

Г.А. Паньшин, Т.Р. Измайлов, Н. Сидибе

Роль современной неоадьювантной радиотерапии в комбинированном лечении местнораспространенного рака прямой кишки

ФБГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, Москва

В настоящее время рак прямой кишки является одной из ведущих патологий в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в России, так и во всем мире. При этом несмотря на совершенствование существующих и разработку новых методов хирургического лечения и анестезиологического пособия, а также активным внедрением использования радио- и химиотерапии в качестве дополнения к хирургическому этапу специального лечения, рак прямой кишки, по-прежнему, характеризуется весьма высокой смертностью среди данного контингента онкологических больных, и, в первую очередь, из-за того, что примерно в 30% случаев он диагностируется уже на весьма поздних стадиях заболевания. И при этом комбинированная и комплексная терапия до настоящего времени не способствует улучшению отдаленных результатов специального лечения, которые, в конечном итоге, варьируются от полного ответа, в частности, при проведении радиотерапевтического лечения, вплоть до абсолютной резистентности к его реализации.

Вместе с тем, на сегодняшний день уже существуют исследования, подтверждающие связь между радиорезистентностью и экспрессией генов, которые индуцируют ответ на контрольную точку повреждения ДНК и увеличивают способность к репарации ДНК. При этом молекулярные биомаркеры обладают вполне определенным потенциалом прогнозировать ответ на проведение, в частности, неоадьювантного химиолучевого лечения при раке прямой кишки. В данном, достаточно кратком обзоре, рассматриваются вопросы эволюции и современного состояния неоадьювантной (предоперационной) химиолучевой терапии местнораспространенного рака прямой кишки (МРРПК). При этом следует подчеркнуть, что рандомизированные исследования и метаанализы публикаций последних лет обосновывают целесообразность именно ее применения у данной категории онкологических больных. Также кратко рассмотрены современные стратегии лечения

пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки и режимы радиотерапевтического лечения, применяемые в данной клинической ситуации, а также отражены перспективы использования молекулярно-генетических маркеров радиочувствительности и их возможное влияние на прогноз данного онкологического заболевания.

Ключевые слова: обзор; местнораспространенный рак прямой кишки; радиотерапия

Введение

Рак прямой кишки занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей. В 2017 г. в России зарегистрировано 29 918 новых случаев рака прямой кишки и умерло по этой причине 8350 больных [1]. Несмотря на снижение летальности за последние 10 лет, показатель запущенности (в поздних стадиях III, IV) при диагностике новообразований при раке прямой кишки один из самых высоких — 46,8% [2].

У данной группы пациентов определяется местнораспространенная форма рака прямой кишки (МРРПК), характеризующаяся как ограниченная в подвижности или неподвижная опухоль с вовлечением или разрушением собственной фасции без явных признаков отдаленного метастазирования (T3-T4N0M0; T1-T4N1-N2M0).

Значительная положительная динамика результатов лечения больных колоректальным раком в последние десятилетия связана, прежде всего, с усовершенствованием методов хирургического лечения, разработкой и широким применением при выполнении оперативных вмешательств радикального объема — тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ), а также активным внедрением радио- и химиотерапии в качестве дополнения к операции. Хотя такой тримодальный подход заметно снизил частоту местных рецидивов, 5-летний показатель развития отдаленных рецидивов составляет 35%, что является основной причиной смерти в этой группе населения. На основе обзора литературных данных по данной тематике будут систематизированы

существующие подходы к лечению, исходя из современной терапевтической парадигмы, оценено влияние неoadъювантной химиолучевой терапии, а также сформированы возможности для будущих исследований по вопросам эффективности, безопасности и улучшения качества жизни у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки.

Изложение основного материала

За последние тридцать лет прогресс в лечении местнораспространенного рака прямой кишки (МРРПК) был последовательным (рис. 1) с постепенной сменой тактики лечения.

Изучение влияния химиолучевой терапии (ХЛТ) при МРРПК являлось всегда активной областью для научных исследований, однако, ещё пару десятилетий назад не существовало единого мнения об оптимальных подходах и последовательности, в которой должна быть применена ХЛТ. Преимущества химиолучевого лечения для данной группы пациентов были первоначально описаны в послеоперационном периоде, где 2 крупных исследования продемонстрировали, что адъювантная ХЛТ значительно снижала риск развития местного рецидива по сравнению с контрольной группой [3, 4, 5].

В связи с постепенной утратой актуальности результатов данных исследований, было проведено 3 аналогичных сравнительных испытаний, однако 2 из них были преждевременно прерваны вследствие некорректной обработки статистических данных. Третье немецкое исследование

(CAO/ARO/AIO 94), стало основополагающим и полностью перевернуло терапевтические парадигмы, которые использовались ранее при лечении МРРПК.

По сравнению с группой, в которой проводилось адъювантное химиолучевое лечение, было выявлено значительное снижение 5- и 10-летней частоты возникновения рецидивов в области таза (6% против 13%; $P = 0,006$ и 7% против 10%; $P=0.048$ соответственно), также не было выявлено статистически значимой разницы в показателях безрецидивной и общей выживаемости между 2 группами [6].

В то же время получившие неoadъювантную ХЛТ испытывали значительно реже острые ($\text{grade} \geq 3$) (27% против 40%; $P= 0,001$ 0,001) и поздние лучевые реакции (14% против 24%; $P =0,01$). Данное долгосрочное исследование по изучению отдаленных эффектов позволило установить текущую роль ХЛТ при лечении рака прямой кишки II и III стадии. С 2004 г. предоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ) с последующим хирургическим вмешательством и адъювантной химиотерапией остается стандартной тактикой ведения пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки. Сочетание ХЛТ с хирургическим лечением приводит к улучшению местного контроля и безрецидивной выживаемости. При этом неoadъювантное лучевое лечение позволило в 2 раза сократить частоту рецидивов в течение 5 лет наблюдения при раке прямой кишки, с 10,9 до 5,6%, а также увеличить число сфинктеросохраняющих операций [7, 8].

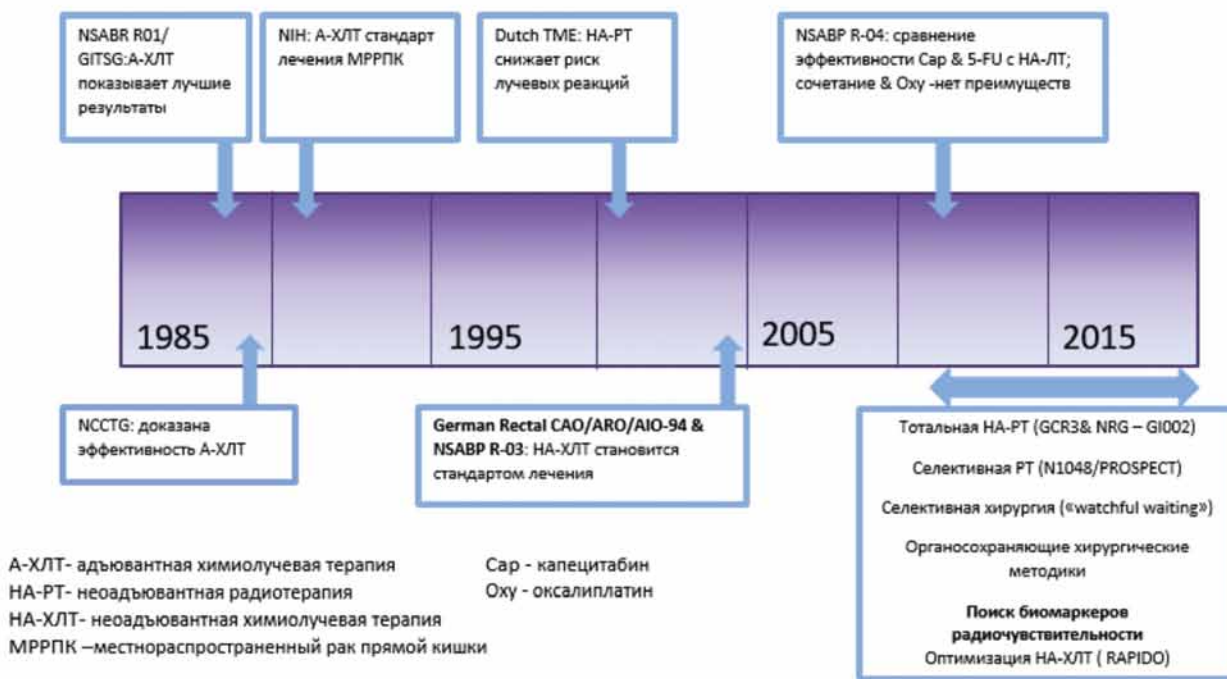


Рис. 1. Изменение тактики специального лечения МРРПК по годам

Методики радиотерапии, применяемые при лечении рака прямой кишки

3D-конформная радиотерапия

В настоящее время режим трехмерной конформационной радиотерапии (3DCRT) активно и повсеместно применяется в клинической практике при лечении рака прямой кишки. Ключевая особенность 3D-планирования представляет собой возможность четко выделить мишень и оценить изодозное распределение на нормальную окружающую ткань с помощью гистограмм доза-объем. Целесообразность применения этих технологий в лечении рака прямой кишки обусловлена способностью снижать токсичность радиотерапии, которая часто возникает при облучении области таза и промежности. В целом современная 3D конформная радиотерапия позволяет существенно снизить лучевую нагрузку на кишечник и другие органы риска, тем самым уменьшая вероятность возникновения острых и поздних лучевых реакций [9].

Радиотерапия с модулированной интенсивностью (IMRT)

Преимущество данной методики радиотерапии заключается в снижении подводимой дозы на органы риска, тем самым снижая как острую, так и позднюю лучевую токсичность без ущерба для целевой мишени. Известно, что кишечник является органом с довольно высокой радиочувствительностью, что подтверждается частым развитием острых лучевых энтеритов у большинства больных на фоне курса радиотерапии по поводу рака прямой кишки. По данным ряда исследований развитие тяжелых острых кишечных реакций (3-4 степени), отмечено у 23% пациентов, проходящих курс предоперационной радиотерапии с параллельной химиотерапией, нарастая до 37% при достижении суммарных очаговых доз на область таза превышающих 50 Гр [10, 11].

Необходимо также отметить, что существует также высокий риск развития поздней лучевой токсичности, сопровождающийся диареей, стриктурой кишечника, кровоизлиянием или перфорацией кишечника, достигающий 5% в течение пяти лет после проведенной радиотерапией области таза с суммарными очаговыми дозами от 45 до 50 Гр [10].

Большинство исследований показывают, что частота возникновения как острых, так и поздних эффектов напрямую связана с суммарной подведенной дозой и общим объемом облученного кишечника. В то же время необходимо подчеркнуть, что клиническое преимущество IMRT по сравнению с 3DCRT или конвенциональным (2D) облучением при лечении рака прямой киш-

ки до сих пор окончательно не определено. Тем не менее, на сегодняшний день существуют несколько небольших исследований, посвященные данному вопросу. Так, Urbano et al. провели дозиметрический анализ пациентов с местнораспространенной формой рака прямой кишки. Исследователи обнаружили, что использование технологии IMRT при планировании позволило снизить объем облучаемого кишечника на 64% по сравнению с 3DCRT [12]. Исследование NRG Oncology RTOG 082211 было инициировано с целью определения, может ли применение IMRT снизить частоту возникновения лучевой токсичности на органы желудочно-кишечного тракта при неoadъювантной химиолучевой терапии (одновременное применение капецитабина 825 мг/м², оксалиплатина 50 мг/м² еженедельно, 5 введений за курс) при местнораспространенном раке прямой кишки. В основе этого эксперимента лежало рандомизированное двухфазное исследование RTOG 0247, в котором сравнивалась токсичность капецитабина и оксалиплатина с 3DCRT по сравнению с капецитабином и иринотеканом с 3DCRT. Однако в данном исследовании была выявлена энтеральная токсичность 3-4 степеней в обеих группах, по-видимому, обусловленная сочетанным влиянием как химиотерапии, так и облучения. Это привело к преждевременному закрытию исследования.

Первичная конечная точка этого исследования состояла в определении частоты желудочно-кишечной токсичности степени ≥ 2 . Однако это исследование выявило существенное увеличение частоты возникновения острых лучевых реакций со стороны желудочно-кишечного тракта Grade ≥ 2 до 51,5%, которая существенно превышала наблюдаемую частоту кишечных осложнений 40% у RTOG 0247. Острая токсичность в этом исследовании, возможно, обесценивает теоретическую пользу IMRT, которая первоначально наблюдалась в ретроспективных и дозиметрических исследованиях. Однако оба эти испытания оценивают токсичность в условиях мультиагентной химиотерапии, и маловероятно, что оксалиплатин будет регулярно применяться с неoadъювантной химиолучевой терапией при раке прямой кишки, учитывая отсутствие клинической пользы, наблюдаемой в научных исследованиях H.Jr. Douglass et al. и D. Sebag-Montefiore et al. [13, 14].

В исследовании A. Parekh et al. с целью оценки острой токсичности и поздних лучевых реакций на лечение, был проведен ретроспективный анализ 48 пациентов, получавших в период с января 2002 г. по август 2010 г. предоперационную ХЛТ по поводу рака прямой кишки (T1-T4) в режимах 3D-CRT или IMRT до суммарной очаговой дозы 45-50 Гр.

При планировании в режиме 3DCRT подводящая доза составила 45 Гр в 25 фракциях для PTVr (опухоль прямой кишки) и PTVn (мезоректальная и пресакральная клетчатки, билатеральные внутренние подвздошные лимфоузлы, при T4- билатеральные наружные подвздошные и паховые лимфоузлы) плюс последовательный буст на опухоль в дозе 5,4 гр в 3 фракциях для PTVr. Трехпольная техника обычно использовалась со смешанной энергией фотонов (6 МэВ и 16 МэВ). В режиме IMRT, суммарная очаговая доза на PTVn составила 45 Гр /25 фракций, с одновременным облучением PTVr до 50 Гр в 25 фракциях в 7-10 модулированных полях с энергией фотонов 6

МэВ. На рис. 2 изображены планы 3D-CRT и IMRT у пациента с раком прямой кишки T4 — стадии. В целях планирования уточнялось, что не менее 95% ПТВ получают предписанную дозу или выше. В дополнение к целевому охвату, однородность дозы была тщательно оценена с помощью плана IMRT, чтобы свести к минимуму любой объем, получающий более 110% от предписанной дозы. После достижения целевого охвата и однородности параметры оптимизации IMRT были приоритетными для снижения дозы в области тонкой кишки (контурированной в виде индивидуальных петель), а затем в головках бедренных костей, гениталиях и мочевом пузыре.

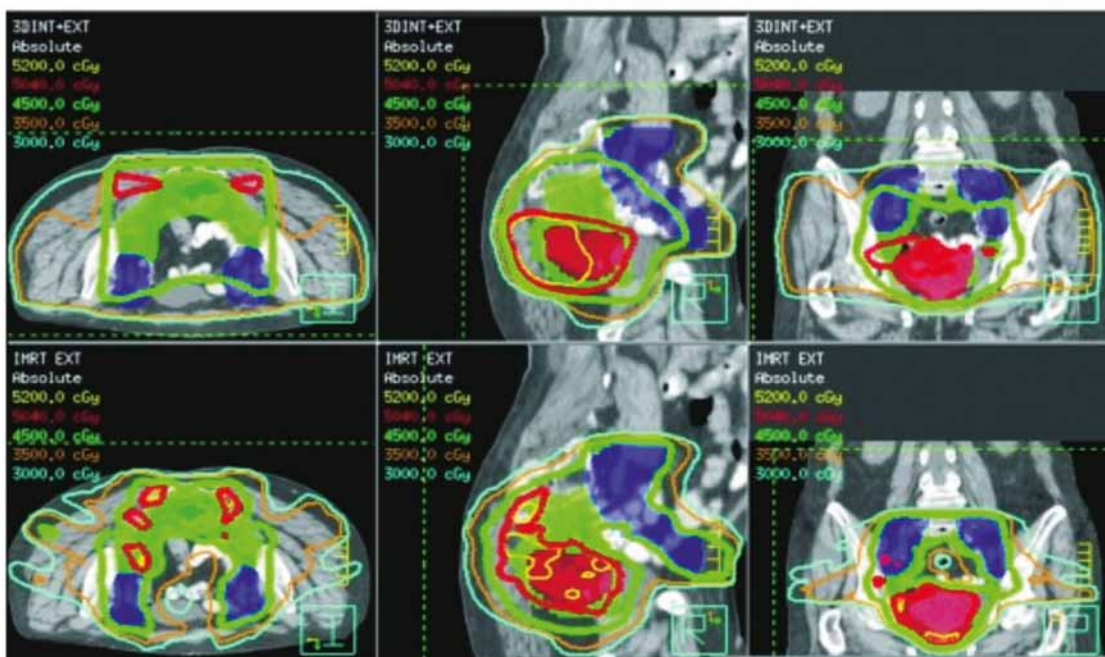


Рис. 2. Аксиальные, сагитальные и фронтальные изображения плана 3D-CRT (верхний ряд) и IMRT (нижний ряд) у пациента с РПК T4 — стадии. Первичная опухоль (заштрихованная красным цветом) получила 50 Гр, а внутренние подвздошные, мезоректальные и пресакральные узлы (зеленые) и наружные подвздошные узлы (синие) — 45 Гр. IMRT улучшил охват цели, ограничивая дозу на окружающие органы, включая тонкий кишечник

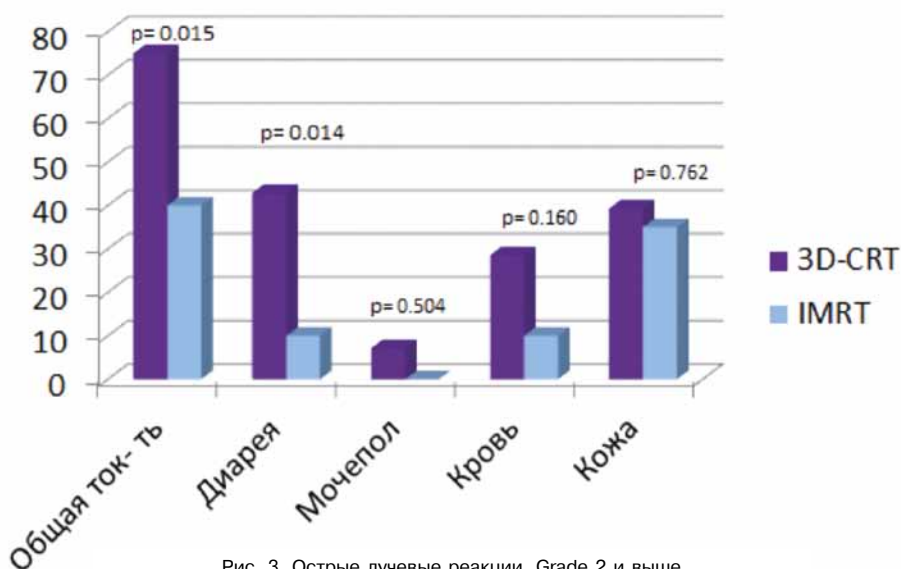


Рис. 3. Острые лучевые реакции, Grade 2 и выше

В результате данного исследования было отмечено значительное снижение лучевой токсичности 2-й степени или выше при использовании технологии IMRT (3D-CRT, 60,7%; IMRT, 30%; $P = .036$), уменьшение частоты возникновения диареи 2-й степени или выше (3D-CRT, 42,8%; IMRT, 10%; $P = .014$). Двум пациентам, которым была проведена 3D-ЭЛТ, потребовался перерыв в лечении (диарея и обезвоживание 3-й степени (рис. 3) [15].

В целом, на данном этапе еще предстоит определить роль IMRT при лечении рака прямой кишки. Эта техника может быть полезна в ситуациях, когда существует значительный объем кишечника в пределах обычного поля при 3DCRT.

Протонная терапия

Протонная терапия (ПТ) — это метод терапии заряженными частицами, которая позволяет доставить эквивалентную дозу излучения, соответствующую глубине и форме мишени, сохраняя при этом нормальную окружающую ткань. В основе преимуществ протонного пучка лежит тот факт, что в пределах конкретной ткани фотоны поглощаются экспоненциально, тогда как протоны имеют конечный диапазон, зависящий от начальной энергии протона.

В результате образуется большой градиент доз на поверхности тела и в глубине облучаемого объекта, после чего происходит резкое затухание энергии. Иными словами, различие между протонами и фотонами в том, что фотоны непрерывно теряют энергию, проходя через материю, а протоны теряют большую часть своей энергии перед тем, как остановиться, достигая максимума в конце пробега частиц, так называ-

емого пика Брэгга, с крутым градиентом дозы за волной пика Брэгга почти до нуля (рис. 4).

R.J. Colaco et al. из университета Флориды провели дозиметрический сравнительный анализ между традиционной 3DCRT, IMRT и протонной терапией (ПТ) [16]. Восемь пациентов планировались в стандартном положении лежа с полным мочевым пузырем. Начальные целевые объемы и цели лечения были аналогичны тем, которые использовались в протоколе RTOG 0822. В расчете на нормальные тканевые ограничения, 180 см^3 тонкого кишечника получали >35 Гр; V40 Gy мочевого пузыря — 40%. В протонных планах использовался трехполная методика, аналогичная 3DCRT. С точки зрения охвата целевого объема все планы 3DCRT, IMRT и ПТ удовлетворяли всем ограничениям нормальной ткани и критерии покрытия PTV. Эти результаты аналогичны тем, о которых сообщалось в предыдущих исследованиях по протонной терапии рака прямой кишки, которые также показали, что она снижает воздействие на нормальные ткани по сравнению с 3DCRT и IMRT [17, 18].

Однако все эти исследования были основаны на дозиметрических анализах проводимого лечения, а не его клиническими оценками. В то время как протонная терапия, по-видимому, действительно уменьшает воздействие на нормальные окружающие ткани, основанное на сравнении планирования, остается неизвестным приведет ли это снижение к различиям в острой или поздней токсичности. Кроме того, протонная терапия для рака прямой кишки связана с определенными техническими проблемами. В частности, глубина или дальность действия пучка протонов сильно зависит от кулоновских взаимодействий с электронами в составляющих его атомах различной природы.

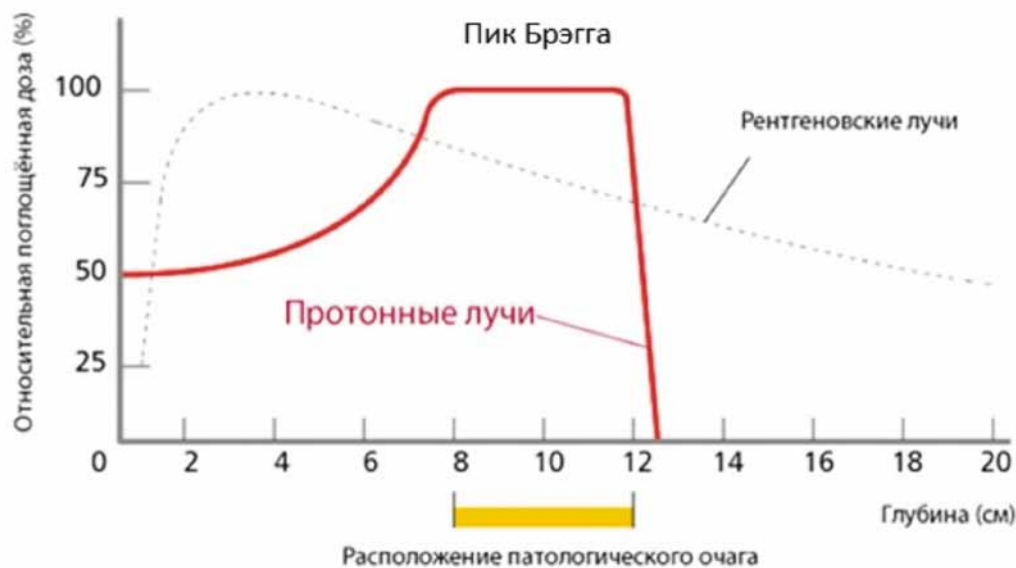


Рис. 4. Сравнение распределения энергии фотонов и протонов

В целом, следует подчеркнуть, что с началом проведения радиотерапии в лечении местнораспространенного рака прямой кишки постоянно ведутся исследования передовых технологий, которые могут позволить улучшить конформность дозы к целевым структурам при ограничении облучения окружающих нормальных тканей. При этом клиническую значимость 3DCRT трудно недооценить, однако, основываясь на дозиметрическом сравнении, IMRT и протонное излучение могут обеспечить более высококонформные объемы лечения, которые позволяют уменьшить дозу облучения на кишечник и другие соседние органы, подвергающиеся риску воздействия ионизирующего излучения.

Долгосрочные и кратковременные курсы (long-term & short-term courses) радиотерапии: сравнение, преимущества, недостатки

В настоящее время актуальным вопросом в подходах неоадьювантной химиолучевой терапии является определение оптимальной продолжительности курса и выбора режима фракционирования радиотерапии.

Явные преимущества неоадьювантной радиотерапии были впервые признаны в 1997 г. шведской исследовательской группой по изучению рака прямой кишки [19].

В проведенном исследовании за период с 1987 по 1990 гг. 1 168 пациентов с диагнозом рак прямой кишки были разделены на 2 группы: в группу исследования входили пациенты, которые получали неоадьювантную терапию до операции, а контрольная группа состояла из больных, которым было выполнено только хирургическое вмешательство. Неоадьювантный режим включал радиотерапию до суммарной

дозы 25 Гр в 5 фракциях в течение одной недели (рис. 5). Эти пациенты были прооперированы через неделю после завершения неоадьювантной радиотерапии. Данное исследование показало, что между исследуемой и контрольной группами наблюдалось значительное снижение частоты местных рецидивов (9% против 26%, $P < 0,001$). При этом общая частота снижения местных рецидивов у пациентов, получавших радиотерапию, составила 58% (95% ДИ: 46%-69%). 5-летняя выживаемость была также достоверно выше в группе с применением радиотерапии (58% против 48%). Это знаковое исследование было первым, которое продемонстрировало улучшение общей выживаемости у пациентов, получавших радиотерапию перед хирургическим вмешательством.

В 2001 г. голландская исследовательская группа по изучению рака прямой кишки провела рандомизированное исследование, сравнивающее эффекты предоперационной радиотерапии и последующей трансанальной мезоректумэктомии (ТМЭ) у 1 861 пациента [20].

Протокол неоадьювантной терапии включал радиотерапию с разовой дозой 5 Гр в день в течение пяти дней, за которыми следовала операция. Пациенты регулярно наблюдались каждые три месяца в течение одного года, а затем ежегодно в течение, по меньшей мере, двух лет. Общая частота местных рецидивов составила 5,3%. В когорте, получавшей радиотерапию и хирургическое вмешательство, местные рецидивы наблюдались в 5% случаев против 11% в группе только хирургического вмешательства ($P < 0,001$). Однако, в отличие от шведского испытания, не было никакой разницы в общей выживаемости между двумя исследуемыми группами.



Рис. 5. Сравнительный анализ исследований

Sebag-Montefiore et al. провели многоцентровое рандомизированное контрольное исследование, в котором сравнивали эффективность предоперационной радиотерапии и селективной послеоперационной химиолучевой терапии у пациентов с раком прямой кишки. Это исследование охватывало 80 центров, охватывающих четыре страны. В общей сложности 1 350 пациентов с местнораспространенной аденокарциномой прямой кишки были разделены на группу, которым были выполнены короткий курс предоперационной радиотерапии (25 Гр в пяти фракциях; $n = 674$) и группу пациентов с положительным краем резекции, у которых проводилось хирургическое вмешательство, а затем селективная послеоперационная химиолучевая терапия (СОД 45 Гр с РОД 1,8 Гр с одновременным 5-фу, $n = 676$). Первичным исходом был местный рецидив, а медиана наблюдения составила 4 года. При этом у девяноста девяти пациентов развился местный рецидив (27 в группе предоперационной радиотерапии против 72 в группе селективной послеоперационной химиолучевой терапии). В целом, авторы отметили снижение на 61% относительного риска местного рецидива у пациентов, получавших предоперационную радиотерапию (95% ДИ: 0,27-0,58, $P < 0,0001$), и абсолютную разницу через 3 года на 6,2% (95% ДИ: 5,3-7,1). Кроме того, наблюдалось относительное улучшение безрецидивной выживаемости на 24% у пациентов, получавших предоперационную радиотерапию (ОР = 0,76, 95% ДИ: 0,62-0,94, $P = 0,013$), и абсолютная разница через 3 года составила 6,0% (95% ДИ: 5,3-6,8) (77,5% против 71,5%). В то же время, общая выживаемость между группами не различалась (ОР 0,91, 95% ДИ: 0,73-1,13, $P = 0,40$). Таким образом, авторы смогли продемонстрировать общее относительное снижение риска местных рецидивов на 61% у пациентов, получавших неoadъювантную терапию. При этом частота несостоятельности анастомоза у пациентов с передней резекцией была одинаковой в течение одного месяца (9% дооперационной радиотерапии против 7% послеоперационной химиотерапии). Кроме того, пациенты, проходившие предоперационную радиотерапию, чаще имели плохое заживление ран промежности после абдоминоперинеальной резекции (35% против 22%). Показатели вовлеченности циркулярного края резекции (CRM) также были схожи между группами (10% против 12%). Взятые вместе с результатами других рандомизированных исследований, результаты исследования MRC CR07 и NCIC-CTG C016 также продемонстрировали убедительные и последовательные доказательства того, что короткокурсовая предоперационная радиотерапия

является эффективным методом лечения пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки [21].

В 2004 г. Sauer et al. продемонстрировали благоприятные результаты в отношении длительного курса комбинированной терапии химиотерапии и радиотерапии в неoadъювантном режиме для лечения рака прямой кишки. В общей сложности 823 пациента с аденокарциномой прямой кишки Т3/Т4 были распределены на 2 группы, в которых проводилась неoadъювантная длительная курсовая химиолучевая терапия и адъювантная химиолучевая терапия. Неoadъювантная радиотерапия включала 28 фракций до суммарной дозы 50,4 Гр с дополненными инфузиями фторурацила (5-FU) на первой и пятой неделях лечения. Операция была выполнена через 6 недель с последующими четырьмя циклами 5-FU в течение одного месяца после операции. Адъювантный курс заключался в проведении того же самого режима облучения с добавлением дополнительного буста на область первичной опухоли 5,4 Гр. Полученные результаты подтвердили уменьшение 5-летней частоты местных рецидивов при предоперационном лечении (13% против 6%). Однако, 5-летняя выживаемость между двумя группами больных не отличалась (76% против 74%, $p = 0,8$). Показатели общей выживаемости составили 36% в дооперационном периоде и 34% в послеоперационном периоде ($P = 0,68$), а также случаи послеоперационной несостоятельности анастомоза (11% против 12%, $P = 0,77$), послеоперационной непроходимости подвздошной кишки (2% против 1%, $P = 0,26$), послеоперационного кровотечения (3% против 2%, $P = 0,5$) и заживления крестцовой раны (10% против 8%, $p = 0,1$) не выявили достоверной разницы. Следует отметить, что в данном исследовании использовалась не только длительная неoadъювантная терапия, но и комбинированная химиолучевая терапия в неoadъювантной фазе [22].

Преимущества комбинированной химиолучевой терапии были ранее также описаны Fryckholm et al. в 2001 г. В этом исследовании 70 пациентов были разделены на группу комбинированной терапии и группу монотерапии радиотерапией. Обе группы были прооперированы в течение 3-4 недель после завершения неoadъювантной терапии. Комбинированная терапия состояла из радиотерапии до суммарной дозы 40 Гр в течение 7 недель с дополнительной еженедельной химиотерапией. Авторы пришли к выводу, что комбинированное лечение привело к улучшению локального контроля. После радикальной резекции частота местных рецидивов составила 4% и 35% в комбинированной группе по сравнению с группой только радиотерапии

соответственно ($P = 0,02$). Даже при таком режиме лечения не было отмечено существенной разницы в 5-летней выживаемости между двумя когортами. В объединенной когорте пятилетняя выживаемость составила 29%, а в группе радиотерапии — 18% ($P = 0,3$) [23]. Хотелось бы также подчеркнуть и тот факт, что недавний мета-анализ, сравнивающий короткий и длительный курсы предоперационной неоадьювантной терапии рака прямой кишки, включал восемь надежных исследований [24].

При этом квалификационные исследования включали в общей сложности 1 475 пациентов (короткое лечение: $n = 665$; длительное лечение: $n = 810$). В каждом исходе между кратковременным и длительным курсом предоперационного лечения не было обнаружено существенной разницы. Интересно, что анализ подгрупп показал, что исход отдаленного метастазирования был значительно выше при длительном курсе радиотерапии по сравнению с короткокурсовой радиотерапией ($OR = 2,65$, 95% Ди: 1,05-6,68).

Тотальная неоадьювантная терапия

После публикации Sauer в 2004 г. у исследователей возникли идеи о возможном применении интенсифицированного лечения у пациентов с местнораспространенной формой рака прямой кишки. Важно было понять, оказывает ли добавление дополнительных циклов химиотерапии на частоту ответа или долгосрочные исходы, такие как местный рецидив и/или выживаемость. Вариант «TNT» (тотальной неоадьювантной терапии), представляющий курс радиотерапии с последующей интенсивной химиотерапией, вызвал огромный интерес после публикации исследования польских авторов. Протокол GCR-3 представляет собой рандомизированное контролируемое двухфазное исследование, в котором были продемонстрированы сходные показатели полного морфологического ответа (13% против 14%), 5-летнюю общую выживаемость (62% против 64%) и 5-летнюю безрецидивную выживаемость (77% против 74%) между режимами с интенсивной химиотерапией с использованием 4 курсов по схеме CAPOX по сравнению с традиционным курсом химиолучевой терапии. Медиана наблюдения составила 69,5 мес. Авторы отметили значительное снижение частоты возникновения токсичности лечения (19% против 54%, $p = 0,004$) и увеличение частоты завершения терапии (91% против 51%, $p < 0,0001$) в когорте TNT [25].

Персонафицированная радиотерапия: есть ли будущее у данного подхода?

В целом, необходимо подчеркнуть тот факт, что комбинированная химиолучевая терапия при

раке прямой кишки не позволила повсеместно улучшить результаты проводимого лечения. Они варьируются от полного ответа на проводимое лечение до абсолютной резистентности к нему, приводящей к рецидиву опухоли и метастатическим поражениям с повышенной агрессивностью продолженного опухолевого роста и, как следствие, плохим прогнозом. На сегодняшний день невозможно заранее однозначно оценить прогноз из-за отсутствия достоверных биомаркеров, поэтому все пациенты получают одинаковую терапию независимо от возможного положительного эффекта или его отсутствия. С другой стороны, почти все пациенты отправляются на хирургический этап после предоперационной радиотерапии, хотя для тех из них, у кого был бы выявлен полный ответ на неоадьювантное химиолучевое лечение, может быть было бы достаточно динамического наблюдения или выполнения эндоскопической резекции.

Как известно, молекулярные биомаркеры обладают потенциальной способностью прогнозировать ответ на неоадьювантное химиолучевое лечение в ранние сроки. Существуют исследования, которые подтвердили связь между радиорезистентностью и экспрессией генов, которые индуцируют ответ на контрольную точку повреждения ДНК и увеличивают способность к репарации ДНК [26, 27]. Хотя такие открытия улучшили понимание молекулярных процессов, влияющих на клеточную радиочувствительность, подробные механизмы регулирования этого процесса до настоящего времени остаются неизвестными. При этом на сегодняшний день при анализе базы данных Pubmed, созданной Национальным центром биотехнологической информации (NCBI), за период с 1992-2020 гг. было обнаружено всего 16 научных обзоров, связанных с поиском вероятных биомаркеров радиочувствительности рака прямой кишки к неоадьювантной терапии. Так, в исследовании L. Poynter et al. была проанализирована текущая опубликованная литература с использованием геномной онтологии (GO) с целью определения ключевых молекулярных биомаркеров у больных с опухолью прямой кишки, отвечающих за радиочувствительность. При этом был проведен систематический обзор электронных библиографических баз данных (Medline, Embase) по оригинальным статьям, опубликованным в период с 2000 по 2015 гг. Затем биомаркеры были классифицированы в соответствии с биологической функцией и включены в иерархическое дерево GO. При этом в анализ были включены как значимые, так и незначительные результаты. Значимость была проанализирована на основе одномерной и многомерной статистики. Для каждого биологического домена — «узла» были расчи-

таны баллы значимости и был создан график для интуитивного отображения биологических путей и маркеров, участвующих в реакции на радиационное излучение. Всего было идентифицировано 72 индивидуальных биомаркера, а также было обнаружено, что молекулярные биомаркеры, попадающие в домены ответа на стресс, клеточный метаболизм и пути ингибирования апоптоза являются наиболее влиятельными в прогнозировании радиочувствительности [28]. В целом, «Гомогенизация» данных биомаркеров из оригинальных статей с использованием GO продемонстрировала, что исследование клеточных механизмов ответа является перспективным направлением, которое позволит продвинуться в поисках и разработке радиотерапевтических биомаркеров, которые помогут предсказать лучевую реакцию у данной группы онкологических пациентов. При этом будучи высоко консервативными регуляторами экспрессии генов, именно микроРНК (миРНК) кажутся перспективными кандидатами на роль биомаркеров. МикроРНК (миРНК) — это короткие некодирующие РНК, длиной 20-22 нуклеотида, открытые в 2001 г. [29, 30]. Посредством соединения оснований со своей целевой мРНК, миРНК индуцируют посттранскрипционное «глушение» генов путем деградации мРНК или трансляционного блокирования [31, 32]. Таким образом, они представляют собой главные регуляторы экспрессии генов и поэтому влияют на многие физиологические и патофизиологические процессы [33].

По некоторым консервативным оценкам 60% всех человеческих мРНК регулируются миРНК, которые представляют собой практически все клеточные и молекулярные функции. При этом миРНК участвуют в различных процессах, включая эмбриональное развитие, дифференцировку клеток, клеточную пролиферацию, метаболизм, адаптацию к стрессу окружающей среды и апоптоз [34]. Таким образом, миРНК играют важную роль во многих заболеваниях человека и даже в процессе его старения [35].

Следует подчеркнуть, что к настоящему времени воздействие специфических микроРНК известно не только для почти каждого типа рака, но и для других заболеваний, таких как диабет, сердечно-сосудистые заболевания, неврологические заболевания и даже психические заболевания, такие как шизофрения. Поэтому миРНК представляют большой интерес как возможные биомаркеры при различных заболеваниях из-за их обилия и специфичности к клеточному типу. Следует отметить и тот факт, что во многих исследованиях анализируются микроРНК, экспрессируемые в тканях рака прямой кишки, однако, к сожалению, существует лишь небольшое количество идентифицированных микроРНК.

Хотя некоторые микроРНК, по-видимому, влияют на ответ на неoadъювантную химиолучевую терапию, на данный момент не сформировано единое мнение по этому вопросу между различными исследователями [36]. В то же время А. Azizian et al. проанализировали литературные данные с использованием поисковой системы Pubmed и, в общей сложности, нашли 27 научных работ, содержащих исследование миРНК выделенных из ткани рака прямой кишки, нормальной слизистой оболочки и жидкостей организма. При этом задачей проведенного ими исследования было обнаружение миРНК, которые, в конечном итоге, пересекаются между различными исследованиями. Исследователи стремились также выявить совпадение между ранее опубликованными данными, которые включают в себя только два релевантных набора данных, сравнивающих опухолевую ткань прямой кишки и нормальную ткань. В целом, после проведенного анализа, было выявлено 11 миРНК, которые встречаются одновременно во всех исследованиях. При этом было обнаружено, что в опухолевой ткани рака прямой кишки у семи микроРНК отмечалась сверхэкспрессия (миРНК 17, -18a, -21, -31, -135b, -223 и -492), в то время как у четырех экспрессия была низкой (миРНК-29c, -145, 147b и -375) [37].

В целом, по мнению авторов окончательная оценка данных результатов, в какой-то мере, затруднена из-за гетерогенности опухолевых биопсий, которые, в целом, включают различное количество неопухолевых клеток, таких как строма или окружающая ткань. Следует также подчеркнуть, что различные методы анализа, применяемые для идентификации миРНК (ПЦР, микрочипирование и др.) или различные фиксирующие среды (FFPE, свежемороженые биопсии и т.д.) еще больше усложняют сопоставимость получаемых данных. Кроме того, тонкие различия в экспрессии данной миРНК, которые потенциально изменяют сложный регуляторный механизм, просто не могут быть идентифицированы. При этом, неполное понимание биологических процессов, приводящих к образованию циркулирующих РНК и их физиологической значимости требует более детального рассмотрения.

Также предполагается, что для миРНК характерна высокая вариабельность экспрессии и из-за внешних воздействий, таких, например, как питание. Так, К.Ж. Humphreys et al. в своих исследованиях показали, что экспрессия онкогенных миРНК может быть изменена путем диетических манипуляций. Так, высокое потребление красного мяса приводит к повышению miR-17-92 и miR-21 в ткани слизистой оболочки прямой кишки у здоровых добровольцев [38].

В то время как органный специфичность хорошо известна для миРНК, Li et al. выявили различия в экспрессии миРНК (например, miR-182) между африканскими и белыми американцами, страдающими раком прямой кишки. Авторы также высказали предположение о том, что, возможно, есть и другие факторы влияния, такие как лекарственные препараты, используемые пациентами, гендерные различия или возрастные вариации, которые нужно учитывать при анализе экспрессии миРНК [39].

Заключение

Лечение рака прямой кишки значительно эволюционировало в течение последнего столетия. Снижение частоты развития местных рецидивов и улучшение показателей общей выживаемости больных постепенно увеличивались в результате совершенствования хирургических методов и разработки современного инструментария и анестезиологического пособия, кульминацией которых стало появление тотальной мезоректумэктомии. Развитие методов неoadьювантной терапии и, в частности, неoadьювантной радиотерапии, привело к дальнейшему снижению числа местных рецидивов. При этом следует подчеркнуть, что в сравнении с послеоперационной, предоперационная радиотерапия при злокачественных опухолях прямой кишки имеет ряд преимуществ. Во-первых, после воздействия облучения отмечается выраженная девитализация клеток опухоли, которая значительно снижает вероятность их интраоперационной диссеминации. Во-вторых, до оперативного лечения клетки опухоли более оксигенированы и более чувствительны к облучению, чем после операции, так как выполнение последней неизбежно связано с пересечением крупных кровеносных сосудов, участвующих, в том числе, и в кровоснабжении непосредственно самой опухоли. В-третьих, достижение регрессии размеров опухоли, в том числе и за счёт уменьшения выраженности воспалительных изменений в прямой кишке и параректальной жировой клетчатке, позволяет увеличить техническую возможность выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств на прямой кишке. Немаловажным является и тот факт, что проведение предоперационной радиотерапии исключает лучевое повреждение тонкой кишки, которая часто фиксируется в малом тазу после хирургического вмешательства. Наконец, при проведении неoadьювантной радиотерапии воздействию облучения не подвергаются фрагменты кишечной трубки, участвующие в формировании межкишечного соустья, поскольку облученная ткань подвергается резекции, в то

время как в случае использования схем послеоперационной радиотерапии в зону воздействия неизбежно попадает зона анастомоза. Стоит также отметить и то, что с момента появления радиотерапии в лечении местнораспространенного рака прямой кишки, постоянно ведутся исследования передовых технологий, которые могут позволить улучшить конформность дозы к целевым структурам при ограничении облучения окружающих нормальных органов и тканей. При этом клиническая полезность 3D-CRT была хорошо установлена, однако, основываясь на дозиметрическом сравнении, IMRT и протонное лучевое излучение могут обеспечить более высоко конформные объемы лечения, которые значительно уменьшают дозу облучения для кишечника и других соседних органов, находящихся в группе риска, хотя клиническая польза, с точки зрения снижения острой и поздней токсичности, пока еще окончательно не подтверждена. Следует подчеркнуть, что интеграция различных типов биомаркеров, включая клинико-патоморфологические и рентгенологические особенности, позволит разработать чувствительную и экономически эффективную панель молекулярных биомаркеров при раке прямой кишки. Поэтому необходимо продолжать изучение молекулярно-генетических механизмов развития радиорезистентности и повышения радиочувствительности опухолевых клеток для улучшения результатов радиотерапевтического лечения больных раком прямой кишки.

В целом, в настоящее время с развитием молекулярных, иммуногистохимических и биохимических методов диагностики расширяются знания о прогностических факторах, влияющих на развитие онкологического заболевания и соответственно на результаты специального лечения. При этом весьма важным для клинициста является умение использовать их в различных клинических ситуациях, выделяя как наиболее значимые из них, так и второстепенные, в том числе и возможное их сочетание.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018: 4-12.
2. Кит О.И., Колесников Е.Н., Максимов А.Ю. и др. Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием предоперационной лучевой терапии. Современные проблемы науки и образования. 2018; 4.

3. Aaron J Franke, Hiral Parekh, Jason S Starr et al. Total Neoadjuvant Therapy: A Shifting Paradigm in Locally Advanced Rectal Cancer Management. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Mar;17(1):1-12. doi: 10.1016/j.clcc.2017.06.008.
4. Krook J.E., Moertel C.G., Gunderson L.L. et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1991; 324:709-15.
5. Douglass H.Jr., Moertel C., Mayer R. et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med*. 1986; 315:1294-5.
6. 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; 373:811-20.
7. 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.
8. Radu C., Berglund A., Pahlman L., Glimelius B. Short course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer — a retrospective study. *Radiother. Oncol.* 2008; 87:343-349.
9. Patel S.A., Wo J.Y., Hong T.S. Advancing Techniques of Radiation Therapy for Rectal Cancer. *Seminars in Radiation Oncology*. 2016;26(3):220–225. doi:10.1016/j.semradonc.2016.02.005.
10. Letschert J.G., Lebesque J.V., de Boer R.W. et al. Dose-volume correlation in radiation-related late small-bowel complications: A clinical study. *Radiother Oncol* 1990;18:307-320.
11. Baglan K.L., Frazier R.C., Yan D. et al. The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;42:176-183.
12. Urbano M.T.G., Henrys A.J., Adams E.J. et al. Intensity-modulated radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer reduces volume of bowel treated to high dose levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65:907-916.
13. Douglass H.Jr., Moertel C., Mayer R. et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med*. 1986; 315:1294-5.
14. 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; 373:811-20.
15. Arti Parekh, Minh Tam Truong, Itai Pashtan et al. Acute Gastrointestinal Toxicity and Tumor Response with Preoperative Intensity Modulated Radiation Therapy for Rectal Cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2013 Sep-Dec; 6(5-6): 137–143.
16. Colaco R.J., Nochols R.C., Huh S. et al. Protons offer reduced bone marrow, small bowel, and urinary bladder exposure for patients receiving neoadjuvant radiotherapy for resectable rectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2014;4:3-8.
17. Wolff H.A., Wagner D.M., Conradi L.C. et al. Irradiation with protons for the individualized treatment of patients with locally advanced rectal cancer: a planning study with clinical implications. *Radiother Oncol*. 2012;102:30-7.
18. Palmer M., Mok H., Ciura K. et al. Dose Reduction to Small Bowel and Other Relevant Structures in Rectal Carcinoma with Proton Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:S846.
19. Cedermark B., Dahlberg M., Glimelius B. et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987. doi: 10.1056/NEJM199704033361402.
20. Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646. doi: 10.1056/NEJMoa010580.
21. 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: 811-820. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60484-0.
22. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731- 1740. doi: 10.1056/NEJMoa040694.
23. Frykholm G.J., Pahlman L., Glimelius B. Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 427-434. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01479-1.
24. Chen K., Xie G., Zhang Q. et al. Comparison of short-course with long-course preoperative neoadjuvant therapy for rectal cancer: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2018; 14: S224-S231. doi: 10.4103/0973-1482.202231.
25. Fernandez-Martos C., Garcia-Albeniz X., Pericay C. et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: longterm results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 1722-1728. doi: 10.1093/annonc/mdv223.
26. Fukuda K., Sakakura C., Miyagawa K. et al. Differential gene expression profiles of radioresistant oesophageal cancer cell lines established by continuous fractionated irradiation. *Br J Cancer*. 2004 Oct 18; 91(8):1543-50.
27. Kitahara O., Katagiri T., Tsunoda T. et al. Classification of sensitivity or resistance of cervical cancers to ionizing radiation according to expression profiles of 62 genes selected by cDNA microarray analysis. *Neoplasia*. 2002 Jul-Aug; 4(4):295-303. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.neo.7900251>.
28. Liam Poynter, Dieter Galea, Kirill Veselkov et al. Network Mapping of Molecular Biomarkers Influencing Radiation Response in Rectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*. 2019; 18(2):e210-22.
29. Lee Y., Ahn C., Han J. et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*. 2003 Sep 25; 425(6956):415-9.
30. Lagos-Quintana M., Rauhut R., Lendeckel W., Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science*. 2001 Oct 26; 294(5543):853-8.
31. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004 Jan 23; 116(2):281-97.
32. Kim V.N. Small RNAs: classification, biogenesis, and function. *Mol Cells*. 2005 Feb 28; 19(1):1-15.
33. Hausser J., Zavolan M. Identification and consequences of miRNA-target interactions--beyond repression of gene expression. *Nat Rev Genet*. 2014 Sep; 15(9):599-612.

34. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004 Jan 23; 116(2):281-97.
35. Harries L.W. MicroRNAs as Mediators of the Ageing Process. *Genes (Basel)*. 2014 Aug 20; 5(3):656-70.
36. Calin G.A, Croce C.M. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer*. 2006 Nov; 6(11):857-66.
37. Azadeh Azizian, Jens Gruber, B Michael Ghadimi, Jochen Gaedcke. MicroRNA in rectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2016 May 15; 8(5): 416–426. doi: 10.4251/wjgo.v8.i5.416.
38. Humphreys K.J., Cobiac L., Le Leu R.K. et al. Histone deacetylase inhibition in colorectal cancer cells reveals competing roles for members of the oncogenic miR-17-92 cluster. *Mol Carcinog*. 2013 Jun;52(6):459-74. doi: 10.1002/mc.21879.
39. Li X., Zhang G., Luo F. et al. Identification of aberrantly expressed miRNAs in rectal cancer. *Oncol Rep*. 2012 Jul; 28(1):77-84.

Поступила в редакцию 12.10.2020 г.

G.A. Panshin, T.R. Izmailov, N. Sidibe

The role of modern neoadjuvant radiotherapy in the combined treatment of locally advanced rectal cancer

Russian Scientific Center of Roengenoradiology of Russia, Moscow

Currently, rectal cancer is one of the leading pathologies in the structure of cancer morbidity and mortality, both in Russia and around the world. Thus, despite the improvement of existing and development of new methods for surgical treatment and anesthesia, as well as the introduction of the use of radio-and chemotherapy as an adjunct to surgical stage of the treatment, colorectal cancer still has a very high mortality rate among this cohort of cancer patients, and, primarily, due to the fact that approximately 30% of cases it is diagnosed at a very late stages of the disease. And, at the same time, combined and complex therapy to date does not contribute to improving the long-term results of special treatment, which, in the end, range from a complete response, in particular, during radiotherapy treatment, up to absolute resistance to its implementation. However, to date, there are already studies confirming the link between radioresistance and gene expression, which induce a response to the DNA damage checkpoint and increase the ability to repair DNA. At the same time, molecular biomarkers have a definite potential to predict the response to, in particular, neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer.

This brief review examines the evolution and current state of neoadjuvant (preoperative) chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer (MRPC). At the same time, it should be emphasized that randomized studies and meta-analyses of recent publications justify the expediency of its use in this category of cancer patients. Modern strategies for treating patients with locally advanced rectal cancer and radiotherapy regimens used in this clinical situation are also briefly considered, as well as the prospects for using molecular genetic markers of radiosensitivity and their possible impact on the prognosis of this cancer.

Key words: review; locally advanced rectal cancer; radiotherapy