик не превышает 77%, специфичность составляет не более 78% [4].

Данный факт свидетельствует о необходимости поиска новых методов диагностики, выявления факторов риска и неблагоприятного прогноза в отношении латерального метастазирования при раке прямой кишки, более дифференцированного подхода к выбору лечебной тактики, определения показаний к проведению неoadъювантной химиолучевой терапии и(или) выполнения латеральной лимфодиссекции.

Сведения об авторах:

Захаренко Александр Анатольевич (e-mail: 9516183@mail.ru), Беляев Михаил Алексеевич (e-mail: 8628926@mail.ru),
Морозов Алексей Николаевич (e-mail: alex-vma@mail.ru), Данилов Иван Николаевич (e-mail: ivandanilov75@mail.ru),
Стаценко Андрей Анатольевич (e-mail: statsenko_a@mail.ru), Трушин Антон Александрович (e-mail: anton.trushin@rambler.ru),
Тен Олег Александрович (e-mail: ten888oleg@mail.ru), Вовин Кирилл Николаевич (e-mail: vovinmd@gmail.ru),
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8

Некоторые авторы [6] полагают, что поражение латеральных лимфатических узлов (ЛЛУ) может наблюдаться или, наоборот, отсутствовать ввиду имеющейся вариантной сосудистой анатомии прямой кишки, в частности, из-за наличия или отсутствия средней прямокишечной артерии, которую сопровождают латеральные пути лимфооттока.

Согласно большинству анатомических руководств и атласов [1, 3], СПА являются постоянной парной артерией, являющейся ветвью внутренней подвздошной или внутренней половой артерии, кровоснабжающей средний и нижеампулярный отделы прямой кишки.

Однако существуют ряд анатомических исследований, которые показали её выраженную вариабельность. При изучении материала, полученного в результате патологоанатомических вскрытий, частота встречаемости СПА составила от 12 до 57% [5, 9, 18]. При этом двустороннее расположение СПА встречалось лишь в 37% случаев, в 20% — данная артерия наблюдалась с одной стороны. В португальском исследовании [7], проведенном на 167 пациентах с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, по данным компьютерной томографии в ангиорежиме (КТА) и прямой ангиографии, СПА была обнаружена лишь у 35,9% из них (n=60), при этом у $\frac{1}{3}$ больных данный сосуд наблюдался с двух сторон, у остальных больных артерия визуализирована унилатерально.

Проведённый анализ литературы позволил нам предположить, что наличие или отсутствие средней прямокишечной артерии, визуализированное при помощи рентгенологических методов, таких как КТА, позволит прогнозировать риск возникновения метастатического поражения лимфатических узлов, сопровождающих данный сосуд.

Цель исследования — улучшение результатов диагностики и лечения рака прямой кишки путём выявления неблагоприятных прогностических факторов возникновения регионарных метастазов в лимфатические узлы латерального пути лимфооттока.

Материал и методы. В исследовании решались следующие задачи: 1) изучить вариантную анатомию средней прямокишечной артерии на пациентах со злокачественными опухолями прямой кишки и на больных без патологии органов малого таза; 2) изучить частоту и локализацию регионарных метастазов у больных раком прямой кишки с учётом индивидуальных особенностей кровоснабжения органа; 3) провести анализ факторов, влияющих на частоту развития латерального метастазирования; 4) предложить модель оценки неблагоприятного прогноза в отношении

метастазирования в латеральные лимфатические узлы при раке прямой кишки.

Для решения поставленных задач были сформированы две группы больных. Контрольную группу составили 150 пациентов, страдающих различными заболеваниями, исключая любые опухоли органов малого таза и прямой кишки. Основная же группа состояла из 175 больных с верифицированным раком прямой кишки.

У пациентов основной группы подробно изучали варианты поражения регионарных лимфатических узлов по различным путям лимфооттока с учетом следующих факторов: локализации опухоли, степени дифференцировки опухоли, уровня ракового эмбрионального антигена, степени местного распространения опухоли, наличия или отсутствия отдаленных метастазов, наличия индивидуальных анатомо-топографических особенностей кровоснабжения прямой кишки.

Контрольная и основная группа были сопоставимы по полу, возрасту и числу больных.

Результаты и обсуждение. Установлено, что кровоснабжение прямой кишки обладает анатомической вариабельностью. Средняя прямокишечная артерия обнаружена у 53 (30,3%) больных раком прямой кишки, при этом двустороннее её расположение наблюдалось у 9 (17%), левостороннее расположение встретилось чаще, чем правостороннее — у 25 (47,2%) и 19 (35,8%) соответственно. У 27 (50,9%) больных средняя прямокишечная артерия являлась отдельной ветвью переднего ствола внутренней подвздошной артерии, у 14 (26,4%) — ветвью внутренней половой артерии, у 12 (22,7%) — отходила в виде тонкой ветви от запирательной артерии. Зависимости наличия или отсутствия средней прямокишечной артерии от пола и возраста среди пациентов как в контрольной, так и в основной группе не выявлено.

При обобщении результатов обследования контрольной и основной групп видно, что частота наличия СПА у пациентов, страдающих раком прямой кишки, достоверно не отличается от таковой в контрольной группе как в целом по наличию, так и по вариантам и сторонам ее ветвления. Распределение в обеих группах больных вариантов ветвления СПА представлено в *табл. 1*.

При анализе данных выполненной МРТ у пациентов основной группы установлено поражение латеральной группы лимфатических узлов у 37 (21,1%) из них. При оценке латерального метастазирования установлено, что двустороннее поражение лимфатических узлов встретилось у 6 (16,2%) пациентов, преимущественно вдоль внутренней подвздошной артерии — у 4 (10,8%) больных. Более частым вариантом являлось метастазирование с одной стороны. С левой стороны метастатически измененные лимфатические узлы

Таблица 1

Варианты ветвления средних прямокишечных артерий (СПА)

Показатели	Контрольная группа (n=150)	Основная группа (n=175)
Локализация СПА:		
с двух сторон	13 (25,5)	9 (17,0)
с одной стороны	38 (74,5)	44 (83,0)
Место отхождения:		
ветвь внутренней половой артерии	17 (33,3)	14 (26,4)
ветвь внутренней подвздошной артерии	25 (49,0)	27 (51,0)
ветвь запирательной артерии	9 (17,7)	12 (22,6)

Примечание. В скобках — %.

наблюдали чаще, чем справа, — у 18 (48,6%) и у 13 (35,2%) соответственно.

Установлено, что поражение латеральных лимфатических узлов сопровождалось метастазированием и в мезоректальные лимфатические узлы, данное сочетание наблюдали у 28 (28,6%) больных, метастазы только в латеральную группу — у 9 (9,1%). 70,8% пациентов основной группы, у которых была обнаружена средняя прямокишечная артерия, имели латеральные метастазы на стороне этой артерии.

Среди больных с определяемыми латеральными метастазами наличие СПА доказано рентгенологически у 91,8% из них на стороне поражения.

Для прогнозирования риска появления латеральных метастазов была разработана комплексная модель на основе логистической регрессии. В процессе углубленного статистического анализа на основе проведенных исследований в основной группе больных были выявлены показатели, достоверно связанные с метастазированием по латеральному пути лимфооттока и по своей сути являющиеся предикторами латеральных метастазов. Ими явились: локализация опухоли в нижеампулярном отделе, поражение мезоректальных лимфатических узлов, наличие средней прямокишечной артерии, степень местного распространения опухоли, повышение раковоэмбрионального антигена (РЭА) в крови более 3,5 нг/мл.

В результате статической обработки получены следующие коэффициенты (А, Х и В) регрессии для данных показателей (табл. 2). Величина коэффициентов определяет влияние на совокупный риск метастазирования. Предложена модель оценки риска появления латеральных метастазов (Ψ), основанная на расчете характеристик логистического уравнения.

Формула оценки риска появления латеральных метастазов: $\Psi = A_1 \times X_1 + A_2 \times X_2 + A_3 \times X_3 + A_4 \times X_4 + A_5 \times X_5 - B$, где В равно 94,85, Х — значение кода в табл. 2.

Ключевые значения Ψ для оценки риска были следующими: Ψ менее 2,94 — риск менее 5%; Ψ менее 0 — риск менее 50%; Ψ более 0 — риск более 50%; Ψ более 2,94 — риск более 95%.

Построенный на ее основе график логистической функции позволяет получить значение вероятности возникновения латеральных метастазов (рисунк).

Построенная модель имеет свойства: чувствительность — 91,9%, специфичность — 97,8%, диагностическая точность — 96,6%.

Выводы. 1. Средняя прямокишечная артерия является непостоянным сосудом, преиму-

Составляющие формулы оценки риска метастазирования

Показатели	Обозначение коэффициента X в формуле	Код X в формуле	Обозначения коэффициента А в формуле	Значение коэффициента А
Локализация опухоли	X1	1 — в/амп 2 — ср/амп 3 — н/амп	A1	22,69
Поражение мезоректальных лимфатических узлов	X2	0 — есть 1 — нет	A2	1,24
Уровень онкомаркёра РЭА	X3	0 — ≤3,5 1 — >3,5	A3	21,23
Наличие СПА	X4	0 — нет 1 — есть	A4	26,03
Степень местного распространения опухоли	X5	1 — T1 2 — T2 3 — T3 4 — T4	A5	1,1

Примечание. в/амп — верхнеампулярный отдел; ср/амп — среднеампулярный отдел; н/амп — нижеампулярный отдел.

Таблица 2

щественно локализующимся с одной стороны и отходящим отдельной ветвью от внутренней подвздошной артерии. Ее наличие, а также варианты ветвления не зависят от пола, возраста пациента, а также наличия или отсутствия опухолевого заболевания прямой кишки или малого таза.

2. Частота латерального метастазирования достоверно связана с такими факторами, как степень местного распространения опухоли, наличие средней прямокишечной артерии на стороне поражения латеральной группы лимфатических узлов, поражение мезоректальных лимфатических узлов, локализация опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки.

3. Визуализированная средняя прямокишечная артерия при компьютерной томографии в ангиорежиме может служить важным прогностическим фактором развития латерального метастазирования у пациентов со злокачественными опухолями прямой кишки, что существенно влияет на выбор тактики лечения, особенно у пациентов с начальными стадиями заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гайворонский И.В. Нормальная анатомия человека. В 2 т. СПб.: СпецЛит, 2001. Т. 2. 424 с.
2. Одарюк Т.С., Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А. Хирургия рака прямой кишки. М.: ООО «Дедалус», 2005. 256 с.
3. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р. Атлас анатомии человека: учеб. пособие. 2-е изд., стереотипное. В 4 т. Т. 3. М.: Медицина, 1996. 232 с.
4. Al-Sukhni E., Messenger D.E., Charles Victor J. et al. Do MRI reports contain adequate preoperative staging information for end users to make appropriate treatment decisions for rectal cancer? // *Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20, № 4. P. 1148–1155.
5. Ayoub S. Arterial supply to the human rectum // *Acta Anat.* 1978. Vol. 100. P. 317–327.
6. Bell S., Sasaki J., Sinclair G. et al. Understanding the anatomy of lymphatic drainage and the use of blue-dye mapping to determine the extent of lymphadenectomy in rectal cancer surgery: unresolved issues // *Colectal Dis.* 2009. Vol. 11, № 5. P. 443–449.
7. Bilhim T., Pereira J.A., Tinto H.R. et al. Middle rectal artery: myth or reality? Retrospective study with CT angiography and digital subtraction angiography // *Surg. Radiol. Anat.* 2013. Vol. 35, № 6. P. 517–522.
8. Bujko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmejer A. et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer // *Brit. J. Surg.* 2006. Vol. 93, № 10. P. 1215–1223.
9. Didio L.J., Diaz-Franco C., Schemainda R., Bezerra A.J. Morphology of the middle rectal arteries. A study of 30 cadaveric dissections // *Surg. Radiol. Anat.* 1986. Vol. 8, № 4. P. 229–236.
10. Dighe S., Purkayastha S., Swift I. et al. Diagnostic precision of CT in local staging of colon cancers: a meta-analysis // *Clin. Radiol.* 2010. Vol. 65, № 9. P. 708–719.
11. Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345, № 9. P. 638–646.
12. Miles W.E. The spread of cancer of the rectum // *Lancet.* 1925. № 205. P. 1218–1219.

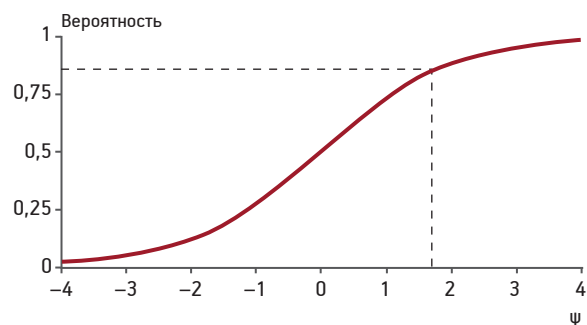


График логистической функции для оценки вероятности возникновения латеральных метастазов при раке прямой кишки

13. Morita T., Murata A., Koyama M. et al. Current status of autonomic nerve-preserving surgery for mid and lower rectal cancers: Japanese experience with lateral node dissection // *Dis. Colon. Rectum.* 2003. Vol. 46, № 10. Suppl. P. 78–88.
14. Moriya Y., Sugihara K., Akasu T., Fujita S. Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer // *World J. Surg.* 1997. Vol. 21, № 7. P. 728–732.
15. Niekel M.C., Bipat S., Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment // *Radiology.* 2010. Vol. 257, № 3. P. 674–684.
16. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351, № 17. P. 1731–1740.
17. Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R. et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial // *Lancet.* 2009. Vol. 373. P. 811–820.
18. Shafik A., Mostafa H. Study of the arterial pattern of the rectum and its clinical application // *Acta Anat. (Basel).* 1996. Vol. 157, № 1. P. 80–86.
19. Wong R.K., Berry S., Spithoff K. et al. Preoperative or postoperative therapy for stage II or III rectal cancer: an updated practice guideline // *Clin. Oncol.* 2010. Vol. 22, № 4. P. 265–271.

Поступила в редакцию 20.03.2015 г.

A.A. Zakharenko, M.A. Belyaev, A.N. Morozov,
I.N. Danilov, A.A. Statsenko, A.A. Trushin, O.A. Ten,
K.N. Vovin

PREDICTION OF RISK FACTORS OF LATERAL LYMPH NODE METASTASIS IN RECTAL CANCER

Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University

Standard methods of diagnostics haven't got a proper sensitivity and specificity concerning assessment of regional nodal involvement in case of rectal cancer. Therefore it is necessary to look for new method of diagnostics, detect risk factors and unfavorable prognosis in relation to lateral lymph node metastasis. At the same time, there should be a differentiated approach to the choice of therapeutic management in rectal cancer. Investigation of variability of blood supply of the rectum could be an additional method of diagnostics in rectal cancer.

Key words: *rectal cancer, lymphatic cancer spread, relapse, lymph nodes, lateral metastasis*