



КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВА

Малихов А. Г., Барсуков Ю. А., Малихова О. А., Унгуадзе Г. В.

ФГБУ Российский Онкологический Научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН :

Отделение эндоскопические НИИ клинической онкологии

Отделение хирургической колопроктологии НИИ клинической онкологии

Малихов Андрей Геннадьевич

E-mail: malikhoff@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

История хирургического метода лечения больных раком прямой кишки насчитывает более полутора веков. Реальные успехи оперативного метода лечения появились только с открытием наркоза и антисептики. Хирургическая техника, разработанная в XX веке, применяется без выраженных изменений до настоящего времени. Значительное влияние на технику выполнения хирургического вмешательства оказало внедрение методики выполнения тотальной мезоректэктомии (ТМЕ) в середине XX века. Широко распространившись к началу настоящего века, ТМЕ заняла положение золотого стандарта в хирургическом лечении рака прямой кишки. Методика ТМЕ, широко популяризованная английским хирургом R. J. Heald является трансляцией способа фасциально-футлярного иссечения прямой кишки, предложенного С. А. Холдиным и опубликованного в 1977 году в издании «Новообразования прямой и сигмовидной кишки». Работа R. J. Heald, опубликованная в 1982 году, заставила иначе взглянуть на проблему хирургического лечения рака прямой кишки, изменить методику выделения опухоли тупым путем, т. н. «лодочкой» на исключительно острую мобилизацию прямой кишки на всем протяжении, вплоть до тазового дна. [1,8,9,10] Нововведения автора касались также критической оценки состояния латерального края, вовлечения фасции прямой кишки и прогностической значимости этого показателя, разработанной R. J. Heald совместно с анатомом P. Quirke [2,11,12,13]. Использование этого метода позволило снизить частоту локорегионарного рецидивирования до 10–12% и увеличить показатель общей 5-летней выживаемости до 80% [3,14,15,16].

Методика тотальной мезоректэктомии имеет свои ограничения, которые определяют результаты лечения больных раком прямой кишки, однако лимит ее возможностей определяется не методологическим несовершенством техники операции как таковой, но самим строением прямой кишки и малого таза. Непременным условием успешного лечения рака прямой кишки является соблюдение методов хирургической абластики и радикализма вмешательства, направленных на исключение возможности реализации локорегионарных рецидивов рака.

Особенность хирургии прямой кишки состоит в невозможности соблюдения основных правил оперативного вмешательства на органах брюшной полости, пораженных злокачественными заболеваниями. Так, например, практически сложно соблюдать общеизвестный онкологический принцип «неприкосновенности опухоли» при оперативном лечении больных со средне- и нижеампулярной локализацией опухоли прямой кишки. Неизбежно в процессе операции производится механическое воздействие на опухоль, что приводит к отделению периферических клеток опухоли и, тем самым, к возникновению локорегионарных и отдаленных метастазов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основная цель предоперационной лучевой терапии (ЛТ) состоит в обеспечении максимальной интраоперационной абластики, достижение которой возможно только при подавлении репродуктивной активности (девитализации) наиболее радиочувствительных клеток, лежащих в периферических

областях опухоли и обладающих наибольшим потенциалом метастазирования. Это предотвращает лимфогенную и гематогенную диссеминацию, препятствуя реализации локорегионарных рецидивов рака [17,18,19].

В патогенезе развития локорегионарных рецидивов рака прямой кишки основную роль играет распространение опухолевых клеток по лимфатическим коллекторам и узлам малого таза. При этом источником рецидива могут быть как пораженные метастазами лимфоузлы параректальной клетчатки (мезоректума), так называемые лимфатические узлы Герота, так и лимфатические узлы, лежащие вне фасции прямой кишки, вдоль наружных и внутренних подвздошных сосудов, а также запирательных сосудов. Лимфатические узлы параректальной клетчатки являются первым этапом лимфогенного метастазирования рака прямой кишки и входят в обязательный объем удаляемых тканей в пределах собственной фасции прямой кишки при выполнении стандартной тотальной мезоректэктомии [20]. Протяженность резецируемого участка прямой кишки определяется локализацией опухолевого поражения в прямой кишке. Дистальная граница резекции, согласно общепринятым канонам, удалена от видимого полюса опухоли на 2 см. Порочность этой практики доказана проведенным в РОНЦ им.Н.Н.Блохина исследованием, посвященным изучению закономерности лимфогенного метастазирования рака прямой кишки. Результаты исследования показали, что при локализации опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки у 21.4% пациентов можно обнаружить ретроградное (т.е. в дистальном направлении) поражение лимфатических узлов мезоректума на расстоянии до 4.0 см от дистального полюса опухоли. Этот факт диктует необходимость резекции мезоректума на расстоянии не менее 5.0 см от дистального полюса опухоли. [4]

При локализации опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки ретроградные метастазы в параректальных лимфоузлах нижнеампулярного отдела выявлены у 15,5% пациентов. [4] У этой группы больных единственным обоснованным объемом хирургического вмешательства должна быть тотальная, но не парциальная мезоректумэктомия,

Второй источник развития локорегионарного рецидива это множественные лимфоузлы малого таза, расположенные вне мезоректальной фасции по ходу наружных и внутренних подвздошных сосудов, пресакрально, в запирательной области и являющиеся вторым этапом лимфогенного метастазирования рака прямой кишки. В отличие от лимфоузлов первого порядка, удаляемых в рамках стандартного объема ТМЕ, эти группы лимфоузлов не удаляются при хирургическом лечении рака прямой кишки в общепринятом варианте. Особая роль этой группы лимфоузлов выявлена при исследовании, проведенном в ГНЦ Колопроктологии [5] и изучавшем морфологию неизмененных обтураторных лимфоузлов, удаленных во время операции

по поводу рака нижнеампулярного отдела прямой кишки при обтураторной лимфодиссекции. 23,8% клинически неизмененных и удаленных профилактически обтураторных лимфатических узлов содержали метастазы рака. Понятно, что все пациенты не могут получать профилактическую обтураторную лимфодиссекцию и по этой причине метастазы в пораженных лимфоузлах реализуются в виде локорегионарных рецидивов.

Среди различных опробованных вариантов комбинированного лечения операбельного рака прямой кишки, по мнению ведущих специалистов (ESMO), онкологически наиболее обоснованно применение неoadъювантной крупнофракционной лучевой терапии РОД 5 Гр, СОД 25 Гр. [6] Оптимизация фракционирования позволяет достигать не менее 40 изоГр, а объем облучаемых тканей включает все регионарные лимфатические узлы, как первого, так и второго этапа потенциального метастазирования. Практическое применение этого положения позволяет добиться уверенного увеличения 5-ти и 10-летней выживаемости до 72.1% и 66.7% соответственно по сравнению с 63.8% и 52.1% при хирургическом лечении без применения лучевой терапии.

Улучшение отдаленных результатов при использовании предоперационной лучевой терапии, достигается за счет предотвращения реализации возможных локорегионарных метастазов. При этом определяется статистически достоверное уменьшение частоты развития локорегионарных метастазов до 9.3% при комбинированном лечении по сравнению с 13.7% при хирургическом лечении. При этом частота развития отдаленных метастазов достоверно не уменьшается.

Следует отметить, что при анализе эффективности лечения с учетом глубины поражения кишечной стенки, установлено, что при локализованных формах рака (Т2) предоперационная лучевая терапия повышает показатели 5-летней выживаемости с 73.2% при хирургическом варианте лечения до 96.1% при комбинированном. Улучшение это достигается за счет достоверного снижения частоты локорегионарного рецидивирования, однако, без достоверного уменьшения частоты отдаленного метастазирования. В то же время, применение предоперационной ЛТ у больных с опухолями, прорастающими все слои стенки прямой кишки без поражения регионарных ЛУ (Т3N0M0, II стадия) не приводит к значимому улучшению отдаленных результатов по сравнению с хирургическим методом. При таком неблагоприятном факторе прогноза как метастатическое поражение регионарных ЛУ (III стадия в любой степени инвазии опухоли в стенку кишки Т2-3N1-2M0) достигается достоверное улучшение показателей пяти- и десятилетней безрецидивной выживаемости за счет снижения частоты развития локорегионарных рецидивов рака в 1.9 раза. Достоверного уменьшения частоты отдаленного метастазирования также не получено.

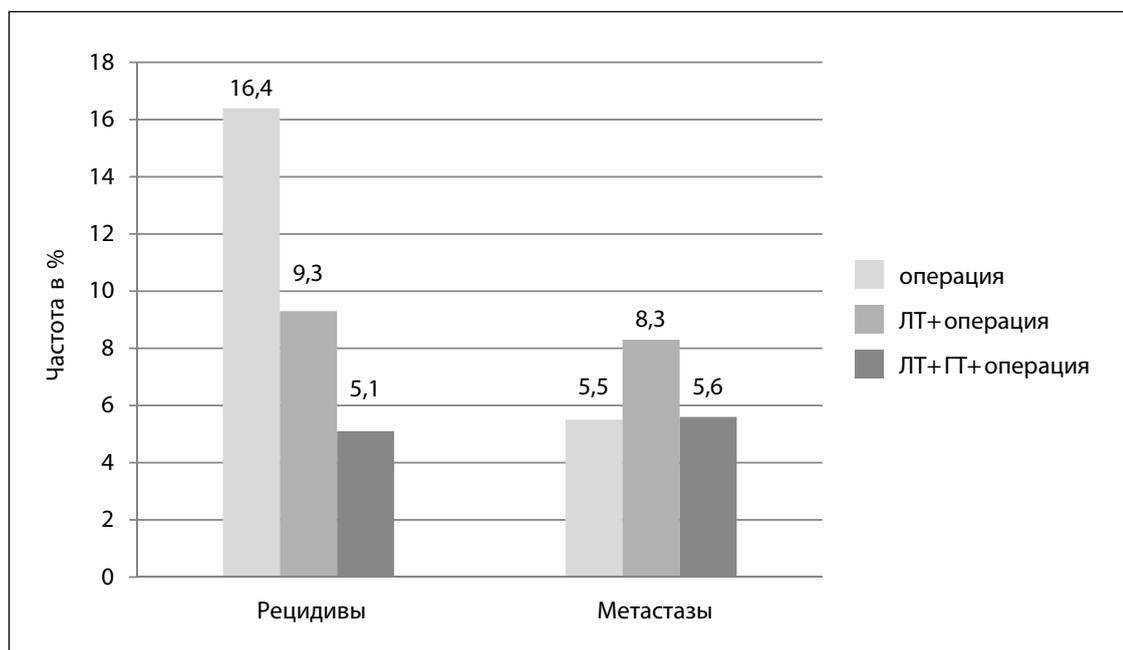


Рисунок 1. Частота локального рецидивирования и отдаленного метастазирования при использовании лучевой терапии и локальной СВЧ-гипертермии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследований, проведенных в РОНЦ им.Н.Н.Блохина позволяет достоверно утверждать:

1. Применение хирургического метода лечения без предоперационной лучевой терапии возможно только при локализации опухоли в верхнеампулярном отделе и выше.
2. При локализации опухоли в среднеампулярном отделе неoadъювантная лучевая терапия строго показана пациентам с запущенными формами опухоли (Т3N0M0-T2-3N1-2M0).
3. При локализации опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки неoadъювантная ЛТ не улучшает результаты лечения больных, за исключением локализованной формы рака (T2N0M0), где достигнуто достоверное снижение частоты локорегионарных рецидивов и улучшение безрецидивной выживаемости.

Основной причиной низкой эффективности предоперационной ЛТ следует полагать недостаточный канцероцидный эффект, производимый ЛТ. Учитывая тот факт, что опухоли прямой кишки являются изначально радиорезистентным и в большом количестве содержат гипоксические клетки не восприимчивые к ЛТ, были проведены многочисленные исследования способов улучшения результатов лечения в области применения факторов избирательно поражающих радиорезистентные клетки опухоли. Значительные перспективы имеет использование радиомодификаторов для усиления действия ЛТ.

Наиболее широко применяемые в клинической практике радиомодификаторы это:

1. Гипертермия
2. Электроно акцепторные соединения
3. Химиопрепараты

Гипертермия используется в РОНЦ им.Н.Н.Блохина при лечении больных раком прямой кишки с 1984 года. Основой разработанной схемы термордиотерапии стала предоперационная крупнофракционная лучевая терапия РОД 5 Гр, СОД 25 Гр. Включение в схему лечения локальной СВЧ-гипертермии снизило частоту локального рецидивирования у больных раком дистальных отделов прямой кишки (нижне- и среднеампулярная локализация) до 5,1% с 16,4% при хирургическом лечении и 9,3% при использовании предоперационной лучевой терапии в монорежиме (Рис. 1).

Применение комбинированного лечения с использованием термолучевого компонента при нижеампулярной локализации опухоли позволило снизить в 3 раза частоту локорегионарного рецидивирования по сравнению с хирургическим лечением (14,4% и 4,7%). Однако, частота отдаленного метастазирования не уменьшилась, что не позволяет надеяться на улучшение 5-ти и 10-тилетней выживаемости после применения этого метода.

Перспективным направлением дальнейшего усиления действия лучевой терапии является одновременное применение нескольких радиомодификаторов, приводящее к взаимопотенцированию канцероцидного эффекта. Разработанная на основе эффективной программы термордиотерапии, методика полирадиомодификации (ПРМ) сочетает помимо локальной электромагнитной гипертермии

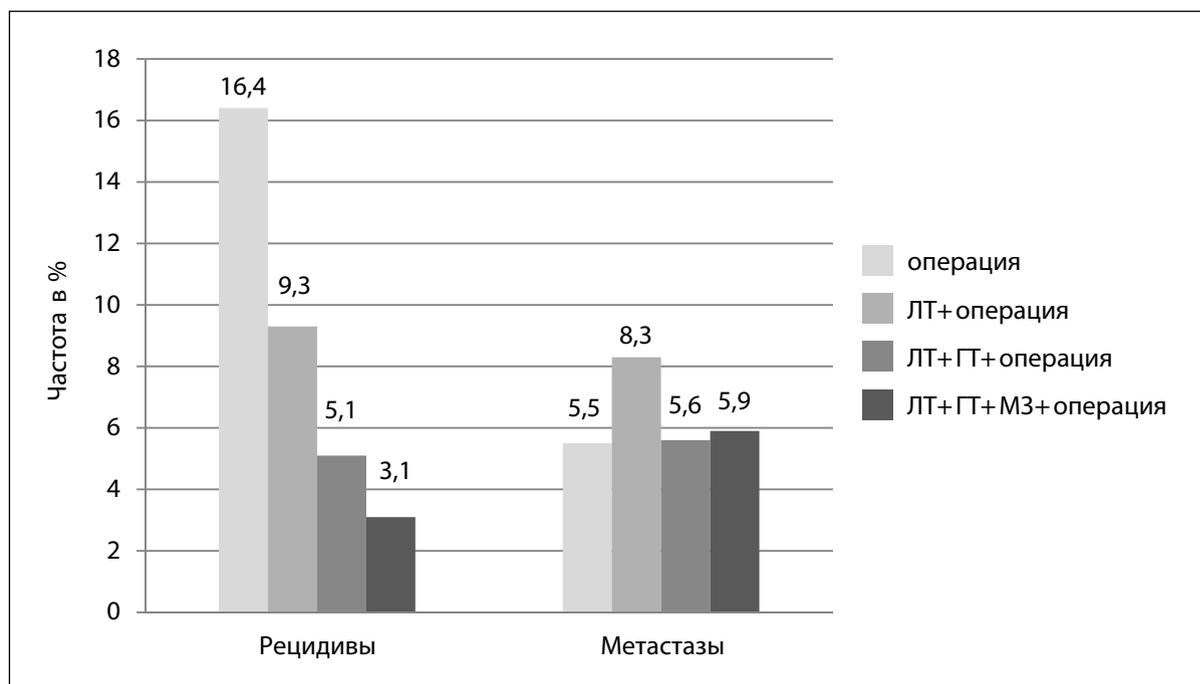


Рисунок 2. Частота локального рецидивирования и отдаленного метастазирования при использовании Метронидазола.

применение Метронидазола в качестве электронакцепторного соединения (ЭАС).

Выбор метронидазола в качестве ЭАС обусловлен его эффектами:

1. Радиационно-химическим, т.е. способностью к закреплению лучевых повреждений ДНК опухоли за счет высокого сродства метронидазола к электрону (быстрый механизм радиосенсибилизации).
2. Цитотоксическим, обеспечивающим избирательную гибель радиорезистентных гипоксических клеток (медленный механизм радиосенсибилизации).
3. Биохимическим. [7]
4. Способностью блокирования репарации сублетальных и потенциально летальных повреждений.

Электронакцепторные свойства метронидазола известны давно, однако, до настоящего времени практического применения ЭАС не нашли ввиду невозможности доставки необходимого количества ЭАС к опухоли. Подтверждено экспериментально, что концентрация метронидазола в ткани опухоли, обуславливающая реализацию эффекта радиосенсибилизации, должна составлять не менее 150 мг/г в течение периода облучения и нескольких часов после. [7] Ни один из способов доставки метронидазола к опухоли, применяемые до настоящего времени, не отвечают этим требованиям вследствие быстрой элиминации метронидазола из опухоли и сложности создания должной концентрации метронидазола при его внутривенном введении вследствие его выраженной нейротоксичности.

Принципиально новый метод непосредственной доставки радиосенсибилизирующей дозы метронидазола был предложен ООО НПО «Колетекс». Он заключается во внутривенном введении радиосенсибилизирующей смеси, изготовленной на основе альгината натрия, ДМСО и метронидазола. Альгинат натрия обеспечивает необходимую вязкость среды и депонирование в ней метронидазола с определенным постоянным поступлением последнего в опухоль прямой кишки. Помимо этого альгинат натрия способствует уменьшению кровоточивости слизистой прямой кишки, исчезновению воспаления, а также регенерации здоровых тканей прямой кишки после лучевой терапии.

В РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН создан новый вариант комбинированного лечения больных операбельным раком прямой кишки с включением в схему предоперационного крупнофракционного облучения двух радиосенсибилизаторов гипоксической фракции опухолевых клеток: локальной СВЧ-гипертермии и метронидазола (патент РФ № 2234318 от 20.08.2004). С учетом общего состояния пациента применяется либо стандартная схема лечения, содержащая двукратное введение полимерной композиции с метронидазолом в дозе 10 г/м² с экспозицией в прямой кишки в течение 5 часов и последующей ЛТ и внутривенной СВЧ-гипертермии, либо щадящая схема с однократным подведением комбинированной смеси с метронидазолом. С целью уменьшения токсических проявлений, разработана схема сопроводительной десенсибилизационной и инфузионной терапии (Рис. 2).

ВЫВОДЫ

Усиление эффективности комбинированного метода лечения с использованием программы полирадиомодификации позволило добиться дальнейшего улучшения отдаленных результатов лечения. Частота локорегионарного рецидивирования сократилась до 3.1%. Однако, следует отметить отсутствие тенденции к уменьшению частоты отдаленного метастазирования при всех вариантах комбинированного лечения. Это явилось предпосылкой к включению в схему комплексного предоперационного термохимиолучевого лечения системных противоопухолевых препаратов. Такой подход обеспечит,

с одной стороны, усиление действия лучевой терапии на клетки опухоли в следствие эффекта радиосенсибилизации, а с другой стороны, системное воздействие на возможные субклинические микрометастазы.

В РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН разработана схема лечения с применением Капецитабина, 5-Фторурацила или Фторафура в рамках предоперационной термохимиолучевой терапии. В настоящее время продолжается анализ получаемых результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heald R. J., Moran B. J., Ryall R. D., et al. Rectal cancer: The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *ArchSurg* 1998;133:894–899.
2. Quirke P., Durdley P., Dixon M. F., et al. The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination. *Lancet* 1986;2:996–999
3. *Hepatogastroenterology*. 2010 May-Jun;57 (99–100):482–6. Our experience of total mesorectal excision for rectal cancers. Petronella P, Scorzelli M, Manganiello A, Nunziata L, Ferretti M, Campitiello F, Santoriello A, Freda F, Canonico S.
4. Барсуков Ю. А., Перевозчиков А. Г., Кулушев В. М. и др. Лимфорегиональное метастазирование при раке прямой кишки. // *Онкохирургия*. 2008. — № 2. — С. 25.
5. Троицкий, А. А. Расширенная тазовая лимфаденэктомия в лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки // автореф. дис. канд. мед. наук / А. А. Троицкий. М., 2007. — 22с.
6. Clinical practice guidelines. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. B. Glimelius, L. Pahlman, A. Cervantes
7. Ярмоненко С. П., Вайнсон А. А. Радиобиология человека и животных. Высшая школа. Москва 2004.
8. Total mesorectal excision by laparoscopy for rectal cancer. Leroy J., Arenas M., Marescaux J. *Rev Gastroenterol Mex*. 2004 Aug;69 Suppl 1:73–83
9. Almost all five year disease free survivors are cured following rectal cancer surgery, but longer term follow-up detects some late local and systemic recurrences. Moore E, Heald RJ, Cecil TD, Sharpe GD, Sexton R, Moran BJ. *Colorectal Dis*. 2005 Jul;7 (4):403–5.
10. Pelvic anatomy for colorectal surgeons. Faucheron JL. *ActaChir Belg*. 2005 Sep-Oct;105 (5):471–4. Review.
11. Magnetic resonance imaging-detected lymph nodes close to the mesorectal fascia are rarely a cause of margin involvement after total mesorectal excision. Shihab OC, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Brown G. *Br J Surg*. 2010 Sep;97 (9):1431–6.
12. A systematic review of cancer related patient outcomes after anterior resection and abdominoperineal excision for rectal cancer in the total mesorectal excision era. How P, Shihab O, Tekkis P, Brown G, Quirke P, Heald R, Moran B. *SurgOncol*. 2011 Dec;20 (4): e149–55. Epub 2011 Jun 1. Review.
13. Deep pelvic anatomy revisited for a description of crucial steps in extralevatorabdominoperineal excision for rectal cancer. Stelzner S, Holm T, Moran BJ, Heald RJ, Witzigmann H, Zorenkov D, Wedel T. *Dis Colon Rectum*. 2011 Aug;54 (8):947–57.
14. Rectal cancer: current surgical management. Zolfaghari S, Williams LJ, Moloo H, Boushey RP. *Minerva Chir*. 2010 Apr;65 (2):197–211. Review.
15. Laparoscopic resection for rectal cancer: a review. Poon JT, Law WL. *Ann SurgOncol*. 2009 Nov;16 (11):3038–47. Epub 2009 Jul 30. Review.
16. Accurate staging, selective preoperative therapy and optimal surgery improves outcome in rectal cancer: a review of the recent evidence. Daniels IR, Fisher SE, Heald RJ, Moran BJ. *Colorectal Dis*. 2007 May;9 (4):290–301. Review.
17. Current status of radiation therapy for the management of rectal cancer. Rule W, Meyer J. *Crit Rev Oncog*. 2012;17 (4):331–43.
18. Preoperative radiotherapy of locally advanced rectal cancer: clinical outcome of short-course and long-course treatment with or without concomitant chemotherapy. Krajcovicova I, Bolješiková E, Sandorova M, Zavodska A, Zemanová M, Chorváth M, Ondruš D. *KlinOnkol*. 2012;25 (5):364–9.
19. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21; (1).
20. Clinical impact of mesorectalextranodal cancer tissue in rectal cancer: detailed pathological assessment using whole-mount sections. Shimada Y, Takii Y. *Dis Colon Rectum*. 2010 May;53 (5):771–8.