

А.М. Карачун<sup>1,2</sup>, Д.В. Самсонов<sup>1,3</sup>

## Хирургическая тактика при «почти полном» ответе рака прямой кишки на неоадьювантную терапию: тотальная мезоректумэктомия или локальное иссечение?

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»

Минздрава России, Санкт-Петербург,

<sup>2</sup>ФГБОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург,

<sup>3</sup>ФГБОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Успехи неоадьювантной терапии местнораспространенного рака прямой кишки, способной порой добиться значительного регресса опухоли, позволяют предполагать, что выполнение тотальной мезоректумэктомии у отдельных категорий таких пациентов может оказаться избыточным. Бурное развитие малоинвазивных хирургических технологий, призванных ограничить травматизм вмешательства, снизить риск послеоперационных осложнений, улучшить качество жизни и увеличить долю сфинктеросохраняющих операций, инициировало ряд исследований, изучающих результаты локального иссечения облученных опухолей рака прямой кишки. В настоящей обзорной статье рассмотрены опубликованные итоги подобных исследований, проблемы и перспективы данной хирургической стратегии. Поиск научной литературы осуществлялся по базе данных PubMed.

**Ключевые слова:** обзор; рак прямой кишки; комбинированное лечение; химиолучевая терапия; постлучевой регресс опухоли; хирургическое лечение; локальное иссечение

### Введение

Лечение больных раком прямой кишки (РПК) продолжает оставаться актуальной задачей для современной онкологии. В 2018 г. в структуре заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями указанная локализация оставалась одной из ведущих, занимая седьмую позицию с удельным весом в 5,0%. За истекшие десять лет в нашей стране прирост заболеваемости данной нозологией достиг 22,72%, в структуре смертности от онкологических заболеваний доля РПК в 2018 г. составила 5,5% [1].

В последние два десятилетия комбинированная терапия местнораспространенного РПК получила широкое признание, приняв характер стандартной лечебной тактики для данной категории пациентов, и рекомендована руковод-

ствами ведущих онкологических организаций в разных странах. Стандартизованы предоперационные и патоморфологические методики оценки ответа опухоли на неоадьювантную терапию.

Успешное внедрение в практику концепции «наблюдения и ожидания» при полном клиническом ответе опухоли на облучение продемонстрировало возможность ограничения хирургической агрессии в отношении больных местнораспространенным РПК-.

### Обсуждение

Конечно, когда ответ на неоадьювантную терапию «почти полный», все возможные варианты лечебной стратегии не ограничивают локальным иссечением и тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ). И немало специалистов в такой ситуации предложат «ещё немного подождать». Сколько — этот вопрос остаётся открытым, т.к. оптимальные сроки для оценки регресса РПК после проведённой терапии окончательно не определены. Так, в современных руководствах рекомендуемые сроки хирургического лечения после завершения курса предоперационного облучения колеблются в довольно широком диапазоне — от 4 до 12 недель (табл. 1).

**Таблица 1. Рекомендуемые сроки хирургического лечения после завершения химиолучевой терапии**

Организация, год представления рекомендаций	Предлагаемые сроки, недель
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2020	5-12
European Society for Medical Oncology (ESMO), 2017	4-12
Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO), 2018	5-12
Минздрав РФ, 2020	7-12

Надо также признать, что на предоперационном этапе порой довольно сложно дифференцировать полный и «почти полный» клинический регресс опухоли. Такая задача требует тесного взаимодействия мультидисциплинарной

Таблица 2. Результаты нерандомизированных проспективных исследований

	Количество пациентов	Категория пациентов	Вид облучения	Срок ожидания	Доля урТ0-1	Частота осложнений после локального иссечения	Средний срок наблюдения	Частота местного рецидива после локального иссечения
Bujko K. et al.	44	cT1-3N0	CRT либо SCRT	6 нед.	70,0%	30,2%	14 мес.	7%
CARTS	47	cT1-3N0	CRT	6-8 нед.	63,8%	27,7%	53 мес.	8,5%
Pucciarelli S. et al.	63	cT2-3N0-1	CRT	5 нед.	72,9%	26,9%	36 мес.	0%
Smart C. J. et al.	62	cT1-2N0	SCRT	8-10 нед.	69,4%	30,6%	13 мес.	6,5%
ACOSOG Z6041	72	cT2N0	CRT	4-8 нед.	68,1%	16,7%	56 мес.	4,2%

Примечание: CRT (chemoradiotherapy) — химиолучевая терапия; SCRT (short course radiation therapy) — краткосрочная крупнофракционная лучевая терапия

команды, включающей специалиста по МРТ-диагностике, эндоскописта и онколога.

Все же, когда допустимые сроки ожидания исчерпаны, а полный клинический ответ не достигнут, требуется хирургическое вмешательство. ТМЭ в настоящее время является стандартной процедурой в такой ситуации, и современные клинические рекомендации не предполагают иного варианта хирургического лечения после неoadьювантной терапии. Правда, руководство ESMO оговаривает возможность трансанальной эндоскопической микрохирургии (ТЭМ) при опухолях верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки cT1-T3bN0 в случаях, когда выполнение полостного вмешательства сопряжено с высокими рисками осложнений, обусловленных тяжёлой сопутствующей соматической патологией, после обсуждения этого вопроса с пациентом. Но неoadьювантная терапия в таких случаях не предусмотрена.

В современной онкологии после периода активного внедрения обширных расширенных и комбинированных вмешательств отмечается тенденция к интенсивному использованию малоинвазивных и органосохраняющих технологий, при условии их онкологической адекватности и безопасности [2, 3]. Большое значение придается оптимизации качества жизни пациентов после проведенного лечения, возможности избежать постоянной или временной стомы, урогенитальных нарушений, синдрома низкой передней резекции прямой кишки. Кроме того, менее травматичное воздействие призвано избежать серьёзных осложнений вмешательства, ускорить реабилитацию в послеоперационном периоде, что имеет важное медико-экономическое значение. И технологии трансанального эндоскопического удаления опухолей прямой кишки стали стандартом для больных ранним раком cT1N0 в отсутствие оговариваемых руководствами морфологических факторов неблагоприятного прогноза.

Расчет на то, что предоперационная лучевая/химиолучевая терапия может значительно снизить стадию заболевания при РПК, обеспечив

полный регресс предполагаемых метастатических изменений в регионарном лимфатическом аппарате органа, побудили ряд зарубежных специалистов инициировать исследования, целью которых является изучение возможности выполнения органосохраняющих операций у пациентов в ситуациях, когда полный клинический ответ не достигнут.

В 2012 г. итальянскими авторами [4] опубликованы результаты одноцентрового проспективного рандомизированного исследования NCT01609504. В группы ТЭМ и ТМЭ были включены по 50 больных раком прямой кишки cT2N0M0 с G1-2 дифференцировкой опухоли и её протяжённостью менее 3 см, прошедшие пролонгированный курс неoadьювантной химиолучевой терапии. В группе ТЭМ продолжительность вмешательства, интраоперационная кровопотеря и длительность госпитализации оказались значительно меньшими. Статистически значимых различий между группами в частоте лёгких и тяжёлых послеоперационных осложнений продемонстрировано не было, послеоперационная летальность не наблюдалась. При наличии опухоли урТ $\geq$ 2 после локального иссечения больным рекомендовалось выполнение ТМЭ. В ходе последующего наблюдения, средний срок которого достиг 9,6 лет, частота местного рецидива в группе ТЭМ составила 6%, в группе ТМЭ — 4%, что не являлось статистически значимым различием. Частота отдалённого метастазирования в обеих группах равнялась 4%. Достоверных различий в общей и безрецидивной выживаемости авторы не отметили.

Кроме того, были опубликованы результаты нескольких многоцентровых проспективных исследований (табл. 2). Последние характеризовались отсутствием групп сравнения, малым количеством включенных пациентов, отдельные работы — небольшими сроками наблюдения.

Так, в польском исследовании [5] облучению подвергались пациенты с опухолями прямой кишки протяжённостью менее 4 см, стадированные как cT1-3N0M0. Через 6 недель после

завершения лучевой терапии производилось локальное иссечение опухоли. В случаях рака урТ2-3 или положительного края резекции больные должны были быть подвергнуты ТМЭ, что, по сообщению авторов, оказалось показанным только 34% пациентов. Частота местного рецидива после локального иссечения при среднем сроке наблюдения в 14 мес. составила 7%.

Аналогичным оказался дизайн многоцентрового проспективного исследования CARTS (Нидерланды) [6, 7]. Доля пациентов урТ0-1 достигла 63,8%. Частота послеоперационных осложнений I-IIIb степеней после локального иссечения составила 27,7%. В течение среднего срока наблюдения в 53 мес. в подгруппе больных урТ0-1 частота местного рецидива не превысила 8,5%. Кроме того, местный рецидив развился у трёх из девяти пациентов урТ2, отказавшихся от последующей ТМЭ. Актуриальные 5-летние безрецидивная и общая выживаемость составили 81,6% и 82,8% соответственно.

В другом итальянском исследовании [8] опухоли сТ2-3ТN0-1 подверглись химиолучевой терапии с последующим локальным иссечением. В соответствии с дизайном исследования, опухоли урТ0-1 не требовали последующей ТМЭ (доля таких пациентов составила 72,9%). В указанной группе 3-летние общая выживаемость, безрецидивная выживаемость и выживаемость без местного рецидива составили 91,5%, 91,0% и 96,9% соответственно.

В многоцентровом британском исследовании [9] пациенты с опухолями сТ1-2N0 подвергались краткосрочной крупнофракционной лучевой терапии с последующим (через 8-10 недель) локальным иссечением. При этом выполнение ТМЭ пациентам урТ $\geq$ 2 протоколом исследования не предусматривалось. Частота послеоперационных осложнений достигла 30,6%. При среднем периоде наблюдения в 13 мес. частота местного рецидива составила 6,5% (отмечен лишь у пациентов категории урТ2).

Американское многоцентровое нерандомизированное исследование ACOSOG Z6041 [10] изучило отдалённые результаты локального иссечения опухолей прямой кишки сТ2N0, подвергшихся предоперационной химиолучевой терапии. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 86,9% и оказалась ниже, чем прогнозировали авторы, которые предложили рассматривать локальное иссечение после облучения лишь как альтернативу для категорий пациентов, имеющих противопоказания к ТМЭ или отказывающихся от неё.

Особое внимание привлекли к себе результаты французского проспективного рандомизированного многоцентрового исследования GRECCAR 2 [11, 12]. В исследование были включены 186

больных раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки сТ2-3N0-1. Протяжённость опухоли не должна была превышать 4 см. Количество подозрительных на метастатическое поражение лимфатических узлов размерами  $\leq$  8 мм должно было быть менее трёх. Через 8 недель из 145 пациентов, имевших хороший ответ на неоадьювантную терапию (протяжённость опухоли уменьшилась до  $\leq$  2 см), 74 были рандомизированы для локального иссечения, 71 — для ТМЭ. После локального иссечения в течение 1-4 недель предусматривалось выполнение ТМЭ в случаях R1 иссечения и/или опухолей урТ2-3. Из подвергнувшихся локальному иссечению больных 35% в дальнейшем выполнена ТМЭ. В целом, после операции опухоли стадированы как урТ0-1 в 61% случаев. Из 28 больных, подвергшихся ТМЭ после локального иссечения, двое (7,1%) имели регионарные метастазы. Частота послеоперационных осложнений III-IV степеней (Clavien-Dindo) после локального иссечения составила 6%, после ТМЭ — 10%. Авторам не удалось продемонстрировать значимого превосходства локального иссечения над первично выполненной ТМЭ в отношении непосредственных результатов хирургического лечения, что они объяснили большой долей произведённых ТМЭ после локального иссечения, данное обстоятельство могло нивелировать достигнутые преимущества. 5-летнее наблюдение за больными не продемонстрировало значимых различий между группами локального иссечения и ТМЭ: частота местного рецидива составила 7% против 7%, соответственно, частота отдалённого метастазирования — 18% против 19%, общая выживаемость — 84% против 82%, безрецидивная выживаемость — 70% против 72%.

### Заключение

Таким образом, отказ от ТМЭ в пользу местного иссечения после неоадьювантной лучевой терапии требует тщательного отбора пациентов. Локальное иссечение небольших опухолей прямой кишки урТ0-1 демонстрирует удовлетворительные непосредственные и отдалённые результаты лечения, а описанную стратегию для данной категории пациентов можно признать вполне оправданной и безопасной.

Гипотезу о том, что такая же тактика допустима в отношении пациентов урТ2/N0, призвано проверить исследование GRECCAR 12 [13], которое также стремится оптимизировать неоадьювантную терапию применением индукционной или консолидирующей химиотерапии.

Дополнительной оценки требуют риски, связанные с такими неблагоприятными факторами прогноза, как низкая дифференцировка опухоли,

лимфоваскулярная инвазия, высокая степень инвазивного фронта опухоли (tumor-budding). Последующие исследования должны четко определить ту категорию больных РПК, в отношении которой локальное иссечение перенесшей неoadъювантную терапию опухоли окажется онкологически адекватным и безопасным вмешательством.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost i smertnost). Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center — branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 2019 (In Russ)].
2. Беляев А.М., Карачун А.М., Петров А.С., Самсонов Д.В. Современные тенденции развития хирургии опухолей желудочно-кишечного тракта. Вопросы онкологии. 2016; 62(2):187-195 [Belyaev A.M., Karachun A.M., Petrov A.S., Samsonov D.V. Modern trends in surgery of gastrointestinal tract tumors. Problems in oncology. 2016;62(2):187-195 (In Russ)]
3. Карачун А.М., Самсонов Д.В., Доманский А.А. и др. Малоинвазивная хирургия рака прямой кишки: проблемы и перспективы. Поволжский онкологический вестник. 2016;5 (27):76-82 [Karachun A.M., Samsonov D.V., Domanskiy A.A. et al. Minimally invasive surgery of rectal cancer: problems and prospects. Oncology bulletin of the Volga region. 2016;5(27):76-82 (In Russ)].
4. Lezoche E., Baldarelli M., Lezoche G. et al. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. B J Surg. 2012;99(9):1211-1218. doi: 10.1002/bjs.8821.
5. Bujko K., Richter P., Smith F.M. et al. Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer with immediateradical re-operation for poor responders: a prospective multicentre study. Radiother Oncol. 2009;92(2):195-201. doi: 10.1016/j.radonc.2012.12.005.
6. Verseveld M., de Graaf E.J.R., Verhoef C. et al. Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTS study). B J Surg. 2015;102(7):853-860. doi: 10.1002/bjs.9809.
7. Stijns R.C.H., de Graaf E.J.R., Punt C. et al. Long-term oncological and functional outcomes of chemoradiotherapy followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery for distal rectal cancer: the CARTS study. JAMA Surg. 2019;154(1):47-54. doi: 10.1001/jamasurg.2018.3752.
8. Pucciarelli S., De Paoli A., Guerrieri M. et al. Local Excision After Preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. Dis Colon Rectum. 2013;56(12):1349-1356. doi:10.1097/dcr.0b013e3182a2303e.
9. Smart C.J., Korsgen S., Hill J. et al. Multicentre study of short-course radiotherapy and transanal endoscopic microsurgery for early rectal cancer. B J Surg. 2016;103(8): 1069-1075. doi:10.1002/bjs.10171.
10. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1537-1546. doi:10.1016/s1470-2045(15)00215-6.
11. Rullier E., Rouanet P., Tuech J-J. et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2017;390(10093):469-479. doi:10.1016/s0140-6736(17)31056-5.
12. Rullier E., Vendrely V., Asselineau J. et al. Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(5): 465-474. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30410-8.
13. Smith J.J., Chow O.S., Gollub M.J. et al. Organ preservation in rectal adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management. BMC Cancer. 2015;15(1):767 doi:10.1186/s12885-015-1632-z.

Поступила в редакцию 18.11.2020 г.

*A.M. Karachun<sup>1,2</sup>, D.V. Samsonov<sup>1,3</sup>*

#### **Surgical tactics for «near-complete» rectal cancer response to neoadjuvant therapy: total mesorectumectomy or local excision?**

<sup>1</sup>N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg,

<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg,

<sup>3</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg

The successes of neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer, which can sometimes achieve significant tumor regression, suggests that the performance of total mesorectumectomy in certain categories of such patients may be excessive. The rapid development of minimally invasive surgical technologies designed to limit the trauma due to the intervention, reduce the risk of postoperative complications, improve the quality of life and increase the proportion of sphincter-preserving operations, initiated several studies investigating the results of local excision of irradiated tumors of rectal cancer. This review article considers the published results of such studies, the problems, and prospects of this surgical strategy. The search of scientific literature was carried out using the PubMed database.

Key words: review; rectal cancer; combination therapy; chemoradiotherapy; post-radiation tumor regression; therapeutic pathomorphosis; surgical treatment; local excision