

Мультидисциплинарный подход к лечению больных раком прямой кишки: оценка клинического и патологического ответа у больных, получавших предоперационную химиолучевую терапию

И.В. Правосудов, И.И. Алиев, А.В. Шулепов, П.И. Крживицкий

ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

Контакты: Игорь Витальевич Правосудов pravosudov@rambler.ru

Предоперационное стадирование с использованием инструментальных методов диагностики: эндоректальной ультрасонографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяет оценить риск развития местного рецидива после хирургического лечения рака прямой кишки (РПК).

Успешное лечение РПК требует мультидисциплинарного подхода, использования химиолучевой терапии (ХЛТ).

Цель исследования: оценить, как часто достигается полный клинический ответ после неoadъювантной ХЛТ и каково его соотношение с полным патологическим регрессом.

Результаты. Пациенты с местно-распространенным РПК (Т3, Т4), морфологически подтвержденным, подвергались ХЛТ с последующей радикальной операцией. Оценка эффекта производилась через 8 нед после завершения ХЛТ с помощью МРТ и эндоскопического исследования. Результаты сравнивались с окончательным гистологическим заключением.

Выводы. Неoadъювантная ХЛТ приводит к существенному регрессу опухоли, а у некоторых пациентов к ее полному исчезновению. МРТ вместе с фиброколоноскопией позволяют оценить эффект лечения.

Ключевые слова: рак прямой кишки, магнитно-резонансная томография, химиолучевая терапия, полный клинический ответ

Multidisciplinary treatment of rectal cancer: the assessment of clinical and pathologic response for locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy

I.V. Pravosudov, I.I. Aliyev, A.V. Shulepov, P.I. Krzhivitsky

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health and Social Development of Russia, Saint Petersburg

Preoperative staging by digital examination, endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI) allows an assessment of the risk of local recurrence after surgery alone. The successful management of rectal cancer requires a multidisciplinary approach, with treatment decisions based on precise patient evaluations. Chemoradiotherapy (CRT) is associated with reduction of tumor size and downstaging.

The aim of this study is to assess how often complete clinical response is achieved after neoadjuvant CRT and its concordance with pathologic complete response.

Results. Patients with biopsy-proven, locally advanced rectal cancer (T3, T4) were treated by CRT followed by radical surgery. Tumors were re-assessed after 8 weeks from CRT completion using MRI and endoscopic examination. The results of examination were compared with the final histopathologic status.

Conclusions. Neoadjuvant CRT leads to significant tumor regression and in some patients there is complete disappearance of neoplasm. MRI combining with colonoscopic findings is a useful tool to evaluate these features.

Key words: rectal cancer, magnetic resonance imaging, chemoradiotherapy, complete clinical response

Введение

Удельный вес больных раком прямой кишки (РПК) в России увеличился с 5,4% в 1997 г. до 8,6% в 2004 г. [1]. К сожалению, от 10 до 20% вновь выявленных больных уже имеют местно-распространенную стадию заболевания, для которой характерна высокая вероятность развития местного рецидива и высокий риск системного поражения внутренних органов. За последние годы комбинированный подход в лечении местно-распространенного РПК значительно улучшил как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения [2, 3]. Целью предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) местно-распространенного РПК является снижение вероятности развития рецидива в малом тазу за счет максимального уменьшения размеров первичной опухоли и понижения стадии опухолевого процесса [4, 5].

Реакция опухоли на химиолучевое воздействие может варьировать от абсолютной резистентности до полного патологического регресса (pCR), частота которого, по данным различных авторов, составляет от 3 до 54% [6–8].

Решение вопроса о преимуществах применения химиолучевого компонента в неoadъювантном режиме стало возможным в том числе и за счет более точного стадирования заболевания. В работах известного английского патолога P. Quirke [9] показано, что именно отношение опухоли к собственной фасции прямой кишки определяет частоту развития местного рецидива. Критическим расстоянием между опухолью и собственной фасцией считается расстояние меньшее или равное 1 мм.

Стадирование заболевания до начала ХЛТ основывается на применении пальцевого, а также эндоскопических

и радиологических методов исследования. Для оценки степени регресса опухоли после проведенной терапии производится повторное исследование непосредственно перед хирургическим вмешательством. Об эффективности проведенного лечения можно говорить в случае уменьшения глубины инвазии кишечной стенки и/или исчезновения признаков метастатического поражения лимфатических узлов (ЛУ). По мнению ряда авторов [10, 11], снижение стадии заболевания до полного патологического регресса является хорошим прогностическим фактором. В отношении больных, у которых удалось достичь полного клинического регресса, возникает ряд вопросов, первый из которых — может ли меняться тактика дальнейшего лечения, включающая сроки и объем хирургического вмешательства, и второй — насколько необходима операция пациентам, у которых нет жизнеспособных опухолевых клеток при полном патологическом ответе. С этой точки зрения важность оценки степени регресса опухоли не может быть переоценена [12].

Развитие современных радиологических методов позволило выдвинуть магнитно-резонансную томографию (МРТ) как наиболее информативный метод оценки внекишечного распространения опухоли и наличия пораженных ЛУ. Это стало возможным за счет высокой разрешающей способности МРТ, позволяющей дифференцировать мягкие ткани, жировую клетчатку и костные структуры.

По данным различных исследований, точность МРТ в стадировании опухолей, не подвергавшихся облучению, составляет от 70 до 85% в зависимости от различий в технических характеристиках аппаратуры и методиках выполнения исследования. МРТ имеет сравнимую чувствительность и специфичность с эндоректальной ультрасонографией при оценке глубины инвазии опухолью слоев кишечной стенки (Т) и значительно более высокую точность в определении метастатических ЛУ (N), так как обладает рядом преимуществ по нескольким параметрам, включающим состояние вертикальных краев резекции и оценку инвазии сфинктера [13, 14].

Преимущества МРТ в стадировании первичной опухоли не вызывают сомнений. В то же время в доступной литературе продолжает дискутироваться вопрос о возможностях использования МРТ в оценке степени регресса опухоли после химиолучевого воздействия. С учетом неоднозначных взглядов на результаты стадирования опухолей прямой кишки после ХЛТ, мы полагаем, что рентгенологам, радиологам и хирургам будет особенно интересно представление МРТ в оценке регресса опухоли.

Целью данного исследования является оценка клинического и прогнозирование патологического регресса опухоли у больных местно-распространенным РПК, получавших предоперационную ХЛТ.

Материалы и методы

В исследование включены сведения о 91 пациенте с местно-распространенным РПК, которые перенесли

полный курс ХЛТ с последующей операцией. У всех больных диагноз был верифицирован морфологически. Распределение больных по полу и возрасту представлено в табл. 1. В 53 наблюдениях опухоль локализовалась в нижеампулярном отделе. Опухоль среднеампулярного отдела прямой кишки выявлена у 34 пациентов, вышеампулярного — у 4. Клиническая стадия заболевания до начала лечения устанавливалась на основании пальцевого, эндоректального ультразвукового исследования, компьютерной томографии или МРТ малого таза.

Степень инвазии кишечной стенки (Т) распределялась следующим образом: Т2 — 3 (3,3%) случая, Т3 — 64 (70,4%) и Т4 — 24 (26,3%).

Наличие МРТ-признаков поражения ЛУ отмечено у 65 (71,4%) больных. У остальных 26 (28,6%) пациентов признаков поражения не было выявлено. Критерием поражения ЛУ являлся его размер.

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Число больных по возрастным категориям (лет)					Всего	
	До 40	40–49	50–59	60–69	70 и >	Абс.	%
Мужчины	1	2	20	15	10	48	52,8
Женщины	—	1	15	24	3	43	47,2
<i>Всего</i>	1	3	35	39	13	91	100,0

МРТ выполняли на аппарате GE Signa Excite HD с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. При проведении исследования (поверхностная катушка) использовали импульсные последовательности: быстрое спин-эхо (FSE), а также градиентное эхо (GRE) с подавлением сигнала от жира. Толщина срезов составляла 3 мм. Для оценки местного распространения позиционирование выполняли в 2 направлениях: перпендикулярно оси опухоли и параллельно анальным сфинктерам прямой кишки. Исследование проводилось без дополнительного контрастирования.

У всех больных лечение начиналось с проведения неoadьювантной ХЛТ.

Предлучевая подготовка проводилась на рентгеновском аппарате CS-NS фирмы Toshiba, Япония.

Зонами облучения являлись первичная опухоль или ложе опухоли, а также регионарные ЛУ и область, прилежащая к крестцу. Дистанционное радиационное воздействие в зависимости от анатомо-топографических особенностей расположения опухоли — мишени осуществлялось на линейных ускорителях ЛУЭВ-15 и SL-75-5 до суммарной очаговой дозы 50,4 Гр.

Режим химиотерапии включал препарат Кселода по 625 мг/м² ежедневно в 2 приема в дни облучения.

МРТ проводилась через 8–10 нед после завершения химиолучевого лечения, непосредственно перед хирургическим вмешательством. Целью повторного

исследования было оценить степень регресса как первичной опухоли, так и метастатических ЛУ.

Оценка регресса опухоли проводилась с учетом RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors — Критерии оценки ответа солидных опухолей) [15]:

— **полный клинический регресс (CR):** исчезновение всех измеряемых очагов;

— **частичный регресс (PR):** уменьшение измеряемых очагов на 30 % и более;

— **стабилизация процесса (SD):** уменьшение измеряемых очагов менее чем на 30 % или увеличение их менее чем на 20%;

— **прогрессирование заболевания (PD):** увеличение опухолевых очагов на 20 % и более.

Результаты патоморфологического исследования удаленного препарата сравнивались с данными МРТ, выполненной перед операцией. Все МРТ-заключения давались одним специалистом и включали оценку глубины инвазии кишечной стенки и наличие лимфаденопатии.

Результаты

При оценке результатов проведенной ХЛТ, выполненной через 8 нед после ее завершения, полный клинический регресс был достигнут у 15 (16,5 %) больных. Частичный регресс выявлен в 48 (52,8 %) случаях и стабилизация процесса — в 28 (30,7 %). Поражение ЛУ диагностировано у 25 (27,4 %) пациентов (табл. 2).

Все пациенты подвергались хирургическому вмешательству. У 54 больных была выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, 35 пациентов подверглись низкой передней резекции и в 2 случаях произведена брюшно-анальная резекция прямой кишки. При выполнении низкой передней резекции прямой кишки у 21 больного операция завершилась формированием превентивной трансверзостомы. У 2 пациентов разгрузочная колостома формировалась до начала лечения в связи с выраженным стенозом просвета кишки и угрозой развития обтурационной кишечной непроходимости. Также у 10 больных операция носила комбинированный характер или сопровождалась симультанным удалением других органов. При выполнении низкой передней резекции межкишечный анастомоз формировался с помощью циркулярного сшивающего аппарата диаметром 29 или 33 мм.

Патоморфологическое исследование удаленного препарата показало, что в 21 (23 %) случае имел место полный патологический регресс (pT0–N0), у 43 (47,2 %) больных отмечен частичный регресс и у 27 (29,6 %) больных опухолевая ткань значительно преобладала над фиброзной. Метастазы в регионарных ЛУ были обнаружены у 20 (21,9 %) пациентов. В 71 (78,1 %) случае признаков метастатического поражения ЛУ не выявлено. Мы отметили ряд наблюдений, когда после завершения ХЛТ по данным эндоскопического, пальцевого и МРТ-исследований регресс опухоли расценивался как частичный, но при патоморфологическом изучении препарата

жизнеспособных опухолевых клеток в ней не было обнаружено. Данные изменения в стенке кишки расценивались как постлучевые.

Таблица 2. Результаты неoadьювантной ХЛТ у больных РПК

Метод исследования	Полный регресс		Частичный регресс		Стабилизация	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
МРТ	15	16,5	48	52,8	28	30,7

Обсуждение

В последние годы МРТ стала «золотым стандартом» в оценке местно-регионарного распространения РПК. Это имеет важное практическое значение в выборе тактики лечения больных РПК вообще и варианта проведения лучевой терапии в частности. Наиболее актуальным является решение вопроса о взаимоотношении края опухоли и собственной фасции прямой кишки, так как это позволяет выделить из общей группы больных тех, у кого риск развития местного рецидива наиболее высок [16].

Для нас наибольший интерес представляла группа пациентов, у которых по данным различных обследований, выполненных после завершения ХЛТ, удалось достичь полного клинического регресса. По данным МРТ, пальцевого и эндоскопического исследования полный клинический регресс отмечен у 15 (16,5 %) больных. При патоморфологическом же исследовании удаленного препарата опухолевых клеток в нем не было обнаружено в 21 (23 %) случае. Все эти наблюдения отнесены к полному патологическому регрессу опухоли. Именно этот факт, по данным многих исследований, и определяет лучший результат комбинированного лечения у больных РПК [10, 17, 18].

В настоящее время хорошо известно, что определение характера регресса опухоли после ХЛТ затруднительно и неточно, поэтому многие авторы предпочитают оценивать частоту полного клинического регресса опухоли [19–21]. По нашим данным, чувствительность МРТ в прогнозировании полного патологического регресса опухоли равна 28,9 %, а специфичность — 96 %. Для оценки состояния ЛУ чувствительность равна 70,4 %, а специфичность — 77,3 %. При этом важно отметить, что позитивное предсказуемое значение в отношении первичной опухоли равняется 66,7 %, а в отношении поражения ЛУ — 70,4 %.

Несоответствие в клинической и патологической оценках степени регресса опухоли связано прежде всего с трудностями в дифференцировке постлучевых изменений в пределах кишечной стенки [22]. Частота погрешностей в оценке состояния ЛУ была несколько меньше, и связано это вероятнее всего с более доступным для МРТ измерительным параметром оценки

состояния ЛУ. Наши данные согласуются с результатами исследований М.Н. Fuchsjager et al. (2003) [17], К.Т. Hoffmann et al. (2002) [23], которые сообщают об аналогичной оценке степени инвазии кишечной стенки и определении наличия метастазов в ЛУ. Подобное несоответствие результатов дооперационного стадирования и данных патоморфологического заключения связано, по мнению многих исследователей, с ограниченными возможностями МРТ дифференцировать жизнеспособную опухоль, фиброзно-некротические изменения и постлучевую воспалительную реакцию опухоли. Именно такие изменения в опухоли, обусловленные ХЛТ, чаще всего и приводят к неточным заключениям, особенно часто наблюдаемым при T0–T2 степени инвазии [24].

Заключение

ХЛТ позволила добиться значительного регресса опухоли у 70 % больных РПК.

МРТ малого таза без дополнительного контрастирования является весьма эффективным инструментом в первичной оценке степени местно-регионарного распространения РПК, включая отношение к мезоректальной фасции. Сложности в прогнозировании полного патологического регресса опухоли с помощью МРТ связаны прежде всего с проблемой дифференциальной диагностики между постлучевыми и опухолевыми изменениями кишечной стенки и окружающих тканей. Полученные нами результаты позволяют рекомендовать использование МРТ в сочетании с другими методами для определения или изменения изначально выбранного плана лечения.

В настоящее время мы продолжаем поиск новых режимов и совершенствование существующих методик выполнения магнитно-резонансного сканирования, которые могут позволить проводить более четкую дифференцировку между постлучевыми изменениями тканей и остаточной опухолью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2004 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. М.: Антиф, 2005. 258 с.
2. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731–40.
3. Vauthey J.N., Marsh R.W., Zlotecki R.A. et al. Recent advances in the treatment and outcome of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 1999;229(5):745–54.
4. 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* 2000;345:638–46.
5. Perez R.O., Habr-Gama A., Proscurshim I. et al. Local excision for ypT2 rectal cancer — much ado about something. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1431–40.
6. Chan A.K., Wong A., Jenken D. et al. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:665–77.
7. Kim D.W., Kim D.Y., Kim T.H. et al. Is T classification still correlated with lymph node status after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer? *Cancer* 2006;106:1694–700.
8. Stipa F., Chessin D.B., Shia J. et al. 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;13:1047–53.
9. Quirke P., Dixon M.F. The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination. *Int J Colorectal Dis* 1988;3(2):127–31.
10. Capirci C., Valentini V., Cionini L. et al. 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;72(1):99–107.
11. Rödel C., Martus P., Papadopoulos T. et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative radiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8688–96.
12. Chen C.C., Lee R.C., Lin J.K. et al. How accurate is magnetic resonance imaging in restaging rectal cancer in patients receiving preoperative combined chemoradiotherapy? *Dis Colon Rectum* 2005;48(4):722–8.
13. MERCURY study group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ* 2006;333(7572):779–84.
14. Smith N.J., Barbahano Y., Norman A.R. et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg* 2007;95(2):229–36.
15. Eisenhauer E.A. et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47.
16. Blomqvist L., Machado M., Rubio C. et al. Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils vs endoscopic ultrasonography. *Eur Radiol* 2000;10(4):653–60.
17. Fuchsjäger M.H., Maier A.G., Schima W. et al. Comparison of transrectal sonography and double — contrast MR imaging when staging rectal cancer. *Am J Roentgenol* 2003;181(2):421–7.
18. Theodoropoulos G., Wise W.E., Padmanabhan A. et al. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer results in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 2002;45:895–903.
19. Garcia-Aguilar J., Hernandez de Anda E., Sirivongs P. et al. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003;46:298–304.
20. Crane C.H., Skibber J.M., Birnbaum E.H. et al. The addition of continuous infusion 5-FU to preoperative radiation therapy increases tumour response, leading to increased sphincter preservation in locally advanced low rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:84–9.
21. Guillem J.G., Chessin D.B., Shia J. et al. Clinical examination following preoperative chemoradiation for rectal cancer is not a reliable surrogate endpoint. *J Clin Oncol* 2005;23:3475–9.
22. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W. et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711–7.
23. Hoffmann K.T., Rau B., Wust P. et al. Restaging of locally advanced carcinoma of the rectum with MR imaging after preoperative radio-chemotherapy plus regional hyperthermia. *Strahlenther Oncol* 2002;178(7):386–92.
24. Maier A.G., Barton P.P., Neuhold N.R. et al. Peritumoral tissue reaction at transrectal US as a possible cause of overstaging in rectal cancer: histopathological correlation. *Radiology* 1997;203(3):785–9.