

*А.В. Польшовский<sup>1</sup>, Д.В. Кузьмичев<sup>1</sup>, З.З. Мамедли<sup>1</sup>, Ю.Э. Сураева<sup>2</sup>,  
Ж.М. Мадьяров<sup>1</sup>, А.А. Анискин<sup>1</sup>*

## **Экстрамуральная сосудистая инвазия как фактор отдаленного метастазирования у больных местно-распространенным раком прямой кишки**

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», г. Москва,  
<sup>2</sup>ОРЦ ПЭТ Технолоджи, г. Подольск

**Цель:** в статье проведена оценка экстрамуральной сосудистой инвазии (EMVI) как фактора отдаленного метастазирования у больных местно-распространенным раком прямой кишки на анализе собственных данных, полученных при лечении данной категории пациентов в отделении проктологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». **Материалы и методы:** Проведен ретроспективный анализ когортной группы проспективно набранных 230 больных раком прямой кишки со стадией опухолевого процесса mT3(CRM+)/T4N0-2M0. На первом этапе лечения всем больным была проведена химиолучевая терапия (ХЛТ) по пролонгированной программе на фоне приема капецитабина, в режиме индукции и/или консолидации проводилось от 2 до 4 курсов ПХТ по схеме CapOx. **Результаты:** Достоверных различий влияния положительной EMVI(+) на развитие рецидивов в сравнении с группой EMVI(-) получено не было ( $p>0,05$ ). При этом в группе EMVI(+) отмечено гематогенное метастазирование у 43 больных (27,4%), а в группе EMVI(-) у 2х пациентов (2,74%), что явилось достоверно значимым фактором ( $p<0,05$ ). При глубине инвазии кишечной стенки (индекс T), получено достоверное увеличение частоты EMVI(+) в группе больных с T4 по сравнению с T3 ( $p<0,05$ ). Частота выявления EMVI при III стадии болезни составила 81,4%, что существенно выше, чем при II стадии болезни — 55,7% ( $p<0,05$ ). 3-х летняя безрецидивная выживаемость больных с положительной экстрамуральной сосудистой инвазией составила 64%, по сравнению с группой больных с EMVI(-) — 93%, что является достоверно значимым различием (HR 0,03; 95% CI, 0,08-0,19  $p<0,001$ ). **Выводы:** выявление EMVI(+) может рассматриваться как независимый неблагоприятный фактор прогноза, что необходимо учитывать при планировании предоперационного лечения, а также адъювантной химиотерапии.

**Ключевые слова:** экстрамуральная сосудистая инвазия, местно-распространенный рак прямой кишки, гематогенное метастазирование, химиолучевая терапия, индукционная/консолидирующая химиотерапия

### **Введение**

В настоящее время EMVI уделяется особое внимание, как фактору прогноза течения заболевания, в частности при раке толстой кишки [1, 2]. В понятие экстрамуральной сосудистой инвазии (EMVI — extramural venous invasion) входит обнаружение опухолевых эмболов или прямой инвазии опухоли в сосуды, находящиеся за пределами мышечного слоя стенки кишки. Данный критерий в системах TNM и pTNM обозначается символом V (Vx — венозная инвазия не может быть оценена, V0 — нет венозной инвазии, V1 — микроскопически выявленная венозная инвазия, V2 — макроскопически выявленная венозная инвазия). Магнитно-резонансная томография, являясь «золотым» стандартом диагностики рака прямой кишки, позволяет определить локализацию опухоли, оценить ее размеры и глубину прорастания в стенку кишки, вовлечение краев резекции, состояние мезоректальных и экстрамезоректальных лимфатических узлов, в том числе и наличие инвазии экстрамуральных сосудов [3]. По данным литературы МРТ, наряду с патоморфологическим исследованием, обладает высоким уровнем чувствительности и специфичности в определении EMVI, что было продемонстрировано в ряде исследований с группой пациентов, подвергшихся только хирургическому лечению [4, 5]. Имеются данные, в которых продемонстрировано, что наличие EMVI является достоверным фактором развития гематогенных метастазов [6-8]. В связи с этим, проведен анализ клинического материала отделения проктологии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, посвященный оценке EMVI как фактору прогноза течения заболевания у больных раком прямой кишки II-III стадии, а также оценена прогностическая ценность МРТ в определении данного фактора.

## Материалы и методы

### Пациенты, обследование и лечение

Одноцентровое исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ в отделении онкопроктологии в период 2014-2018 годы. Проведен ретроспективный анализ когортной группы проспективно набранных 230 пациентов раком прямой кишки со стадией опухолевого процесса  $mT3(CRM+)/T4N0-2M0$ . Гистологически все опухоли были представлены аденокарциномой различной степени дифференцировки. Критериями исключения являлись: 1) наличие гематогенных метастазов до лечения или перед оперативным вмешательством; 2) проводимое ранее химио- и химиолучевое лечение; 3) наличие синхронных и метасинхронных опухолей.

Перед началом лечения всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее анализы крови с обязательным исследованием опухолевых маркеров (РЭА и СА19.9), колоноскопию с биопсией, УЗИ/КТ органов брюшной полости, РГ/КТ органов грудной клетки и МРТ органов малого таза (на аппарате не менее 1,5Т). После неoadьювантного лечения обследование повторялось.

Неoadьювантное лечение включало в себя: курс пролонгированной лучевой терапии (ЛТ) средними фракциями 4 Гр до СОД 40 Гр, что соответствует 56  $isoGr$  классического фракционирования дозы или мелкими фракциями 2 Гр до СОД 50-58 Гр (в зависимости от переносимости). Лучевая терапия проводилась на фоне приема капецитабина в суточной дозировке 825  $mg/m^2 \times 2$  раза (в дни ЛТ) в течение всего курса лечения. Лекарственная терапия проводилась в двух вариантах: режим консолидации — через 2 недели после окончания химиолучевой терапии (ХЛТ) назначалась химиотерапия в количестве 2-4 циклов по схеме  $CaPOx$  в стандартной дозе (оксалиплатин 130  $mg/m^2$  в 1-й день курса + капецитабин 2000  $mg/m^2$  с 1-14 дни. Перерыв между курсами составлял 1 неделю. Число курсов консолидирующей терапии определялось переносимостью химиотерапии; режим «сэндвич» лечения, который включал в себя 1-2 курса индукционной химиотерапии по схеме  $CaPOx$ , далее проводился курс ХЛТ и 1-2 курса консолидирующей химиотерапии. Суммарно перед операцией пациент получал 2-4 курсов химиотерапии  $CaPOx$  + пролонгированная ХЛТ.

### МРТ оценка экстрамуральной сосудистой инвазии

В нашем исследовании мы оценивали ее как положительную —  $EMVI(+)$  (инвазия крупных, средних и мелких сосудов) или отрицательную —  $EMVI(-)$  (отсутствие инвазии сосудов). К признакам инвазии сосудов были отнесены следующие параметры [9]:

- 1) расширение калибра параректальных сосудов;
- 2) наличие в просвете параректального сосуда ткани, сходной по характеристикам с опухолью;
- 3) прямая инвазия стенки параректального сосуда опухолью или измененным лимфатическим узлом (рис. 1).

### Патоморфологическая оценка

Производилась оценка по системе TNM для рака прямой кишки. Оценивались параметры глубины степени инвазии опухоли (символ T), лимфатические узлы параректальной клетчатки (символ N), отношение к мезоректальной фасции (CRM — circumferential resection margin), а также наличие экстрамуральной сосудистой инвазии (ее отсутствие тоже отмечалось в результатах) (рис. 2).

### Оцениваемые параметры и статистическая обработка данных

Основным, оцениваемым параметром, в нашем исследовании являлась  $EMVI$ , как прогностический фактор отдаленного метастазирования.

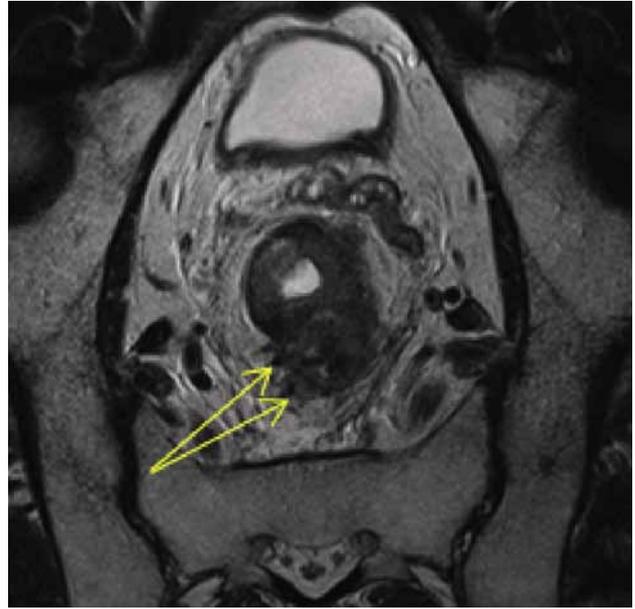


Рис. 1. Аксиальный срез. Стрелками обозначены экстрамуральные сосуды, проходящие в толще опухолевого узла

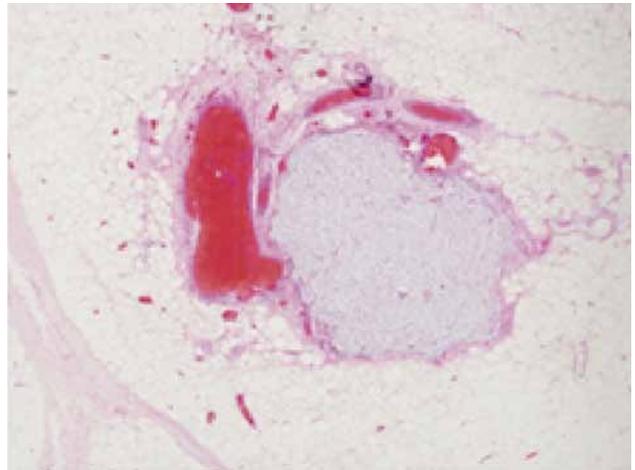


Рис. 2. Морфологическая картина экстрамуральной сосудистой инвазии

Дополнительным оцениваемым параметром являлось определение диагностической значимости МРТ для оценки экстрамуральной сосудистой инвазии по чувствительности, специфичности и точности.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы для математической обработки данных “STATISTICA” версии 10.1 на основе созданной цифровой базы данных. Оценка включала корреляционный анализ и анализ по таблицам сопряженности с применением критерия Хи-квадрат, построение кривых выживаемости проведено по методике Каплан-Майер.

## Результаты

В исследование включено 230 больных. Подробная информация о возрасте, поле, локализации опухоли, клинической стадии заболевания и виду проведенного лечения представлена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n=230)

Мужчины/женщины	Муж — 134 (58,2%)
	Жен — 96 (41,8%)
Возраст (медиана)	58,3 (27-82)
Локализация опухоли в прямой кишке	н/а отдел — 125 (54,3%)
	с/а отдел — 87 (37,8%)
	в/а отдел — 18 (7,8%)
mrT	T3 — 81 (35,2%)
	T4 — 149 (64,8%)
mrN	N0 — 109 (47,4%)
	N(+) — 121 (52,6%)
mrEMVI	EMVI (-) — 73 (31,8%)
	EMVI (+) — 157 (68,2%)
Виды оперативных вмешательств	Резекция прямой кишки — 97 (42,2%)
	БАР — 46 (20%)
	БПЭ — 74 (32,2%)
	Операция Гартмана — 13 (5,6%)

Для оценки диагностической ценности МРТ в определении EMVI, нами проведено собственное исследование, в котором мы сравнили данные полученные при первичной МР-диагностике стадии опухолевого процесса и заключения патоморфологии после выполненного хирургического вмешательства. Таким образом, по нашим данным чувствительность метода составила 77%, специфичность — 87,5%, точность — 82%.

При проведении однофакторного анализа влияния положительной экстрамуральной сосудистой инвазии (EMVI(+)) на развитие рецидивов достоверных различий в их возникновении в сравнении с группой EMVI(-) получено не было ( $p>0,05$ ).

Проведен однофакторный анализ влияния EMVI (+) на развитие отдаленных гематогенных метастазов. В группе EMVI(+) отмечено гематогенное метастазирование у 43 больных (27,4%), в группе EMVI(-) у 2х пациентов (2,74%), что явилось достоверно значимым фактором ( $p<0,05$ ).

При проведении многофакторного анализа, учитывающего глубину инвазии опухоли (T), статус параректальных лимфатических узлов (символ N) и наличие/отсутствие экстрамуральной сосудистой инвазии, получено статистически значимое влияние EMVI(+) (HR 0,02; 95% CI, 0,04-0,15  $p=0,005$ ) и N+ (HR 0,03; 95% CI, 0,02-0,13  $p=0,003$ ) на частоту возникновения отдаленных метастазов. При системном анализе больных с критериями EMVI(+)N0 и EMVI(-) N0 определено достоверное увеличение частоты гематогенных метастазов при наличии экстрамуральной сосудистой инвазии.

Проведенный анализ в отношении оценки экстрамуральной венозной инвазии в зависимости от глубины инвазии кишечной стенки (индекс T), получено достоверное увеличение частоты EMVI(+) в группе больных с T4 по сравнению с T3 ( $p<0,05$ ).

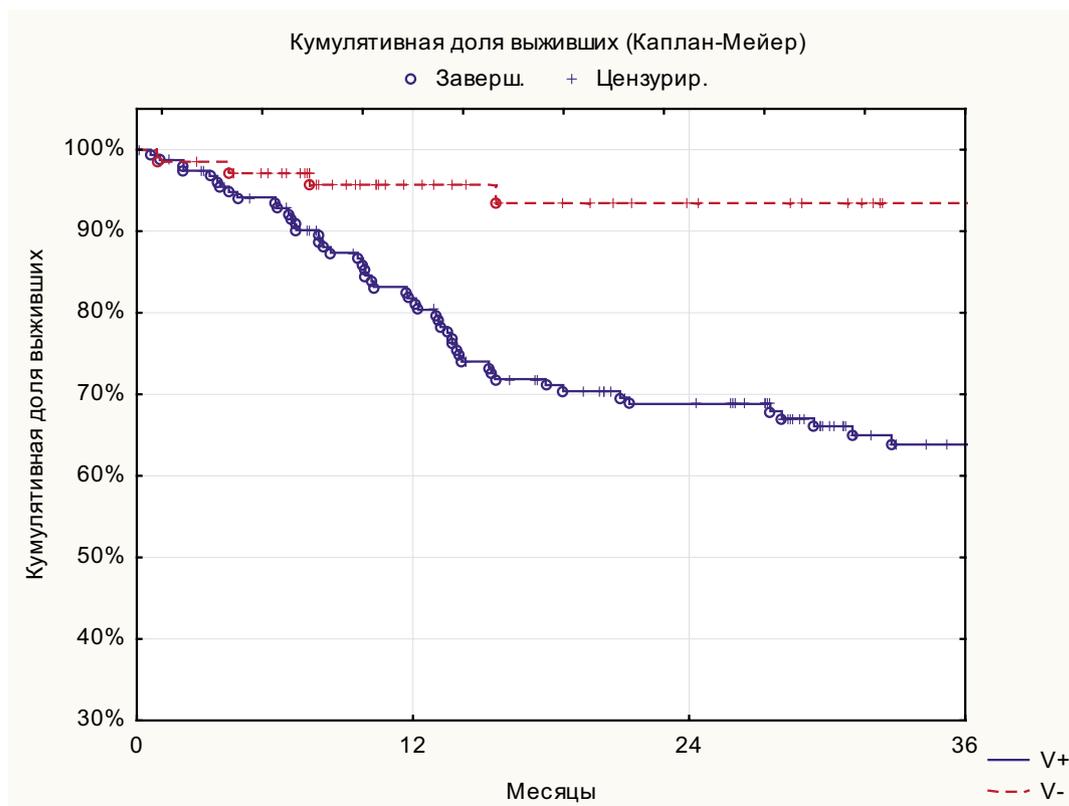


График 1. 3х-летняя безрецидивная выживаемость в группе больных с EMVI(+) и EMVI(-).

Частота выявления экстрамуральной сосудистой инвазии при III стадии болезни составила 81,4%, что существенно выше, чем при II стадии болезни — 55,7% ( $p < 0,05$ ).

Нами также проведена оценка 3х-летней безрецидивной выживаемости групп больных с EMVI(+) и EMVI(-). Данные приведены на график 1.

Как видно из графика 3-х летняя безрецидивная выживаемость больных с положительной экстрамуральной сосудистой инвазией составила 64%, по сравнению с группой больных с EMVI(-) — 93%, что является достоверно значимым различием (HR 0,03; 95% CI, 0,08–0,19  $p < 0,001$ ).

### Обсуждение

В нашем исследовании частота выявления положительной сосудистой инвазии составила 68,2%, что несколько выше, чем описывается в литературных источниках — 9-61% [10–12]. Данное обстоятельство объясняется отсутствием в течение длительного времени четких стандартов патоморфологической диагностики данного критерия и наличием в нашем исследовании пациентов с местнораспространенным характером опухолевого процесса, при котором частота инвазии экстрамуральных сосудов достоверно выше по сравнению со стадиями T1-2 [8, 13]. По данным Royal College of Pathologist частота выявления экстрамуральной сосудистой инвазии при исследовании послеоперационного материала должна составлять не менее 25% [14]. В нашем исследовании при II стадии болезни частота выявления сосудистой инвазии составила 55,74%, а при III стадии уже 81,37% наблюдений, что сопряжено с повышенным риском метастазирования в первые 3 года наблюдения после проведенного лечения.

Использование магнитно-резонансной томографии в выявлении EMVI показало свою диагностическую эффективность как до, так и после проведения химиолучевой терапии [15, 16], что в сочетании с данными патоморфологического исследования повышает точность в стадировании опухолевого процесса и принятии решения по назначению адъювантной химиотерапии.

В ряде исследований наличие сосудистой инвазии рассматривалось, как самостоятельный неблагоприятный фактор прогноза [16], наряду с такими факторами как наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, глубина инвазии кишечной стенки и др. В нашем исследовании продемонстрирована достоверная зависимость при наличии EMVI+ и худших отдаленных результатов у больных с II–III стади-

ями опухолевого процесса по частоте отдаленного метастазирования по сравнению с группой больных EMVI-. При этом получена достоверная разница в выявлении экстрамуральной сосудистой инвазии у больных с III стадией, по сравнению с больными II стадией.

Следует отметить, что всем больным с III стадией заболевания в обязательном порядке назначалась адъювантная ПХТ, решение о ее назначении пациентам со II стадией принималось химиотерапевтом в индивидуальном порядке, учитывая различные факторы помимо экстрамуральной сосудистой инвазии. Таким образом, слабой стороной нашего исследования явилось то, что мы не можем достоверно оценить преимущество назначения адъювантной ПХТ больным со II стадией болезни с наличием экстрамуральной сосудистой инвазией.

### Заключение

Несомненно, что перспективы лечения больных местно-распространенным раком прямой кишки заключаются в точной предоперационной оценке стадии опухолевого процесса, с учетом всех критериев распространенности болезни, правильном выборе предоперационного лечения, оптимальной хирургической тактики и послеоперационном морфологическом стадировании. Использование МРТ органов малого таза должно являться обязательным методом обследования у всех больных раком прямой кишки. Решение о назначении адъювантной химиотерапии должно учитывать все неблагоприятные факторы прогноза.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Smith N.J., Barbachano Y., Norman A.R. et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer // *Br. J. Surg.* — 2008. — Vol. 95. — P. 229–236.
2. Betge J., Pollheimer M.J., Lindtner R.A. et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting // *Cancer.* — 2012. — Vol. 118. — P. 628–638.
3. Klessen P., Rogalla M., Taupitz et al. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI // *Eur. Radiol.* — 2007. — Vol. 17(2). — P. 379.
4. Smith N.J., Shihab O., Arnaout A. et al. MRI for detection of extramural vascular invasion in rectal cancer // *AJR Am J. Roentgenol.* — 2008. — Vol. 191. — P. 1517–1522.
5. Brown G., Radcliffe A.G., Newcombe R.G. et al. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging // *Br. J. Surg.* — 2003. — Vol. 90. — P. 355–364.
6. Betge J., Langner C. Vascular invasion, perineural invasion, and tumour budding: predictors of outcome in colorectal cancer // *Acta Gastroenterol. Belg.* — 2011. — Vol. 74. — P. 516.

7. Sohn B., Lim J.S., Kim H. et al. MRI-detected extramural vascular invasion is an independent prognostic factor for synchronous metastasis in patients with rectal cancer // *Eur. Radiol.* — 2015. — Vol. 25(5). — P. 1347-1355.
8. Messenger D.E., Driman D.K., Kirsch R. Developments in the assessment of venous invasion in colorectal cancer: Implications for future practice and patient outcome // *Hum Pathol.* — 2012. — Vol. 43(7). — P. 965-973.
9. Bhangu A., Fitzgerald J.E.F., Slesser A. et al. Prognostic significance of extramural vascular invasion in T4 rectal cancer // *Colorectal Disease.* — 2013. — Vol. 15. — P. 665.
10. Chand M., Siddiqui M.R., Swift I., Brown G. Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 22(4). — P. 1721-1726. — doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1721.
11. Ptok H., Meyer F., Steinert R. et al. No prognostic impact of isolated lymphovascular invasion after radical resection of rectal cancer—results of a multicenter observational study // *Int. J. Colorectal Dis.* — 2007. — Vol. 22. — P. 749-756.
12. Talbot I.C., Ritchie S., Leighton M.H. et al. The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer // *Br. J. Surg.* — 1980. — Vol. 67. — P. 439-442.
13. Chand M., Bhangu A., Wotherspoon A. et al. EMVI-positive stage II rectal cancer has similar clinical outcomes as stage III disease following pre-operative chemoradiotherapy // *Annals of Oncology.* — 2014. — Vol. 25. — P. 858-863. — doi:10.1093/annonc/mdu029.
14. Williams G.T., Quirke P., Shepherd N.A. Dataset for Colorectal Cancer, 2nd edition. 2007. Appendix C. London, UK. <http://www.rcpath.org/resources/worddocs/G049ColorectalDatasetAppendixC-Sep07.doc>. (10 August 2013, date last accessed).
15. Chand M., Evans J., Swift R.I. et al. The prognostic significance of postchemoradiotherapy high-resolution MRI and histopathology detected extramural venous invasion in rectal cancer // *Ann Surg.* — 2015. — Vol. 261. — P. 473-479. — doi: 10.1097/SLA.0000000000000848.
16. Yu S.K., Tait D., Chau I., Brown G. MRI predictive factors for tumor response in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiationtherapy--implications for induction chemotherapy? // *Int. J. RadiatOncol. Biol. Phys.* — 2013. — Vol. 87. — P. 505-511. — doi:10.1016/j.ijrobp.2013.06.2052.

*A.V.Polynovskiy<sup>1</sup>, D.V.Kuzmichev<sup>1</sup>, Z.Z.Mammadli<sup>1</sup>,  
J.E.Suraeva<sup>2</sup>, J.M.Madjarov<sup>1</sup>, A.A.Aniskin<sup>1</sup>*

**Extramural venous invasion as a factor of distant metastasis in patients with locally advanced rectal cancer**

<sup>1</sup>FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology», Moscow,  
<sup>2</sup>PET-Technology, Podolsk

**Aim:** In this article extramural venous invasion (EMVI) in patients with locally advanced rectal cancer (LARC) is evaluated as a risk factor of distant metastasis. **Materials and methods:** This study is based on experience made in proctological department of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Retrospective analysis was performed on a group of 230 patients with LARC with stage mrT3(CRM+)/T4N0-2M0. All patients underwent long course of chemoradiotherapy with capecetabine, then 2-4 courses of chemotherapy CapOx were conducted in induction and/or consolidation scheme. **Results:** There were no critical differences in the effect of EMVI (+) on the development of recurrences in comparison with the EMVI (-) group ( $p>0.05$ ). Along with that EMVI(+) patients were significantly associated with distant metastasis (43 patients — 27,4%) then in EMVI(-) group (2 — 2,74%) ( $p<0,05$ ). The positive mr-EMVI result was more likely to be present in patients with T4 then in T3 group ( $p<0,05$ ). A positive EMVI status was 81,4% in patients with the III stage, which is significant higher than in patients with II stage — 55,7% ( $p<0,05$ ). 3-year recurrent-free survival of patients with EMVI(+) was 64%, compared with the group of patients with EMVI (-) — 93%, which was a significant difference (HR 0.03; 95% CI, 0.08-0.19  $p<0.001$ ). **Conclusion:** The definition of extramural vascular invasion indicates a poor prognosis and could be used for treatment planning of neoadjuvant chemoradiation and adjuvant chemotherapy.

**Key words:** locally advanced rectal cancer, extramural venous invasion (EMVI), metastasis, chemoradiation therapy, consolidation/induction chemotherapy

Поступила в редакцию 11.08.2019 г.