

*О.И. Кум¹, Ю.А. Геворкян¹, М.А. Гусарева¹, Л.Я. Розенко¹, Н.В. Солдаткина¹,
Д.А. Харагезов¹, Г.Л. Белецкий²*

Преимущества короткого и пролонгированного курса предоперационной лучевой терапии в лечении рака прямой кишки

¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону;

²Республиканский онкологический Центр им. проф. Г.В. Бондаря, ДНР

Проведен анализ результатов предоперационной лучевой терапии 119 больных резектабельным раком прямой кишки T3-4N0-1M0: 52 больным проводился короткий курс крупнофракционной лучевой терапии, 67 больным проводился пролонгированный курс химиолучевой терапии. Результаты исследования показали, что пролонгированный курс снижает клинические проявления заболевания в 2 раза больше, чем короткий курс, уменьшает размеры опухоли с увеличением расстояния до аноректальной линии ($p < 0,05$), чем способствует увеличению числа сфинктеросохраняющих операций при нижеампулярных опухолях. 1-летняя безрецидивная выживаемость после пролонгированного курса оказалась достоверно выше на 20%, чем после короткого курса (Long-Rank Test=0,045). 3-летняя безрецидивная и общая выживаемость в обеих группах не отличалась. Выявленные преимущества короткого и пролонгированного курса предоперационной лучевой терапии в лечении рака прямой кишки целесообразно использовать при планировании лечения.

Ключевые слова: рак прямой кишки, предоперационная лучевая терапия, короткий курс, пролонгированный курс

В настоящее время лучевая терапия стала стандартом комбинированного лечения рака прямой кишки. При этом из существующих видов лучевой терапии (пред- и послеоперационная) наибольшее признание и распространение получила именно предоперационная лучевая терапия [1, 2]. Неoadьювантная лучевая терапия позволяет снизить в 2 раза 5-летнюю частоту рецидивов при раке прямой кишки с 10,9 до 5,6% [3, 4]. В крупных рандомизированных исследованиях SRCSG и SRCT, помимо снижения частоты местных рецидивов, выявлено и увеличение на 10% безрецидивной и общей выживаемости больных [5, 6]. Естественно, что наибольший эффект лучевой терапии получен при угрозе вовлечения циркулярной линии резекции в опухолевый процесс [7].

Предоперационная лучевая терапия стала стандартом в лечении рака прямой кишки во многих странах. В соответствии с руководствами NCCN, RUSCO предоперационная лучевая терапия должна проводиться больным с высоким риском местного рецидива, в том числе II стадии (T3N0M0). ESMO также рекомендует проводить предоперационное лечение в зависимости от группы риска, который оценивается по МРТ, наличию пораженных лимфоузлов, расстоянию от ануса, инвазии мезоректальной клетчатки, сосудистой инвазии.

Рекомендуется как пролонгированная химиолучевая терапия, так и короткий курс лучевой терапии. В настоящее время существуют разногласия в назначении пролонгированного или короткого курса облучения, которые касаются переносимости курса, характера и числа лучевых и послеоперационных осложнений, влияние на возникновение местных рецидивов опухоли.

Цель работы — изучение преимуществ короткого (КК) и пролонгированного курса (ПК) предоперационной лучевой терапии при резектабельном раке прямой кишки.

Материал и методы

В исследование включено 119 больных резектабельным раком прямой кишки T3-4N0-1M0, находившихся на лечении в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ в 2013-2015 гг. Больные были распределены на две сопоставимые группы.

Первую группу составили 52 больных, которым проводился КК крупнофракционной лучевой терапии на первичный очаг и пути метастазирования, в течение 5 сеансов подводилась разовая очаговая доза 5 Гр до суммарной очаговой дозы 25 Гр. Хирургическое вмешательство осуществлялось в течение 3-6 дней после окончания лучевой терапии. Средний возраст пациентов составил 59,52 года. Мужчин было 29 (55,8%). Опухоль располагалась в верхнеампулярном отделе прямой кишки у 20 больных (38,5%), в среднеампулярном — у 15 больных (28,8%), в нижеампулярном — у 17 больных (32,7%). По классификации TNM опухоли распределились следующим образом: T3-4N0M0 — 46,2% (24 больных) и T2-4N1-2M0 — 53,8% (28 больных). Гистологически преобладали G2 аденокарциномы (94,2%, 49 больных).

Вторую группу составили 67 больных, которым проводился ПК предоперационной лучевой терапии с разовой очаговой дозой 2 Гр 5 раз в неделю до суммарной оча-

говой дозы 50-54 Гр на первичный очаг и 44 Гр на пути регионарного метастазирования. Применялась радиомодификация капецитабином 1650 мг/м² в сутки внутрь в два приема в дни проведения сеансов лучевой терапии. Хирургическое вмешательство выполнялось через 6-8 недель после окончания курса терапии. Средний возраст пациентов составил 61,24 года. Мужчин было 52,2% (35 больных). Опухоль располагалась в верхнеампулярном отделе прямой кишки у 18 больных (26,8%), в среднеампулярном — у 19 больных (28,4%), в нижнеампулярном — у 33 больных (44,8%). По классификации TNM опухоли распределились следующим образом: T3-4N0M0 — 37,3% (25 больных) и T2-4N1-2M0 — 62,7% (42 больных). Гистологически также преобладали G2 аденокарциномы (85%, 57 больных).

Больным обеих групп осуществлялась 3 D конформная лучевая терапия (3DCRT) на ЛУЭ 6 МэВ Unique фирмы «Varian» с использованием способов доставки облучения, таких как IMRT и VMAT, позволяющих формировать заданное дозное распределение в мишенях сложной формы с минимизацией повреждения смежных органов, возможностью использования интегрированного буста и одновременного облучения паховых лимфоузлов при раке нижнеампулярного отдела прямой кишки.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 8.0. Оценку различий проводили с использованием χ^2 -критерия, для уровня статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Все пациенты удовлетворительно перенесли неоадьювантный курс лечения и завершили его в запланированном объеме.

Конечно, после окончания ПК лучевые реакции наблюдались чаще и были более выраженными, чем после КК, соответственно, в 64,1% и в 36,6%. Проктит 1-2 степени был у 33 больных (49,2%) при ПК (19 больных), а после КК у 18 больных (34,6%) отмечался только проктит 1 степени. Нужно отметить, что через 6-8 недель после ПК наблюдалось купирование реакций, и их число было уже в 2 раза меньше, чем после КК — 17,9% (12 больных).

Проведение КК лучевой терапии не повлияло на частоту лейкопении и анемии: 5,8% анемии

1–2 степени (3 больных) как до, так и после окончания курса лучевой терапии. В группе с ПК терапии у 1,5% (1 больной) была выявлена лейкопения 1–2 степени, у 13,5% — анемия 1–2 степени (9 больных). Тем не менее, на фоне сопроводительной терапии и уменьшении кровотечений из прямой кишки на конец лечения показатели крови больных восстанавливались, а через 6–8 недель после окончания ПК наблюдалась анемия 1–2 степени только у 5 больных (7,5%).

Клинический эффект от проводимого ПК выражался в значительном уменьшении, а в ряде случаев полном исчезновении, клинических симптомов опухолевого поражения прямой кишки. Так, частота болей и слизистых выделений из прямой кишки уменьшилась в 2 раза (с 63 до 27% и с 67 до 28,3% соответственно), частота кровянистых выделений из прямой кишки уменьшилась в 3 раза (с 22,4 до 7,5%). После завершения КК лучевой терапии значимых изменений в динамике жалоб пациентов не наблюдалось.

Проведение ПК лучевой терапии способствовало достоверному уменьшению протяженности опухоли с $6,8 \pm 0,6$ см до $4,5 \pm 0,5$ см ($p < 0,05$). При этом расстояние от аноректальной линии до нижнего края опухоли увеличилось с $6,3 \pm 0,4$ см до $7,9 \pm 0,6$ см ($p < 0,05$) (табл. 1а, б). КК значимо не повлиял на размеры опухоли.

Таблица 1. Характеристика опухолей прямой кишки после предоперационной лучевой терапии

Характеристики опухоли	Короткий курс	Пролонгированный курс
Протяженность опухоли: до после	$6,0 \pm 0,9$ см $5,7 \pm 0,8$ см	$6,8 \pm 0,6$ см $4,5 \pm 0,5$ см*
Расстояние от ануса до опухоли: до после	$6,8 \pm 0,8$ см $6,9 \pm 0,8$ см	$6,3 \pm 0,4$ см $7,9 \pm 0,6$ см*

Примечание: * — различия в группе до и после лечения достоверны ($p < 0,05$)



Рис. 1а. Опухоль прямой кишки до проведения пролонгированной лучевой терапии



Рис. 1б. Опухоль прямой кишки после проведения пролонгированной лучевой терапии

По данным эндоскопического исследования через 6–8 недель после проведения ПК отмечалось уменьшение экзофитного компонента опухоли, вплоть до язвы, уменьшение протяженности опухоли и увеличение диаметра просвета прямой кишки (рис. 1 а, б).

После КК лучевой терапии эндоскопически определялся отек слизистой, незначительное уменьшение опухоли (рис. 2 а, б).

По данным МРТ-исследования после ПК выявляется лечебный патоморфоз в виде уменьшения опухоли и нарастания фиброзной ткани, увеличения расстояние от края опухоли до мезоректальной фасции, сокращения метастатических лимфоузлов (рис. 3 а, б).

По данным МРТ-исследования через 6-8 недель после завершения ПК полный клинический регресс был достигнут у 10 пациентов (14,9%), частичный регресс — у 38 (56,7%), стабилизация — у 19 (28,4%). КК значимо не отразился на динамике МРТ-картины.

Больным обеих групп были выполнены оперативные вмешательства: сфинктеросохраняющие в 53,8% и 53,7% случаях после КК и ПК и брюшно-промежностные экстирпации прямой кишки у 46,2% (24 больных) после КК и 46,3% после ПК (31 больной).

При сравнении объемов оперативного вмешательства у больных с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе, наблюдалось увеличение числа сфинктеросохраняющих операций после ПК по сравнению с КК (29,8% (20 больных) и 6% (3 больных) соответственно, $p < 0,05$).

В процессе выполнения оперативного этапа лечения каких-либо особенностей в сравниваемых группах не отмечено.

При анализе особенностей послеоперационного периода общее количество и структура осложнений в сравниваемых группах практически не отличались — 13,5% и 15,6 % соответственно (табл. 2).

Таблица 2. Частота послеоперационных осложнений после предоперационной лучевой терапии при раке прямой кишки

Послеоперационные осложнения	Короткий курс	Пролонгированный курс
Нагноение промежностной раны	2 из 24 (8,3%)	2 из 27 (7,4%)
Абсцесс промежностной раны	1 из 24 (4,1%)	2 из 27 (6,6%)
Несостоятельность анастомоза	2 (3,8%)	3 (4,7%)
Гипо-, атония мочевого пузыря	2 (3,8%)	3 (4,7%)
Всего	7 (13,5%)	10 (15,6%)



Рис.2а. Опухоль прямой кишки до проведения короткой лучевой терапии



Рис.2б. Опухоль прямой кишки после проведения короткой лучевой терапии

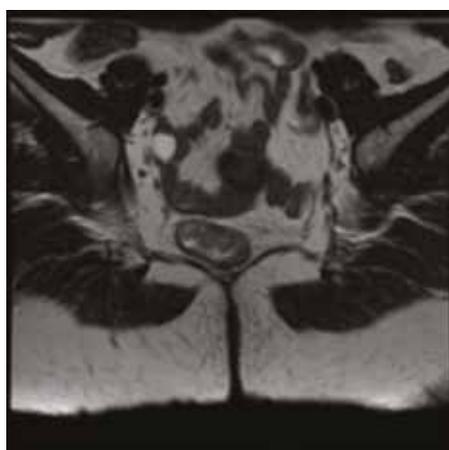


Рис. 3а. МРТ-картина опухоли прямой кишки до проведения пролонгированной лучевой терапии

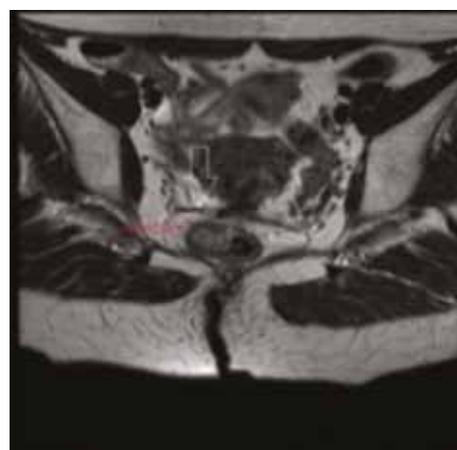


Рис. 3б. МРТ-картина опухоли прямой кишки после проведения пролонгированной лучевой терапии

Морфологическое исследование удаленной опухоли прямой кишки после КК выявило развитие очагов деструкции, площадь некроза при этом составила 28,5 ± 4,6%. В сохраненных участках опухоли число клеток с признаками необратимых форм дистрофии было 22,5 ± 2,8%. Число митотически делящихся клеток было 9,8 ± 1,3%, патологические митозы наблюдались в 15,1 ± 1,1% случаев. Лечебный патоморфоз достигал 1 степени в 25% случаев, 2 степени — в 70% случаев, 3 степени — в 5% случаев. Индексы пролиферации (Ki-67) и апоптического потенциала опухоли (p53) были высоки — 67,5±7,5% и 57,5±7,5% соответственно.

После ПК площадь некроза в опухоли в среднем составила 36,4 ± 4,2%. В сохраненных участках опухоли число клеток с признаками необратимых форм дистрофии составило 43,6 ± 3,5%. Число митотически делящихся клеток было 9,3 ± 2,1%, при этом патологические митозы наблюдались в 46,2 ± 4,6% случаев. Патоморфоз достигал IV степени в 17% наблюдений, 3 степени — в 72%, 2 степени — в 11% наблюдений. Индексы пролиферации (Ki-67) и апоптического потенциала опухоли (p53) были на уровне 12,5±2,5% и 13,0±1,9% соответственно.

При динамическом наблюдении за больными после завершения лечения локорегионарные рецидивы выявлены у 4 больных (7,7%) начиная с 5 месяца после применения КК и у 6 больных (8,9%) начиная с 11 месяца после применения ПК. Больше половины рецидивов в обеих груп-

пах возникли при опухолях нижеампулярного отдела прямой кишки. Отдаленные метастазы были выявлены у 9 больных (13,4%) после ПК, и у 7 больных (13,5%) после КК в сроки от 10 до 35 месяцев после окончания лечения. Все пациенты с рецидивами и отдаленными метастазами опухоли исходно имели пораженные регионарные лимфоузлы.

Отличия в сроках выявления рецидивов у больных обеих групп отразились на безрецидивной выживаемости. Так, 1-летняя безрецидивная выживаемость оказалась достоверно выше (Long-Rank Test=0,045) у больных после проведения ПК (97%), чем после КК (77%). Однако, при дальнейшем наблюдении различия между группами нивелируются, и 3-летняя безрецидивная выживаемость после различных вариантов предоперационной лучевой терапии оказалась одинаковой: 75% и 80% соответственно (рис. 5).

Общая выживаемость пациентов обеих групп оказалась одинакова на всех периодах наблюдения, и на 3-летний период составила 84,4% после ПК и 77,3% после КК (рис. 6).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что и КК, и ПК предоперационной лучевой терапии хорошо переносятся пациентами, ни в одном случае не возникли осложнения, требующие прерывания лечения. Кроме того, ПК уменьшает клинические проявления опухоли прямой кишки в

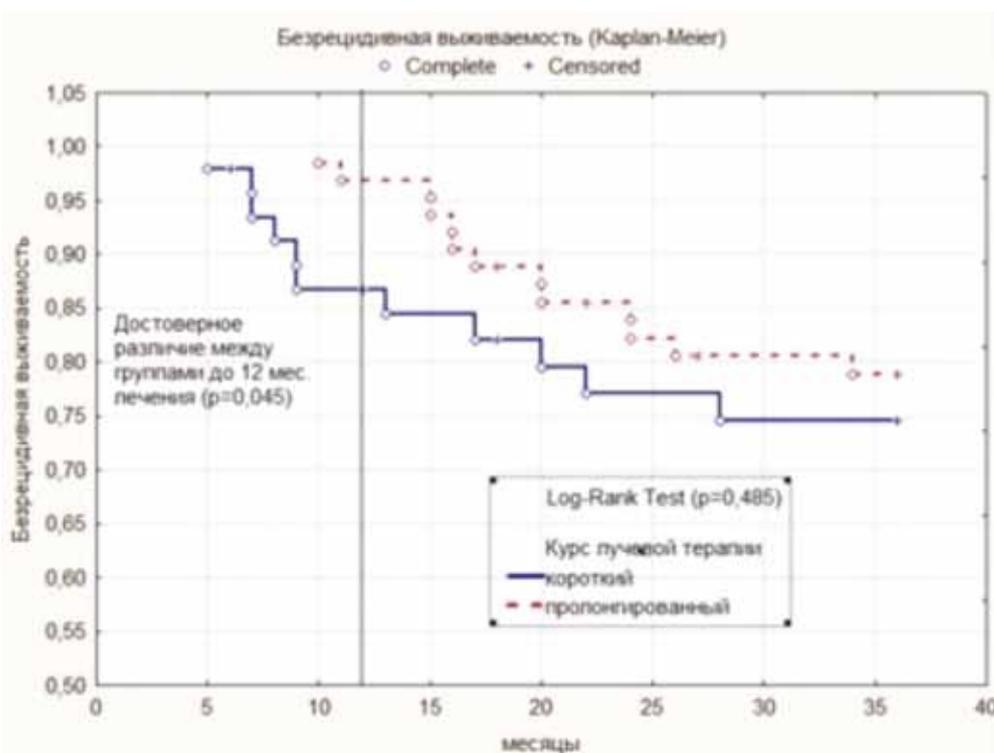


Рис.5. Безрецидивная выживаемость больных раком прямой кишки после применения предоперационной лучевой терапии

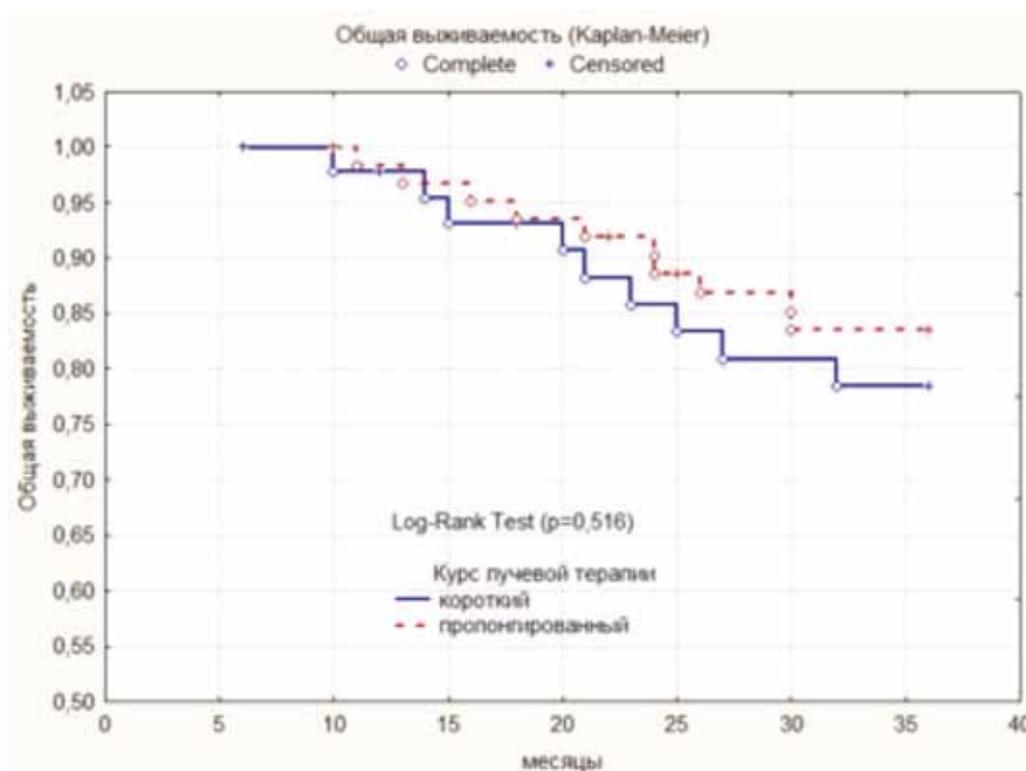


Рис.6. Общая выживаемость больных раком прямой кишки после применения предоперационной лучевой терапии

2-3 раза. Однако самым важным преимуществом ПК является достоверное уменьшение размеров опухоли прямой кишки и увеличение расстояния от аноректальной линии до опухоли. Это было подтверждено как при клиническом исследовании, так и по данным эндоскопического и МРТ-контроля.

В каких ситуациях это особенно важно? Конечно, в первую очередь, при местно-распространенной опухоли, выходящей за пределы кишечной стенки и создающей угрозу поражения мезоректальной фасции, а также при наличии регионарных метастазов (N1). Также регресс опухоли имеет особенное значение и при локализации опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки, когда лучевая терапия может обеспечить условия для выполнения большего числа сфинктерсохраняющих оперативных вмешательств. В этом плане при нижеампулярных опухолях прямой кишки ПК может быть предпочтительнее.

Одним из объективных исследований, подтверждающих эффект от проводимого лечения, является послеоперационное морфологическое исследование с определением степени лечебного патоморфоза. Однако, в данной ситуации считаем некорректным морфологически сравнивать результаты КК и ПК, поскольку послеоперационное исследование при ПК проводится в период максимального выраженного эффекта проведенной терапии (через 6-8 недель после

окончания терапии), а при КК это исследование проводится в течение 1 недели после лечения, то есть до развития максимального эффекта. Это и подтвердилось при проведенном нами патоморфологическом исследовании.

Самым важным критерием оценки эффективности проведенного лечения является частота рецидивов и метастазов, а также безрецидивная выживаемость больных. Локорегионарные рецидивы и метастазы рака прямой кишки в нашем исследовании возникли у больных с наличием метастазов в регионарных лимфоузлах до начала лечения, что подтверждает высокий риск прогрессирования после лечения у этой категории больных. Проведя соответствующий анализ, мы не нашли существенных различий в числе рецидивов и показателях 3-летней безрецидивной выживаемости при применении КК и ПК при раке прямой кишки. Однако выявлены различия в 1-летней безрецидивной выживаемости пациентов, которые свидетельствуют о том, что после ПК безрецидивный период существенно удлиняется.

Описанные преимущества ПК можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, это более длительный интервал между окончанием курса и оперативным вмешательством (6-8 недель), который является оптимальным для проявления эффекта лучевой терапии. Во-вторых, это более продолжительное по времени лучевое воздействие, которое может способствовать по-

вреждению большего числа опухолевых клеток. В третьих, это, конечно, присутствие химиотерапевтической составляющей, как в качестве радиомодификатора, так и в роли химиотерапевтического воздействия.

Какие же преимущества КК? Безусловно, это — короткие сроки лечения, простота выполнения, а также сопоставимые отдаленные результаты лечения с ПК.

Все эти данные свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к применению того или иного курса лучевой терапии в зависимости от целей предоперационного лечения при конкретной опухоли прямой кишки.

Резюмируя представленные данные литературы и собственного опыта нами были сделаны следующие выводы о целесообразности применения того или иного курса предоперационной лучевой терапии.

Пролонгированный курс химиолучевой терапии показан:

– Пациентам с местно-распространенными опухолями прямой кишки, особенно выходящими за пределы кишечной стенки и создающими угрозу поражения мезоректальной фасции, а также при поражении регионарных лимфатических узлов вне зависимости от индекса T.

– Пациентам с опухолями, локализующимися в нижнеампулярном отделе в связи с увеличением возможности выполнения сфинктеросохраняющей операции и значительным снижением частоты рецидивов в течение первого года наблюдения.

Короткий курс крупнофракционной лучевой терапии показан:

– Пациентам с локализованными опухолями верхне- и среднеампулярного отдела прямой кишки (T3N0M0), когда предоперационное лечение не может повлиять на объем хирургического вмешательства.

– Пациентам, которым невозможно проведение пролонгированного курса химиолучевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кит О.И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы / Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. — 2013. — № 3 (23). — С. 65-71.
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. 39-45.

3. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal 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. — Vol. 246. — P. 693.
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. Stockholm Rectal Cancer Study Group: Preoperative short-term radiotherapy in operable rectal carcinoma: a prospective randomized study // *Cancer*. — 1990. — Vol. 66. — P. 49-55.
6. Swedish Rectal Cancer Trial: improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 980-987.
7. Taylor F.G. Preoperative magnetic resonance imaging of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study // *J. Clin. Oncol.* — 2014. — Vol. 32. — № 1. — P. 34-43.
8. McCoy M.J. Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: how important is tumor regression? // *ANZ.J. Surg.* — 2015.

Поступила в редакцию 12.04.2017 г.

*O.I. Kit¹, Yu. A. Gevorkyan¹, M.A. Gusareva¹,
L.Ya. Rozenko¹, N.V. Soldatkina¹,
D.A. Kharagezov¹, G.L. Beletsky²*

Advantages of short-term and prolonged courses of preoperative radiation therapy for rectal cancer

¹Rostov Research Institute of Oncology,
Rostov-on-Don, Russia

²G.V. Bondar Republican Cancer Center, Donetsk,
Donetsk People's Republic

Results of preoperative radiation therapy for 119 patients with resectable rectal T3-4N0-1M0 cancer were analyzed. 52 patients received a short-term course of the large-fraction radiation therapy and 67 patients received a prolonged course of chemoradiation therapy. The results demonstrated that the prolonged course reduced clinical signs of the disease twice as much as the short course, it reduced the tumor size and increased the distance to the anorectal line ($p < 0.05$) which increased the number of sphincter-preserving surgeries for cancer of the rectal lower ampulla. 1-year disease-free survival after the prolonged course was 20% higher in comparison with the short-term course (Long-Rank Test=0.045). 3-year disease-free and overall survival was similar in both groups of patients. The advantages of short and prolonged courses of preoperative radiation therapy for rectal cancer should be considered when planning the treatment.

Key words: rectal cancer, preoperative radiation therapy, short-term course, prolonged course