

Влияние предоперационной лучевой терапии и химиолучевой терапии на патоморфоз опухолей при раке прямой кишки

Демин А.А., Свердловский областной онкологический диспансер, отделение онкопроктологии, г.Екатеринбург; Берзин С.А., д.м.н., профессор кафедры онкологии и клинической радиологии Уральской Государственной Медицинской Академии, г.Екатеринбург

Pathomorphism of the tumors after radiotherapy and chemoradiotherapy for rectal cancer

Dyomin A.A., Berzin S.A.

Резюме

В исследование включено 87 пациентов прошедших комбинированное лечение по поводу рака прямой кишки в Свердловском областном онкологическом диспансере за 2009г. Критерии включения в исследование были следующие: локализация опухоли в ниже- или среднеампулярном отделах прямой кишки, гистологический тип опухоли – аденокарцинома, отсутствие предшествующего лечения. В зависимости от вида неoadъювантного лечения пациенты были поделены на четыре группы. В плане комбинированного лечения пациентам из первой и второй группы первым этапом была проведена ЛТ. В третьей и четвертой группах - ХЛТ. Использовались следующие химиопрепараты: 5-фторурацил в монорежиме или в комбинации с фолином кальция (лейковорин) или митомицином С, капецитабин (Кселода), фторафур, оксалиплатин (Элоксатин) в комбинации с Кселодой. В первой и третьей группе СОД облучения составила 38-44 Гр, во второй и четвертой – 45-50Гр. Операцию выполняли через месяц после окончания ЛТ или ХЛТ. Полный патоморфологический ответ опухоли (ППОО) чаще отмечен во второй и четвертой группах. Частота ППОО в четвертой группе, в которой пациентам проводили предоперационное облучение в СОД более 44Гр с параллельным введением химиопрепаратов, составила 20.4%.

Ключевые слова: рак прямой кишки, патоморфоз опухоли, лучевая, химиолучевая терапия

Summary

There were evaluated 87 patients with rectal cancer treated with combined method in 2009. The enrolling criteria were: the type of the tumors - adenocarcinomas of the lower or middle thirds of rectum without previous treatment. The patients were divided in four groups. Patients in the first and second groups underwent pre-operative radiotherapy, patients of the third and fourth groups – chemoradiotherapy. We used 5-fluorouracil alone or combined with calcium folinate (leucovorine) or mitomycin C, capecitabine (Xeloda), tegafur, oxaliplatin (Eloxatin) combined with Xeloda. The targets of irradiation were rectum and pelvic lymph nodes. The dose of radiation 38-44Gy was used in the first and third groups and 45-50Gy - in the second and fourth groups. All patients underwent subsequent surgery within 1 month after neoadjuvant therapy. In each case the level of the tumor pathomorphism was evaluated. Pathological complete response was registered more often in second and fourth groups. Pre-operative chemoradiotherapy results in the pathological complete response rate of 20.4% in the fourth group.

Key words: rectal cancer, tumor pathomorphism, radiotherapy, chemoradiotherapy

Введение

Колоректальный рак (КРР) - часто встречающееся и повсеместно распространенное заболевание. В структуре онкологической заболеваемости и в структуре смертности от онкологических заболеваний в России колоректальный рак занимает 3 место [1]. Данному заболе-

ванию одинаково подвержены и мужчины и женщины. КРР обычно развивается у лиц старше 50 лет. Ежегодно в мире регистрируется около 1 миллиона новых случаев колоректального рака и 630 тыс. пациентов погибает от данного заболевания [2]. Заболеваемость КРР в 2007г. в Свердловской области составила 41.0 на 100тыс. населения, в среднем по России 39.8 на 100тыс.

Основным методом лечения рака прямой кишки (РПК) является операция. Частота локорегионального рецидивирования после операции достигает 40%. Среди причин, приводящих к развитию местного рецидива, можно выделить следующие: микроскопически опре-

Ответственный за ведение переписки -

Демин Антон Альбертович

Моб.: 8-906-802-52-32

E-mail: dyomin2003@mail.ru

деляемые опухолевые клетки в боковых и нижней линиях резекции, резидуальная опухолевая ткань в мезоректуме, метастазирование опухоли по латеральным путям лимфооттока прямой кишки, диссеминация опухолевых клеток по операционному полю. Наличие латерального пути лимфооттока от прямой кишки обуславливает метастазирование по ходу средней прямокишечной артерии в подвздошные лимфоузлы и лимфоузлы запирающей ямки. При локализации опухоли в нижеампулярном отделе уровень поражения латеральных лимфоузлов достигает 35% случаев, в среднеампулярном – 15%, в вышеампулярном – 1-2% [3].

Широкое внедрение предложенной в 1982г. R.J.Heald техники тотальной мезоректумэктомии способствовало снижению количества местных рецидивов по данным разных авторов с 32-12% до 9-6% [4]. Очевидно, что применение данной техники изолированно не могло устранить все причины местного рецидивирования.

Применение комбинированных схем лечения с использованием пред- и послеоперационной лучевой терапии улучшает отдаленные результаты. Впервые радиационное излучение для лечения рака прямой кишки применил Symonds С.Г. в 1914г. Механизм лечебного эффекта лучевой терапии (ЛТ) заключается в возникновении потенциально летальных и сублетальных повреждений опухолевых клеток в первичной опухоли, а также в зонах возможной регионарной диссеминации. Это способствует предотвращению интраоперационной гематогенной и лимфогенной диссеминации опухолевых клеток, уничтожению метастазов в лимфоузлах малого таза, не подлежащих удалению, повышению локального контроля над опухолью (увеличение числа резектабельных опухолей, «downstaging», увеличение числа сфинктеросохраняющих операций, снижение числа положительных линий резекций). Несмотря на снижение количества локорегионарных рецидивов до 6-10% при сочетании операции и лучевой терапии, существенного увеличения общей выживаемости, по сравнению только с операцией не отмечается [5]. Введение химиопрепаратов параллельно с облучением в качестве радиомодифицирующих средств, способствует достоверному снижению количества регионарных рецидивов, а также по данным ряда исследований увеличению общей выживаемости [6]. Влияние полирадиомодификации на отдаленные результаты после комбинированного лечения рака прямой кишки продемонстрировано в исследованиях проведенных в отделении онкопроктологии РАМН РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Авторами отмечено снижение количества регионарных рецидивов с 19,8% после операций до 8,7% при комбинированном лечении РПК с использованием предоперационной крупнофракционной ЛТ. В случае проведения предоперационной терапии на фоне полирадиомодификации (гипертермия опухоли и применение электронно-акцепторного соединения – метронидазола) уровень локорегионарного рецидивирования составил 0,5% [7,8]. В настоящее время все рекомендательные протоколы по лечению рака прямой кишки включают химиолучевую терапию (ХЛТ) [9,10].

О действии предоперационной лучевой или химиолучевой терапии на опухоль можно судить по такому патоморфологическому признаку, как степень лечебного патоморфоза опухоли. В отечественной литературе выделяют 4 степени патоморфоза опухоли [11]. 4 степень лечебного патоморфоза макроскопически характеризуется резорбцией первичной опухоли, а микроскопически отсутствием опухолевых элементов в исследуемом материале. Изменения характерные для патоморфоза 4 степени в зарубежной литературе определяются как полный патоморфологический ответ опухоли (ППОО) [12]. По литературным данным частота ППОО при проведении предоперационной ЛТ и ХЛТ значительно варьирует, в частности, после ХЛТ разброс данного показателя составляет от 1 до 39% [6]. Необходимость оценить собственные результаты комбинированного лечения РПК, а также сравнить полученные результаты с имеющимися данными в литературе, способствовала проведению представленного ниже исследования.

Цель исследования: сравнить влияние различных режимов предоперационной лучевой и предоперационной химиолучевой терапии на степень патоморфологического ответа опухоли при раке прямой кишки.

Материалы и методы

Дизайн: проспективное контролируемое исследование. В исследование включено 87 пациентов прошедших комбинированное лечение по поводу рака прямой кишки в Свердловском областном онкологическом диспансере за 2009г. Критерии включения в исследование были следующие: локализация опухоли в ниже- или среднеампулярном отделе прямой кишки, гистологический тип опухоли – аденокарцинома, отсутствие предшествующего лечения. В зависимости от вида неoadьювантного лечения пациенты были поделены на четыре группы. Первую группу составили 18 пациентов (10 мужчин, 8 женщин), вторую – 9 (4 мужчин, 5 женщин), третью – 16 (6 мужчин, 10 женщин), четвертую – 44 (24 мужчин, 20 женщин). В плане комбинированного лечения пациентам из первой и второй групп первым этапом была проведена лучевая терапия. В третьей и четвертой группах пациентам неoadьювантно была проведена химиолучевая терапия. Использовались следующие химиопрепараты: 5-фторурацил излолированно или в комбинации с фолинатом кальция (лейковорин) или митомином С, капецитабин (Кселода), тегафур, оксалиплатин (Элоксатин) в комбинации с кселодой. В первой и третьей группе суммарная очаговая доза (СОД) облучения составила 38-44 Гр, во второй и четвертой СОД – 45-50Гр (таблица 1). Облучение области прямой кишки и параректальной клетчатки проводилось по 1.8-2 Гр, 5 фракций в неделю до планируемой СОД. При локализации опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки дополнительно проводилось облучение паховых лимфоузлов в СОД 40 Гр. 5-фторурацил вводился внутривенно за 30 минут до сеанса облучения в дозе 225мг/м² ежедневно либо через день до курсовой дозы 1575мг/м². Лейковорин в комбинации с 5- фторура-

Таблица 1. Распределение пациентов по группам в зависимости от СОД облучения и применения химиопрепаратов.

1 группа	2 группа		3 группа	4 группа
=< 44Гр n=18	> 44Гр n=9		=< 44Гр n=13	> 44Гр n=30
		+5-фторурацил в/в		
		+ 5-фторурацил, лейковорин в/в	n=0	n=1
		+ 5-фторурацил, митомидин С в/в	n=2	n=0
		+ фторафур per os	n=0	n=1
		+ кселода per os	n=1	n=10
		+ элоксатин в/в, кселода per os	n=0	n=2
			n=16	n=44

Таблица 2. Частота встречаемости патоморфоза I, II, III, IV степени в каждой из групп.

1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
I - 3(16,5%)	I - 0	I - 3(18,7%)	I - 6(13,6%)
II - 9(50%)	II - 3(33,3%)	II - 7(43,7)	II - 13(29,5%)
III - 5(28%)	III - 3(33,3%)	III - 5(31,2%)	III - 16(36,3%)
IV - 1(5,5%)	IV - 3(33,3%)	IV - 1(6,2%)	IV - 9(20,4%)

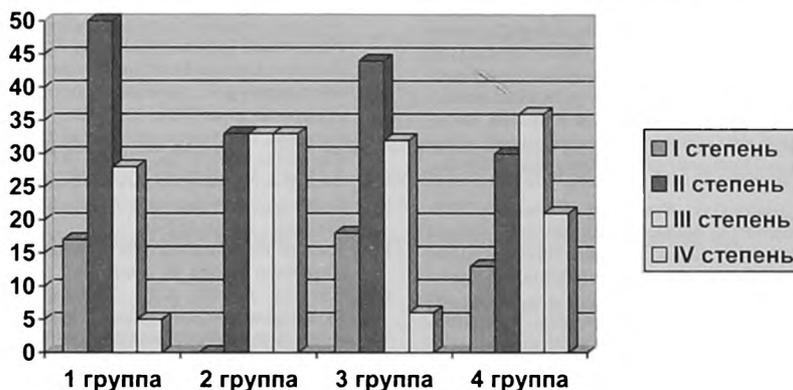


Диаграмма № 1.

Частота встречаемости патоморфоза I, II, III, IV степени в каждой из групп

цидом вводился в/в из расчета 20мг/м². Препараты вводились с 1 по 5 дней одним или двумя курсами в процессе облучения. Элоксатин назначали в дозе 50мг/м² в/в в 1,8,15 день облучения, кселоду из расчета 825мг/м² дважды в день внутрь в течение 4-5 нед. Митомидин 10мг/м² вводили в/в дважды в начале и конце курса лучевой терапии. Фторафур принимал 1 пациент внутрь в дозе 400мг дважды в сутки до курсовой дозы 20г.

Результаты и обсуждение

Операции выполнялись в течение месяца после окончания ЛТ или ХЛТ. У 75 пациентов выполнены радикальные операции, у 10 – паллиативные. В каждом случае при проведении гистологического исследования удаленного препарата оценивался уровень патоморфологического ответа опухоли на проведенное предоперационное лучевое или химиолучевое лечение. При анализе данных выявлено, что полный патоморфологический ответ опухоли чаще отмечен во второй и четвертой группах, где в качестве предоперационной подготовки пациентам

проводилась лучевая терапия в СОД выше 44Гр. Частота полного патоморфологического ответа опухоли в четвертой группе, в которой пациентам проводили предоперационное облучение в СОД более 44Гр с параллельным введением химиопрепаратов, составил 20,4%, что согласуется с данными других исследователей [13, 14].

В группе с применением лучевой терапии в СОД более 44Гр без введения химиопрепаратов отмечено наибольшая частота полного патоморфологического ответа опухоли 33,3%, что вероятно связано с небольшим количеством наблюдений в данной группе. Частота ППОО в первой и третьей группах оказалась примерно одинакова (табл. № 2, диаграмма №1). Наибольшая частота патоморфоза III степени отмечена в четвертой группе. При сравнении групп по такому показателю как доля полного патоморфологического ответа статистически значимых различий выявлено не было. Причинами этому вероятно служат как, малое количество наблюдений, особенно в первой, второй и третьей группах, так и различия в количестве наблюдений в каждой из групп.

Выводы:

В представленном исследовании применение предоперационной ЛТ при раке прямой кишки в СОД более 44 Гр. сопровождается более высокой частотой ППОО по сравнению с режимами при которых ЛТ ограничена СОД 44Гр. Сочетание ЛТ в СОД более 44 Гр с введением химиопрепаратов в данном исследовании сопровождается максимальной частотой патоморфоза опухолей III и IV степени. Результатом применения данного режима при лечении РПК может быть снижение локорегионарного рецидивирования, отдаленного метастазирования, а также повы-

шение резектабельности опухолей при местнораспространенных процессах. К сожалению, малая численность исследуемых групп исключает возможность статистически достоверно утверждать о повышении частоты развития патоморфоза высокой степени при использовании ХЛТ при комбинированном лечении прямой кишки. Для более точной интерпретации результатов необходимо увеличить количество наблюдений в каждой из групп. Продолжение исследования поможет дать ответ на поставленный вопрос, а также выявит зависимость между степенью патоморфоза опухолей и отдаленными результатами. ■

Литература:

1. Руководство для врачей. Терапевтическая радиология. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынский. Г.Москва. 2001г.
2. Shibuya K, et al. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site. II. Results for the global burden of disease 2000. *BMC Cancer* 2002;2(1):37.
3. Царьков В.П. Расширенная латеральная лимфодиссекция в хирургическом лечении рака нижеампулярного отдела прямой кишки – за и против. Материалы Второй международной конференции «Российская Школа Колоректальной Хирургии» 2009 Москва; 28-34.
4. Hulten L., Delaini G.G., Scaglia M., Colucci G. TME: How to Interpret the Favourable Results? In: Delaini G.G., Nicholls R.J. *Rectal Cancer. New Frontiers in Diagnosis, Treatment and Rehabilitation*. Italy: Springer; 2005. p.73-77.
5. Снешко Л.И. Профилактика рецидивов и метастазов рака толстой кишки. Ленинград: Медицина; 1976. стр.:128-141.
6. Ceelen W., Pattyn P., Boterberg T., Peeters M. Pre-operative combined modality therapy in the management of locally advanced rectal cancer. *EJSO* 2006; 32:259-68.
7. Барсуков Ю.А., Николаев А.В., Тамразов Р.И., Ткачев С.И. Сравнительный анализ хирургического и комбинированного лечения больных операбельным раком прямой кишки. *Практическая онкология* 2002; 3(2): 105-13.
8. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. и др. Полирадиомодификация в комбинированном и комплексом лечении больных раком прямой кишки. X Российский онкологический конгресс. Москва; 2006.
9. National Cancer Institute Rectal Cancer Treatment. www.cancer.gov; Лечение рака прямой кишки. Вместе против рака 2008; 1: 44-63.
10. *Surgical Treatment of Rectal Cancer*. Bleday R., Garcia-Aguilar J. In: Wolff B.G., Fleshman J.W., Beck D.E, Pemberton J.H., Wexner S.D. *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. New York: Springer; 2007.p.413-36.
11. Блохин Н.Н. Диагностика и лечение рака прямой и ободочной кишки. М: 1981.
12. Hartley A, Ho K.F., McConkey C., Geh J.I. Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *British Journal of Radiology* (2005) 78: 934-938.
13. Multicenter Phase II Trial of Chemoradiation With Oxaliplatin for Rectal Cancer. Rudel C., Liersch T., Hermann R.M., Arnold D., Reese T., Hipp M. et al. *JClinOnc* 2007.25(1):110-17.
14. Blesa J.G., Candel V.A., Juan O., Pulla M.P., Marco V.G., Gravalos C. Neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients (pt) with oxaliplatin (Ox) and capecitabine (Cp): Results of a phase II trial. ASCO annual meeting 2009. abstr e15101.