

ОНКОЛОГИЯ

УДК 616

И. И. Алиев¹, И. В. Правосудов^{1,2}, А. М. Карачун¹, Д. В. Самсонов³

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова», Санкт-Петербург;

² ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет;

³ ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», Санкт-Петербург

Частота рака прямой кишки в общей структуре злокачественных опухолей составляет до 10%. Самая высокая заболеваемость раком прямой кишки отмечается в США, где в структуре заболеваемости он занимает второе место после рака легкого у мужчин. По данным В. И. Чиссова с соавторами [1], удельный вес больных раком прямой кишки в России увеличился с 5,4% в 1997 г. до 8,6% в 2004 г. В России ежегодно выявляется около 450 тыс. случаев злокачественных новообразований, среди которых колоректальный рак занимает IV место после рака легких, желудка и кожи, составляя 53 тыс. новых случаев заболевания (10,8%). При этом рак прямой кишки выявляется с частотой 23 тыс. случаев в год, что составляет 5,2% [2]. Приблизительно от 10 до 20% вновь выявленных больных уже имеют местнораспространенную стадию заболевания, для которой характерна высокая вероятность развития местного рецидива, высокий риск системного поражения внутренних органов и, как следствие этого, низкие показатели 5-летней выживаемости. Комбинированный подход в лечении местнораспространенного рака прямой кишки позволил увеличить 5-летнюю выживаемость с 30% в 60-е годы до 60% в начале 90-х годов [3, 4].

Применение химиолучевой терапии позволило снизить частоту местных рецидивов, одновременно с увеличением безрецидивного периода, и увеличить число больных со сфинктеросохраняющими операциями [5, 6]. Решение вопроса о преимуществах применения химиолучевого компонента в дооперационном периоде стало возможным, в том числе, и за счет более точного стадирования заболевания. Работами известного английского патолога P. Quirke [7] показано, что именно степень местного распространения с вовлечением или предлежанием опухоли к собственной фасции прямой кишки определяет прогноз заболевания. Критическим расстоянием между краем опухоли и собственной фасцией считается расстояние меньшее или равное 1 мм.

Стадирование заболевания до начала химиолучевой терапии основывается на применении пальцевого, эндоскопических и радиологических методов исследования. Для оценки эффекта проведенной терапии производится повторное исследование непосредственно перед хирургическим вмешательством. Об эффективности проведенного лечения можно говорить при снижении стадии заболевания, определяемого за счет уменьшения глубины инвазии и исчезновения метастатических лимфатических узлов. По мнению ряда авторов [8–10] 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 точного стадирования не может быть переоценена [11].

Радиологические методы исследования играют ключевую роль в стадировании опухолей прямой кишки. С этой целью наиболее часто используют магнитнорезонансную томографию (МРТ), компьютерную томографию (КТ) и эндоректальную ультразвуковую томографию.

Развитие современных радиологических методов позволило выдвинуть МРТ как наиболее информативный метод оценки глубины инвазии слоев кишечной стенки (Т) и наличия пораженных лимфатических узлов (N). Это стало возможным за счет высокой разрешающей способности МРТ, позволяющей дифференцировать мягкие ткани, жировую клетчатку и костные структуры.

По данным различных исследований точность МРТ в оценке местно-регионарного распространения 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 эндоректальным УЗИ при оценке степени Т и значительно более высокую точность в определении N критерия. МРТ обладает рядом преимуществ по нескольким параметрам, включающим состояние вертикальных краев резекции и оценку инвазии сфинктера [12, 13].

Преимущества МРТ в стадировании первичной опухоли не вызывают сомнений. В то же время возможности МРТ в оценке характера патологических изменений в опухоли после химиолучевого воздействия не столь убедительны.

Целью данного исследования является изучение клинических и патоморфологических результатов химиолучевой терапии как компонента комбинированного лечения рака прямой кишки и возможностей МРТ в их оценке.

Материалы и методы. В исследование включены данные о 91 пациенте с местнораспространенным раком прямой кишки. У всех больных диагноз был верифицирован морфологически. Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1. В 53-х наблюдениях опухоль локализовалась в нижеампулярном отделе. Опухоль среднеампулярного отдела выявлена у 34 и у 4-х пациентов в вышеампулярном отделе прямой кишки. Клиническая стадия заболевания до начала лечения устанавливалась на основании пальцевого, эндоскопического исследований, эндоректальной ультрасонографии, КТ и МРТ малого таза. Глубина инвазии кишечной стенки (Т) оценивалась

следующим образом: Т2 — 3 случая (3,3%), Т3 — 64 (70,4%) больных и Т4 — в 24 случаях (26,3%)

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту

| Пол | Количество больных по возрастным категориям | | | | | Всего | |
|---------|---|-------|-------|-------|------------|------------|-------|
| | До 40 | 40–49 | 50–59 | 60–69 | 70 и более | Абс. число | % |
| Мужчины | 1 | 2 | 20 | 15 | 10 | 48 | 52,8 |
| Женщины | — | 1 | 15 | 24 | 3 | 43 | 47,2 |
| Всего | 1 | 3 | 35 | 39 | 13 | 91 | 100,0 |

Метастазы в лимфатических узлах выявлены у 65 (71,4%) больных. У остальных 26 (28,6%) признаков метастатического поражения не было выявлено.

Критерием метастатического поражения лимфатических узлов являлись их размеры. Узлы размерами 5 мм и больше интерпретировались как метастатические.

МРТ выполняли на аппарате GE Signa Excite HD с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. При проведении исследования (поверхностная катушка) использовали импульсные последовательности: быстрое спин-эхо (FSE), а также градиентное эхо (GRE) с подавлением сигнала от жира. Толщина срезов составляла 3 мм. Для оценки местного распространения позиционирование выполняли в двух направлениях: перпендикулярно оси опухоли и параллельно анальным сфинктерам прямой кишки. Исследование проводилось без дополнительного контрастирования.

Всем больным в плане комбинированного лечения в предоперационном периоде проводилась химиолучевая терапия. Предлучевая подготовка проводилась на рентгеновском аппарате CS-NS фирмы «Toshiba» Япония. Зонами облучения являлись первичная опухоль или ложе опухоли, а также регионарные лимфатические узлы и область, прилежащая к крестцу. Дистанционное радиационное воздействие в зависимости от анатомо-топографических особенностей расположения опухоли-мишени осуществлялось на линейных ускорителях ЛУЭВ-15 и SL-75–5 до СОД 50,4 Гр.

Режим химиотерапии включал препарат «Кселода» по 625 мг/м² ежедневно в два приема в дни облучения. Повторная МРТ производилась через 8–10 недель после завершения химиолучевого лечения, непосредственно перед хирургическим вмешательством. Целью повторного исследования было оценить степень регресса как первичной опухоли, так и метастатических лимфатических узлов.

Результаты патоморфологического исследования удаленного препарата сравнивались с данными МРТ, выполненными перед операцией. Все исследования и их оценка проводились одними специалистами и включали оценку глубины инвазии кишечной стенки и наличие лимфаденопатии.

Результаты и обсуждение. При МРТ оценке эффективности терапии, выполненной через несколько недель после завершения химиолучевого лечения, полный клинический регресс был достигнут у 15 (16,5%) больных. Частичный регресс выявлен в 48 (52,8%) случаях и стабилизация процесса отмечена у 28 (30,7%) больных. Поражение лимфатических узлов диагностировано у 25 (27,4%) пациентов (табл. 2).

Таблица 2. Результаты химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком прямой кишки

| Метод исследования | Полный регресс | | Частичный регресс | | Стабилизация | |
|--------------------|----------------|------|-------------------|------|--------------|------|
| | Абс.: | % | Абс.: | % | Абс.: | % |
| МРТ | 15 | 16,5 | 48 | 52,8 | 28 | 30,7 |

Все пациенты подвергались хирургическому вмешательству. 54 больным была выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, 35 — низкая передняя резекция и в 2-х случаях произведена брюшно-анальная резекция прямой кишки. При выполнении низкой передней резекции прямой кишки у 21 больного операция завершилась формированием превентивной трансверзостомы. У 2 пациентов разгрузочная колостома формировалась до начала лечения в связи с выраженным стенозом просвета кишки и угрозой развития obturatorной кишечной непроходимости. Также у 10 больных операция носила комбинированный характер или сопровождалась симультанным удалением других органов. При выполнении низкой передней резекции межкишечный анастомоз формировался с помощью циркулярного сшивающего аппарата диаметром 29 или 33 мм.

Патоморфологическое исследование удаленного препарата показало, что в 21 (23%) случае имел место полный патологический регресс. Стабилизация процесса отмечена у 27 (29,6%) больных, у которых опухолевая ткань значительно преобладала над фиброзной или имелись метастазы в регионарных лимфатических узлах. Метастазы в лимфатических узлах были выявлены у 20 (21,9%) больных. В 71 (78,02%) случае признаков метастатического поражения лимфатических узлов отмечено не было. Мы отметили ряд больных, у которых регресс после химиолучевой терапии по данным эндоскопического, пальцевого и МРТ исследований расценивался как частичный, но при патоморфологическом исследовании операционного препарата жизнеспособных опухолевых клеток в нем не было обнаружено. Патологические изменения в стенке кишки расценивались патоморфологом как постлучевые.

На сегодняшний день общепринятым является тот факт, что операция, выполненная с соблюдением принципов онкологического радикализма, является основным компонентом лечения больных раком прямой кишки, в то время как химио- и дистанционная лучевая терапия используются лишь как дополнительные методы воздействия на опухоль.

Если в лечении ранних стадий рака прямой кишки применение только хирургического метода приносит вполне удовлетворительные результаты, то при наличии местнораспространенной формы заболевания необходима интенсификация лечения за счет использования предоперационной химиолучевой терапии. В рандомизированных исследованиях III фазы предоперационная лучевая терапия, дополненная введением 5-фторурацила (5FU), увеличивает частоту полных патологических регрессов, уменьшает число местных рецидивов, тем самым улучшая местнорегионарный контроль, хотя далеко не всегда это приводит к улучшению отдаленных результатов [14–16]. Тем не менее, предоперационная химиолучевая терапия с последующей операцией стала общепринятой методикой лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки.

Известно, что у части больных, получавших предоперационную химиолучевую терапию, удается достичь полного клинического (сCR), а у 15–30% — полного патологического регресса (pCR), что позволяет изменить дальнейший план лечения [17–20].

Данные Бразильского исследования [21, 22], поддерживаемые такими известными специалистами, как проф. R. W. Heald [23] открывают большие перспективы в определении лечебной тактики у больных с полным клиническим регрессом опухоли после химиолучевой терапии.

В настоящее время МРТ является «золотым стандартом» в оценке степени местнорегионарного распространения рака прямой кишки. Это имеет важное практическое значение в выборе тактики лечения больных раком прямой кишки вообще и вариантов проведения предоперационной лучевой терапии в частности. Наиболее актуальным является решение вопроса о взаимоотношении края опухоли и собственной фасции прямой кишки. Одной из важных задач предоперационного стадирования является выделение из общей группы тех пациентов, у которых риск развития местного рецидива наиболее высок [24]. Для нас наибольший интерес представляла группа пациентов, у которых по данным обследований, проведенных после завершения химиолучевой терапии, удалось достичь полного клинического регресса. По данным МРТ, пальцевого и эндоскопического исследования полный клинический регресс отмечен у 15 больных (16,5%). При патоморфологическом исследовании операционного материала в 21 случае (23%) опухолевых клеток не было обнаружено. Все эти наблюдения отнесены к полному патологическому регрессу опухоли. Подобное расхождение клинических и патоморфологических данных в оценке степени регресса связано, прежде всего, с трудностями в дифференцировке постлучевых изменений в пределах кишечной стенки. Частота погрешностей в оценке состояния лимфатических узлов была значительно меньше, что связано, вероятнее всего, с более доступным для МРТ измерительным параметром оценки состояния узла. Наши данные согласуются с результатами исследований М. Н. Fuchsjaeger et al. (2003) [25], К. Т. Hoffmann et al. (2002) [26], которые сообщают об аналогичной оценке степени инвазии кишечной стенки и определении наличия метастазов в лимфатических узлах. Подобное несоответствие результатов дооперационной оценки степени регресса и данных патоморфологического исследования связано, по мнению многих исследователей, с ограниченными возможностями МРТ дифференцировать жизнеспособную опухоль, фиброзно-некротические и постлучевые воспалительные изменения в опухоли, обусловленные химиолучевой терапией [27].

Таким образом, химиолучевая терапия позволила добиться значительного регресса у 70% больных раком прямой кишки, а у 21 больного (23%) был отмечен полный патологический регресс опухоли.

МРТ малого таза является весьма эффективным инструментом в первичной оценке степени местнорегионарного распространения рака прямой кишки. Сложность оценки патоморфологических изменений в опухоли с помощью МРТ связана с проблемой дифференциальной диагностики между специфическими и постлучевыми изменениями в первичной опухоли и окружающих тканях. Полученные нами результаты позволяют рекомендовать использовать МРТ в сочетании с другими методами исследования для определения или изменения изначально выбранного плана лечения.

В настоящее время мы продолжаем поиск новых режимов и совершенствование существующих методик выполнения магнитно-резонансного сканирования, которые

могут позволить проводить более четкую дифференцировку между постлучевыми изменениями тканей и остаточной опухолью.

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. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20, № 3 (прил. 1). С. 52–90.
3. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351, N 17. P. 1731–1740.
4. 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. Vol. 229, N 5. P. 745–754.
5. Camma C., Guinta M., Fiorica F. et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis // J. Amer. Med. Assoc. 2000. Vol. 284, N 8. P. 1008–1015.
6. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials // Lancet. 2001. Vol. 358, N 9290. P. 1291–1304.
7. Quirke P., Dixon M. F. The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination // Int. J. Colorectal Dis. 1988. Vol. 3, N 2. P. 127–131.
8. 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. Vol. 72, N 1. P. 99–107.
9. Rödel C., Martus P., Papadopoulos T. et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative radiotherapy for rectal cancer // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23, N 34. P. 8688–8696.
10. Mandard A. M., Dalibard F., Mandard J. C. et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations // Cancer. 1994. Vol. 73, N 11. P. 2680–2688.
11. 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. Vol. 48, N 4. P. 722–728.
12. MERCURY study group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study // B. M. J. 2006. Vol. 333, N 7572. P. 779–784.
13. Smith N. J., Barbahano Y., Norman A. R. et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extraluminal vascular invasion in rectal cancer // Br. J. Surg. 2007. Vol. 95, N 2. P. 229–236.
14. Gerard J. P., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203 // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. P. 4620–4625.
15. Bosset J. F., Calais G., Minor L. et al. Enhanced tumorocidal effect of preoperative chemotherapy on rectal cancer radiotherapy by adding: preliminary results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer 22921 randomized trial // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. P. 5620–5627.
16. Bosset J. F., Collette L., Calais G. et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. P. 1114–1123.
17. Hiottis S. P., Weber S. M., Cohen A. M. et al. Assessing the Predictive Value of Clinical Response to Combined Modality Therapy for Rectal Cancer; a Prospective Evaluation of 488 Patients // Journal of the American College of Surgeons. 2002. February. Vol. 194 (2). P. 131–125.
18. Mawdsley S., Glynn-Jones R., Grainger J. et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3–T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005. Nov 1. Vol. 63 (3). P. 745–752.
19. Rich T. A., Skibber J. M., Ajani J. A. et al. Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995. Jul. 15. Vol. 32 (4). P. 1025–1029.

20. *Glynne-Jones R., Sebag-Montefiore D., Maughan T.S. et al.* A phase I dose escalation study of continuous oral capecitabine in combination with oxaliplatin and pelvic radiation (XELOX-RT) in patients with locally advanced rectal cancer // *Ann Oncol.* 2006 Jan. Vol. 17 (1). P.50–56. Epub 2005 Nov 10.
21. *Gabr-Gamma A., de Souza P.M., Ribeiro U. et al.* Multimodality therapy in low rectal cancer: long-term outcome of complete responders // *Dis. Colon Rectum.* 2001. Vol. 44. P. A18.
22. *Gabr-Gamma A., Perez R.O., Nadalin W. et al.* long-term outcome of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival // *J. Gastrointest. Surg.* 2005. Vol. 9. P.90–101.
23. *Heald R. W., Brian D, O'Neill P. et al.* MRI in predicting curative resection of rectal cancer. New dilemma in multidisciplinary team management // *BMJ.* 2006. Vol. 333. P. 808.
24. *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, N 4. P.653–660.
25. *Fuchsjäger 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. Vol. 181, N 2. P.421–427.
26. *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. Vol. 178, N 7. P.386–392.
27. *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. Vol. 203, N 3. P.785–789.

Статья поступила в редакцию 7 июня 2012 г.