

## Мультидисциплинарный подход в лечении больных раком прямой кишки

Правосудов И. В.

Хирургический метод является «золотым стандартом» в лечении больных раком прямой кишки. Целью хирургического лечения является сведение к минимуму частоты местных рецидивов, возникновение которых во многом зависит от качества операций.

Краеугольным камнем в выборе лечебной тактики следует считать отношение опухоли к собственной фасции прямой кишки. Даже применяя современные хирургические методики, большинство опухолей прямой кишки ниже переходной складки брюшины следовало бы лечить используя предоперационную лучевую терапию. Предоперационная лучевая (х/л) терапия позволяет уменьшить частоту местных рецидивов и создать условия для увеличения числа сфинктеросохраняющих операций. Степень регресса опухоли после химиолучевой терапии напрямую коррелирует с выживаемостью и частотой местных рецидивов. Регресс опухоли создает предпосылки для избавления больного с опухолью прямой кишки от послеоперационных осложнений и летальности, связанных с выполнением обширных радикальных операций. Использование стандартизированных систем для оценки степени регресса опухоли может предоставить ценную информацию центрам, специализирующимся на лечении больных с данной патологией. МРТ малого таза является весьма эффективным инструментом в первичной оценке степени местнорегионарного распространения рака прямой кишки, включая отношение к мезоректальной фасции. Сложности в прогнозировании полного патологического регресса опухоли с помощью МРТ связаны, прежде всего, с проблемой дифференциальной диагностики между постлучевыми и опухолевыми изменениями кишечной стенки и окружающих тканей.

Мультидисциплинарный подход обеспечивает точность стадирования и способствует выработке оптимальной лечебной тактики у больных раком прямой кишки.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, МРТ, химиолучевая терапия, полный клинический ответ, мультидисциплинарный подход.

Сведения об авторе:

Правосудов Игорь Витальевич – ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава РФ, Санкт Петербург, pravosudov@rambler.ru, тел.: +7 (921) 957-80-52

Pravosudov Igor

Удельный вес больных раком прямой кишки в России увеличился с 5,4% в 1997 году до 8,6% в 2004 г. [1]. К сожалению, от 10 до 20% вновь выявленных больных уже имеют местнораспространенную стадию заболевания, для которой характерна высокая вероятность развития местного рецидива и высокий риск системного поражения внутренних органов. Основным методом лечения больных раком прямой кишки является хирургический.

Совершенствования хирургии в течение последних 20 лет позволили: снизить послеоперационную летальность с 10% до 2%, уменьшить частоту местных рецидивов с 30–40% до 15% и менее, увеличить число органосохраняющих операций с 20% до 50–60%. Стандартной методикой хирургического лечения Т 2, Т 3 и «резектабельных» Т 4 опухолей является острое выделение прямой кишки вместе с собственной фасцией (mesorectum). Основной задачей операции является достижение периферической границы резекции свободной от опухоли, т.к. именно это ассоциируется с низкой частотой местных рецидивов. Краеугольным камнем в достижении этой цели является отношение опухоли к собственной фасции прямой кишки (mesorectum). Опухоль может быть удалена в пределах здоровых тканей с помощью только хирургического метода, если ее распространение ограничено слоями кишечной стенки. Во всех остальных случаях должны

применяться комбинированные методы лечения, включающие в себя лучевую и химиолучевую терапии.

В настоящее время применение комбинированного подхода в лечении местнораспространенного рака прямой кишки позволяет значительно улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения [2, 3]. Целью предоперационной химиолучевой терапии местнораспространенного рака прямой кишки является снижение вероятности развития рецидива в малом тазу за счет максимального уменьшения размеров первичной опухоли и понижения стадии опухолевого процесса [4, 5].

Реакция опухоли на химиолучевое воздействие может варьировать от абсолютной резистентности до полного патологического регресса (pCR), частота которого, по данным различных авторов, составляет от 3 до 54% [6,7,8]. Решение вопроса о преимуществах применения химиолучевого компонента в неоадьювантном режиме стало возможным, в том числе, и за счет более точного стадирования заболевания. Работами известного английского патолога P. Quirke [9] показано, что именно отношение опухоли к собственной фасции прямой кишки определяет частоту развития местного рецидива. Критическим расстоянием между опухолью и собственной фасцией считается расстояние меньшее или равное 1 мм. Патологическая оценка операционного препарата долж-

на включать в себя оценку границ резекции. Для этого используется классификация, оценивающая как наличие или отсутствие резидуальной опухоли (R), так и состояние циркулярной линии резекции (CRM):

- R0: все края резекции гистологически свободны от опухоли;
- R1: гистологические признаки опухоли в краях резекции;
- CRM отрицательная: минимальное расстояние между опухолью и циркулярной границей резекции > 1 мм;
- CRM положительная: опухоль врастает или расположена на расстоянии < 1 мм от CRM.
- P. Quirke [10] предложил интегрировать классификацию резидуальной опухоли (R) с состоянием циркулярной границы резекции (CRM):
- R0 > 1 мм: нет резидуальной опухоли и минимальное расстояние между опухолью и CRM > 1 мм;
- R0 ≤ 1 мм: нет резидуальной опухоли, но минимальное расстояние между опухолью и CRM ≤ 1 мм;
- R1: микроскопически резидуальная опухоль (когда опухоль обнаружена непосредственно у края резекции).

Стадирование заболевания до начала химиолучевой терапии основывается на применении пальцевого, эндоскопических и радиологических методов исследования. Для оценки степени регресса опухоли после проведенной терапии производится повторное исследование непосредственно перед хирургическим вмешательством. Об эффективности проведенного лечения можно говорить в случае уменьшения глубины инвазии кишечной стенки и/или исчезновения признаков метастатического поражения лимфатических узлов. По мнению ряда авторов [11,12] снижение стадии заболевания до полного патологического регресса является хорошим прогностическим фактором. В отношении больных, у которых удалось достичь полного клинического регресса, возникает ряд вопросов, первый из которых – может ли меняться тактика дальнейшего лечения, включающая сроки и объем хирургического вмешательства, и второй – насколько необходима операция пациентам, у которых нет жизнеспособных опухолевых клеток при полном патологическом ответе. С этой точки зрения важность оценки степени регресса опухоли не может быть переоценена [13].

Развитие современных радиологических методов позволило выдвинуть магнитнорезонансную томографию (МРТ), как наиболее информативный метод оценки внекишечного распространения опухоли и наличия пораженных лимфатических узлов. Это стало возможным за счет высокой разрешающей способности МРТ, позволяющей дифференцировать мягкие ткани, жировую клетчатку и костные структуры. Обладая высоким мягкотканым контрастом, МРТ дает возможность визуализировать внутрисстеночное и внекишечное распространение опухоли, ее распространение в мезоректальную клетчатку и вовлечение в опухолевый процесс собственной фасции прямой кишки, а также органов малого таза, костных и мышечных структур, измененные лимфатические узлы, расположенные как в параректальной клетчатке, так и экстрафасциально. Все это позволяет, используя МРТ, более точно оценивать степень местно-регионарного рас-

пространения опухолевого процесса и планировать режим неоадьювантного лечения и объем хирургического вмешательства.

По данным различных исследований точность МРТ в стадировании опухолей, не подвергавшихся облучению, составляет от 70 до 85% в зависимости от различий в технических характеристиках аппаратуры и методиках выполнения исследования. МРТ имеет сравнимую чувствительность и специфичность с эндоректальной ультрасонографией при оценке глубины инвазии опухолью слоев кишечной стенки (Т) и значительно более высокую точность в определении метастатических лимфатических узлов (N), так как обладает рядом преимуществ по нескольким параметрам, включающим состояние циркулярной границы резекции и оценку инвазии сфинктера [14,15].

К центрам, использующим магнитно-резонансную томографию (МРТ) в отборе пациентов для комбинированного лечения рака прямой кишки, должны быть предъявлены следующие требования:

- Достаточный опыт в проведении МРТ и интерпретации ее данных;
- Возможности проведения высококачественной лучевой терапии и ТМЕ хирургии;
- Регулярная оценка качества МРТ, хирургии и патоморфологических заключений.

Оценка качества операции осуществляется по следующим показателям:

Mesorectal plane (Complete): intact mesorectum with only minor irregularities of smooth mesorectal surface. No defect is deeper than 5mm. Интактная поверхность собственной фасции с дефектами ≤ 5мм;

Intramesorectal plane (Nearly complete): at no site is the muscularis propria visible with the exception of the insertion of the levator muscles. Дефекты допускаются, но мышечный слой не визуализируется;

Muscularis propria plane (Incomplete): little bulk to mesorectum with defects down onto muscularis propria and/or very irregular circumferential resection margin. Поверхность собственной фасции с дефектами вплоть до мышечного слоя и/или очень неправильная циркулярная граница резекции.

Оценка степени регресса опухоли после химиолучевой терапии определяется следующими параметрами RECIST [16]:

- Complete Response (CR): Исчезновение всех измеряемых очагов;
- Partial Response (PR): Уменьшение измеряемых очагов на 30% и более;
- Stable Disease (SD): Уменьшение измеряемых очагов менее, чем на 30% или увеличение их менее, чем на 20%;
- Progressive Disease (PD): Увеличение опухолевых очагов на 20% и более.

В последние годы МРТ стала золотым стандартом в оценке местнорегионарного распространения рака прямой кишки. Это имеет важное практическое значение в выборе тактики лечения больных раком прямой кишки вообще и варианта проведения лучевой терапии в частности. Наиболее актуальным является решение вопроса о взаимоотношении края опухоли и собственной фасции прямой кишки, так как это позволяет выделить больных,

у которых риск развития местного рецидива наиболее высок [17]. Наибольший интерес представляет группа пациентов, у которых по данным различных обследований, выполненных после завершения химиолучевой терапии, удалось достичь полного клинического регресса [18]. По нашим данным полный клинический регресс отмечен в 16,5% случаев, а при патоморфологическом исследовании удаленного препарата опухолевых клеток не было обнаружено в 23% [19]. Все эти наблюдения отнесены к полному патологическому регрессу опухоли. Именно этот факт, по данным многих исследований, и определяет лучший результат комбинированного лечения у больных раком прямой кишки [11,20,21]. В настоящее время хорошо известно, что определение характера регресса опухоли после химиолучевой терапии затруднительно и неточно, поэтому многие авторы предпочитают оценивать частоту полного клинического регресса опухоли [22,23,24]. По нашим данным, чувствительность МРТ в прогнозировании полного патологического регресса опухоли равна 28,9%, а специфичность – 96%. Для оценки состояния лимфатических узлов чувствительность равна 70,4%, а специфичность – 77,3%. При этом важно отметить, что позитивное предсказуемое значение в отношении первичной опухоли равняется 66,7%, а в отношении поражения лимфатических узлов – 70,4%. Несоответствие в клинической и патологической оценках степени регресса опухоли связано прежде всего с трудностями в дифференцировке постлучевых изменений в пределах кишечной стенки. Частота погрешностей в оценке состояния лимфатических узлов несколько меньше, что связано, вероятнее всего, с более доступным для МРТ измерительным параметром оценки состояния лимфатического узла. Наши данные согласуются с результатами исследований М. Н. Fuchsjaeger с соавт. [20] и К. Т. Hoffmann с соавт. [25], которые сообщают об аналогичной оценке степени инвазии кишечной стенки и определении наличия метастазов в лимфатических узлах. Подобное несоответствие результатов дооперационного стадирования и данных патоморфологического заключения связано, по мнению многих исследователей, с ограниченными возможностями МРТ дифференцировать жизнеспособную опухоль, фиброзно-некротические изменения и постлучевую воспалительную реакцию опухоли. Именно такие изменения

в опухоли, обусловленные химиолучевой терапией, чаще всего и приводят к неточным заключениям, особенно часто наблюдаемым при T 0-T 2 степени инвазии [26].

### Заключение.

Хирургический метод является «золотым стандартом» в лечении больных раком прямой кишки.

Целью хирургического лечения является сведение к минимуму частоты местных рецидивов, возникновение которых во многом зависит от качества операций. Краеугольным камнем в выборе лечебной тактики следует считать отношение опухоли к собственной фасции прямой кишки.

Даже применяя современные хирургические методики, большинство опухолей прямой кишки ниже переходной складки брюшины следовало бы лечить используя предоперационную лучевую терапию. Предоперационная лучевая (х/л) терапия позволяет уменьшить частоту местных рецидивов и создать условия для увеличения числа сфинктеросохраняющих операций. Степень регресса опухоли после химиолучевой терапии напрямую коррелирует с выживаемостью и частотой местных рецидивов. Регресс опухоли создает предпосылки для избавления больного с опухолью прямой кишки от послеоперационных осложнений и летальности, связанных с выполнением обширных радикальных операций. Использование стандартизированных систем для оценки степени регресса опухоли может предоставить ценную информацию центрам, специализирующимся на лечении больных с данной патологией. МРТ малого таза является весьма эффективным инструментом в первичной оценке степени местнорегионарного распространения рака прямой кишки, включая отношение к мезоректальной фасции. Сложности в прогнозировании полного патологического регресса опухоли с помощью МРТ связаны, прежде всего, с проблемой дифференциальной диагностики между постлучевыми и опухолевыми изменениями кишечной стенки и окружающих тканей. Мультидисциплинарный подход обеспечивает точность стадирования и способствует выработке оптимальной лечебной тактики у больных раком прямой кишки.

## Литература:

1. Злокачественные новообразования в России в 2004 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского.— М.: Антиф, 2005.— 258 с.
2. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (17): 1731–1740.
3. Vauthey J. N., Marsh R. W., Zlotecki R. A. et al. Recent advances in the treatment and outcome of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 1999; 229 (5): 745–754.
4. Kapiteijn E., Marijnen C. A. M., Nagtegaal I. D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638–646.
5. Perez R. O., Habr-Gama A., Proscurshim I. et al. Local excision for ypT2 rectal cancer—much ado something. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1431–1440.
6. Chan A. K., Wong A., Jenken D., et al. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 665–677.
7. Kim D. W., Kim D. Y., Kim T. H., et al. Is T classification still correlated with lymph node status after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer? *Cancer* 2006; 106: 1694–1700.
8. Stipa F., Chessin D. B., Shia J., et al. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1047–1053.
9. Quirke P., Dixon M. F. The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination. *Int J Colorectal Dis* 1988; 3 (2): 127–131.
10. Wittekind Ch., Compton C., Quirke P. et al. A uniform residual tumour classification. Integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer* 2009; 115: 3483–3488.
11. Capirci C., Valentini V., Cionini L. et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72 (1): 99–107.
12. Rodel C., Martus P., Papadopoulos T. et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative radiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (34): 8688–8696.
13. Chen C. C., Lee R. C., Lin J. K. et al. How accurate is magnetic resonance imaging in restaging rectal cancer in patients receiving preoperative combined chemoradiotherapy? *Dis colon rectum* 2005; 48 (4): 722–728.
14. MERCURY study group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *B.M.J.* 2006; 333 (7572): 779–784.
15. Smith N. J., Barbahano Y., Norman A. R. et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br. J. Surg.* 2007; 95 (2): 229–236.
16. Eisenhauer E. A. et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 2009; 45 (2): 228–47.
17. Blomqvist L., Machado M., Rubio C. et al. Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils—vs endoscopic ultrasonography // *Eur. Radiol.*— 2000.— Vol. 10, № 4.— P. 653–660.
18. Habr-Gama A., Perez R. O., Nadalin W. et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann.Surg.* 2004; 240: 711–717.
19. Правосудов И. В., Алиев И. И., Шулепов А. В. с соавт. Мультидисциплинарный подход к лечению больных раком прямой кишки: оценка клинического и патологического ответа у больных, получавших предоперационную химиолучевую терапию. *Онкологическая колопроктология* 2012; № 1: 7–11.
20. Fuchsjaeger M. H., Maier A. G., Schima W. et al. Comparison of transrectal sonography and double – contrast MR imaging when staging rectal cancer. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 181 (2): 421–427.
21. Theodoropoulos G., Wise W. E., Padmanabhan A. et al. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer results in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis. Colon Rectum* 2002; 45: 895–903.
22. Garcia-Aguilar J. Hernandez de Anda E., Sirivongs P. et al. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis. Colon Rectum* 2003; 46: 298–304.
23. Crane C. H. Skibber J. M. Birnbaum E. H., et al. The addition of continuous infusion 5-FU to preoperative radiation therapy increases tumour response, leading to increased sphincter preservation in locally advanced low rectal cancer. *Int.J.Radiat. Oncology Biol. Phys.* 2003; 57: 84–9.
24. Guillem J. G. Chessin D. B. Shia J. et al. Clinical examination following preoperative chemoradiation for rectal cancer is not a reliable surrogate endpoint. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3475–9.
25. Hoffmann K. T., Rau B., Wust P. et al. Restaging of locally advanced carcinoma of the rectum with MR imaging after preoperative radio-chemotherapy plus regional hyperthermia. *Strahlenther Oncol.* 2002; 178 (7): 386–392.
26. Maier A. G., Barton P. P., Neuhold N. R. et al. Peritumoral tissue reaction at transrectal US as a possible cause of overstaging in rectal cancer: histopathologic correlation. *Radiology* 1997; 203 (3): 785–789.