

Факторы, ассоциированные с опухолью прямой кишки, и их влияние на степень патоморфоза после неoadъювантной радиохимиотерапии

Юсиф Рауф оглы Алияров*

Национальный онкологический центр, г. Баку, Азербайджан

Реферат

Цель. Определить связь между локализацией, степенью инвазии и дифференцировки опухоли в прямой кишке и степенью лечебного патоморфоза после неoadъювантной химиолучевой терапии.

Методы. Проведён анализ лечения 88 больных местнораспространённым раком прямой кишки (T2–4N0–2M0): 46 женщин и 42 мужчин. Средний возраст составлял 52,4±1,4 года. Всем больным была проведена неoadъювантная радиохимиотерапия. Во всех группах вне зависимости от локализации преобладали больные со стадией T3 и средней степенью дифференцировки.

Результаты. Полная регрессия опухоли IV степени патоморфоза (TRG4) была отмечена у 13 (14,7%) больных, III степень (TRG3) — у 34 (38,6%) пациентов, слабый эффект от лечения (II степень патоморфоза, TRG2) зарегистрирован у 26 (29,5%) больных, отсутствие эффекта от лечения (I степень патоморфоза, TRG1) — у 15 (17,2%) человек. Анализ данных больных с полным или почти полным регрессом опухоли (патоморфоз III и IV степеней) показал, что данный эффект от неoadъювантного лечения наиболее часто был отмечен у больных с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе (58,6%). Среди пациентов с умеренно дифференцированной аденокарциномой преобладали больные со степенью лечебного патоморфоза III и IV — 28 (56%) человек. Относительно степени инвазии во всех группах преобладали больные со степенью лечебного патоморфоза III и IV, но наиболее выражено — в группе больных со стадиями T4a и T4b (58,9%).

Вывод. Чем ближе к анальному отверстию расположена опухоль, тем более выражен эффект неoadъювантной терапии; умеренную степень дифференциации опухоли можно считать относительным предиктивным фактором регресса опухоли на фоне предоперационной химиолучевой терапии.

Ключевые слова: рак прямой кишки, неoadъювантная радиохимиотерапия, лечебный патоморфоз.

Для цитирования: Алияров Ю.Р. Факторы, ассоциированные с опухолью прямой кишки, и их влияние на степень патоморфоза после неoadъювантной радиохимиотерапии. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (4): 611–616. DOI: 10.17816/KMJ2018-611.

Factors associated with rectal tumor and their influence on tumor regression grade after neoadjuvant chemoradiotherapy

Yu.R. Aliyarov

National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

Abstract

Aim. To determine relation between localization, grade of invasion and differentiation in rectal tumor and tumor regression grade after neoadjuvant chemoradiation therapy.

Methods. 88 patients with local advanced rectal cancer (T2–4N0–2M0) were analyzed: 46 females and 42 males. The average age was 52.4±1.4 years. All patients underwent neoadjuvant chemoradiotherapy. In all groups regardless of tumor localization patients with stage T3 and moderate differentiation grade predominated.

Results. Complete pathological tumor response of grade 4 (TRG4) was revealed in 13 (14.7%) patients, grade 3 (TRG3) in 34 (38.6%) patients, low treatment effect (tumor response grade 2, TRG2) was registered in 26 (29.5%) patients, and lack of treatment effect (grade 1, TRG1) in 15 (17.2%) patients. Analysis of the data from patients with complete or nearly complete tumor regression (grade 3 and 4) demonstrated that such effect of neoadjuvant

treatment was most often observed in patients with tumor localized in rectal lower ampulla (58.6%). Among patients with moderately differentiated adenocarcinomas, patients with tumor response of grade 3 and 4 predominated: 28 (56%) patients. According to invasion grade, in all groups patients with therapeutic response grade 3 and 4 prevailed, but most prominently — in groups of patients with stage T4a and T4b — 58.9%.

Conclusion. The closer to anus tumor is located, the more significant effect neoadjuvant therapy has; moderate tumor differentiation grade can be considered as a relative predictive factor of tumor regression on preoperative chemoradiation therapy.

Keywords: rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, tumor regression.

For citation: Aliyarov Yu.R. Factors associated with rectal tumor and their influence on tumor regression grade after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (4): 611–616. DOI: 10.17816/KMJ2018-611.

Неoadъювантная радио- и радиохимиотерапия — неотъемлемый компонент современного комплексного лечения рака прямой кишки. Эффективность данного метода было доказана рядом крупных рандомизированных исследований, таких как DutchTME и EORTC [1].

Фракционированный длительный курс химиорadioтерапии с последующим хирургическим вмешательством через 6–8 нед или тазовый короткий курс радиотерапии 5 дней по 5 Гр в суммарной дозе 25 Гр с последующей хирургической операцией через 3–5 дней служат наиболее часто используемыми схемами комплексного и комбинированного лечения пациентов с резектабельным раком прямой кишки T3–T4.

До сих пор радикальная хирургия рака прямой кишки сопровождается значительными послеоперационными осложнениями и летальностью. В дополнение к классическим послеоперационным осложнениям тотальная мезоректумэктомия ассоциируется с высоким риском осложнений со стороны мочевыделительной системы и сексуальных дисфункций [2].

Даже если можно избежать абдоминоперинеальной резекции (брюшно-промежностной экстирпации) прямой кишки с постоянной колостомией, то выполнение нижней или ультранизкой резекции прямой кишки требует формирования временной превентивной илео- или колостомы, так как риск несостоятельности колоректального или колоанального анастомоза, особенно после предоперационной химиолучевой терапии, очень высок [1].

Таким образом, в случае полной регрессии опухоли после неoadъювантной радиохимиотерапии хирурги находятся в поисках альтернативы радикальным операциям на прямой кишке с тотальной мезоректумэктомией с соответствующим риском осложнений. В настоящее время неoadъювантная радиохимиотерапия на основе 5-фторурацила служит золотым стандартом в лечении рака прямой кишки стадий II–III [3].

Некоторые аспекты первичного рака прямой кишки рассматривают как предикторы ответа опухоли. Этими характеристиками являются начальная стадия заболевания, высота стояния опухоли от ануса, степень её распространённости в окружающие ткани.

С накоплением опыта лечения рака прямой кишки с помощью радиохимиотерапии ещё остаются основания утверждать, что клиническая стадия болезни — предиктор ответа на химиолучевую терапию [4, 5]. Ответ опухоли на предоперационную контаминантную химиолучевую терапию пока предсказать тяжело, и результат лечения зависит от многих факторов, таких как режим неoadъювантного лечения, длительность паузы между окончанием лечения и оценкой ответа опухоли, особенности опухоли и пациента, биология опухолевой ткани [6, 7].

Главная цель современной онкопроктологии — полный регресс опухоли после неoadъювантного лечения [1, 8]. Изучение факторов, определяющих радиорезистентность и радиочувствительность опухоли при лучевой и химиолучевой терапии, — основная задача современного комплексного лечения рака прямой кишки [2, 9–11].

Цель исследования: определить связь между локализацией, степенью инвазии, степенью дифференцировки опухоли прямой кишки и степенью лечебного патоморфоза после проведённой неoadъювантной химиолучевой терапии.

В исследование были включены 88 больных раком прямой кишки (T2–4N2–0M0), находившихся на лечении в отделении абдоминальной онкологии Национального онкологического центра Азербайджанской Республики с 2012 по 2016 гг., — 46 женщин и 42 мужчины. Средний возраст составил 52,4±1,4 года. У 18 (20,5%) больных процесс локализовался преимущественно в верхнеампулярном отделе, в 41 (46,6%) случае — в среднеампулярном отделе, у 29 (32,9%) больных диагностирован рак нижнеампулярного отдела прямой кишки.

По данным предоперационного клинического обследования у 58 (65,9%) больных выявлена инвазия в мезоректальную клетчатку — стадия cT3, в 11 (12,5%) случаях установлена инвазия мезоректальной фасции и париетальной брюшины — стадия cT4a, у 6 (6,8%) больных обнаружено врастание в соседние органы (заднюю стенку влагалища, шейку матки, предстательную железу, семенные пузырьки) — стадия cT4b, у 13 (14,8%) больных процесс был ограничен мышечным слоем — стадия cT2. В 70 (79,5%) случаях выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы.

На основании гистологического исследования материала предоперационной биопсии у 50 (56,8%) больных отмечена средняя степень дифференцировки опухоли, у 20 (22,7%) пациентов — высокая степень дифференцировки, у 18 (20,5%) — низкая степень. У 24 (27,2%) человек был диагностирован коллоидный рак преимущественно низкой степени дифференцировки.

Всем больным была проведена пролонгированная неоадьювантная радиохимиотерапия. После симуляции на компьютерном томографе фирмы Siemens, на линейном ускорителе CLINAC фотонами 6 МэВ выполняли дистанционную лучевую терапию по радикальной программе RapidArc: одноразовая очаговая доза на ложе прямой кишки и регионарных лимфатических узлов составила 1,8 Гр, суммарная доза — 46 Гр. На следующем, «бустерном» этапе терапии одноразовая очаговая доза составила 1,8 Гр, суммарная доза — 6,2 Гр.

На 1-й и 5-й неделях лучевого лечения больным проводили конкомитантную химиотерапию по схеме: 5-фторурацил — 750 мг внутривенно + кальция фолинат (лейковорин) 35 мг внутривенно с 1-го по 4-й дни недели.

Все пациенты были прооперированы в сроки 6–8 нед после проведения неоадьювантного лечения. 58 больным выполнена нижняя передняя резекция прямой кишки, в 13 случаях комбинированная. У 4 человек операция выполнена лапароскопически. В 25 случаях осуществлена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, у 2 пациентов выполненная лапароскопически. 4 больным проведена операция Гартмана¹.

Оценка лечебного повреждения опухоли (TRG — от англ. tumor regression grade) проведена в соответствии с критериями лучевого

патоморфоза злокачественных новообразований, предложенными Г.А. Лавниковой (1976), J. Dworak (1997) [12]. Согласно данной классификации выделяют четыре степени лечебного патоморфоза.

– При I степени лечебного патоморфоза сохраняются те же тип гистологического строения опухоли и взаимоотношение между паренхимой и стромой, отмечается незначительный полиморфизм паренхиматозных элементов опухоли.

– При II степени лечебного патоморфоза приблизительно 1/3 клеток опухоли находится в состоянии некроза и дистрофии, заметны очаговое исчезновение паренхимы и разрастание стромы, частично отсутствует эпителиальная выстилка в атипичных железах.

– III степень характеризуется тем, что 2/3 клеток опухоли находится в состоянии некроза и дистрофии, паренхима опухоли имеет вид единичных островков среди некроза и фиброза ткани, присутствуют резкая анаплазия и полиморфизм раковых клеток.

– Для IV степени характерны замещение некротизированной опухолевой ткани соединительной тканью, импрегнация её солями извести, кислотообразование. В окружающих тканях выявляют атрофические, дистрофические и склеротические изменения.

Для определения уровня локализации опухоли в прямой кишке использовали широко применимую в настоящее время классификацию деления прямой кишки на отделы:

- нижеампулярный отдел — до 5 см от края ануса;
- среднеампулярный отдел — 5–10 см;
- вышеампулярный отдел — более 10 см от анального края.

Статистическую зависимость определяли с использованием программы IBM SSPS Statistica 20.

Работа утверждена учёным советом и этическим комитетом Национального онкологического центра Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики.

При гистологическом анализе макропрепаратов после оперативных вмешательств выявлено, что из 88 больных полная регрессия опухоли (лечебный патоморфоз IV степени) произошла у 13 (14,7%) больных, частичная регрессия (III степень лечебного патоморфоза) — у 34 (38,6%) пациентов, слабый эффект от лечения (II степень патоморфоза) отмечен

¹ Примечание редакции. В русскоязычной литературе устоялось написание «Гартман», однако речь о французском хирурге Артманне (Hartmann, Henri Albert Charles Antoine; 1860–1952).

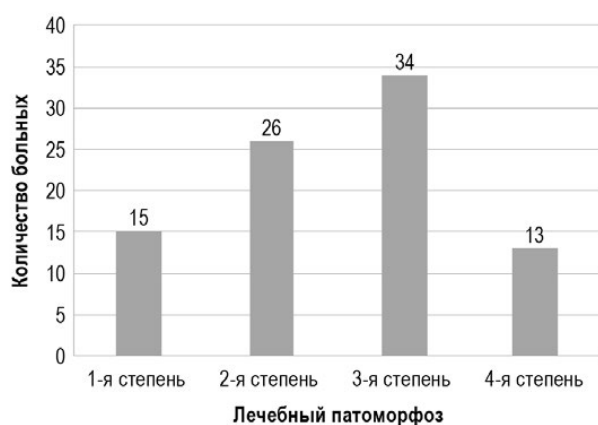


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от степени лечебного патоморфоза

у 26 (29,5%) человек, отсутствие эффекта от лечения (I степень патоморфоза) зарегистрировано у 15 (17,2%) больных (рис. 1).

У 47 (53,4%) больных отмечен положительный ответ на проведённую неoadьювантную терапию — III и IV степени патоморфоза.

Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке и степени лечебного патоморфоза представлено в табл. 1.

У 17 (58,6%) больных с локализацией процесса в нижнеампулярном отделе зарегистрирован регресс опухоли после проведённой неoadьювантной химиолучевой терапии (степени лечебного патоморфоза III и IV).

При локализации опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки положительный

эффект проведённой неoadьювантной химиолучевой терапии отмечен у 22 (53,6%) больных (III и IV степени патоморфоза).

При верхнеампулярной локализации опухоли хороший ответ на химиолучевую терапию был установлен у 8 (44,4%) пациентов, у 10 (55,6%) человек эффект лечения был слабым либо отсутствовал.

Зависимость между степенью лечебного патоморфоза и степенью инвазии кишечной стенки представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, вне зависимости от степени инвазии преобладали больные со степенью лечебного патоморфоза III или IV, то есть со значительной или полной регрессией опухоли. Это различие было наиболее выражено у пациентов со степенью инвазии T4a и T4b. В данной группе больные с патоморфозом III и IV степеней составили 58,9%.

При степени инвазии T2, когда процесс ограничивался лишь мышечным слоем, у 7 (53,9%) человек отмечен хороший ответ на проведённое лечение.

Больные со степенью инвазии T3 составили 65,9% общего количества пациентов. Анализ результатов их лечения показал незначительное преобладание больных со степенью патоморфоза III–IV — 30 (51,7%) человек, в то время как у 28 (48,3%) был отмечен слабый ответ на проведённое неoadьювантное лечение.

Зависимость между степенью лечебного патоморфоза и дифференцировкой опухоли представлена в табл. 3.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке и степени лечебного патоморфоза

Локализация опухоли в отделах прямой кишки	Степень патоморфоза		Всего	p-value
	I–II степень (TRG1–2), слабый ответ	III–IV степень (TRG3–4), хороший ответ		
Верхнеампулярный	10 (55,4%)	8 (44,6%)	18	<0,01
Среднеампулярный	19 (46,4%)	22 (53,6%)	41	0,13
Нижнеампулярный	12 (41,4%)	17 (58,6%)	29	0,01
Всего	41 (46,6%)	47 (53,4%)	88	0,04

Таблица 2. Распределение пациентов по степени лечебного патоморфоза и инвазии кишечной стенки

Т-стадирование	Степень патоморфоза		Всего	p-value
	I–II степень (TRG1–2), слабый ответ	III–IV степень (TRG3–4), хороший ответ		
T2	6 (46,1%)	7 (53,9%)	13	0,01
T3	28 (48,3%)	30 (51,7%)	58	0,13
T4a+b	7 (41,1%)	10 (58,9%)	17	0,26

Таблица 3. Зависимость между степенью лечебного патоморфоза и степенью дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки опухоли	Степень патоморфоза		Всего	p-value
	I–II степень (TRG1–2), слабый ответ	III–IV степень (TRG3–4), хороший ответ		
Высокодифференцированная	10 (50%)	10 (50%)	20	<0,01
Умеренно дифференцированная	22 (44%)	28 (56%)	50	0,45
Низкодифференцированная	9 (50%)	9 (50%)	18	<0,01

В исследуемой группе преобладали больные с умеренно дифференцированной аденокарциномой — 50 (56,8%) человек. Пациенты с высоко- и низкодифференцированной аденокарциномой одинаково реагировали на химиолучевую терапию. У больных с умеренно дифференцированной аденокарциномой преобладали степени лечебного патоморфоза III и IV — 28 (56%) случаев.

Из 88 больных, включённых в исследование, у 47 (53,4%) отмечена значительная и полная регрессия опухоли на фоне проведённого лечения. В группе пациентов со степенями регресса опухоли III и IV преобладали больные со средне- и нижеампулярной локализацией опухоли — 22 (46,8%) и 17 (36,1%) человек соответственно.

Отсутствие ответа на лечение и слабый ответ зафиксированы у 41 (46,6%) пациента. При этом основную массу (19 человек, 46,3%) составили больные со среднеампулярной локализацией опухоли, пациенты с верхне- и нижеампулярной локализациями составили 24,5 и 29,2% соответственно.

Вне зависимости от степени инвазии кишечной стенки незначительно преобладали больные со степенью патоморфоза III и IV, относительно выражено это наблюдалось в группе больных со стадиями T4a и T4b. Относительно степени дифференцировки опухоли только в группе с умеренно дифференцированной аденокарциномой зафиксировано незначительное преобладание больных с полным или почти полным регрессом опухоли.

ВЫВОДЫ

1. Чем ближе к анальному отверстию расположена опухоль, тем более выражен эффект неoadъювантной терапии, даже при местнораспространённом процессе.

2. Умеренную степень дифференциации опухоли можно считать относительным предиктивным фактором регресса опухоли на фоне предоперационной химиолучевой терапии.

3. Достижение полного или почти полного

регресса опухоли оказывает значительное влияние на безрецидивную выживаемость. Так, при степени регресса опухоли TRG3–4 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 91,2%, в то время как при TRG1–2 этот показатель был 74,5%.

Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда развития науки при Президенте Азербайджанской Республики. Грант № EIF-2014-9(24)-KETPL-14/1213.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Gerard J.P., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J. Clin. Oncol.* 2006, 24: 4620–4625. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.7629.
- Wolff H., Gaedeke J., Jung K. et al. High grade acute organ toxicity during preoperative radiochemotherapy as positive predictor for complete histopathological tumor regression in multimodal treatment of locally advanced rectal cancer. *Strahlentherapie Oncol.* 2010; 186: 30–35. DOI: 10.1007/s00066-009-2037-1.
- Sanghera P., Wong D., McConkey C. et al. Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response. *Clin. Oncol.* 2008; 20: 176–183. DOI: 10.1016/j.clon.2007.11.013.
- Sauer R., Becker H. Preoperative versus postoperative chemoradiation for rectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1731–1740. DOI: 10.1056/NEJMoa040694.
- Van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicenter, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 575–582. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3.
- Frasson M., Garcia-Granero E., Roda D. et al. Preoperative chemoradiation may not always be needed for patients with T3 and T2N+ rectal cancer. *Cancer.* 2011; 117: 3118–3125. DOI: 10.1002/cncr.25866.
- Das P., Skibber J.M., Rodrigues-Biges M.A. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Cancer.* 2007; 109: 1750–1755. DOI: 10.1002/cncr.22625.
- Wallin U., Rothenberger D., Louny A. et al. CEA — a predictor for pathologic complete response after neoadjuvant

therapy for rectal cancer. *Dis. Colon Rectum*. 2013; 56 (7): 859–868. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31828e5a7277.

9. Rodel C., Martus P., Papadopoulos T. et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8688–8696. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.1329.

10. Habr Gama A., Perez R., Sabbaga J et al. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer. Results of a prospective study using additional chemoradiotherapy

during the resting period. *Dis. Colon Rectum*. 2009, 52: 1927–1934. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181ba14ed.

11. Lee S.D., Park J.W., Park K.S. et al. Influence of anaemia on tumor response to preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int. J. Colorect. Dis.* 2009; 24: 1451–1458. DOI: 10.1007/s00384-009-0762-7.

12. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathologic features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int. J. Colorect. Dis.* 1997; 12: 19–23. DOI: 10.1007/s003840050072.