

С.Г. Афанасьев, А.Ю. Добродеев, А.А. Августинovich, А.С. Тарасова, М.Ю. Волков, У.Б. Урмонов, А.А. Димча, Ж.А. Старцева, Д.А. Плаксеева, А.В. Усова, Л.В. Спирина

Органосохраняющее лечение рака нижеампулярного отдела прямой кишки

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск

Цель исследования: изучить результаты лечения у больных раком нижеампулярного отдела прямой кишки с полной регрессией опухоли после неoadьювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) и консолидирующей химиотерапии.

Материалы и методы: в период с 2013 по 2018 года в исследование были включены 70 больных с аденокарциномой нижеампулярного отдела прямой кишки стадий $mT_{2-3}N_0M_0$. ХЛТ проводилась в режиме стандартного фракционирования дозы до СОД 46 Гр на фоне приема капецитабина в суточной дозе 825 мг/м² в дни облучения. Через 6 недель после завершения ХЛТ в случае регистрации полной клинико-морфологической регрессии опухоли больным проводили 2 курса консолидирующей химиотерапии капецитабином в суточной дозе 3500 мг/м² в течение 14 дней (перерыв между курсами химиотерапии 7 дней).

Результаты: полная регрессия опухоли зафиксирована у 22 (31,4±5,5%) из 70 больных. Медиана наблюдения за больными составила 26 месяцев: у 20 (90,9±6,1%) больных при тщательном динамическом наблюдении, проводимом каждые 3 месяца, признаков прогрессирования заболевания не выявлено, у 2 (9,1±6,1%) больных в первый год наблюдения выявлен местный рецидив, что потребовало экстирпации прямой кишки (R0).

Выводы: неoadьювантная ХЛТ и консолидирующая химиотерапия обеспечивают надежный локальный контроль и профилактику гематогенного метастазирования у больных раком нижеампулярного отдела прямой кишки. Предварительные результаты, полученные в нашем исследовании, подтверждают адекватность выжидательной тактики после полного ответа опухоли при условии проведения активного мониторинга с использованием комплекса клинико-инструментальных исследований. Для окончательных выводов требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: рак нижеампулярного отдела прямой кишки, химиолучевая терапия, консолидирующая химиотерапия

Введение

Рак прямой кишки (РПК) в России занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности. При этом РПК в основном поражает трудоспособную категорию населения страны, в связи с чем лечение данной патологии является серьезной медико-социальной проблемой.

Основной целью лечения больных РПК является полное выздоровление с сохранением функции управляемой дефекации, в результате чего качество жизни больных должно поддерживаться на хорошем уровне. Следует отметить, что особую трудность вызывает лечение больных с опухолевым поражением нижеампулярного отдела прямой кишки [5], на долю которого приходится основная часть всех случаев заболевания.

В настоящее время лучевая терапия является стандартом комбинированного лечения рака прямой кишки. При этом наибольшее признание и распространение получило использование лучевой терапии перед хирургическим лечением. В США в период с 2004 по 2011 г. доля больных, которые получали неoadьювантную лучевую терапию, увеличилась с 57 до 75%, а количество больных с послеоперационной лучевой терапией снизилось с 39 до 18%. Данный подход обусловлен тем, что предоперационная лучевая терапия в отличие от послеоперационного облучения достоверно снижает риск развития местного рецидива на 61% и увеличивает 3-летнюю безрецидивную выживаемость больных на 24% [16].

В последние годы в мире развивается мультидисциплинарный подход к лечению РПК. Химиолучевая терапия (ХЛТ) с использованием различных методик фракционирования дозы убедительно демонстрирует свою целесообразность [12, 15]. Так, предоперационная лучевая терапия в сочетании с фторпиримидинами и лейковорином часто приводит к выраженной регрессии опухоли. Доказано, что в результате предоперационной терапии у 50–60% больных уменьшается размер первичной опухоли, при этом у 10–30% больных регистрируется полный патоморфологический ответ [3, 6, 8, 14].

Как известно, лучевая терапия подавляет пролиферативную активность опухолевых клеток и приводит к их гибели. Достижение суммарной очаговой дозы 44 Гр и выше в комбинации с препаратами фторпиримидинового ряда приводит к прямому повреждению опухоли и значительно снижает её способность к метастазированию. При этом канцероцидный эффект ионизирующего излучения проявляется не только в первичной опухоли, но и в метастатически пораженных лимфатических узлах, в результате чего происходит снижение стадии заболевания (downstaging) [1, 7].

В случае полного клинического и патоморфологического ответа, что сопровождается замещением опухоли фиброзной тканью, зачастую встает вопрос о выборе дальнейшей тактики лечения: планировать немедленную радикальную операцию или придерживаться выжидательной тактики с активным динамическим наблюдением (watch and wait approach) [9, 13] и/или продолжать консервативное лечение (консолидирующие курсы химиотерапии), но с риском значительно отсрочить необходимое хирургическое лечение. Сторонники нехирургического подхода обосновывают свой выбор тем, что операция прерывает продолжающийся лечебный патоморфоз опухоли и хирургическое лечение в таком случае, по мнению ряда авторов, является излишним, подвергая больного возможным рискам, связанным с осложнениями, летальностью, нарушением мочеполовой функции и формированием постоянной колостомы. Таким образом, несмотря на большое количество проведенных исследований, до сих пор целесообразность выполнения радикальной операции у больных с полной клинической и морфологической регрессией опухоли является спорной, а тактика ведения данной категории больных до конца не определена и широко обсуждается в мировой литературе.

Целью нашего исследования являлось изучение результатов лечения у больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки с полной регрессией опухоли после неoadьювантной ХЛТ и консолидирующей химиотерапии.

Материал и методы

В период с 2013 по 2018 года в НИИ онкологии Томского НИМЦ у 70 больных с морфологически верифицированной аденокарциномой нижнеампулярного отдела прямой кишки была проведена химиолучевая терапия. В исследование вошли мужчины и женщины в возрасте от 42 до 70 лет с соматическим статусом по шкале ECOG 0–1 и распространённостью опухолевого процесса $mT_{2-3}N_{0-1}M_0$.

В рамках предлучевой топометрической подготовки на спиральном компьютерном томографе «Somatom Emotion 6» (Германия) была выполнена разметка патологического очага. Положение тела горизонтальное, лежа на спине, руки на груди, при наполненном мочевом пузыре (границы

области КТ-сканирования: верхняя — тело L2-позвонка, нижняя — на 5 см ниже анального края). Планирование лучевой терапии осуществлялось на дозиметрической системе ХЮ (США). Весь объем опухоли и регионарные лимфоузлы вошли в таргетный объем GTV (объем опухоли). Клинический объем стандартного риска (CTV-SR) охватил весь мезоректум, правые и левые внутренние подвздошные лимфоузлы (граница сверху — вся прямая кишка и мезоректум, граница снизу — дно таза, на 2 см ниже макроскопической опухоли).

Химиолучевая терапия проводилась в режиме стандартного фракционирования дозы (по 2 Гр 1 раз день, 5 дней в неделю) до СОД 46 Гр на фоне приема капецитабина в суточной дозе 825 мг/м² в дни облучения. Лучевая терапия осуществлялась на линейном ускорителе Siemens 75 L энергией 6 МЭВ с использованием 4-польной методики облучения.

Переносимость ХЛТ изучалась с использованием критериев RTOG/EORTC (1995 г.) и шкалы NCI CTCAE, v4.03 (2010).

Через 6 недель после завершения ХЛТ для оценки ответа опухоли проводили обследование, включающее пальцевое ректальное исследование, видеоректоскопию и магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза. Признаками полной регрессии опухоли считали: отсутствие макроскопических признаков опухоли, язвенного дефекта или стеноза, допустимым считалось наличие незначительного возвышения или рубцовой площадки, покрытой эпителием. При наличии сомнений в полном ответе выполняли трансанальное иссечение остаточной опухоли с последующим гистологическим исследованием.

В случае регистрации полной клинико-морфологической регрессии опухоли больным проводили 2 курса консолидирующей химиотерапии капецитабином в суточной дозе 3500 мг/м² в течение 14 дней (перерыв между курсами химиотерапии составлял 7 дней). Следует отметить, что со всеми больными индивидуально обсуждалась лечебная тактика, разъяснялись все преимущества и возможные риски. В последующем данная категория больных подлежала активному динамическому наблюдению — каждые 3 месяца проводилось комплексное обследование, которое включало пальцевое ректальное исследование, видеоректоскопию, МРТ органов малого таза, рентгенографию органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости.

Результаты

Химиолучевая терапия в запланированном объеме была проведена у всех 70 больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки. В процессе ХЛТ у 6 (8,6%) больных зафиксированы лучевые реакции в виде энтерита, которые развились на СОД 26–30 Гр. У 9 (12,8%) больных при достижении СОД 30–32 Гр были отмечены явления лучевого проктита, который проявлялся тенезмами, болью и выделениями слизи. Реакции со стороны органов мочеполовой системы (дизурические явления) также возникали на дозе свыше 30 Гр и были зарегистрированы у 9 (12,8%) больных. Кожные реакции в виде эпидермита отмечены у 24 (34,3%) больных. Следует отметить, что лучевые реакции во всех случаях соответствовали I–II степени, не требовали перерыва в ХЛТ и достаточно хорошо купировались симптоматической терапией.

Таблица 1. Характеристика больных с полным ответом опухоли после химиолучевой терапии, абс.ч (%)

Стадия	Число больных (n=22)	Полный клинический ответ	Полный морфологический ответ	Полный клиничко-морфологический ответ
mT2N0	6 (27,3%)	5 (22,7%)	1 (4,6%)	6 (27,3%)
mT3N0	11 (50%)	7 (31,8%)	4 (18,2%)	11 (50%)
mT3N1	5 (22,7%)	2 (9,1%)	3 (13,6%)	5 (22,7%)
Всего	22 (100%)	14 (63,6%)	8 (36,4%)	22 (100%)

Полная клиническая регрессия опухоли через 6 недель после завершения ХЛТ зафиксирована у 14 (20±4,7%) из 70 больных. Кроме того, у 8 больных с подозрением на наличие остаточной опухоли было выполнено трансанальное иссечение, при этом во всех случаях был диагностирован полный патоморфологический ответ (урТ0). Таким образом, всего у 22 (31,4±5,5%) из 70 больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки была зафиксирована полная клиничко-морфологическая регрессия опухоли (табл. 1).

Медиана наблюдения за больными с полным клиническим и морфологическим ответом составила 26 мес., при этом у 2 (9,1±6,1%) больных в первый год наблюдения был выявлен местный рецидив, что потребовало хирургического лечения в объеме экстирпации прямой кишки (R0). У остальных 20 (90,9±6,1%) больных за истекший период наблюдения при тщательном динамическом наблюдении, проводимом каждые 3 мес., признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

Обсуждение

По данным разных авторов [2, 5], у больных РПК в результате ХЛТ полный ответ, подтвержденный морфологическим исследованием, развивается в 8–30% случаев. Гораздо сложнее обстоят дела с интерпретацией полного клинического ответа. По завершении ХЛТ полный клинический ответ регистрируется в тех случаях, когда не определяются признаки остаточной опухоли. Вместе с тем, зачастую при проведении комплексного обследования на месте ранее находившейся опухоли могут выявляться рубцовые изменения или локальное утолщение стенки прямой кишки. Важно, что даже при отсутствии клеток опухоли в биопсийном материале, полученном во время эндоскопического исследования, не исключается наличие остаточной опухоли. В подобной ситуации ряд авторов [9, 13] придерживается выжидательной тактики с активным динамическим наблюдением (watch and wait approach). При наличии сомнений в полном клиническом ответе проводится трансанальное эндоскопическое удаление или хи-

рургическое иссечение остаточной опухоли [5]. В последующем по результатам гистологического исследования определяется дальнейшая тактика: при подтверждении полного (урТ0) или хорошего (урТ1sml) ответа — продолжается динамическое наблюдение, при инвазии опухоли за пределы верхней трети подслизистого слоя (урТ1sm2–урТ2) — выполняется радикальная операция. Хирургическое лечение проводится также и в тех случаях, когда после ХЛТ регистрируется неполный клинический ответ, характеризующийся наличием язвенного дефекта или экзофитного компонента в прямой кишке.

Особого внимания заслуживают результаты исследования бразильских ученых во главе с А. Нави-Гама [9] по оценке отдаленной выживаемости у больных с неполным клиническим ответом (8,3%), которым выполняли радикальные резекции, и у больных с полным клиническим ответом (26,8%), которые подлежали активному динамическому наблюдению. Показано, что 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость у больных с неполным клиническим ответом составила 88% и 83% соответственно и у больных с полным клиническим ответом — 100% и 92% соответственно [9, 10]. Следует отметить, что частота локальных рецидивов в течение 60 мес. может достигать 31%, при этом половина рецидивов развивается в первые 12 мес. наблюдения [11].

В ряде исследований [4, 5] после ХЛТ с целью повышения частоты полного ответа применяются курсы консолидирующей химиотерапии на основе фторпиримидинов и препаратов платины. В результате использования данной опции полная регрессия опухоли составляет 16,3–30%.

В нашем исследовании частота полного клинического ответа опухоли на проводимую ХЛТ составила 20%, в 8 (11,4%) случаях в связи с подозрением на наличие остаточной опухоли выполнено трансанальное иссечение и морфологически был подтвержден полный ответ. В итоге, полный клиничко-морфологический ответ достиг 31,5%. Несмотря на консолидирующие курсы химиотерапии, местный рецидив в первый год наблюдения развился у 2 (9,1%) больных, что потребовало хирургического лечения. После проведенной радикальной операции больные

наблюдаются без признаков прогрессирования заболевания. Таким образом, результаты, полученные в нашем исследовании, согласуются с литературными данными [5, 9, 10].

Заключение

Неoadъювантная ХЛТ оказывает выраженное повреждающее действие на опухоль с достижением полного ответа у 1/3 больных РПК, что в совокупности с консолидирующей химиотерапией обеспечивает надежный локальный контроль и профилактику гематогенного метастазирования. Применение данного подхода особенно актуально у больных трудоспособного возраста и при поражении опухолью нижеампулярного отдела прямой кишки. Это обусловлено тем, что при сопоставимых показателях выживаемости относительно хирургического лечения, неoadъювантная ХЛТ и консолидирующая химиотерапия позволяют избежать травматичных операций с формированием постоянной колостомы, что значительно снижает социальную адаптацию и качество жизни больных, а также ограждают от риска развития послеоперационных осложнений и летальности. Вместе с тем, при выборе выжидательной тактики после полного ответа опухоли на ХЛТ крайне важно проводить активный мониторинг с использованием комплекса клинико-инструментальных исследований и четко соблюдать временной интервал между обследованиями.

Предварительные результаты, полученные в нашем исследовании, подтверждают клиническую эффективность и адекватность концепции «watch and wait», однако для окончательных выводов требуются дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов О.А., Барсуков Ю.А., Ткачев С.И. и др. Редукция стадии заболевания и показатели лечебного патоморфоза при различных вариантах программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения больных раком прямой кишки // Онкологическая колопроктология. — 2018. — Т. 8. — № 2. — С. 63-72. — doi.org/10.17650/2220-3478-2018-8-2-63-72.
2. Ерыгин Д.В., Бердов Б.А., Невольских А.А. и др. Неoadъювантная химиолучевая терапия местно-распространенного рака прямой кишки // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2015. — Т. 4. — № 1. — С. 13-20. — doi:10.17116/onkolog20154113-20.
3. Карачун А.М., Синенченко Г.И., Самсонов Д.В., Алиев И.И. Полный патоморфологический ответ на неoadъювантную терапию и его роль в стратегии лечения рака прямой кишки // Онкологическая колопроктология. — 2013. — № 3. — С. 27-31. — doi.org/10.17650/2220-3478-2013-0-3-27-31.
4. Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Польшовский А.В. и др. Современные возможности применения неoadъювантной химиотерапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака прямой кишки // Онкологическая колопроктология. — 2018. — Т. 8. — № 3. — С. 36-41. — doi.org/10.17650/2220-3478-2018-8-3-36-41.
5. Расулов А.О., Мамедли З.З., Кузьмичев Д.В. и др. Органосохраняющее лечение рака прямой кишки // Онкологическая колопроктология. — 2016. — Т. 6. — № 4. — С. 13-17. — doi.org/10.17650/2220-3478-2016-6-4-13-17.
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. — Vol. 26 (22). — С. 3687-3694. — doi.org/10.1200/jco.2007.15.3858.
7. Chen E.T., Mohiuddin M., Brodovsky H. et al. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1994. — № 30. — P. 169-175.
8. Ferrari L., Fichera A. Neoadjuvant chemoradiation therapy and pathological complete response in rectal cancer // Gastroenterol Rep. — 2015. — Vol. 3(4). — P. 277-88. — doi: 10.1093/gastro/gov039.
9. 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. — Vol. 240(4). — P. 711-717.
10. Habr-Gama A., Perez R.O., Proscurshim I. et al. Patterns of failure and survival for non-operative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy // J. Gastrointest. Surg. — 2006. — Vol.10. — P. 1319-1329.
11. Habr-Gama A., Gama-Rodrigues J., Sao Juliano G.P. et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2014. — Vol. 88(4). — P. 822-8. — doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.012.
12. Perez K., Safran H., Sikov W. et al. Complete Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer: The Brown University Oncology Group CONTRE Study // Am J. Clin. Oncol. — 2017. — Vol. 40(3). — P. 283-287. — doi: 10.1097/COC.000000000000149.
13. Renehan A.G., Malcomson L., Emsley R. et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis // Lancet Oncol. — 2016. — Vol. 17(2). — P.174-83. — doi: 10.1016/S1470-2045(15)00467-2.
14. Rödel C., Graeven U., Fietkau R. et al. German Rectal Cancer Study Group. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial // Lancet Oncol. — 2015. — Vol.16(8). — P. 979-989. — doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00159-X.
15. Sauer R., Liersch T., Merkel S. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years // J. Clin Oncol. — 2012. — Vol. 30(16). — P. 1926-1933. — doi: 10.1200/JCO.2011.40.1836.

16. 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. — Vol. 373(9666). — P.811-820. — doi: 10.1016/S0140-6736(09)60484-0.

Поступила в редакцию 13.08.2019 г.

S.G. Afanasyev, A.Yu. Dobrodeev, A.A. Avgustinovich,
A.S. Tarasova, M.Yu. Volkov, U.B. Urmonov,
A.A. Dimcha, J.A. Startseva, D.A. Plakseeva,
A.V. Usova, L.V. Spirina*

Organ saving treatment of low rectal cancer

Cancer Research Institute, Tomsk National Research
Medical Center of Russian Academy of Sciences
*corresponding author

The objective is to study the treatment results of patients with low rectal cancer with complete tumor regression after neoadjuvant chemoradiation (CRT) and consolidating chemotherapy.

Materials and methods. The investigation involved 70 patients with adenocarcinoma of the low rectal cancer with the stage mT2–3N0–1M0 who were treated from 2013 till 2018. All of these patients were given chemoradiation in the standard long-course fractionated radiation 2.0Gy per day, total dose of 45 Gy and with Capecitabine in the daily dose of 825 mg / m² in the days of radiation.

If complete clinical and morphological regression of tumor was registered in 6 weeks after completion of CRT the patients were held 2 courses of consolidating chemotherapy with capecitabine in the daily dose of 3,500 mg / m² for 14 days (the interval between chemotherapy courses was 7 days).

Results. Complete tumor regression was recorded in 22 (31.4 ± 5.5%) of 70 patients. The median follow-up was 26 months: any signs of progression weren't detected in 20 (90.9 ± 6.1%) patients with detailed survey which was held every 3 months, and local recurrence was detected (R0) in 2 (9.1 ± 6.1%) patients in the first year of follow-up.

Conclusions. Neoadjuvant CLT and consolidating chemotherapy provide reliable local monitoring and prevention of hematogenous metastasis in patients with low rectal cancer. The preliminary results which were obtained in our research confirm the adequacy of the surviving approach after Complete tumor regression using the condition of active monitoring using a complex of clinical and instrumental methods. Final conclusions require further research.

Key words: low rectal cancer, chemoradiation therapy, consolidating chemotherapy