

*О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина, М.А. Гусарева, Д.А. Харагезов,  
А.Г. Милакин, С.А. Ильченко*

## **Полный клинический ответ рака прямой кишки на химиолучевое лечение: тактика**

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ,  
г. Ростов-на-Дону

Проведен анализ данных литературы и собственных результатов предоперационной лучевой терапии 179 больных резектабельным раком прямой кишки T2-4N0-2M0. Целью исследования было изучить полный клинический ответ рака прямой кишки на химиолучевое лечение. Результаты исследования выявили преимущества наблюдения за больными при развитии полного клинического ответа опухоли перед тотальной мезоректумэктомией (ТМЕ): отсутствие осложнений и летальности, связанных с операцией; отсутствие синдрома низкой передней резекции прямой кишки и дисфункции тазовых органов; низкая частота кишечных стом; одинаковая общая выживаемость пациентов. Проблемы применения тактики “Watch and Wait”: отсутствие стандартизированных критериев включения пациентов в протокол, и самого стандартного протокола лечения, достоверных критериев развития полного клинического ответа опухоли; высокая частота рецидивов. Заключение: в референсном центре с наличием мультидисциплинарной врачебной команды, в рамках клинического исследования возможно применение тактики “Watch & Wait”, иначе – должна выполняться ТМЕ, как стандарт лечения рака прямой кишки.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, предоперационная лучевая терапия, полный клинический ответ

Прогрессивные изменения, произошедшие в лечении рака прямой кишки, такие как применение тотальной мезоректумэктомии (ТМЕ) и проведение предоперационной лучевой терапии [1-3], привели к значительному улучшению результатов лечения больных и снижению рецидивов — менее 6% [4]. Так, в мультицентровом рандомизированном исследовании W.van Gijn et al. из Нидерландов, включающем 1861 больного, за 10-летний период наблюдения частота рецидивов при применении лучевой терапии перед ТМЕ составила 5%, а при выполнении только ТМЕ без лучевой терапии частота рецидивов рака прямой кишки была в 2 раза больше — 11% [5].

В исследовании Н.К. Kim из Южной Кореи, включающего, правда намного меньше больных (215), частота рецидивов при применении ЛТ и ТМЕ составила лишь 1,9% [6]. Исследование А. Habr-Gama из Бразилии выявило помимо снижения частоты рецидивов, также и увеличение безрецидивного периода до 5 лет при применении ЛТ перед ТМЕ. Без лучевой терапии безрецидивный период составляет 2 года после ТМЕ [7]. Проведенный метаанализ С. Camma et al., включающий 6426 пациента, доказал и увеличение общей выживаемости больных при применении предоперационной лучевой терапии при раке прямой кишки, которая является основным показателем эффективности лечения [8]. Исследование Европейской организации исследования лечения пациентов с помощью лучевой терапии при раке прямой кишки показало, что именно снижение стадии опухоли прямой кишки до T0-2 после лучевой терапии является важным прогностическим фактором эффективности лечения [9].

Успешное применение предоперационной лучевой терапии при раке прямой кишки привело к включению ее в стандарты лечения. Так, согласно американским стандартам NCCN, рак прямой кишки стадии T3 или меньше при поражении регионарных лимфоузлов требует применения предоперационной лучевой или химиолучевой терапии. В Европейских рекомендациях ESMO в показаниях к предоперационной лучевой терапии включен и нижеампулярный рак прямой кишки стадии T2. Рекомендации RUSCO сходны с рекомендациями NCCN. При этом обращает на себя внимание, что ни одни клинические рекомендации не включают безоперационное лечение рака прямой кишки.

Положительные эффекты применения неoadъювантной химиолучевой терапии хорошо изучены А. Habr-Gama и включают: уменьшение размеров и стадии опухоли, уничтожение опухолевых клеток в лимфоузлах, обеспечение негативной циркулярной линии резекции [10].

Проведение предоперационной лучевой терапии ставит на повестку дня и вопросы возможности увеличения частоты послеоперационных осложнений. Так, существует работы, свидетель-

ствующие о том, что предоперационная лучевая терапия повышает частоту несостоятельности анастомоза, дисфункции тазовых органов [11-13]. Тем не менее, можно отметить и другой факт: если десятилетие назад хирургам приходилось высчитывать день, когда следует оперировать пациента после лучевой терапии, чтобы избежать осложнений, то современная лучевая терапия позволяет не думать об этом. Эту мысль подтверждает и анализ 6297 пациентов в исследовании S.D. Holubar из США, который не выявил увеличения послеоперационных осложнений и летальности при применении неoadъювантной лучевой терапии [14].

Так какие же факторы способствуют ответу опухоли прямой кишки на химиолучевое лечение? Во-первых, это сам режим химиолучевого лечения. Лучшие результаты ответа опухоли получены при применении СОД больше 45 Гр, при применении длительных инфузий 5ФУ, а также при использовании дополнительных препаратов, чаще оксалиплатина [15]. Самым известным на сегодняшний момент является режим химиолучевого лечения Протокола "Watch & Wait", разработанного A.Nabr-Gama. Он подразумевает ДГТ в разовой дозе 1,8 Гр на зону малого таза до 45 Гр, затем дополнительное болюсное подведение дозы 9 Гр на первичную опухоль и периректальные ткани (до СОД 54 Гр). На протяжении всего курса ДГТ и 9 недель после применяется 5ФУ и лейковорин с интервалом 21 день [16]. В разных странах и разных центрах протоколы предоперационного химиолучевого лечения отличаются, что не может не влиять на результаты лечения.

Большое значение при оценке результатов имеет и продолжительность интервала после химиолучевого лечения. В настоящее время оптимальным для развития ответа опухоли считается интервал 7-8 недель [17]. В проведенных исследованиях было показано, что интервал 8-12 недель не достоверно увеличивает ответ опухоли, но при этом создает опасность диссеминации оставшихся опухолевых клеток [18]. То есть, при выжидательной тактике в этих условиях можно «наблюдать» прогрессирование рака прямой кишки. Интервал более 12 недель вообще не улучшает показатели опухолевого ответа [19]. Существуют и другие мнения относительно интервала оценки ответа опухоли после окончания химиолучевого лечения, что свидетельствует о том, что эта проблема не является такой простой и понятной, как может показаться на первый взгляд.

Определенные надежды возлагаются и на биологические особенности самой опухоли как преддиктора ответа на лечение. Установлено, что имеет значение исходная стадия опухоли, поражение менее 60% окружности кишки, рас-

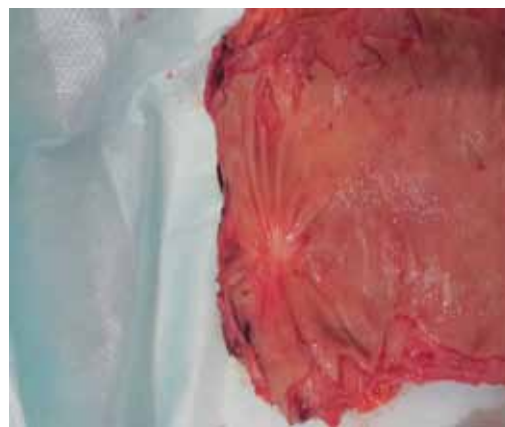


Рис. 1. Полный клинический ответ рака прямой кишки: побеление слизистой и телеангиэктазии с конвергенцией складок к постлучевому рубцу

положение в дистальных 5 см прямой кишки [20] для лучшего ответа на лечение. Изучается и роль экспрессии генов [21], однако, пока однозначного мнения по этому поводу нет.

Конечно, важную роль играет и использование современных аппаратов для лучевой терапии. В настоящее время применяется конформная лучевая терапия на линейных ускорителях.

Эффективное предоперационное лечение потребовало разработки классификации лечебного патоморфоза опухоли. Самой приемлемой является классификация Dworak [22], согласно которой при 0 степени — нет регрессии опухоли, при 1 степени — доминируют опухолевые массы, при 2 степени — доминирует фиброз, при 3 степени — очень малое число опухолевых клеток в фиброзной ткани, при 4 степени — опухолевых клеток нет, только фиброз.

Итак, эффективное предоперационное лечение может привести к полной регрессии опухоли. Это потребовало введение нового понятия в онкологию — полного клинического ответа опухоли, которое основывается на наличии совокупности признаков. Во-первых, это когда при



Рис. 2. МРТ малого таза: полный клинический ответ опухоли прямой кишки на химиолучевое лечение

пальцевом исследовании отсутствует прощупываемая опухоль. Во-вторых, при проктоскопии в ложе опухоли определяется побеление слизистой, телеангиэктазии с конвергенцией складок к постлучевому рубцу (рис. 1).

Негативная биопсия ложа опухоли имеет важное значение в констатации полного клинического ответа, хотя и не исключает наличия резидуальной опухоли в 21% случае [21]. Для доказательства полного ответа опухоли возможно применение полнослойного местного иссечения, однако, образующийся после этого рубец, затрудняет последующее наблюдение пациента [21].

Отрицательные результаты лучевых методов имеют значение в комплексной диагностике полного клинического ответа опухоли, хотя при этом трудно отличить постлучевые изменения и остаточную опухоль. С другой стороны — утолщение стенки кишки и мезоректальные лимфоузлы до 5 мм при нормальных эндоскопических и клинических данных — не исключают наличие полного клинического ответа опухоли [16].

Представленная МРТ на рис. 2 демонстрирует полный клинический ответ опухоли прямой кишки, подтвержденный затем морфологиче-

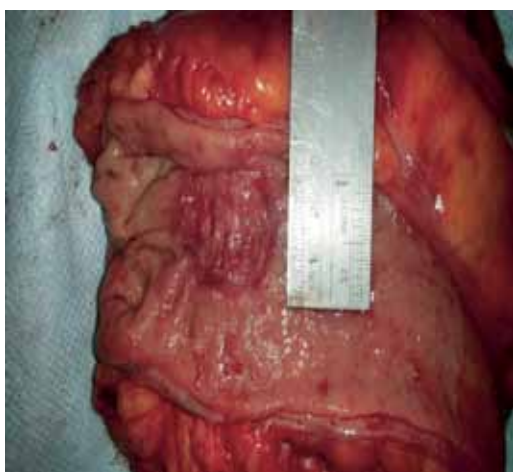


Рис. 3. Отсутствие полного клинического ответа рака прямой кишки: изъязвление слизистой в ложе опухоли

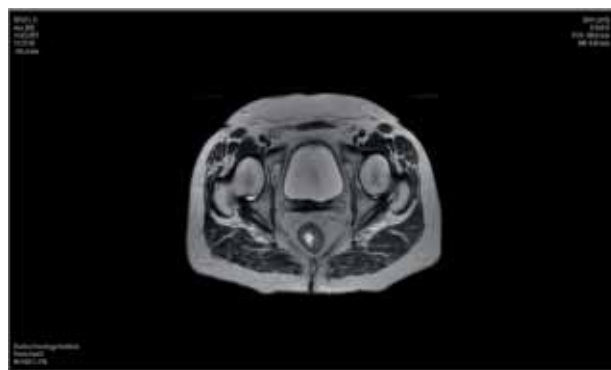


Рис. 4. МРТ малого таза: остаточная опухоль прямой кишки после химиолучевого лечения

ским исследованием послеоперационного препарата.

Уровню РЭА после лечения также уделяется в настоящее время важное значение. Значимым считается его снижение ниже 2,7 нг/мл через 4 недели после ХЛТ [23].

Частота развития полного клинического ответа опухоли прямой кишки может достигать высоких значений, например, 65% в исследовании А. Nabr-Gama [24] и 62,5% в исследовании Т. Sammour из США [25]. 25% частота полного клинического ответа опухоли прямой кишки в исследовании С. Debove [26]. Российские исследования более скромные. Так в исследовании из РОНЦ им. Блохина частота полного клинического ответа опухоли составила 16,1% [27]. На материале ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ этот показатель составил 11,2% (20 из 179 больных раком прямой кишки T2-4N0-2M0).

Естественно, что частота полного патоморфологического ответа опухоли значительно ниже клинического. В исследовании Т. Sammour она составила 20% [25]. В рандомизированном проспективном исследовании S.C. Nahas частота развития полного патоморфологического ответа опухоли составила 16% [28]. В РОНЦ им. Блохина частота полного патоморфологического ответа — 13,8% [27]. В ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ — 5,6% (половина от частоты полного клинического ответа).

Не редки ситуации, когда при отсутствии видимой опухоли, ответ опухоли не является все-таки полным. В этих случаях на месте опухоли определяется язва или изъязвление (рис. 3), или пальпируется любой узел даже при неизменной слизистой [16].

При этом лучевые методы диагностики (рис. 4) и биопсия ложа опухоли подтверждают отсутствие полного ответа опухоли.

В диагностике полного клинического ответа опухоли основная проблема заключается в том, что при полной регрессии опухоли прямой кишки риск наличия метастатических региональных лимфоузлов может достигать 7% [29]. Наблюдение за больными в этой ситуации может привести к прогрессированию опухоли. Тем не менее, выявление мезоректальных лимфоузлов после ХЛТ не требует срочной хирургии, так как еще возможно развитие эффекта.

Частота рецидивов при полном клиническом ответе опухоли прямой кишки на химиолучевое лечение достаточно высока: от 6,7 до 21% по данным разных авторов [6, 25, 30]. Эти цифры не сопоставимы с таковыми после ТМЕ — менее 6% [31, 32]. Хотя при этом показатели общей выживаемости больных высоки и не отличаются от ТМЕ — около 100% [25, 31].

В ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ пациенты с полным клиническим ответом опухоли прямой кишки на химиолучевое лечение оперируются, наблюдаются только при отказе от операции. Таких пациентов было двое. Один пациент 80 лет, с диагнозом рак прямой кишки cT3N0M0, G2 (опухоль до 3,5 см в диаметре на 5 см от ануса), получил курс лучевой терапии в СОД 66 изоГр и 6 курсов химиотерапии капецитабином. Получен полный клинический ответ, от оперативного вмешательства отказался, пациент наблюдается без рецидива 16 месяцев. Вторая пациентка, 60 лет, с диагнозом рак прямой кишки cT2N1M0, G2 (опухоль на 10 см от ануса), получила курс лучевой терапии в СОД 50 Гр с капецитабином. Получен полный клинический ответ, от оперативного вмешательства отказалась, через 2 года выявлен рецидив рака в прямой кишке и метастазы в печени, выполнено оперативное вмешательство, затем курсы химиотерапии. Сейчас пациентка наблюдается 17 месяцев без признаков рецидива.

Так какие же преимущества наблюдения за больными при развитии полного клинического ответа опухоли перед ТМЕ? Во-первых, это, конечно, отсутствие осложнений и летальности, связанных с операцией. Во-вторых, отсутствие синдрома низкой передней резекции прямой кишки и дисфункции тазовых органов. В-третьих, ниже частота кишечных стом на 42% [25]. И самое главное — одинаковая общая выживаемость пациентов [30].

Тем не менее, при тактике “Watch and Wait” существует и много проблем. Это и отсутствие стандартизированных критериев включения пациентов в протокол, и отсутствие самого стандартного протокола лечения, а также достоверных критериев развития полного клинического ответа опухоли. Несомненно, отрицательным моментом является и возможность прогрессирования опухоли при выжидательной тактике. А эта сторона вопроса имеет этические, деонтологические и правовые аспекты. Не обнадеживает и высокая частота рецидивов опухоли прямой кишки по сравнению с безопасной и контролируемой ТМЕ.

Так какова должна быть тактика при развитии полного клинического ответа рака прямой кишки на химиолучевое лечение? Если это произошло в референсном центре с наличием мультидисциплинарной врачебной команды, в рамках клинического исследования, стандартизирующего диагностические методы, критерии отбора пациентов, сам протокол лечения и тщательное динамическое наблюдение, возможно применение тактики “Watch & Wait”, иначе — должна выполняться ТМЕ, как стандарт лечения рака прямой кишки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В. и др. Молекулярно-морфологические эффекты предоперационной лучевой терапии крупным фракционированием дозы при раке прямой кишки // Молекулярная медицина. — 2017. — Т. 15. — № 2. — С. 39-43.
2. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В. и др. Клинико-морфологические эффекты предоперационной лучевой терапии крупным фракционированием дозы при раке прямой кишки // Тюменский медицинский журнал. — 2016. — Т. 18. — № 2. — С. 39-44.
3. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В. и др. Предоперационная лучевая терапия при раке прямой кишки: клинико-морфологические эффекты // Академический журнал Западной Сибири. — 2015. — Т. 11. — № 5. — С. 77.
4. Ferrari L., Fichera A. Neoadjuvant chemoradiation therapy and pathological complete response in rectal cancer // Gastroenterol. Rep. (Oxf). — 2015. — Vol. 3. — № 4. — P. 277-288.
5. W.van Gijn, Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer: 12-year follow-up of the multicenter randomized controlled TME trial // Oncol. — 2011. — Vol. 12. — № 6. — P. 575-582.
6. Kim H.J., Song J.H., Ahn H.S. et al. Wait and see approach for rectal cancer with a clinically complete response after neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy // Int. J. Colorectal. Dis. — 2017. — Vol. 32. — № 5. — P. 723-727.
7. Habr-Gama A., Perez R.O., Proscurshim I. et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2008. — Vol. 71. — № 4. — P. 1181-1188.
8. Camma C., Giunta M., Fiorica F. et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis // JAMA. — 2000. — Vol. 284. — P. 1008-1015.
9. Collette L., Bosset J-F, Dulk den M, Nguyen F. et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group // J. Clin. Oncol. — 2012. — Vol. 25. — P. 4379-4386.
10. Habr-Gama A., Nonoperative Management of Rectal Cancer: Identifying the Ideal Patients // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. — 2015. — Vol. 29. — № 1. — P. 135-151.
11. Biondo S., Fracalvieri D., Golda T. et al. Update on advances and controversy in rectal cancer treatment // Tech. Coloproctol. — 2016. — Vol. 20. — № 3. — P. 145-152.
12. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В. и др. Аппаратный межкишечный анастомоз при колоректальном раке: непосредственные результаты. Колопроктология. 2016; 1(55): 48-53.
13. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников Е.Н., Колесников В.Е., Кожушко М.А., Дашков А.В. Комбинированные оперативные вмешательства при местнораспространенном колоректальном раке. Журнал имени Н.И.Пирогова «Хирургия». 2016; 11: 42-47.
14. Holubar S.D. Neoadjuvant Radiotherapy: A Risk Factor for Short-Term Wound Complications after Radical Resection for Rectal Cancer? J. Am. Coll. Surg. 2016; 223(2): 291-299.
15. Sanghera P., Wong D.W.Y., McConkey C.C. et al. Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of fac-

- tors affecting pathological response. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2008; 20(2): 176-83.
16. Habr-Gama A., Perez R.O., Lynn P.B., Neto A.S., Gama-Rodrigues J. Nonoperative Management of Distal Rectal Cancer After Chemoradiation: Experience with the "Watch & Wait" Protocol. Rectal Cancer — A Multidisciplinary Approach to Management. Edited by Dr. Giulio A.Santoro. 2011; 410.
  17. Tulchinsky H., Shmueli E., Figer A. et al. An interval 7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. Ann Surg Oncol. 2008; 15(10): 2661-7.
  18. Withers H.R., Haustermans K. Where next with preoperative radiation therapy for rectal cancer? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2004; 58(2): 597-602.
  19. Kalady M.F., de Campos-Lobato L.F., Stocchi L., et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. Ann. Surg. 2009; 250(4): 582-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b91e63.
  20. Das P., Skibber J.M., Rodriguez-Bigas M.A. et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. Cancer. 2007; 109(9): 1750-5.
  21. Perez R.O., Habr-Gama A., Vallejos Pereyra G. et al. The Role for Biopsies in Residual Rectal Cancer following Neoadjuvant Chemoradiation after significant downstaging — Are they reliable to rule out residual cancer? Colorectal. Dis. 2012; 14(6): 714-20. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02761.x.
  22. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. Int. J. Colorect. Dis. 1997; 12: 19-23.
  23. Jang N.Y., Kang S-B., Kim D-W. et al. The role of carcinoembryonic antigen after neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. Dis. Colon Rectum. 2011; 54(2): 245-52.
  24. Habr-Gama A., Perez R.O., Sabbaga J., Nadalin W., Sao Juliao G.P., Gama-Rodrigues J. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. Dis. Colon Rectum. 2009; 52(12): 1927-1934.
  25. Sammour T., Price B.A., Krause K.J., Chang G.J. Non-operative Management or "Watch and Wait" for rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a critical appraisal. Ann. Surg. Oncol. 2017; 24(7): 1904-1915.
  26. C. Debove, N.Guedj, E. Tribillon et. al. Local excision of low rectal cancer treated by chemoradiotherapy: is it safe for all patients with suspicion of complete tumor response? International Journal of Colorectal Disease. 2016; 31(4): 853-860.
  27. Расулов А.О., Мамедли З.З., Кузьмичев Д.В. и соавт. Органосохраняющее лечение рака прямой кишки. Колопроктология. 2016; 4: 13-17.
  28. Nahas S.C., Rizkallah Nahas C.S., Sparapan Marques C.F. et. al. Dis. Colon Rectum. 2016; 59(4): 255-63.
  29. Pucciarelli S., Capirci C., Emanuele U. et al. Relationship between pathologic T-stage and nodal metastasis after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Ann. Surg. Oncol. 2005; 12: 111-116.
  30. Li J. Wait-and-see treatment strategies for rectal cancer patients with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. Li J., L. Li, L. Yang et. Al. Oncotarget. 2016; 7(28): 44857-44870.
  31. Li J., Liu H., Yin J. et al. Wait-and-see or radical surgery for rectal cancer patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a cohort study. Oncotarget. 2015; 6(39): 42354-42361.
  32. Habr-Gama A., Perez R.O., Proscurshim I. et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008; 71: 1181-1188.

*O.I. Kit, Yu.A. Gevorkyan, N.V. Soldatkina,  
M.A. Gusareva, D.A. Kharagezov, A.G. Milakin,  
S.A. Ilchenko*

### **Complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy: tactics**

Rostov Research Institute of Oncology  
Rostov-on-Don

We analyzed literature data and our results of preoperative radiotherapy for 179 patients with resectable rectal cancer T2-4N0-2M0. The purpose of the study was to analyze the complete clinical response to chemoradiotherapy for rectal cancer. The results showed the advantages of monitoring patients with complete clinical response before total mesorectumectomy: no complications and deaths after surgery; absence of a syndrome of low anterior resection of the rectum and dysfunction of the pelvic organs; low intestinal stoma rates; similar overall survival of patients. The problems associated with the "Watch and Wait" tactics were: absence of standardized criteria for including patients in the protocol and absence of the standard protocol of treatment; no reliable criteria for the complete clinical response; high recurrence rates. Thus the "Watch and Wait" approach could be applied during a clinical study at a reference center with a multidisciplinary medical team; otherwise, total mesorectumectomy should be used as the standard treatment for rectal cancer.

Key words: rectal cancer, preoperative radiotherapy, complete clinical response