

Возможности сфинктеросохраняющего лечения больных местно-распространенным первично-неоперабельным раком прямой кишки

Ю.А. Барсуков¹, С.С. Гордеев², С.И. Ткачев¹

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Контакты: Сергей Сергеевич Гордеев ss.netoncology@gmail.com

Целью данного исследования было провести сравнительный анализ результатов сфинктеросохраняющих операций (ССО) и брюшно-промежностных экстирпаций (БПЭ) прямой кишки в рамках комплексного лечения больных местно-распространенным первично-неоперабельным раком прямой кишки (РПК).

Методы. С сентября 2007 г. по январь 2011 г. в исследование включено 59 пациентов. Создана оригинальная схема лечения (патент РФ № 2414936), включающая лучевую терапию с разовой очаговой дозой 4 Гр, суммарной очаговой дозой 40 Гр, химиотерапию капецитабином 650 мг/м² per os 2 р/сут дни 1–22-й, оксалиплатином 50 мг/м² в/в дни 3, 10, 17-й, локальную гипертермию в дни 8, 12, 15, 17-й, два введения метронидазола 10 г/м² per rectum в составе полимерной композиции в дни 12-й, 17-й; операция выполнялась через 6–8 нед. ССО были выполнены 36 пациентам, БПЭ – 23 пациентам. Критериями оценки были общая и безрецидивная 2-летняя выживаемость, частота рецидивов и метастазов, частота послеоперационных осложнений.

Результаты. Достоверных различий в показателях выживаемости не отмечено. Двухлетняя общая выживаемость в группах ССО и БПЭ составила 93,2 и 85,6 % (log-rank test, $p = 0,157$), 2-летняя безрецидивная выживаемость – 88 и 71,9 % (log-rank test, $p = 0,064$) соответственно. Рецидив РПК развился у 4 (11,1 %) пациентов в группе ССО и у 4 (17,4 %) пациентов в группе БПЭ ($p = 0,5511$), метастазы – у 4 (11,1 %) и 7 (30,4 %) пациентов соответственно ($p = 0,1293$). Частота послеоперационных осложнений составила 27,8 % ($n = 10$) и 39,1 % ($n = 9$) ($p = 0,5181$) в группе ССО и БПЭ соответственно.

Выводы. Проведение сфинктеросохраняющих операций оправданно с онкологической точки зрения у больных местно-распространенным первично-неоперабельным РПК.

Ключевые слова: рак прямой кишки, первично-неоперабельный рак, комплексное лечение, сфинктеросохраняющее лечение

Sphincter-sparing treatment for patients with unresectable locally advanced rectal cancer

Yu.A. Barsukov, S.S. Gordeyev, S.I. Tkachev

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

² Department of Oncology, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

The aim of this study was to compare results of sphincter-sparing operations (SSO) and abdominoperineal resections (APR) in patients undergoing combined treatment for unresectable locally-advanced rectal cancer.

Methods. During September 2007 – January 2011 59 patients were enrolled. Original treatment scheme (RF patent № 2414936) was developed including radiotherapy 40 Gy in 4 Gy fractions, capecitabine 650 mg/m² bid per os days 1–22, oxaliplatin 50 mg/m² iv days 3, 10, 17, local hyperthermia on days 8, 12, 15, 17, 2 applications of metronidazole 10 g/m² per rectum in a polymeric composition. Surgery was carried out following 6–8 weeks. SSO were carried out in 36 patients, APR in 23 patients. Study endpoints included 2-year OS and DFS, local recurrence and distant metastases rate, postoperative complications rate.

Results. No significant differences in survival were observed: 2-year OS was 93.2 and 85.6 % (log-rank test $p = 0.157$) for SSO and APR groups accordingly, 2-year DFS was 88 and 71.9 % (log-rank test $p = 0.064$). Four (11.1 %) patients in SSO group and 4 (17.4 %) patients in APR group ($p = 0.5511$) developed local recurrences, 4 (11.1 %) and 7 (30.4 %) ($p = 0.1293$) developed distant metastases. Postoperative complications rate was 27.8 % ($n = 10$) and 39.1 % ($n = 9$) ($p = 0.5181$) in SSO and APR groups accordingly.

Conclusions. Sphincter-sparing surgery is justified for unresectable locally advanced rectal cancer when technically feasible.

Key words: rectal cancer, unresectable cancer, combined treatment, sphincter-sparing treatment

Частота выполнения сфинктеросохраняющих вмешательств редко докладывается в результатах исследований больных местно-распространенным первично-неоперабельным раком прямой кишки (РПК). Сама возможность выполнения операции в радикальном объеме у этих пациентов сомнительна, из-за чего вопрос о сохранении образа тела отходит на второй план.

В то же время сфинктеросохраняющее лечение является важнейшим критерием качества жизни больного, а современные возможности комбинированной и комплексной терапии позволяют значительно улучшить прогноз данной категории пациентов.

В большинстве крупных исследований, включая Dutch TME [1] и CR07 [2], результаты сфинктеросохраняющего

няющих операций (ССО) были лучше, чем брюшно-промежностных экстирпаций (БПЭ) прямой кишки, в основном за счет снижения числа рецидивов и меньшей частоты поражения краев резекции. Так, в исследовании Магг в группе больных раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки частота рецидивов была 22,3 % в группе БПЭ и 13,5 % в группе ССО, а выживаемость составила 52,3 и 65,8 % соответственно в пользу ССО [3]. Вероятнее всего, такая тенденция объясняется не техническими особенностями выполнения хирургических вмешательств, а менее благоприятными формами РПК у пациентов, которым выполняются БПЭ. Тем не менее во всех исследованиях делается один и тот же вывод: если сфинктеросохраняющее вмешательство технически выполнимо, то ему и следует отдавать предпочтение. Несмотря на это, при местно-распространенном первично-неоперабельном РПК многие хирурги считают более целесообразным выполнение БПЭ как более «радикальных» вмешательств.

В литературе доступно мало информации, посвященной сфинктеросохраняющему лечению данной категории пациентов. В связи с этим нами проведен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных местно-распространенным первично-неоперабельным РПК, которым выполнены ССО и БПЭ. Все пациенты получали комплексное лечение в рамках проспективного нерандомизированного клинического исследования II фазы.

Пациенты и методы

Пациенты. В исследование включались только пациенты с первично-неоперабельным местно-распространенным РПК T4N×M0. Все опухоли были исходно иммобильны, инфильтрировали стенки таза, крестец или магистральные сосуды. Другими критериями включения были общий статус по шкале Карновского 80 и выше, отсутствие отдаленных метастазов и метакронных злокачественных новообразований. Всем больным лечение проводилось в отделении проктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с сентября 2007 г. по январь 2011 г.

В обязательную программу обследования входило проведение пальцевого ректального исследования,

колоноскопии, ирригографии, трансректального ультразвукового исследования, компьютерной томографии (КТ) органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, КТ или магнитно-резонансной томографии органов малого таза, рентгенографии легких, определения уровней маркеров РЭА и СА 19.9.

Схема лечения. Создана оригинальная схема комплексного лечения, включающая лучевую терапию (ЛТ), химиотерапию капецитабином и оксалиплатином, локальную гипертермию и использование метронидазола для локального применения в составе полимерной композиции (патент РФ № 2414936) (рис. 1).

Лучевая терапия. Дистанционная ЛТ проводилась с использованием 3D-планирования на линейных ускорителях фотонами энергией 6 МВ. Клинический объем облучения включал первичную опухоль и все регионарные лимфатические узлы (ЛУ) таза – параректальные, внутренние, наружные и общие подвздошные ЛУ, obturatorные ЛУ. Лучевое воздействие проводилось 3 раза в неделю с разовой очаговой дозы 4 Гр до суммарной очаговой дозы 40 Гр.

Радиомодификаторы. Пациенты получали капецитабин в дозе 650 мг/м² 2 раза в день *per os* в течение всего курса ЛТ. На 3, 10, 17-й дни лечения проводилась внутривенная инфузия оксалиплатина в дозе 50 мг/м². В качестве премедикации использовался ондансетрон 8 мг внутривенно и дексаметазон 8 мг внутривенно.

Локальная гипертермия выполнялась после достижения суммарной дозы 16 Гр после сеанса ЛТ в течение 60 мин при температуре 41–45 °С на аппарате «Яхта-4» или «Ягель». Температура в опухоли во время сеанса локальной гипертермии оценивалась при помощи термодатчика, находящегося на верхушке гибкого зонда диаметром 1 мм. Метронидазол в составе полимерной композиции в концентрации 10 г/м² вводился ректально во время 1-го и 3-го сеансов локальной гипертермии с экспозицией 5 ч перед сеансом ЛТ.

Хирургическое лечение. Хирургическое лечение проводилось через 6–8 нед после окончания курса ЛТ. Стандартными операциями были чрезбрюшная резекция прямой кишки, брюшно-анальная резекция пря-

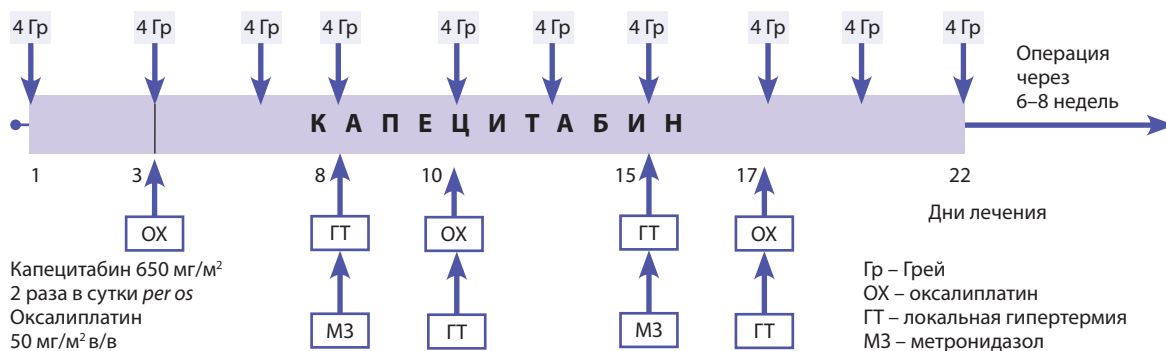


Рис. 1. Схема лечения местно-распространенного первично-неоперабельного РПК (патент РФ № 2414936)

мой кишки с низведением сигмовидной кишки и БПЭ прямой кишки. При вовлечении соседних органов и тканей они резецировались *en block* с первичной опухолью. Выбор объема оперативного вмешательства определялся локализацией опухоли и степенью ее регрессии после предоперационного лечения.

ССО были выполнены 36 (61 %) пациентам, БПЭ – 23 (39 %). Общие данные об исследуемых группах представлены в таблице.

Общие данные об исследуемых группах пациентов

Характеристика	Группа ССО		Группа БПЭ	
	n	%	n	%
Число пациентов	36	100	23	100
Пол				
Муж	21	58,3	15	65,2
Жен	15	41,7	8	34,8
Средний возраст, лет	54,2		55,9	
В пределах	29–78		32–79	
Морфологическое строение				
Высокодифференцированная аденокарцинома (а/к)	5	13,9	4	17,4
Умеренно дифференцированная а/к	19	52,8	12	52,2
Низкодифференцированная а/к	4	11,1	1	4,3
Слизеобразующая а/к	8	22,2	5	21,8
Перстневидноклеточный рак	–	–	1	4,3
Расстояние от переходной складки				
< 3 см	2	5,6	1	4,3
3–6 см	17	47,1	15	65,3
6,1–9 см	15	41,7	5	21,8
9,1–12 см	2	5,6	2	8,6
Степень лечебного патоморфоза (Dworak)				
I	2	5,6	3	12,9
II	10	27,8	7	30,6
III	18	50	12	52,2
IV	6	16,6	1	4,3
Размер опухоли				
Средний размер опухоли, см	9,1		9,6	
В пределах	4,0–20,0		5,8–18	

Статистическая обработка информации проводилась при помощи программы Statistica Software (Statsoft, Tulsa, OK), версии 7.1. Критериями оценки были общая и безрецидивная 2-летняя выживаемость, частота рецидивов и метастазов, частота послеоперационных осложнений.

Сравнимость групп по различным параметрам оценивалась при помощи биномиальной регрессии.

Безрецидивная выживаемость считалась от момента включения в исследование до диагностики рецидива заболевания или смерти пациента. Общая выживаемость считалась от момента включения пациента в исследование до его смерти. Общая и безрецидивная выживаемость анализировались по методу Kaplan–Meier. Для определения достоверности различий в выживаемости использовался log-rank test.

Достоверность различий в частоте рецидивов, метастазов и послеоперационных осложнений оценивалась при помощи таблиц 2 × 2, Chi-square теста.

Результаты

Исследуемые группы. При анализе с использованием t-теста не было выявлено достоверных различий между исследуемыми группами по полу, возрасту, исходной протяженности опухоли, частоте дистального рака (средне- и нижеампулярный отделы) прямой кишки, гистологическому строению опухоли.

Несмотря на то, что различия между группами в числе опухолей, локализующихся ниже 6 см от переходной складки, и в частоте III–IV степени лечебного патоморфоза были статистически недостоверны, в группе ССО имела тенденция к большей частоте ответа на лечение и к большему числу опухолей верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки.

Послеоперационные осложнения. У 9 (14,7 %) пациентов осложнения развились после БПЭ прямой кишки: у 3 пациентов отмечено нагноение раны промежности, у 3 – формирование пузырно-промежностного свища, у 1 – атония мочевого пузыря, у 2 больных – цистит. У 10 (15,6 %) пациентов осложнения развились после брюшно-анальной резекции прямой кишки: у 2 пациентов – несостоятельность колоанального анастомоза, у 2 – формирование пресакральной гематомы, у 2 – атония мочевого пузыря, у 1 – тромбоз глубокой вены бедра, у 1 – стриктура колоанального анастомоза, у 1 – желудочно-кишечное кровотечение (на фоне сопутствующей язвенной болезни желудка), у 1 пациента – инфаркт миокарда. Не было достоверных различий в частоте развития осложнений между 2 исследуемыми группами ($p = 0,363$).

Отдаленные результаты лечения. Медиана наблюдения составила 24,9 мес в группе ССО и 26,1 мес в группе БПЭ.

Показатели выживаемости достоверно не различались в 2 исследуемых группах: 2-летняя общая выживаемость в группе пациентов, которым были выполне-

ны ССО, составила 93,2 %, а в группе пациентов, которым были выполнены БПЭ прямой кишки, — 85,6 % (log-rank test, $p = 0,157$) (рис. 2), 2-летняя безрецидивная выживаемость — 88 и 71,9 % (log-rank test, $p = 0,064$) соответственно (рис. 3).

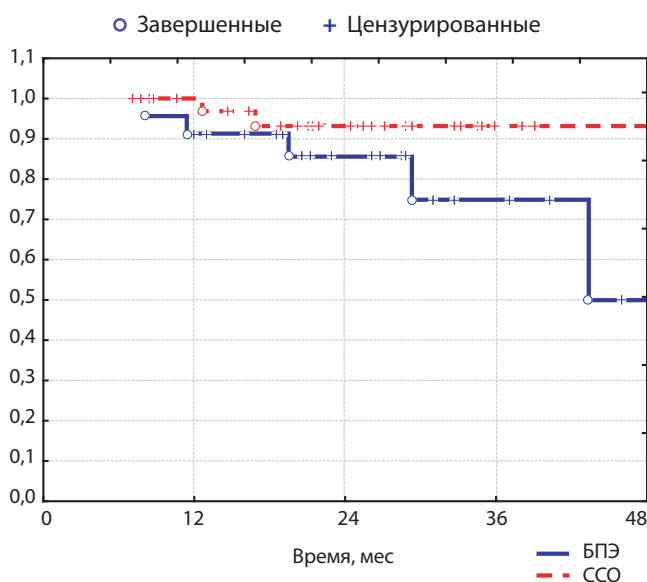


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от метода хирургического лечения. Log-rank test, $p = 0,157$.

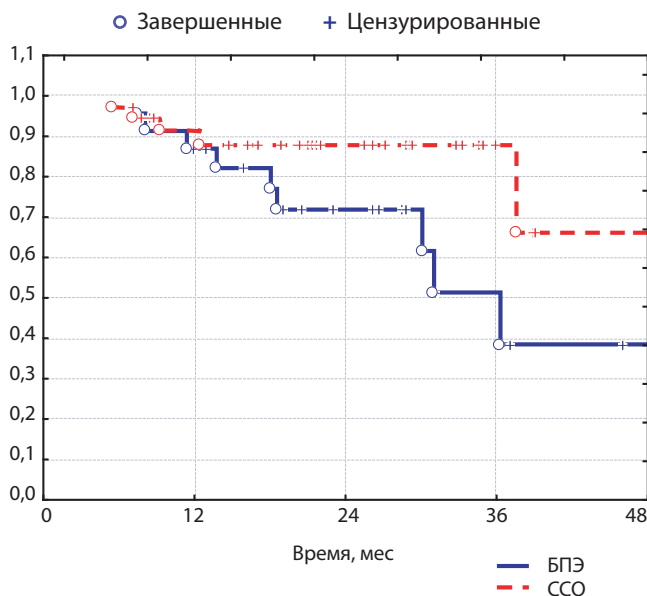


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в зависимости от вида хирургического лечения. Log-rank test, $p = 0,064$.

Рецидив РПК развился у 4 (11,1 %) пациентов в группе сфинктеросохраняющего лечения и у 4 (17,4 %) пациентов в группе БПЭ ($p = 0,492$), метастазы — у 4 (11,1 %) и 7 (30,4 %) пациентов соответственно ($p = 0,063$). Время до развития рецидива в группе ССО

составило от 5,5 до 37,6 мес (медиана — 9,75 мес), в группе БПЭ — от 13,4 до 23,6 мес (медиана — 18,3 мес); время до развития метастазов — от 9,2 до 37,6 мес (медиана 15,2 мес) и от 7,4 до 63,9 мес (медиана 30,1 мес) соответственно.

Обсуждение

Расширение показаний к сфинктеросохраняющему лечению РПК — один из актуальных вопросов современной онкологии, который до сих пор редко поднимался в отношении больных первично-неоперабельным местно-распространенным РПК.

В большинстве современных исследований частота выполнения ССО у этой категории пациентов составляет от 26,8 % (в группе пациентов, у которых опухоль локализовалась в пределах 6 см от переходной складки) [4] до 60 % (в группах без указания исходной локализации опухоли) [5]. В среднем этот показатель находится в пределах 50–60 % [6–8], что соотносится с полученными нами результатами. Несмотря на то, что в нашем исследовании не проводился отбор пациентов только с дистальным РПК, у 55 (93,2 %) из 59 больных нижний полюс опухоли находился на уровне до 9 см от переходной складки, что позволяет рассматривать эту группу как группу высокого риска выполнения БПЭ. Несмотря на это, 61 % пациентов удалось провести сфинктеросохраняющее лечение.

К факторам, влияющим на вероятность выполнения сфинктеросохраняющей операции, относят локализацию опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки и выше, а также выраженный ответ на химиолучевую терапию [7]. В нашем исследовании мы не нашли достоверной связи ни с одним из изученных параметров, хотя отмечалась тенденция к большей частоте сфинктеросохраняющих операций при локализации опухоли на уровне 7 см и выше от переходной складки, а также у пациентов с выраженной регрессией опухоли после предоперационного лечения, что вполне объяснимо с технической точки зрения.

В нашем исследовании, как и в ряде других [4, 7], отмечена тенденция к лучшим результатам лечения в группе ССО. При этом при многофакторном анализе не удалось установить объективных различий между группами ССО и БПЭ, которые могли бы обосновать полученные данные. Различные авторы связывают это как с техническими особенностями выполнения БПЭ [9], так и с субъективной селекцией хирургом более благоприятных случаев во время выбора интраоперационной тактики.

Частота послеоперационных осложнений достоверно не различалась в группах ССО и БПЭ в нашем исследовании. В обеих группах отмечались осложнения, связанные с техническими особенностями выбранных хирургических вмешательств: несостоя-

тельность колоанального анастомоза, формирование пресакральной гематомы и стриктура колоанального анастомоза у 5 (13,8 %) пациентов в группе ССО и нагноение раны промежности, формирование пузырно-промежностного свища у 6 (26,1 %) больных в группе БПЭ. Различия в частоте развития связанных с техническими особенностями операций осложнений также не были достоверными ($p = 0,241$).

В заключение можно сказать, что проведение ССО оправданно у больных первично-неоперабельным местно-распространенным РПК, не приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения или увеличению частоты осложнений. При технической выполнимости сфинктеросохраняющие операции должны быть методом выбора у больных РПК вне зависимости от степени его местного распространения.

ЛИТЕРАТУРА

1. den Dulk M., Marijnen C.A., Putter H. et al. Risk factors for adverse outcome in patients with rectal cancer treated with an abdominoperineal resection in the total mesorectal excision trial. *Ann Surg* 2007;246(1):83–90.
2. Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R. et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373(9666):811–20.
3. Marr R., Birbeck K., Garvican J. et al. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg* 2005; 242(1):74–82.
4. Ferrigno R., Novaes P.E., Silva M.L. et al. Neoadjuvant radiochemotherapy in the treatment of fixed and semi-fixed rectal tumors. Analysis of results and prognostic factors. *Radiat Oncol* 2006;1:5.
5. Nogue M., Salud A., Vicente P. et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study. *Oncologist* 2011;16(5):614–20.
6. Braendengen M., Tveit K.M., Berglund A. et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3687–94.
7. Valentini V., Coco C., Rizzo G. et al. Outcomes of clinical T4M0 extra-peritoneal rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy and surgery: a prospective evaluation of a single institutional experience. *Surgery* 2009;145(5):486–94.
8. Vestermark L.W., Jacobsen A., Qvortrup C. et al. Long-term results of a phase II trial of high-dose radiotherapy (60 Gy) and UFT/1-leucovorin in patients with non-resectable locally advanced rectal cancer (LARC). *Acta Oncol* 2008;47(3):428–33.
9. West N.P., Finan P.J., Anderin C. et al. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3517–22.