

Нужна ли лучевая терапия современной хирургии резектабельного рака прямой кишки?

(Комментарий к статье Ю.А. Барсукова «Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием полирадиомодификации и системного цитотоксического компонента в схемах неоадъювантной лучевой терапии»)

Б.А. Бердов

Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск

Контакты: Борис Александрович Бердов berdov@mrrc.obninsk.ru

Does modern resectable rectal cancer surgery need radiotherapy?

(Commentary to the article by Y.A. Barsukov "Complex treatment of rectal cancer with polyradiomodification and systemic cytotoxic component in addition to neoadjuvant radiotherapy")

B.A. Berdov

Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

В статье Ю.А. Барсукова, опубликованной в 1-м номере журнала «Онкологическая колопроктология», сделана попытка ответить на несколько очень важных вопросов, волнующих врачей, занимающихся лечением больных раком прямой кишки (РПК). Прежде всего, нужна ли лучевая терапия (ЛТ) современной хирургии резектабельного РПК? И хотя дискуссия на эту тему идет уже более 2 десятков лет и, казалось бы, вопрос этот практически решен, в настоящее время мнения специалистов в этой области вновь разделились. Концепция тотальной мезоректумэктомии (ТМЕ) и широкое внедрение сшивающих аппаратов в хирургию РПК способствовали тому, что в настоящее время около 70 и даже 80 % операций выполняется с сохранением естественного замыкательного аппарата. Снижение частоты рецидивов до 10 % и менее, отмеченное многими авторами после внедрения методики ТМЕ, послужило поводом к тому, чтобы подвергнуть сомнению целесообразность применения предоперационной ЛТ при резектабельном РПК. Согласно мнению ряда хирургов применение ЛТ в большинстве случаев нецелесообразно и должно быть ограничено только местно-распространенными опухолями [1]. Эта точка зрения более всего характерна для хирургов и чаще бытует в тех клиниках и центрах, где отсутствуют условия для современной ЛТ. Однако даже сегодня в вопросе, что считать резектабельной, а что местно-распространенной опухолью, нет однозначного мнения, что существенно затрудняет постановку показаний и отбор больных для ЛТ. Говоря о местно-распространенном РПК, каждый хирург по-разному представляет себе опухоль. Между тем именно с терминологических неточностей начинаются разногласия в вопросе о принципах лечения и столь выраженные различия в их результатах. Достаточно

сказать, что по данным разных авторов, резектабельность при лечении местно-распространенного РПК колеблется от 45 до 100 %, и как следствие, 5-летняя выживаемость больных варьирует в широких пределах: от 9 до 80 %. По мнению других специалистов, ЛТ следует применять более широко, в том числе и при резектабельных РПК. Эта точка зрения более характерна для онкологов, лучевых терапевтов и хирургов, работающих в клиниках, оснащенных оборудованием для ЛТ. Да, конечно, ЛТ является локальным методом воздействия, но и основная ее цель при резектабельных процессах — профилактика местных рецидивов, а у больных с местно-распространенными опухолями помимо этого и достижение максимального уровня ее регрессии. Имеющиеся сегодня возможности дооперационной уточняющей диагностики позволяют достаточно четко конкретизировать показания к проведению предоперационного облучения. Проведенное нами исследование по эффективности предоперационной ЛТ, примененной по специальным показаниям в сочетании с оперативными вмешательствами в объеме ТМЕ, показало достоверное снижение частоты местных рецидивов по сравнению с хирургической группой больных, у которых в прошлые годы этот принцип был не всегда выдержан. Усовершенствованная методика комбинированного лечения больных резектабельным РПК улучшила общую выживаемость с $59,3 \pm 4,4$ % до $72,5 \pm 4,7$ % ($p = 0,015$) и безрецидивную 5-летнюю выживаемость с $56,2 \pm 4,3$ % до $74,6 \pm 4,2$ % ($p = 0,003$), снизив частоту местных рецидивов с 13,7 до 4,9 % ($p < 0,001$). Преимущества ее были наиболее заметны у пациентов со II ($p = 0,039$) и III стадиями заболевания ($p = 0,037$), при низкой степени дифференцировки ($p = 0,032$) и локализации опухоли в нижнеампуляр-

ном отделе ($p = 0,011$). Снижение частоты местных рецидивов было получено за счет больных с III стадией РПК ($p = 0,044$) и больных с низкодифференцированными опухолями ($p = 0,034$). Было показано, что неблагоприятное влияние на безрецидивную 5-летнюю выживаемость больных оказывает наличие множественных (≥ 4) метастазов в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) ($p = 0,033$) и расстояние от опухоли до латерального края резекции ≤ 3 мм ($p = 0,034$). Суммируя, можно сказать, что даже при совершенном исполнении операции с ТМЕ ЛТ показана всем больным с III стадией РПК и больным со II стадией, у которых расстояние от опухоли до латерального края резекции не > 3 мм.

Выбор объема оперативного вмешательства и определение показаний к неоадьювантной терапии требуют особой тщательности при лечении РПК. Конечно, опытный клиницист-онколог в большинстве случаев только на основании пальцевого исследования мобильности опухоли может предположить инвазию в окружающую клетчатку. Но современные высокотехнологичные методы компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ) предоставляют клиницистам уникальные возможности в объективизации стадии и определении особенностей местного распространения опухоли, в частности, взаимоотношения опухоли с периректальной фасцией прямой кишки. Это исключительная по значимости информация. В крупных иностранных рандомизированных исследованиях было показано, что при латеральном крае, равном 1 мм и $<$, частота рецидивов при 2-летнем периоде наблюдения составляет 16,4 %; 1,1–2 мм – 14,9 %; 2,1–5 мм – 10,3 %; 5,1–10 мм – 6,0 % и > 10 мм – 2,4 % ($p = 0,0007$) [2, 3].

Итак, кому показана предоперационная ЛТ? В настоящее время совершенно очевидно, что нет смысла проводить предоперационное облучение у больных с I стадией РПК, 5-летняя выживаемость которых достигает 95 % и сравнима с таковой в естественной популяции. Предоперационная ЛТ показана всем больным с III клинической стадией, значение имеет лишь режим предоперационного облучения, интенсивный или пролонгированный. Среди больных со II клинической стадией все определяется глубиной инвазии в жировую клетчатку: чем меньше расстояние от опухоли до собственной фасции прямой кишки, тем больше вероятность ее вовлечения в опухолевый процесс, тем больше вероятность рецидива заболевания. Если у больного с начальной инвазией опухоли в жировую клетчатку можно отказаться от ЛТ или ограничиться интенсивным предоперационным облучением, то в тех случаях, когда латеральный край по данным МРТ или спиральной КТ до операции составляет < 3 мм, следует проводить пролонгированную химиолучевую терапию. Казалось бы, мобильная, а, следовательно, и резек-

табельная опухоль, но существует целый ряд факторов, значительно влияющих на результативность оперативных вмешательств, даже если они выполнены в объеме требований современных стандартов. Причем, как справедливо считает Ю.А. Барсуков, ситуация настолько серьезна, что для адекватного ее разрешения требуется целый ряд дополнительных лечебных воздействий. Именно у этой категории больных адьювантная терапия служит важнейшим компонентом в мультидисциплинарном лечении больных резектабельным РПК. Опухоли прямой кишки, за исключением плоскоклеточного рака, относятся к категории относительно радиорезистентных. Существующий для них оптимальный порог дозы ионизирующего излучения достаточно высок. Значительное его превышение у больных резектабельным раком вряд ли целесообразно. Это связано с увеличением лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани и повышением риска ранних и поздних послеоперационных осложнений. Решить проблему радиорезистентности злокачественной опухоли путем простого повышения суммарной дозы ЛТ нельзя, так как при этом возрастает нагрузка на окружающие здоровые органы и ткани. В связи с этим актуальной задачей современной радиационной онкологии является поиск радиомодификаторов, позволяющих усилить повреждающий эффект ЛТ в опухоли без ухудшения репаративных свойств окружающих нормальных тканей. Модификация радиочувствительности – одно из важных научных направлений, которое в значительной мере может ослабить остроту этой проблемы и помочь достигнуть оптимальной дозы облучения в опухоли и при этом не повредить возможностям репарации окружающих здоровых тканей. В 70-е годы была создана большая программа по модификации радиочувствительности, которая объединила большое число школ радиобиологов и клиницистов, что позволило достаточно быстро продвинуть это направление и начать практическое использование научных результатов, разработать целый ряд новых эффективных методик лечения как резектабельных, так и местно-распространенных опухолей различных локализаций. Отечественные приоритеты в разработке этого научного направления общеизвестны. Эта работа получила премию Правительства России. Увы! Распались школы, исчез Научный совет по проблеме радиомодификации, заглохли разработки по созданию отечественного оборудования для термонагрева опухолей, остался один Ю.А. Барсуков со своим коллективом энтузиастов, продолжающих это чрезвычайно перспективное научно-практическое направление. Локальный термонагрев – один из наиболее эффективных и наименее травматичных методов повышения ответной реакции опухоли на лучевое воздействие. Под руководством Ю.А. Барсукова разработана оригинальная методика предоперационной ЛТ, в ходе реализации которой применены 2 локальных модификатора: электрооакцеп-

торное соединение метронидазол в авторской фармацевтической форме для локального местного введения в опухоль и термонагрев. Методика дала очень высокий терапевтический результат по показателю частоты местных рецидивов при практически полном отсутствии общих и местных лучевых реакций. Конечно, это сложно и трудоемко, конечно, нуждается в проверке временем и испытании в условиях менее опытных коллективов, но результаты того стоят.

Можно выделить 2 основных режима ЛТ, различающихся не только величиной разовой и суммарной очаговой дозы, но и временными параметрами, и, самое главное, разными задачами. Если при интенсивном предоперационном облучении единственная задача ЛТ — повышение абластичности при выполнении радикальной операции, снижение вероятности местного рецидива, то пролонгированная ЛТ, проводимая до операции, направлена на уменьшение размеров опухоли и повышение ее резектабельности. Эти вещи нельзя путать! Если при лечении резектабельного РПК радикальная операция технически возможна без предшествующего облучения, а вопрос о целесообразности адьювантной ЛТ может быть предметом дискуссии, то необходимость применения пролонгированного облучения при немобильных или резко ограниченных в мобильности опухолях прямой кишки не должна вызывать сомнения. У больных этой группы цель — добиться максимально возможного уменьшения размеров опухоли, повысить резектабельность и радикальность операции, максимально снизив при этом вероятность развития рецидива. Выбор режима предоперационной ЛТ определяется многими факторами, немаловажное значение среди которых имеет стадия заболевания и резектабельность опухоли, а также возможностями учреждения в реализации ЛТ. По мнению большинства исследователей, при резектабельном РПК наиболее оправданно интенсивное предоперационное облучение с последующим выполнением оперативного вмешательства в течение 1 нед.

После опубликования в 1997 г. результатов шведского исследования [4] ЛТ в дозе 25 Гр и интервалом между окончанием облучения и операцией в течение недели стали рассматривать как стандарт комбинированного лечения больных резектабельным РПК. В настоящее время этот режим облучения получил широкое распространение в ряде европейских государств, в частности в Голландии и Швеции, где он применяется у большей части больных РПК. Однако все рандомизированные исследования, проведенные до 1997 г., в том числе и шведское, обладали одним существенным недостатком: при выполнении оперативных вмешательств у подавляющего большинства была применена стандартная хирургическая техника. Вместе с тем время требовало проведения новых исследований, в которых результаты хирургического

лечения в объеме ТМЕ были бы сопоставлены с аналогичным лечением в том же объеме, но с предварительным облучением в дозе 25 Гр. Фактически в настоящее время мы располагаем данными лишь одного рандомизированного исследования, которое показало, что ЛТ в дозе 25 Гр в сочетании с операцией в объеме ТМЕ достоверно снижает частоту местных рецидивов у больных РПК III стадии [5]. Кроме того, имеются данные нескольких крупных многоцентровых популяционных исследований, показавших на значительном клиническом материале снижение частоты рецидивов при применении аналогичной схемы лечения [6, 7].

К сожалению, одна ЛТ не в состоянии сегодня решить всех проблем, оставляя у значительного числа больных неудовлетворенность в лечебном результате. Несмотря на то, что при выборе метода радиомодификации предпочтение в последние годы отдается химиотерапии, заслуги коллектива, возглавляемого Ю.А. Барсуковым, очень велики. Исследование возможностей локальных модифицирующих агентов, разработка с их помощью новых эффективных методик лечения больных РПК есть несомненный успех радиобиологов, лучевых терапевтов и онкохирургов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. В последние годы локальные модификаторы потеснили методики по предоперационной лекарственной и ЛТ больных РПК. Они проще в реализации и показали значительную эффективность, нет лишь ответа на вопрос, что это: результат простого сложения 2 эффективных лечебных воздействий, или механизмы реализации терапевтического эффекта гораздо глубже. Если бы при оптимизации методики предоперационного сочетанного лекарственного и лучевого воздействий на основе сегодняшних возможностей радиобиологии удалось зарегистрировать временные параметры лекарственной синхронизации деления опухолевых клеток, то это, возможно, открыло бы пути к дальнейшему повышению эффективности этого, наиболее универсального, метода предоперационного воздействия. Одна из первых попыток доказать возможность синхронизации цикла деления опухолевых клеток при РПК с помощью длительной инфузии 5-фторурацила была принята в МРНЦ РАМН еще в 1980 г. В настоящее время современные цитофлюориметры открыли уникальные возможности контроля цикла клеточного деления, а, следовательно, и эффектов лекарственной синхронизации опухолевых клеток в наиболее радиочувствительных фазах. Поскольку опухоли прямой кишки достаточно однообразны в своем гистологическом строении, это могло бы стать ключом к значительному повышению эффективности предоперационной ЛТ. Мне кажется это направление достаточно перспективным. Конечно, вначале необходимо детально обсудить задачи и возможности их решений в коллективе специалистов, занимающихся этой проблемой. Юрий Андреевич, являясь сегодня лидером

исследований по радиомодификации, мог бы, с моей точки зрения, стать инициатором такой дискуссии.

В заключение следует сказать, что у больных РПК современная ЛТ в сочетании с физическими и химическими модификаторами улучшает абластичность операций, увеличивает показатель резектабельности опухоли, снижает число локальных рецидивов, позволяя у значительного числа больных добиться полного

выздоровления. Будущее такого подхода к лечению во многом будет определяться появлением более эффективных радиосенсибилизаторов, новых химиопрепаратов, совершенствованием оборудования для термонагрева, а главное — увеличением числа хирургов-онкологов, хорошо ориентирующихся в возможностях вспомогательных методов лечения и владеющих современной техникой оперирования.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Heald R.J. Total mesorectal excision. The new European gold standard. *G Chir* 1998;19: 253–5.
2. Nagtegaal I.D., Marijnen C.A., Kranenburg E.K., van de Velde C.J., van Krieken J.H. 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):350–7.
3. 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;89:327–34.
4. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336:980–7.
5. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246:693–701.
6. Visser O., Bakx R., Zoetmulder F.A.N. et al. The influence of total mesorectal excision on local recurrence and survival in rectal cancer patients: a population-based study in Greater Amsterdam. *J Surg Oncol* 2007;95(6):447–54.
7. Pahlman L., Bohe M., Cedermark B. et al. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg* 2007;94:1285.