DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-1-60-77

Предоперационная лучевая и лекарственная терапия местнораспространённого и прогностически неблагоприятного рака прямой кишки

Бердов Б.А., Ерыгин Д.В., Березовская Т.П., Титова Л.Н., Карпов А.А.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Обнинск

Целью работы было изучение непосредственных и отдалённых результатов комбинированного лечения больных местнораспространённым раком прямой кишки. Клинический материал представлен 73 пациентами раком прямой кишки с клинической стадией cT3-4, cN0-2, cM0-1. Всем больным в предоперационном периоде проводили конвенциональную лучевую терапию (СОД 50 Гр), методикой классического фракционирования дозы на фоне химиотерапии оксалиплатин+капецитабин (CapOx). Токсические проявления в ходе химиолучевой терапии развились у 28 больных (38,3%). Осложнения 3 степени развились у 4 больных (5,4%). Хирургическое лечение в объёме тотальной мезоректумэктомии выполнено у 70 больных (95,9%). Оперативное лечение выполнялось лапароскопическим 44 (62,9%) или открытым 26 (37,1%) доступом, различия статистически значимые (OR 2,865 [95% CI: 1,442-5,686], $p=0,0039$). Частота сфинктеросохраняющих операций составила 67,1% (47 больных). Послеоперационные осложнения развились у 16 пациентов (22,9%). Радикальное удаление опухоли в объёме R0 резекции выполнено у 61 (87,1%) больных, R1 резекция – у 9 (12,9%) больных. Частота полных регрессий составила 13%. Общая 2-летняя выживаемость в группе составила $82,8\pm 6,0\%$. Безрецидивная выживаемость у больных с ypSt 0 и ypSt I составила 100%, в то время как выживаемость больных с ypSt III составила $65,6\pm 14,0\%$, различия достигли статистической значимости ($\chi^2 - 5,853$; $p=0,016$). Безрецидивная выживаемость после R0 резекции достоверно выше, чем после R1 резекции (R0 резекция – $84,7\pm 6,4\%$, R1 резекция – $50,0\pm 25,0\%$, $p=0,041$). Предоперационная химиолучевая терапия в дозе 50 Гр в сочетании с оксалиплатином и капецитабином у больных с местнораспространённым раком прямой кишки демонстрирует приемлемый профиль токсичности и хорошую регрессию первичной опухоли. От слаженной работы мультидисциплинарной команды во многом зависит качество жизни и клинические результаты лечения больных.

Ключевые слова: рак прямой кишки, лучевая терапия, химиотерапия, лучевые реакции, лечебный патоморфоз, хирургическое лечение, передняя резекция прямой кишки, брюшно-анальная резекция прямой кишки, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, комбинированное лечение.

Введение

Колоректальный рак за последние 10-20 лет неуклонно наращивает своё присутствие в структуре опухолевых заболеваний [1, 2]. Сегодня это одна из наиболее распространённых опухолей в мире, занимающая 3-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований. В РФ рак ободочной кишки находится на 4-м месте, рак прямой кишки – на 5-м: 7,6% и 5,9% соответственно. «Классическими» стали данные о том, что на момент выявления опухолевого поражения толстой кишки у половины пациентов имеется метастатическое поражение печени, драматически ухудшающее прогноз заболевания [1]. Современное лечение колоректального рака базируется на двух важнейших составляющих – прогрессе хирургических технологий и внедрении новейших методик лучевой и лекарственной терапии [3, 4].

В настоящее время принято выделять в отдельные группы больных местнораспространённым раком прямой кишки и больных, течение заболевания у которых осложнилось целым рядом

Бердов Б.А. – зав. отд., д.м.н., проф.; Ерыгин Д.В.* – вед. научн. сотр., к.м.н.; Березовская Т.П. – гл. научн. сотр., д.м.н., проф.; Титова Л.Н. – врач, к.м.н.; Карпов А.А. – научн. сотр. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4. Тел.: (484) 399-32-59; e-mail: erigind@mail.ru.

«прогностически неблагоприятных факторов», которые оказывают негативное влияние на заболевание и результаты лечения. К ним следует отнести опухоли, локализующиеся в нижеампулярном отделе прямой кишки, лишённом жирового и фасциального футляра, с сосудистой и/или перинеуральной инвазией; множественным поражением регионарных лимфатических узлов; выраженной (Т3с, d-T4) инвазией опухоли в окружающие ткани и предполагаемый положительный латеральный край резекции (по данным магнитно-резонансной томографии) [5, 6].

При лечении больных раком прямой кишки вопросы целесообразности соблюдения принципа комбинированного лечения ушли из области дискуссии и переместились в плоскость практического применения. Выбор оптимального метода лечения и вероятностный прогноз прямо зависят от точности и полноты диагностической информации об опухоли, полученной на этапе дооперационного обследования [4, 7]. Использование мультидисциплинарной команды, состоящей из онкохирурга, радиолога, лучевого терапевта, патоморфолога и химиотерапевта, в лечении больных раком прямой кишки может свести к минимуму частоту ошибочных решений в процессе выбора лечения больного [8-11].

В связи с этим среди приоритетных направлений улучшения результатов лечения больных раком прямой кишки является разработка и совершенствование различных вариантов комбинированного и комплексного лечения. Задача его – максимально возможное снижение риска развития локального рецидива и отдалённого метастазирования при минимальной острой и отсроченной токсичности. Одним из путей решения этой проблемы является разработка и клиническая апробация новых, более эффективных методик лучевой терапии в сочетании с лекарственной модификацией ответа опухоли на лучевое воздействие [3-5, 12].

Наибольшее количество вопросов, находящихся в настоящее время в состоянии дискуссии, касается местнораспространённого и «прогностически неблагоприятного» вариантов течения заболевания. До конца не установлено, насколько в целом целесообразна периоперационная терапия, какие схемы являются оптимальными, когда нужно начинать и заканчивать лечение, как меняется биология опухоли на фоне лекарственного лечения, как оно влияет на течение послеоперационного периода, а также на отдалённые результаты. Поиску ответов на вышеназванные вопросы и посвящена эта работа.

Материалы и методы

В первую фазу лечебного протокола в период с июня 2013 г. по июль 2016 г. было включено 73 больных раком прямой кишки с клинической стадией cT3-4 cN0-2, cM0-1. Всем больным наряду с общеклиническими, эндоскопическими и лучевыми методами диагностики (спиральная компьютерная томография грудной и брюшной полости) для определения распространённости опухолевого процесса в малом тазу выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза.

Критерии включения:

- морфологически подтверждённая аденокарцинома прямой кишки;
- локализация опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки (cT3-4, cN0-1);
- локализация опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки с положительной циркулярной границей резекции по данным МРТ (cT3с, d-T4, cN0-2);
- признаки сосудистой и/или перинеуральной инвазии опухоли по данным МРТ;
- с множественным поражением тазовых лимфатических узлов.

Критерии не включения:

- первично-множественные синхронные опухоли других локализаций, кроме рака кожи;
- метастатическое поражение головного мозга;
- тяжёлые интеркуррентные заболевания в стадии декомпенсации.

Клиническая характеристика больных, включённых в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Характеристика	ХЛТ-СарОх n=73 (%)
Медиана возраста (года), (диапазон)	60 (42-79)
Пол, n (%)	
Мужской	34 (46,6)
Женский	39 (53,4)
Локализация опухоли, n (%)	
Нижнеампулярный, 0-5 см	42 (57,5)
Среднеампулярный, 5,1-10 см	29 (39,7)
Верхнеампулярный, 10,1-15 см	2 (2,8)
Расстояние от анального края, медиана (интервал), см	5,0 (0-12)
Протяжённость опухоли, медиана (интервал), см	5,0 (2-14)
Морфологический тип, n(%)	
Аденокарцинома	65 (89,0)
Муцинозная аденокарцинома	8 (11,0)
Степень дифференцировки, n (%)	
G1	26 (35,6)
G2	43 (58,9)
G3	4 (5,5)
Клиническая стадия заболевания (TNM)	
cT3	49 (67,1)
cT4	24 (32,9)
cN0	10 (13,7)
cN1	44 (60,3)
cN2	19 (26,0)
cM0	60 (82,2)
cM1	13 (17,8)

Примечание: ХЛТ – химиолучевая терапия.

Пациенты, включённые в исследование, чаще всего – женщины (53,4%), с преимущественной локализацией опухоли в нижнеампулярном отделе – 42 больных (57,5%). У 63 (86,3%) больных имелись МРТ-признаки поражения регионарных лимфатических узлов.

На первом этапе лечения всем больным проводили конвенциональную лучевую терапию на область малого таза. Топометрическая подготовка осуществлялась с помощью компьютерной томографии с использованием симулятора фирмы «Philips». При этом ампула прямой кишки обязательно контрастировалась бариевой взвесью. Далее «срез» тела на уровне центра пересечения полей при помощи дигитайзера переносили на дисплей компьютерной планирующей системы «Theraplan». Расчёт производили в точке дозирования ICRU пересечения центральных лучей. Применяли четырёхпольную методику облучения.

Поля облучения

Вентро-дорзальные поля. Каудальная граница поля при опухолях, локализующихся в нижней трети прямой кишки (0-5 см от анального края), анальный канал и перианальная область включались в объём лучевого воздействия. При локализации опухоли в средней трети

прямой кишки (6-10 см от анального края) анальный канал и перианальную область включали в зону облучения только в тех случаях, когда расстояние между нижним полюсом опухоли и анальным каналом было < 5 см. Краниальная граница поля проходила на уровне L5/S1, а латеральная – на 1 см кнаружи от внутреннего края тазового кольца.

Латеральные поля. Границы дорзального поля включали задний край крестцовой кости. При планировании вентрального поля было важно, чтобы его граница проходила на 2 см кнаружи от переднего края опухоли. Для включения в зону облучения зон регионарного метастазирования краниальная граница проходила на 2,5 см вентральнее от промонториума, каудально – на дорзальной границе нижнего края симфиза. Использовалось оборудование с низкой энергией пучка (< 8 MeV), и вентральное расположение опухоли требовало соответствующей регулировки границ вентрального поля.

Таким образом, в зону 95%-ной изодозы включали первичную опухоль и основные лимфатические коллекторы: лимфатические узлы параректальной клетчатки, пресакральные, лимфоузлы вдоль дистальной части общей подвздошной артерии и вдоль внутренней подвздошной артерии и лимфоузлы в средней части obturatorной ямки.

Лучевая терапия проводилась методикой классического фракционирования дозы в РОД 2 Гр ежедневно, пять дней в неделю, до СОД 50 Гр.

Предоперационная лучевая терапия проводилась на фоне химиотерапии в режиме CapOx: оксалиплатин 50 мг/м^2 , внутривенно в 1, 8, 22, 29 дни и капецитабин в дозе 825 мг/м^2 2 раза в день с 1 по 14 и с 22 по 33 дни лучевой терапии (рис. 1).

Рис. 1. Схема лечения больных раком прямой кишки.

По окончании курса неoadъювантного лечения следовал перерыв длительностью 8 недель. Оценка ответа опухоли прямой кишки на химиолучевую терапию проводили на основании данных МРТ органов малого таза в соответствии с критериями TRG [11]. Хирургическое лечение выполняли в объёме тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ). Адъювантную химиотерапию назначали у больных с III стадией заболевания по схеме XELOX или капецитабин.

Запланированный объем химиолучевого лечения был реализован у 67 пациентов (91,8%), у 6 больных (8,2%) в связи с развитием токсических реакций мы были вынуждены прервать введение оксалиплатина. Токсические реакции оценивали по критериям CTCAE v.4. Токсические проявления в ходе химиолучевой терапии развились у 28 больных (38,3%). В целом общее количество токсических реакции составило 38 (50,5%). Среди местных реакций наиболее частым проявлением был лучевой ректит, который развился у 11 пациентов (15%). Гематологические реакции отмечены у 14 больных, что составило 19,1%. Структура токсических реакций представлена в табл. 2.

Таблица 2

Токсические реакции

Тип реакции	ХЛТ-СapOx, n=73 (%)		
	1 ст.	2 ст.	3 ст.
Тромбоцитопения	3 (4,1)	-	3 (4,1)
Анемия	2 (2,7)	1 (1,3)	-
Лейкопения	1 (1,3)	1 (1,3)	-
Нейтропения	1 (1,3)	2 (2,7)	-
Слабость	-	3 (4,1)	-
Тошнота/рвота	2 (2,7)	1 (1,3)	-
Дизурия	-	1 (1,3)	-
Ректит	2 (2,7)	9 (12,3)	-
Лучевой эпидермит	-	1 (1,3)	-
Диарея	1 (2,7)	1 (1,3)	1 (1,3)
Ишемия миокарда	-	1 (1,3)	-
ВСЕГО	12 (16,4)	21 (28,7)	4 (5,4)
	37 (50,5)		
Количество больных с лучевыми реакциями	28 (38,3)		

Из таблицы видно, что токсические реакции в основном были представлены 1 и 2 степенью тяжести. Токсические проявления 3 ст. в нашем исследовании развились у 4-х больных (5,4%). Ни в одном случае они не стали причиной перерыва в курсе лучевой терапии.

Оценка ответа первичной опухоли после неoadъювантного лечения проводилась через 8 недель с помощью клинических и радиологических методов обследования (МРТ малого таза). В результате контрольного обследования нами установлено, что у 46,4% больных отмечено полное или почти полное замещение опухоли фиброзом (рис. 2, 3). Прогрессирования заболевания выявлено не было (табл. 3).

Таблица 3

Степень регрессии опухоли

mrTRG	Число больных n=69	Проценты
mrTRG 1	10	14,6
mrTRG 2	22	31,8
mrTRG 3	33	47,8
mrTRG 4	4	5,8

Примечание: у 4-х больных МРТ не выполнялась.

Рис. 2. МРТ малого таза до лечения.

Рис. 3. МРТ малого таза после ХЛТ. Отмечается выраженная регрессия внутрипросветного компонента опухоли, участки экстрамуральной инвазии замещены фиброзом. МР-картина соответствует частичной регрессии опухоли (TRG 1-2).

В результате проведённого неoadъювантного лечения у 2-х больных с локализацией опухоли в нижнеампулярном отделе выявлена клинически полная регрессия опухоли. С учётом выявленной полной регрессии опухоли больные находились под динамическим наблюдением. Сроки наблюдения составили 10 и 11 месяцев. Признаков возврата заболевания не выявлено.

На развитие полной регрессии опухоли оказывает влияние ряд факторов: доза лучевой терапии, химиотерапевтические препараты, интервал «лучевая терапия-операция». На сегодняшний день в результате проведённых крупных рандомизированных исследований определён оптимальный интервал между химиолучевой терапией и операцией. Так, в Лионском исследовании R-90-01 и по данным Национальной базы данных США (NCDB) было показано, что при выполнении операции в сроки до 60 дней после окончания лучевой терапии частота R1 резекций составила 6,7%, а при увеличении интервала она снизилась до 4,8% ($p=0,009$). Частота сфинктеросохраняющих операций также была достоверно выше при выполнении операции в более поздние сроки – 68,9% против 64,9% ($p=0,007$). В то же время исследователи в своей работе указывают на вероятность возрастания рисков прогрессирования заболевания при увеличении интервала между лучевой терапией и операцией более чем на 75 дней [13, 14]. В нашем исследовании медиана интервала между ХЛТ и операцией составила 64,5 дня.

По окончании перерыва после неoadъювантной ХЛТ хирургическое лечение выполнено у 70 больных (95,9%). Как говорилось ранее, 2 больных не оперированы в связи с полной регрессией опухоли и 1 больная отказалась от продолжения лечения. Оперативное лечение выполнялось в объёме тотальной мезоректумэктомии, с высоким лигированием нижних брыжеечных сосудов, лапароскопическим 44 (62,9%) или открытым 26 (37,1%) доступом (OR 2,865 [95% CI: 1,442-5,686], $p=0,0039$). Частота сфинктеросохраняющих операций составила 67,1% (47 больных). Типы оперативных вмешательств в зависимости от доступа представлены в табл. 4.

Таблица 4

Структура оперативных вмешательств

Виды операций	Доступ		p
	лапароскопический n=44 (%)	открытый n=26 (%)	
БПЭ прямой кишки	9 (20,5)	14 (53,8)	0,007
БАР прямой кишки	6 (13,6)	1 (3,8)	н.р.
Передняя резекция	29 (65,9)	11 (42,3)	0,046
Сфинктеросохраняющие операции	35 (79,5)	12 (46,1)	0,0047

Примечание: БПЭ – брюшно-промежностная экстирпация; БАР – брюшно-анальная резекция; н.р. – нет различий.

В нашем исследовании частота выполнения сфинктеросохраняющих операций лапароскопическим доступом была статистически значимо больше чем при открытом доступе, 35 (79,5%) против 12 (46,1%) соответственно (OR 4,537 [95% CI: 1,566-13,145], p=0,0047). В случаях вовлечения мезоректальной фасции в опухолевый процесс выполнялось экстрафасциальное выделение прямой кишки. При формировании колоректального анастомоза использовался торцевой или боко-концевой анастомоз.

Лапароскопические операции выполняли из 5 или 6 портов, принципиальных различий в объеме операции между лапароскопическими и открытыми операциями не было. Из особенностей выполнения лапароскопических операций у больных после пролонгированного курса химиолучевой терапии следует отметить повышенный отёк тканей в малом тазу из-за сопутствующего перифокального воспаления. Данное обстоятельство затрудняло визуализацию при работе в малом тазу вследствие развития так называемого эффекта вскипания тканей при работе высокоэнергетическими инструментами.

Радикальное удаление опухоли в объеме R0 резекции выполнено у 61 (87,1%) больных, R1 резекция – у 9 (12,9%) больных. В группе R1 резекций при морфологическом исследовании латеральный край резекции составлял ≤ 1 мм.

Изменение стандартного объема оперативных вмешательств потребовалось у 19 больных (27%). Комбинированные и симультанные операции выполнены у 14 (20%) и 5 (7,0%) больных соответственно. В структуре комбинированных операций в 4-х случаях выполнена резекция предстательной железы, по 3 случая – влагалище и матка, яичники – 2 случая, по одному – семенные пузырьки и мочевого пузыря. Структура симультанных операций: атипичная резекция печени – 3 случая, паховые лимфоузлы – 1 пациент, в одном случае выполнена симультанная лапароскопическая передняя резекция с торакоскопической резекцией лёгкого.

Анализ особенностей течения послеоперационного периода является важным фактором, который демонстрирует безопасность и совместимость применяемой методики неoadъювантного лечения с оперативными вмешательствами. Послеоперационные осложнения оценивали по классификации хирургических осложнений Clavien-Dindo. В группе оперированных больных у 16 пациентов (22,9%) развилось 18 осложнений. Распределение осложнений по степени тяжести представлено на рис. 4.

Рис. 4. Послеоперационные осложнения Clavien-Dindo.

Частота несостоятельности анастомоза у больных после сфинктеросохраняющих операций составила 14% (6 больных). В 4 случаях несостоятельность анастомоза развилась у больных после лапароскопических операций и в 2 случаях после открытых операций. Увеличение частоты несостоятельности анастомозов после лапароскопических операций мы связываем с этапом накопления опыта работы лапароскопическим доступом. Все хирургические вмешательства завершались формированием превентивной колостомы и дренированием малого таза через промежность. Лишь в одном случае потребовалось повторное оперативное вмешательство из-за неадекватного дренирования полости малого таза. В целом количество повторных операций составило 4% (3 больных). Летальных случаев в данной группе оперированных больных не было.

Средний послеоперационный койко-день в группе составил $12,8 \pm 5,6$ дней (медиана 11,0, интервал 4-28 дней). Послеоперационный койко-день после лапароскопических операций составил $11,3 \pm 5,1$ (медиана 10, интервал 4-28 дней), после открытых операций – $15,1 \pm 5,6$ (медиана 13,5 интервал 8-27 дней), различия достигли статистической значимости ($p=0,0065$, критерий Манна-Уитни).

В ходе патоморфологического исследования удалённого препарата после проведённого неoadъювантного лечения определялась патологическая стадия заболевания (pT, pN), проводилась оценка латерального и дистального краев резекции, исследовалась степень выраженности лечебного патоморфоза в опухоли прямой кишки.

При исследовании глубины инвазии опухоли у 9 (13%) больных выявлена полная регрессия первичной опухоли. У 32 (45,7%) больных выявлено поражение регионарных лимфатических узлов и у 12 (17,1%) больных установлена IV стадия заболевания (табл. 5).

Таблица 5

Патологическая стадия

ypStage	ХЛТ-CapOx, n=70	Проценты
ypSt 0	9	13,0
ypSt I	7	10,0
ypSt II	20	28,5
ypSt III	22	31,4
ypSt IV	12	17,1

Существенная регрессия опухоли после неoadъювантного лечения у больных местнораспространённым раком прямой кишки привела к изменению стадии опухоли, значительно увеличилось число начальных форм уT0-2 у 22 больных (31,4%). В таблице 6 представлены данные по динамике глубины инвазии опухоли и поражения лимфатических узлов до и после неoadъювантного лечения.

Таблица 6

Динамика глубины инвазии опухоли и поражения лимфатических узлов до и после неoadъювантного лечения

Факторы	ХЛТ-СapOx, n (%)		p
	до ХЛТ	после ХЛТ	
T0	-	9 (12,9)	0,002
T1	-	1 (1,4)	н.р.
T2	-	12 (17,1)	0,0001
T3	49 (67,1)	41 (58,6)	н.р.
T4	24 (32,9)	7 (10,0)	0,0008
N0	10 (14,3)	38 (54,3)	0,0001
N1	41 (58,6)	22 (31,4)	0,001
N2	19 (27,1)	10 (14,3)	0,04

Примечание: н.р. – нет различий.

В результате проведённого предоперационного лечения отмечается статистически значимое уменьшение количества больных с глубокой инвазией опухоли в мезоректальную клетчатку и уменьшение числа больных с поражением регионарных лимфоузлов.

При исследовании дистального края резекции ни в одном случае после морфологического исследования не был получен позитивный дистальный край резекции, медиана расстояния дистального края резекции до опухоли составила 2,2 см (0,2-9 см).

Латеральный край резекции (pCRM) является важнейшим показателем качества выполненной операции и ведущим фактором, оказывающим прямое влияние на развитие рецидивов и метастазов у больных раком прямой кишки. В группе оперированных больных латеральный край исследован у 59 больных (84,2%).

Нами был проведён анализ влияния основных клинико-морфологических факторов (локализация, распространённость и размер опухоли, тип операции) на статус латерального края резекции.

Зависимость латерального края резекции от уровня опухолевой инвазии представлены в табл. 7. Как видно из представленных данных, при опухолевом процессе, ограниченном стенкой прямой кишки (pT0/T1/T2), в нашем исследовании ни у одного больного не было признаков вовлечения латерального края резекции, в то время как при инвазии в мезоректальную клетчатку и/или мезоректальную фасцию или серозную оболочку прямой кишки (pT3-T4) частота данного показателя резко возрастает до 22,5%, различия статистически значимые (OR 0,08502 [95% CI: 0,0046-1,545], p=0,0465). В то же время ни поражение лимфатических узлов, ни локализация опухоли не оказывали влияния на статус латерального края резекции.

При анализе влияния типа операции на латеральный край резекции мы отметили значительное увеличение позитивного латерального края резекции у больных после БПЭ прямой кишки по сравнению с органосохранными операциями, 5 (27,8%) против 4(10,8%) соответственно, однако данные различия не имели статистической значимости (p=0,087).

Таким образом, единственным фактором, оказывающим негативное влияние на позитивный латеральный край резекции в нашем исследовании, была глубина инвазии опухоли в стенку кишки (pT3/T4).

Таблица 7

Факторы, влияющие на позитивный латеральный край резекции

Факторы	pCRM, n (%)		p
	pCRM-	pCRM+	
pT pT0/T1/T2, n=19 (%) pT3/T4, n=40	19 (100) 31 (77,5)	- 9 (22,5)	0,0465
pN pN0, n=32 (%) pN1/2, n=27 (%)	28 (87,5) 22 (81,5)	4 (12,5) 5 (18,5)	0,718
Локализация опухоли 0-5 см, n=31 (%) 5,1-10 см, n=26 (%) 10,1-15 см, n=2 (%)	25 (80,6) 24 (92,3) 1 (50,0)	6 (19,4) 2 (17,7) 1 (50,0)	0,269
Тип операции БПЭ прямой кишки, n=18 (%) Сфинктеросохраняющие операции, n=41 (%)	13 (72,2) 37 (89,2)	5 (27,8) 4 (10,8)	0,087

В ходе патоморфологического исследования оценивался лечебный патоморфоз в опухоли после проведённого предоперационного лечения. В своей работе мы пользовались классификацией патоморфоза, предложенной Г.А. Лавниковой. Данные по степени лечебного патоморфоза представлены на рис. 5.

Рис. 5. Патоморфоз опухоли по Г.А. Лавниковой.

В результате проведённого неoadъювантного лечения IV степень патоморфоза зафиксирована у 13% больных. Лечебный патоморфоз III и IV степени установлен у 47% больных.

Важнейшими показателями эффективности лечения является частота местных рецидивов и метастазов, а также выживаемость больных. Средний период наблюдения за больными составил $23,0 \pm 1,6$ месяца. Из анализа исключены больные с IV стадией заболевания. За период наблюдения у 2 больных развились местные рецидивы, в сроки 7 и 32 месяца. Частота рецидивов составила 2,8%. Локализация рецидивов: в одном случае в ткани промежности и в другом случае в лимфоузлах у стенки таза. Отдалённые метастазы выявлены у 10 больных в сроки

от 3-х до 25 месяцев. Таким образом, частота метастазирования составила 14,3%. Локализация метастазов: печень и лёгкие по 4 случая, у 2-х больных в отдалённых лимфоузлах.

Общая 2-летняя выживаемость составила $82,8 \pm 6,0\%$ (рис. 6). При сравнении безрецидивной выживаемости в зависимости от стадии патологического процесса (рис. 7), нами получены следующие результаты: выживаемость больных с ypSt 0, ypSt I составила 100%, так как негативных проявлений заболевания у данной группы больных за период наблюдения не выявлено. Общая выживаемость больных с ypSt II составила $88,2 \pm 7,7\%$, тот же показатель для больных с ypSt III составил $65,6 \pm 14,0\%$, различия достигли статистической значимости ($\chi^2 - 5,853$; $p=0,016$).

Мы провели оценку влияния на безрецидивную выживаемость больных в зависимости от статуса R резекции. Безрецидивная 2-летняя выживаемость после R0 резекции составила $84,7 \pm 6,4\%$, после R1 резекции – $50,0 \pm 25,0\%$, $p=0,041$ (рис. 8).

Таким образом, на безрецидивную выживаемость больных оказывает негативное влияние стадия заболевания и радикальность выполненной операции.

Рис. 6. Общая 2-летняя выживаемость.

Рис. 7. Безрецидивная 2-летняя выживаемость в зависимости от стадии заболевания.

Рис. 8. Безрецидивная выживаемость при R0 и R1 резекции.

Обсуждение

Предоперационная химиолучевая терапия на основе 5-фторурацила (5-ФУ) является стандартом лечения местнораспространённого рака прямой кишки, несмотря на демонстрацию схожих с послеоперационной химиолучевой терапией результатов выживаемости больных, но с более высокими показателями местного контроля заболевания и меньшей токсичностью [15, 16]. Использование пероральных пиримидинов является особенно привлекательной опцией для пациентов, позволяя избегать инфузионных осложнений. Капецитабин является наиболее изученным пероральным фторпиримидином, и в сочетании с оксалиплатином продемонстрировал одинаковую эффективность по сравнению со стандартным режимом химиотерапии FOLFOX у больных колоректальным раком [17]. Таким образом, сочетание обоих препаратов в сочетании с лучевой терапией может быть перспективным подходом в лечении больных раком прямой кишки.

В нашем исследовании использование пероральных фторпиримидинов в сочетании с оксалиплатином у больных раком прямой кишки довольно хорошо переносилось. Как и следовало ожидать, чаще всего регистрировалась гастроэнтерологическая и гематологическая токсичность, осложнения 3 степени развились у 5,4% больных. В полном объёме неoadъювантное лечение удалось реализовать у 67 больных, у 6 больных (8,2%) вследствие токсических реакций мы вынуждены были отменить инфузию оксалиплатина. Лучевой компонент был реализован у всех больных. Послеоперационной летальности в исследуемой группе не было. Частота послеоперационных осложнений составила 22,9% (16 больных). Данный показатель не отличается от литературных данных и собственных результатов. Частота повторных операций составила 4,3% (3 больных). Проведение химиолучевой терапии и активная хирургическая позиция в нашем исследовании позволили у 67,2% (47 больных) выполнить сфинктеросохраняющие операции.

Частота полных ответов в нашем исследовании составила 13% (9 больных). Как было указано ранее, понижение стадии после проведённого неoadъювантного лечения в целом составляет около 80% пациентов. Никаких различий по результатам рандомизированных исследований III фазы не наблюдалось по частоте полных регрессий при использовании оксалиплатина по сравнению со стандартной ХЛТ на основе фторпиримидинов (табл. 8).

Таблица 10

Обзор рандомизированных исследований по лечению рака прямой кишки с использованием оксалиплатина

Исследование	Число больных	Режим ХТ	Токсичность 3-4 ст.		ypCR	
			%	p	%	p
ACCORD 12, 2012	588	Cap 45 CapOx 50	11 25	<0,001	14 19	0,09
STAR 01, 2011	747	FU FU+OX	8 24	<0,001	16 16	н.р.
NSABP R-04, 2011	1608	FU+OX CAP+OX	6 15	<0,05	19 21	н.р.
CAO/ARO 04, 2015	1265	FU FU+OX	21 23	н.р.	13 18	0,033

Улучшение безрецидивной выживаемости было получено лишь в одном исследовании CAO/ARO 04 при использовании оксалиплатина как в неoadъювантном, так и в адъювантном режиме, безрецидивная выживаемость составила 75,9% против 71,2% (p=0,03) [4].

Следует отметить, что на сегодняшний день полная регрессия опухоли после неоадъювантного лечения является мощным прогностическим фактором, позитивно влияющим на безрецидивную выживаемость больных. В нашем исследовании ни в одном случае не зафиксировано прогрессирования заболевания у больных с полной регрессией опухоли, это также подтверждается данными исследования NSABP R-03 и других исследований [16, 18, 19]. Все эти исследования указывают на улучшение результатов лечения с увеличением патологического ответа на предоперационную химиолучевую терапию [20]. С практической точки зрения необходим поиск новых схем предоперационной химиолучевой терапии, которые позволили бы увеличить количество полных регрессий опухоли.

Каковы перспективы дальнейшего развития неоадъювантной терапии при раке прямой кишки? Низкий уровень местных рецидивов после стандартной ТМЭ и отсутствие преимуществ в выживаемости при применении предоперационной химиолучевой терапии по сравнению с лучевой терапией требует тщательного отбора пациентов на неоадъювантную ХЛТ с наличием прогностически неблагоприятных факторов (положительная циркуляторная граница резекции, множественное поражение мезоректальных лимфатических узлов, низкая локализация опухоли по данным МРТ, которая могла бы улучшить результаты лечения у данной группы больных). Получение детальной информации по распространённости опухолевого процесса в малом тазу возможно только с помощью МРТ высокого разрешения. Все остальные пациенты без наличия прогностически неблагоприятных факторов могут получать лечение в объёме тотальной мезоректумэктомии в самостоятельном варианте или в сочетании с коротким курсом лучевой терапии или неоадъювантной химиотерапией. Этот подход требует дальнейшей проверки в открытых клинических исследованиях. Клинические исследования должны дать ответ на вопрос: какой курс лучевой терапии необходимо проводить: «короткий» курс или длительный курс, возможно с динамическим фракционированием, в сочетании с химиотерапией. Новые схемы химиолучевой терапии, в том числе с использованием таргетных препаратов, должны сравниваться со стандартной химиолучевой терапией на основе 5-фторурацила, как это было сделано с оксалиплатином. Наконец, роль системной неоадъювантной или адъювантной химиотерапии еще до конца недооценена, возможно, это путь к улучшению общей выживаемости больных.

Выводы

В нашем исследовании неоадъювантная химиолучевая терапия с капецитабином и оксалиплатином была реализована у 92% больных с удовлетворительной переносимостью и приемлемым профилем токсичности. Частота полных морфологических регрессий составила 13% (9 больных). У двух больных зарегистрирована полная клиническая и рентгенологическая регрессия, в связи с чем пациентки оставлены под наблюдением по протоколу «watch&wait». Применение малоинвазивных технологий сократило количество послеоперационных осложнений и сроки пребывания больных в стационаре.

Предварительные результаты нашего исследования показывают эффективность данной схемы лечения по частоте рецидивов – 2,8% – и метастазов – 14,3%. Так же получены достаточно высокие показатели 2-летней выживаемости – $82,8 \pm 6,0\%$. Результаты проведённой работы свидетельствуют о необходимости увеличения частоты полных регрессий опухоли, так как данный фактор оказывает положительное влияние на выживаемость больных. Безрецидивная выживаемость у больных с ypSt 0 и ypSt I составила 100%, в то время как выживаемость больных с ypSt III составила $65,6 \pm 14,0\%$, различия достигли статистической значимости (χ^2 – 5,853; $p=0,016$). Это же относится к фактору R0 резекций, так как не радикально выполненная операция (R1 резекция) оказывает негативное влияние на выживаемость (R0 резекция $84,7 \pm 6,4\%$, R1 резекции $50,0 \pm 25,0\%$, $p=0,041$).

Оптимизация схемы лечения больных местнораспространённым и прогностически неблагоприятным раком прямой кишки должна решаться мультидисциплинарной командой. От слаженной работы всех её звеньев во многом зависит качество жизни и онкологические результаты лечения больных.

Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году /под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. 236 с.
2. **Siegel R., Miller K., Jemal A.** Cancer statistics, 2016 //CA Cancer J. Clin. 2016. V. 66. P. 7-30.
3. **Ерыгин Д.В., Бердов Б.А.** Неоадъювантная химиолучевая терапия прогностически неблагоприятного и местно-распространённого рака прямой кишки //Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013. № 6. С. 72-76.
4. **Rödel C., Graeven U., Fietkau R., Hohenberger W., Hothorn T., Arnold D., Hofheinz R.D., Ghadimi M., Wolff H.A., Lang-Welzenbach M., Raab H.R., Wittekind C., Ströbel P., Staib L., Wilhelm M., Grabenbauer G.G., Hoffmanns H., Lindemann F., Schlenska-Lange A., Folprecht G., Sauer R., Liersch T.; German Rectal Cancer Study Group.** Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial //Lancet Oncol. 2015. V. 16, N 8. P. 979-989.
5. **Бердов Б.А., Невольских А.А., Неборак Ю.Т.** Латеральный край резекции как фактор прогноза при раке прямой кишки //Сибирский онкологический журнал. 2010. № 5. С. 5-10.
6. **Eriksen M., Wibe A., Haffner J., Wiig J.N.; Norwegian Rectal Cancer Group.** Prognostic groups in 1,676 patients with T3 rectal cancer treated without preoperative radiotherapy //Dis. Colon Rectum. 2007. V. 50, N 2. P. 156-167.
7. **Ерыгин Д.В., Бердов Б.А., Невольских А.А., Титова Л.Н., Смирнова С.Г.** Неоадъювантная химиолучевая терапия местно-распространённого рака прямой кишки //Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015. Т. 4, № 1. С. 13-20.
8. **Burton S., Brown G., Radcliffe A.G., Newcombe R.G.** Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging //Br. J. Surg. 2003. V. 90. P. 355-364.
9. **Beyond TME Collaborative.** Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes //Br. J. Surg. 2013. V. 100, N 8. P. E1-33.
10. **Бердов Б.А., Ерыгин Д.В., Невольских А.А., Курпешев О.К., Закурдяева И.Г., Титова Л.Н.** Междисциплинарный подход в лечении рака прямой кишки //Поволжский онкологический вестник. 2015. № 4. С. 21-28.
11. **MERCURY Study Group.** Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study //BMJ. 2006. V. 333. P. 779.
12. **Manceau G., Panis Y.** Laparoscopic colorectal surgery: why, when, how? //Updates Surg. 2016. V. 68, N 1. P. 3-5.
13. **Francois Y., Nemoz C.J., Baulieux J.** Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial //J. Clin. Oncol. 1999. V. 17. P. 2396.
14. **Huntington C.R., Boselli D., Symanowski J., Hill J.S., Crimaldi A., Salo J.C.** Optimal timing of surgical resection after radiation in locally advanced rectal adenocarcinoma: an analysis of the National Cancer Database //Ann. Surg. Oncol. 2016. V. 23, N 3. P. 877-887.
15. **Sauer R., Becker H., Hohenberger W.; German Rectal Cancer Study Group.** Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer //N. Engl. J. Med. 2004. V. 351. P. 1731-1740.
16. **Roh M.S., Colangelo L.H., O'Connell M.J.** Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03 //J. Clin. Oncol. 2009. V. 27. P. 5124-5130.

17. **Arkenau H.T., Arnold D., Cassidy J.** Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials //J. Clin. Oncol. 2008. V. 26. P. 5910-5917.
18. **Capirci C., Valentini V., Cionini L.** Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008. V. 72, N 1. P. 99-107.
19. **Stipa F., Chessin D.B., Shia J.** A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography //Ann. Surg. Oncol. 2006. V. 13. P. 1047-1053.
20. **Stein D.E., Mahmoud N.N., Anné P.R.** Longer time interval between completion of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection does not improve downstaging of rectal carcinoma //Dis. Colon Rectum. 2003. V. 46. P. 448-453.

Preoperative radiation and chemotherapy for locally advanced colorectal cancer with poor prognostic factors

Berdov B.A., Erygin D.V., Berezovskaya T.P., Titova L.N., Karpov A.A.

A. Tsyb MRRC, Obninsk

The article presents immediate and delayed results of combined treatment of locally advanced colorectal cancer. 73 patients with cT3-4, cN0-2, cM0-1 locally advanced colorectal cancer were involved in the study. Before surgical operation all patients were treated with conventional fractionated radiation therapy (50 Gy) and concomitant CapOx chemotherapy. Toxic effect during combined radiation and chemotherapy were developed in 28 patients (38.3%). Complications of the grade 3 were developed in 4 (45%) patients. Surgical operation, total mesorectal excision, was performed on 70 patients (95.9%). Laparoscopic technique was used in 44 (62.9%) cases, the direct approach was used in 26 (37.1%) cases, difference in duration of operations was statistically significant (OR 2.865 [95% CI: 1.442-5.686], $p=0.0039$). 47 patients (67.1%) underwent sphincter-preserving operations. Post-operative complications were developed in 16 patients (22.9%). Radical R0 resection of the tumor was performed on 61 patients (87.1%), R1 resection – in 9 (12.9%) patients. Complete regression was observed in 13% of cases. Two-year survival rate in the group was $82.8 \pm 6.0\%$. Disease free survival of patients with yp-stage 0 and yp-stage I was 100%, the survival of patients with yp-stage III was $65.6 \pm 14.0\%$, statistically significant difference χ^2 was 5.853; $p=0.016$. Disease free survival after R0 resection was reliably higher than survival after R1 resection (R0 resection $84.7 \pm 6.4\%$, R1 resection $50.0 \pm 25.0\%$, $p=0.041$). Acceptable toxicological profile and good regression of the primary tumor were observed in patients with locally advanced colorectal cancer after preoperative radiation therapy (50 Gy) and concomitant CapOx chemotherapy. To a large extent treatment results, quality of life of cancer patients depend on the well-coordinated work of multidisciplinary team.

Key words: *colorectal cancer, radiation therapy, chemotherapy, side effects of radiation therapy, clinical pathomorphosis, surgical treatment, anterior resection of the rectum, lower anterior resection, abdominoperineal resection, combined treatment.*

Berdov B.A. – Head of Dep., MD, Prof.; **Erygin D.V.*** – Lead. Res., C. Sc., Med.; **Berezovskaya T.P.** – Main Res., MD, Prof.; **Titova L.N.** – Physician, C. Sc., Med.; **Karpov A.A.** – Res. Assistant. A. Tsyb MRRC.

*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga reg., Russia, 249036. Tel.: (484) 399-32-59; e-mail: erigind@mail.ru.

References

1. *Status of cancer care in Russia in 2014*. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, P. Hertsen MORI, 2015. 250 p. (In Russian).
2. **Siegel R., Miller K., Jemal A.** Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.*, 2016, vol. 66, pp. 7-30.
3. **Erygin D.V., Berdov B.A.** Neoadjuvant chemoradiotherapy prognostically unfavorable and locally advanced rectal cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena – P.A. Herzen Journal of Oncology*, 2013, no. 6, pp. 72-76. (In Russian).
4. **Rödel C., Graeven U., Fietkau R., Hohenberger W., Hothorn T., Arnold D., Hofheinz R.D., Ghadimi M., Wolff H.A., Lang-Welzenbach M., Raab H.R., Wittekind C., Ströbel P., Staib L., Wilhelm M., Grabenbauer G.G., Hoffmanns H., Lindemann F., Schlenska-Lange A., Folprecht G., Sauer R., Liersch T.; German Rectal Cancer Study Group.** Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2015, vol. 16, no. 8, pp. 979-989.
5. **Berdov B.A., Nevolskih A.A., Neborak Y.T.** Lateral resection margin as a factor in the prognosis of rectal cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal – Siberian Journal of Oncology*, 2010, no. 5, pp. 5-10. (In Russian).
6. **Eriksen M., Wibe A., Haffner J., Wiig J.N.; Norwegian Rectal Cancer Group.** Prognostic groups in 1,676 patients with rectal cancer treated without preoperative radiotherapy. *Dis. Colon Rectum.*, 2007, vol. 50, no. 2, pp. 156-167.
7. **Erygin D.V., Berdov B.A., Nevolskih A.A., Titova L.N., Smirnova S.G.** Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena – P.A. Herzen Journal of Oncology*, 2015, vol. 4, no. 1, pp. 13-20. (In Russian).
8. **Burton S., Brown G., Radcliffe A.G., Newcombe R.G.** Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br. J. Surg.*, 2003, vol. 90, pp. 355-364.
9. **Beyond TME Collaborative.** Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes. *Br. J. Surg.*, 2013, vol. 100, no. 8, pp. E1-33.
10. **Berdov B.A., Erygin D.V., Nevolskih A.A., Kurpeshev D.C., Zakurdyeva I.G., Titova L.N.** Interdisciplinary approach in the treatment of cancer of the rectum. *Povolzhskiy onkologicheskij vestnik – Povolzhskiy Oncology Newsletter*, 2015, no. 4, pp. 21-28. (In Russian).
11. **MERCURY Study Group.** Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ*, 2006, vol. 333, pp. 779.
12. **Manceau G., Panis Y.** Laparoscopic colorectal surgery: why, when, how? *Updates Surg.*, 2016, vol. 68, no. 1, pp. 3-5.
13. **Francois Y., Nemoz C.J., Baulieux J.** Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, 1999, vol. 17, pp. 2396.
14. **Huntington C.R., Boselli D., Symanowski J., Hill J.S., Crimaldi A., Salo J.C.** Optimal timing of surgical resection after radiation in locally advanced rectal adenocarcinoma: an analysis of the National Cancer Database. *Ann. Surg. Oncol.*, 2016, vol. 23, no. 3, pp. 877-887.
15. **Sauer R., Becker H., Hohenberger W.; German Rectal Cancer Study Group.** Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2004, vol. 351, pp. 1731-1740.
16. **Roh M.S., Colangelo L.H., O'Connell M.J.** Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J. Clin. Oncol.*, 2009, vol. 27, pp. 5124-5130.

17. **Arkenau H.T., Arnold D., Cassidy J.** Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J. Clin. Oncol.*, 2008, vol. 26, pp. 5910-5917.
18. **Capirci C., Valentini V., Cionini L.** Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2008, vol. 72, no. 1, pp. 99-107.
19. **Stipa F., Chessin D.B., Shia J.** A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography. *Ann. Surg. Oncol.*, 2006, vol. 13, pp. 1047-1053.
20. **Stein D.E., Mahmoud N.N., Anné P.R.** Longer time interval between completion of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection does not improve downstaging of rectal carcinoma. *Dis. Colon Rectum*, 2003, vol. 46, pp. 448-453.