

Возможности сфинктеросохраняющего лечения больных местно-распространенным первично-неоперабельным раком прямой кишки

Ю.А. Барсуков¹, С.С. Гордеев², С.И. Ткачев¹

¹ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Контакты: Сергей Сергеевич Гордеев ss.netoncology@gmail.com

Целью данного исследования было провести сравнительный анализ результатов сфинктеросохраняющих операций (ССО) и брюшно-промежностных экстирпаций (БПЭ) прямой кишки в рамках комплексного лечения больных местно-распространенным первично-неоперабельным раком прямой кишки (РПК).

Методы. С сентября 2007 г. по январь 2011 г. в исследование включено 59 пациентов. Создана оригинальная схема лечения (патент РФ № 2414936), включающая лучевую терапию с разовой очаговой дозой 4 Гр, суммарной очаговой дозой 40 Гр, химиотерапию капецитабином 650 мг/м² per os 2 р/сут дни 1–22-й, оксалиплатином 50 мг/м² в/в дни 3, 10, 17-й, локальную гипертермию в дни 8, 12, 15, 17-й, два введения метронидазола 10 г/м² per rectum в составе полимерной композиции в дни 12-й, 17-й; операция выполнялась через 6–8 нед. ССО были выполнены 36 пациентам, БПЭ – 23 пациентам. Критериями оценки были общая и безрецидивная 2-летняя выживаемость, частота рецидивов и метастазов, частота послеоперационных осложнений.

Результаты. Достоверных различий в показателях выживаемости не отмечено. Двухлетняя общая выживаемость в группах ССО и БПЭ составила 93,2 и 85,6 % (log-rank test, $p = 0,157$), 2-летняя безрецидивная выживаемость – 88 и 71,9 % (log-rank test, $p = 0,064$) соответственно. Рецидив РПК развился у 4 (11,1 %) пациентов в группе ССО и у 4 (17,4 %) пациентов в группе БПЭ ($p = 0,5511$), метастазы – у 4 (11,1 %) и 7 (30,4 %) пациентов соответственно ($p = 0,1293$). Частота послеоперационных осложнений составила 27,8 % ($n = 10$) и 39,1 % ($n = 9$) ($p = 0,5181$) в группе ССО и БПЭ соответственно.

Выводы. Проведение сфинктеросохраняющих операций оправданно с онкологической точки зрения у больных местно-распространенным первично-неоперабельным РПК.

Ключевые слова: рак прямой кишки, первично-неоперабельный рак, комплексное лечение, сфинктеросохраняющее лечение

Sphincter-sparing treatment for patients with unresectable locally advanced rectal cancer

Yu.A. Barsukov, S.S. Gordeyev, S.I. Tkachev

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

² Department of Oncology, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

The aim of this study was to compare results of sphincter-sparing operations (SSO) and abdominoperineal resections (APR) in patients undergoing combined treatment for unresectable locally-advanced rectal cancer.

Methods. During September 2007 – January 2011 59 patients were enrolled. Original treatment scheme (RF patent № 2414936) was developed including radiotherapy 40 Gy in 4 Gy fractions, capecitabine 650 mg/m² bid per os days 1–22, oxaliplatin 50 mg/m² iv days 3, 10, 17, local hyperthermia on days 8, 12, 15, 17, 2 applications of metronidazole 10 g/m² per rectum in a polymeric composition. Surgery was carried out following 6–8 weeks. SSO were carried out in 36 patients, APR in 23 patients. Study endpoints included 2-year OS and DFS, local recurrence and distant metastases rate, postoperative complications rate.

Results. No significant differences in survival were observed: 2-year OS was 93.2 and 85.6 % (log-rank test $p = 0.157$) for SSO and APR groups accordingly, 2-year DFS was 88 and 71.9 % (log-rank test $p = 0.064$). Four (11.1 %) patients in SSO group and 4 (17.4 %) patients in APR group ($p = 0.5511$) developed local recurrences, 4 (11.1 %) and 7 (30.4 %) ($p = 0.1293$) developed distant metastases. Postoperative complications rate was 27.8 % ($n = 10$) and 39.1 % ($n = 9$) ($p = 0.5181$) in SSO and APR groups accordingly.

Conclusions. Sphincter-sparing surgery is justified for unresectable locally advanced rectal cancer when technically feasible.

Key words: rectal cancer, unresectable cancer, combined treatment, sphincter-sparing treatment

Частота выполнения сфинктеросохраняющих вмешательств редко докладывается в результатах исследований больных местно-распространенным первично-неоперабельным раком прямой кишки (РПК). Сама возможность выполнения операции в радикальном объеме у этих пациентов сомнительна, из-за чего вопрос о сохранении образа тела отходит на второй план.

В то же время сфинктеросохраняющее лечение является важнейшим критерием качества жизни больного, а современные возможности комбинированной и комплексной терапии позволяют значительно улучшить прогноз данной категории пациентов.

В большинстве крупных исследований, включая Dutch TME [1] и CR07 [2], результаты сфинктеросохра-

В литературе доступно мало информации, посвященной сфинктеросохраняющему лечению данной категории пациентов. В связи с этим нами проведен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных местно-распространенным первично-неоперабельным РПК, которым выполнены ССО и БПЭ. Все пациенты получали комплексное лечение в рамках проспективного нерандомизированного клинического исследования II фазы.

Пациенты. В исследование включались только пациенты с первично-неоперабельным местно-распространенным РПК Т4N×M0. Все опухоли были исходно мобильны, инфильтрировали стенки таза, крестец или тазовые сосуды. Другими критериями включения были общий статус по шкале Карновского 80 и выше, отсутствие отдаленных метастазов и метакхронных злокачественных новообразований. Всем больным лечение проводилось в отделении проктологии РОНЦ им. Н. Блохина в период с сентября 2007 г. по январь 2011 г.

колоноскопии, ирригографии, трансректального ультразвукового исследования, компьютерной томографии (КТ) органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, КТ или магнитно-резонансной томографии органов малого таза, рентгенографии легких, определения уровней маркеров РЭА и СА 19.9.

Лучевая терапия. Дистанционная ЛТ проводилась с использованием 3D-планирования на линейных ускорителях фотонами энергией 6 МВ. Клинический объем облучения включал первичную опухоль и все регионарные лимфатические узлы (ЛУ) таза — параректальные, внутренние, наружные и общие подвздошные ЛУ, obturatorные ЛУ. Лучевое воздействие проводилось 3 раза в неделю с разовой очаговой дозы 4 Гр до суммарной очаговой дозы 40 Гр.

Локальная гипертермия выполнялась после достижения суммарной дозы 16 Гр после сеанса ЛТ в течение 60 мин при температуре 41–45 °С на аппарате «Яхта-4» или «Ягель». Температура в опухоли во время сеанса локальной гипертермии оценивалась при помощи термодатчика, находящегося на верхушке гибкого зонда диаметром 1 мм. Метронидазол в составе полимерной композиции в концентрации 10 г/м² вводился внутриметрически во время 1-го и 3-го сеансов локальной гипертермии с экспозицией 5 ч перед сеансом ЛТ.

Схема лечения (график приема препаратов):

- Капецитабин** (4 Гр) принимается ежедневно в течение 22 дней.
- ОХ** (оксалиплатин) принимается на 3, 8, 10, 15, 17 и 22 дни.
- ГТ** (локальная гипертермия) проводится на 8, 10, 15 и 17 дни.
- МЗ** (метронидазол) принимается на 8, 10, 15 и 17 дни.

Легенда:

- Гр – Грей
- ОХ – оксалиплатин
- ГТ – локальная гипертермия
- МЗ – метронидазол

22

мой кишки с низведением сигмовидной кишки и БПЭ прямой кишки. При вовлечении соседних органов и тканей они резецировались *en block* с первичной опухолью. Выбор объема оперативного вмешательства определялся локализацией опухоли и степенью ее регрессии после предоперационного лечения.

ССО были выполнены 36 (61 %) пациентам, БПЭ – 23 (39 %). Общие данные об исследуемых группах представлены в таблице.

Общие данные об исследуемых группах пациентов

Характеристика	Группа ССО		Группа БПЭ	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Число пациентов	36	100	23	100
Пол				
Муж	21	58,3	15	65,2
Жен	15	41,7	8	34,8
Средний возраст, лет	54,2		55,9	
В пределах	29–78		32–79	
<i>Морфологическое строение</i>				
Высокодифференцированная аденокарцинома (а/к)	5	13,9	4	17,4
Умеренно дифференцированная а/к	19	52,8	12	52,2
Низкодифференцированная а/к	4	11,1	1	4,3
Слизеобразующая а/к	8	22,2	5	21,8
Перстневидноклеточный рак	—	—	1	4,3
<i>Расстояние от переходной складки</i>				
< 3 см	2	5,6	1	4,3
3–6 см	17	47,1	15	65,3
6,1–9 см	15	41,7	5	21,8
9,1–12 см	2	5,6	2	8,6
<i>Степень лечебного патоморфоза (Dworak)</i>				
I	2	5,6	3	12,9
II	10	27,8	7	30,6
III	18	50	12	52,2
IV	6	16,6	1	4,3
<i>Размер опухоли</i>				
Средний размер опухоли, см	9,1		9,6	
В пределах	4,0–20,0		5,8–18	

Статистическая обработка информации проводилась при помощи программы Statistica Software (Statsoft, Tulsa, OK), версии 7.1. Критериями оценки были общая и безрецидивная 2-летняя выживаемость, частота рецидивов и метастазов, частота послеоперационных осложнений.

Сравнимость групп по различным параметрам оценивалась при помощи биномиальной регрессии.

Безрецидивная выживаемость считалась от момента включения в исследование до диагностики рецидива заболевания или смерти пациента. Общая выживаемость считалась от момента включения пациента в исследование до его смерти. Общая и безрецидивная выживаемость анализировались по методу Kaplan–Meier. Для определения достоверности различий в выживаемости использовался log-rank test.

Достоверность различий в частоте рецидивов, метастазов и послеоперационных осложнений оценивалась при помощи таблиц 2×2 , Chi-square теста.

Результаты

Исследуемые группы. При анализе с использованием t-теста не было выявлено достоверных различий между исследуемыми группами по полу, возрасту, исходной протяженности опухоли, частоте дистального рака (средне- и нижеампулярный отделы) прямой кишки, гистологическому строению опухоли.

Несмотря на то, что различия между группами в числе опухолей, локализующихся ниже 6 см от переходной складки, и в частоте III–IV степени лечебного патоморфоза были статистически недостоверны, в группе ССО имела тенденция к большей частоте ответа на лечение и к большему числу опухолей верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки.

Послеоперационные осложнения. У 9 (14,7 %) пациентов осложнения развились после БПЭ прямой кишки: у 3 пациентов отмечено нагноение раны промежности, у 3 – формирование пузырно-промежностного свища, у 1 – атония мочевого пузыря, у 2 больных – цистит. У 10 (15,6 %) пациентов осложнения развились после брюшно-анальной резекции прямой кишки: у 2 пациентов – несостоятельность колоанального анастомоза, у 2 – формирование пресакральной гематомы, у 2 – атония мочевого пузыря, у 1 – тромбоз глубокой вены бедра, у 1 – стриктура колоанального анастомоза, у 1 – желудочно-кишечное кровотечение (на фоне сопутствующей язвенной болезни желудка), у 1 пациента – инфаркт миокарда. Не было достоверных различий в частоте развития осложнений между 2 исследуемыми группами ($p = 0,363$).

Отдаленные результаты лечения. Медиана наблюдения составила 24,9 мес в группе ССО и 26,1 мес в группе БПЭ.

Показатели выживаемости достоверно не различались в 2 исследуемых группах: 2-летняя общая выживаемость в группе пациентов, которым были выполне-

ны ССО, составила 93,2 %, а в группе пациентов, которым были выполнены БПЭ прямой кишки, — 85,6 % (log-rank test, $p = 0,157$) (рис. 2), 2-летняя безрецидивная выживаемость — 88 и 71,9 % (log-rank test, $p = 0,064$) соответственно (рис. 3).

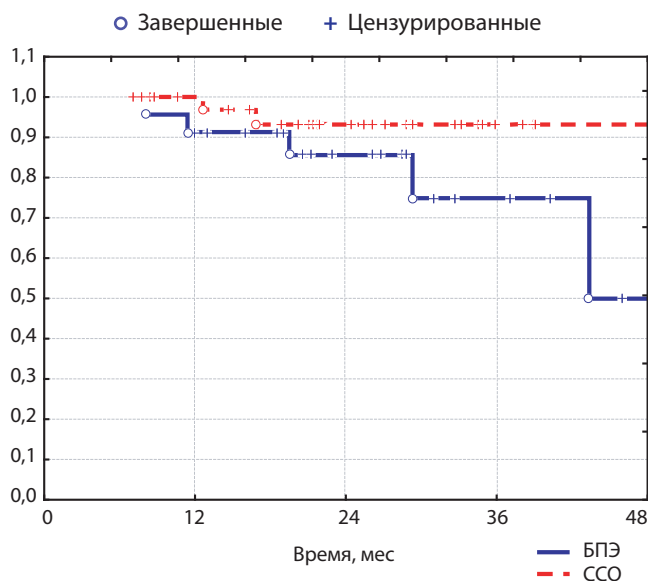


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от метода хирургического лечения. Log-rank test, $p = 0,157$.

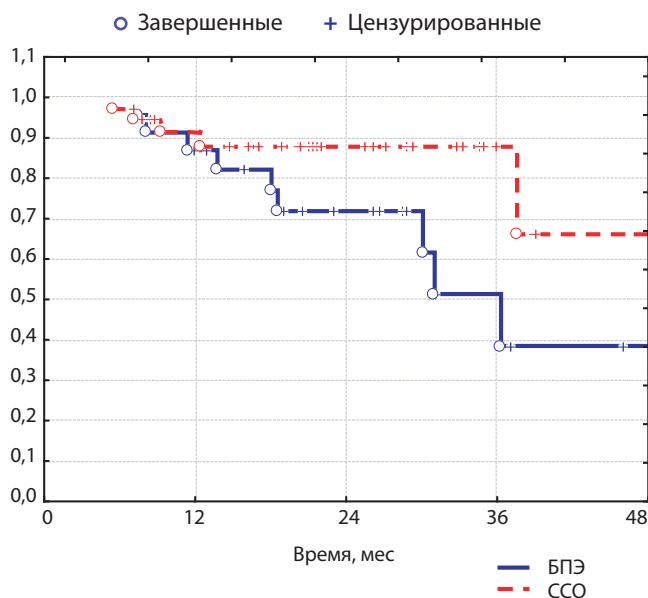


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в зависимости от вида хирургического лечения. Log-rank test, $p = 0,064$.

Рецидив РПК развился у 4 (11,1 %) пациентов в группе сфинктеросохраняющего лечения и у 4 (17,4 %) пациентов в группе БПЭ ($p = 0,492$), метастазы — у 4 (11,1 %) и 7 (30,4 %) пациентов соответственно ($p = 0,063$). Время до развития рецидива в группе ССО

составило от 5,5 до 37,6 мес (медиана — 9,75 мес), в группе БПЭ — от 13,4 до 23,6 мес (медиана — 18,3 мес); время до развития метастазов — от 9,2 до 37,6 мес (медиана 15,2 мес) и от 7,4 до 63,9 мес (медиана 30,1 мес) соответственно.

Обсуждение

Расширение показаний к сфинктеросохраняющему лечению РПК — один из актуальных вопросов современной онкологии, который до сих пор редко поднимался в отношении больных первично-неоперабельным местно-распространенным РПК.

В большинстве современных исследований частота выполнения ССО у этой категории пациентов составляет от 26,8 % (в группе пациентов, у которых опухоль локализовалась в пределах 6 см от переходной складки) [4] до 60 % (в группах без указания исходной локализации опухоли) [5]. В среднем этот показатель находится в пределах 50–60 % [6–8], что соотносится с полученными нами результатами. Несмотря на то, что в нашем исследовании не проводился отбор пациентов только с дистальным РПК, у 55 (93,2 %) из 59 больных нижний полюс опухоли находился на уровне до 9 см от переходной складки, что позволяет рассматривать эту группу как группу высокого риска выполнения БПЭ. Несмотря на это, 61 % пациентов удалось провести сфинктеросохраняющее лечение.

К факторам, влияющим на вероятность выполнения сфинктеросохраняющей операции, относят локализацию опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки и выше, а также выраженный ответ на химиолучевую терапию [7]. В нашем исследовании мы не нашли достоверной связи ни с одним из изученных параметров, хотя отмечалась тенденция к большей частоте сфинктеросохраняющих операций при локализации опухоли на уровне 7 см и выше от переходной складки, а также у пациентов с выраженной регрессией опухоли после предоперационного лечения, что вполне объяснимо с технической точки зрения.

В нашем исследовании, как и в ряде других [4, 7], отмечена тенденция к лучшим результатам лечения в группе ССО. При этом при многофакторном анализе не удалось установить объективных различий между группами ССО и БПЭ, которые могли бы обосновать полученные данные. Различные авторы связывают это как с техническими особенностями выполнения БПЭ [9], так и с субъективной селекцией хирургом более благоприятных случаев во время выбора интраоперационной тактики.

Частота послеоперационных осложнений достоверно не различалась в группах ССО и БПЭ в нашем исследовании. В обеих группах отмечались осложнения, связанные с техническими особенностями выбранных хирургических вмешательств: несостоя-

тельность колоанального анастомоза, формирование пресакральной гематомы и стриктура колоанального анастомоза у 5 (13,8 %) пациентов в группе ССО и нагноение раны промежности, формирование пузырно-промежностного свища у 6 (26,1 %) больных в группе БПЭ. Различия в частоте развития связанных с техническими особенностями операций осложнений также не были достоверными ($p = 0,241$).

В заключение можно сказать, что проведение ССО оправданно у больных первично-неоперабельным местно-распространенным РПК, не приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения или увеличению частоты осложнений. При технической выполнимости сфинктеросохраняющие операции должны быть методом выбора у больных РПК вне зависимости от степени его местного распространения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. den Dulk M., Marijnen C.A., Putter H. et al. Risk factors for adverse outcome in patients with rectal cancer treated with an abdominoperineal resection in the total mesorectal excision trial. *Ann Surg* 2007;246(1):83–90.
2. Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R. et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373(9666):811–20.
3. Marr R., Birbeck K., Garvican J. et al. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg* 2005; 242(1):74–82.
4. Ferrigno R., Novaes P.E., Silva M.L. et al. Neoadjuvant radiochemotherapy in the treatment of fixed and semi-fixed rectal tumors. Analysis of results and prognostic factors. *Radiat Oncol* 2006;1:5.
5. Nogue M., Salud A., Vicente P. et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study. *Oncologist* 2011;16(5):614–20.
6. Braendengen M., Tveit K.M., Berglund A. et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3687–94.
7. Valentini V., Coco C., Rizzo G. et al. Outcomes of clinical T4M0 extra-peritoneal rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy and surgery: a prospective evaluation of a single institutional experience. *Surgery* 2009;145(5):486–94.
8. Vestermark L.W., Jacobsen A., Qvortrup C. et al. Long-term results of a phase II trial of high-dose radiotherapy (60 Gy) and UFT/1-leucovorin in patients with non-resectable locally advanced rectal cancer (LARC). *Acta Oncol* 2008;47(3):428–33.
9. West N.P., Finan P.J., Anderin C. et al. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3517–22.