

НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова
Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

ХИМИОЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

С.В. Канаев, д-р мед. наук, проф.

Облучение необходимо использовать, чтобы воздействовать на опухоль и пути ее непосредственного распространения, т.е. зоны регионарного лимфогенного метастазирования, в целях обеспечения местной эрадикации опухоли, а химиотерапия должна способствовать уничтожению субклинических метастазов.

При использовании одного хирургического метода 5-летняя выживаемость больных раком прямой кишки, по данным французских авторов [13], составила при I стадии порядка 85%, II – 60% и III – 40%. По мнению онкологов из клиники Mayo [10], эти показатели находятся в пределах 85–90%, 70–75% и 35–40% соответственно, а при IV стадии заболевания – ниже 5%. По сведениям, полученным из раковых регистров [5] и результатов рандомизированных исследований [18], 5-летняя частота локальных рецидивов у пациентов, подвергнутых только оперативному вмешательству, колеблется от 20% до 30%. Как свидетельствует обзор большого числа литературных наблюдений [15], 5-летняя частота локорегионарных рецидивов в случаях, если используется лишь хирургический метод, в I стадии заболевания находится в пределах 5–15%, II – 20–30%, III – 20–50%. J. Terper и соавт. [19] приводят следующие сведения о 5-летней частоте рецидивов рака прямой кишки после одного хирургического лечения в соответствии с модифицированной классификацией Astler-Coller: B2(T3N0) – 22%, B3(T4N0) – 53%, C2(T3N1–2) – 47%, C3(T4N1–2) – 67%.

Учитывая изложенное, становится вполне понятным, что клиницисты вынуждены искать адъювантные методы лечения, которые могли бы улучшить выживаемость пациентов, оперированных по поводу рака прямой кишки. Одним из вариантов, в принципе способных повысить отдаленные результаты, является адъювантное химиолучевое лечение. В 1960–1970 гг., когда собственно и начиналась эра химиолучевого лечения, исходили из весьма простого и, конечно, справедливого до сих пор положения – облучение необходимо использовать, чтобы воздействовать на опухоль и пути ее непосредственного распространения, т.е. зоны регионарного лимфогенного метастазирования, в целях обеспечения местной эрадикации опухоли, а химиотерапия должна способствовать уничтожению субклинических метастазов. В настоящее время нет оснований считать эту концепцию несвоевременной [3]. Характеристика [3] основных взаимодействий между ионизирующей радиацией и цитостатиками дана в табл. 1. Механизмы взаимодействия [3], изученные *in vitro*, радиотерапии и различных цитостатиков, наиболее часто употребляемых при химиолучевом лечении, представлены в табл. 2.

Комбинация 5-ФУ/ЛВ, применявшаяся по «схеме клиники Майо» (внутривенные инъекции 5-ФУ и лейковорина в низкой дозе 5 дней с интервалами в 4–5 нед), является на сегодняшний день единственной схемой для лечения рака толстой/прямой кишки, принятой во всем мире. Эта комбинация достоверно увеличивает выживаемость больных и используется наиболее часто в качестве стандарта лечения. Альтернативой комбинации 5-ФУ/ЛВ в настоящее время может служить комбинация УФТ/ЛВ для перорального применения (иссл. CA146-011, CA146-012). Данная комбинация представляет собой удачную модификацию терапевтической схемы за счет замены внутривенных вливаний препаратами, активными при пероральном применении, обеспечивающими более длительную терапевтическую экспозицию и дополнительное удобство для больных. Вследствие этого стало возможным исключительно пероральное лечение метастатического рака толстой/прямой кишки схемой УФТ/ЛВ, что согласуется с интересами самих больных, предпочи-

Таблица 1

Основные потенциальные взаимодействия между ионизирующей радиацией и цитостатиками [3]

Изменения в выживаемости клеток
Задержка репарации (сублетальное или потенциально летальное повреждение)
Цитокинетический эффект
Селективная токсичность, зависящая от фазы клеточного цикла
Селективная токсичность для гипоксических клеток
Задержка клеточной репопуляции
Уменьшение опухолевой массы и увеличение оксигенации
Увеличение апоптоза
Пространственное взаимодействие
Фармакомодуляция внутриклеточной концентрации цитостатика ионизирующей радиацией

Таблица 2

Характеристики, полученные in vitro, основных цитостатиков, используемых при химиолучевом лечении [3]

	Гидроксимочевина	Митомин С	Этопозид	5-FU	Цисплатин	Карбоплатин
Механизмы влияния	Ингибитор нуклеотидной синтетазы	Алкилирующий агент	Ингибитор топоизомеразы II	Ингибитор тимидилата	Алкилирующий агент	Сравнимы с цисплатином
Влияние на клеточный цикл	Клетки в S-фазе	Клетки в цикле	Только на клетки в цикле	–	–	–
Изменения в выживаемости клеток	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Репарация	ПЛП	Нет	СП	Нет	ПЛП(СП)	ПЛП
Влияние на гипоксию	Нет	Сильное	Нет	Нет	Возможна реоксигенация	Возможна реоксигенация
Оптимальный режим	–	Предпочтительно до облучения	Во время и после облучения	Предпочтительно после облучения и пролонгированно	Предпочтительно до облучения	Предпочтительно до облучения и пролонгированно
Комбинированный эффект	–	Возможен дополнительный эффект	Возможен дополнительный эффект	Возможен дополнительный эффект	Возможен дополнительный эффект	Возможен дополнительный эффект

Примечание: ПЛП – потенциально летальные повреждения; СП – сублетальные повреждения.

тающих пероральную паллиативную химиотерапию внутривенному лечению.

«Результаты этих двух основополагающих исследований показывают, что схема УФТ/ЛВ является эквивалентной схеме 5-ФУ/ЛВ (схема клиники Майо) в отношении общей выживаемости больных и других критериев, использовавшихся в испытании».

Проведенные исследования также показали, что схема УФТ/ЛВ переносится гораздо лучше, чем схема 5-ФУ/ЛВ, применяемая внутривенно (схема клиники Майо). В обоих исследованиях отмечалось значительное снижение частоты мукозитов, стома-

титов, нейтропении и фебрильной нейтропении среди больных, получавших лечение схемой УФТ/ЛВ. Больным, получавшим 5-ФУ/ЛВ внутривенно, требовалась более интенсивная поддерживающая терапия (применение противорвотных препаратов и парентеральных антибиотиков). Противоопухолевое действие было сходным для групп лечения в обоих испытаниях, средние сроки выживаемости (медиана) также были одинаковыми.

«При сходной эффективности лучший профиль безопасности для пероральной схемы УФТ/ЛВ показывает, что этот режим лечения обеспечивает лучший терапевтический индекс».

Таблица 3

Рандомизированные исследования, проведенные в США,
по сравнительной оценке различных методов лечения рака прямой кишки (Duces B и C)

Вариант лечения	Облучение (СОД Гр/фракции)	Химиотерапия	5-летняя частота локальных рецидивов (%)	5-летняя выживаемость	
				безрецидивная	общая
GITSG 7175 [6,7]: хирургическое лечение	–	–	24	46	45
операция + облучение	40–48 Гр (20–25 фракций)	–	20	52	–
операция + химиотерапия	–	5-FU/methyl- CCNU	27	54	–
операция + облучение + химиотерапия	40–44 Гр (20–25 фракций)	5-FU/methyl- CCNU	11	70	58
Mayo Clinic/NCCTG 79-47-51 [11]: операция + облучение	45–50 Гр (25–28 фракций)	–	25	38	48
операция + облучение + химиотерапия	45–50 Гр (25–28 фракций)	5-FU/methyl- CCNU	13,5	58	58

Примечание: СОД – суммарная очаговая доза; methyl CCNU – семустин; GITSG – Gastrointestinal Tumor Study Group; NCCTG – North Central Cancer Treatment Group.

Появление новых цитостатиков (таксаны, гемцитабин, ингибиторы топомеразы I, тирапазамин, ЮФТ и др.) открывает большой простор для исследований по оптимизации химиолучевого лечения.

В настоящее время благодаря рандомизированным исследованиям, выполненным в основном в США (табл. 3), вполне удовлетворительно разработана схема послеоперационного химиолучевого лечения рака прямой кишки. В принципе недостатки такого подхода состоят в следующем: происходит задержка начала адьювантного лечения; уменьшается радиочувствительность резидуальных опухолевых клеток, ибо до операции оксигенация значительно лучше и клетки рака прямой кишки имеют, примерно, в 3 раза большую чувствительность к радиации, чем гипоксические клетки из-за развития фиброза после хирургического вмешательства; увеличивается токсичность облучения из-за фиксации петель тонкой кишки в тазу [2, 15]. Кроме того, такой вариант лечения не может способствовать увеличению резектабельности локально нерезектабельных опухолей. Лечение фактически разделяется на две фазы: совместное использование химиотерапии (чаще всего фторурацила) и ионизирующей радиации для оптимизации локального контроля путем суммирования эффекта этих методов и затем добавочные

курсы химиотерапии с целью уменьшения рецидивирования.

Однако несомненны и преимущества послеоперационного химиолучевого лечения, ибо благодаря хирургическому вмешательству достоверно определяются степень распространенности опухолевого процесса и прогностические факторы (глубина инвазии опухоли в стенку кишки с или без распространения на соседние структуры, промежуточная инвазия, число пораженных лимфатических узлов, наличие или отсутствие опухолевых клеток в хирургических краях раны, выраженность сосудистой и лимфатической инвазии, степень гистологической дифференцировки и плоидности опухолевых клеток) [10].

Как уже упоминалось, наиболее интенсивно проблема послеоперационного химиолучевого лечения разрабатывалась в США. Рандомизированное [6, 7] исследование GITSG 7175 (Gastrointestinal Tumor Study Group) показало (см. табл. 3), что наиболее высокие показатели безрецидивной ($p=0,009$) и общей выживаемости ($p=0,005$), а также локального контроля достигаются при использовании послеоперационного химиолучевого лечения. В этом исследовании 5-FU вводился в 1-й и 3-й дни облучения, а затем терапия 5-FU и семустин (8 курсов) продолжалась примерно 1,5 года.

Данные, полученные в протоколе GITSG 7175 [6, 7], были полностью подтверждены (табл. 3) и в рандомизированном исследовании [11] Mayo Clinic/NCCTG 49–47–51 (North Central Cancer Treatment Group), где установлено достоверное повышение 5-летней безрецидивной с 38% до 58% ($p=0,002$) и общей выживаемости с 48% до 58% ($p=0,025$), а также локального контроля с 75% до 86,5% ($p=0,04$) при послеоперационном химиолучевом лечении по сравнению с применением только одного облучения вслед за хирургическим вмешательством [11]. Здесь 5-FU вводился на первой и пятой неделе радиотерапии, один курс 5-FU + семустин назначался до начала облучения, а когда оно было завершено, проведен еще один курс 5-FU + семустин.

Как выяснилось в рандомизированном исследовании NCCTG 86–47–51 [16], способ применения 5-FU играет важную роль, так как, если использовать постоянную внутривенную инфузию 5-FU (225 мг/м² каждые 24 ч в течение недели, т.е. давалось 1575 мг/м² 5-FU в последнюю неделю облучения), а не болюсное (500 мг/м² – 3 инъекции на первой и четвертой неделе облучения), то 5-летняя безрецидивная выживаемость возрастает с 53% до 63% ($p=0,01$), а общая с 60% до 70% ($p=0,005$). В NCCTG 86–47–51 [16] также было продемонстрировано, что введение 5-FU

с methyl-CCNU не способно улучшать отдаленные результаты, достигаемые при использовании одного 5-FU (табл. 4).

Необходимо отметить, что послеоперационное химиолучевое лечение сопровождается достаточно серьезными осложнениями как со стороны системы крови, так и желудочно-кишечного тракта. Причем, иногда степень токсичности химиолучевого лечения бывает настолько тяжелой, что даже приводит к летальному исходу (табл. 5).

С целью уменьшения токсичности послеоперационной лучевой терапии необходимо использовать только 4-польную систему облучения, поскольку приходится формировать весьма большой радиационный объем. Это объясняется особенностями рецидивирования рака прямой кишки после так называемого куративного (радикального) хирургического вмешательства (рис.1) [9]. Варианты расположения радиационных полей после низкой передней резекции и брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки представлены на рис. 2 и 3 [14].

Несмотря на все недостатки послеоперационного химиолучевого лечения, ведущие профессора США [15] в области радиационной онкологии, специально занимающиеся проблемой рака прямой кишки (Myerson R.J. – Radiation Oncology Center and Mallinckrodt Institute of Radiology/Washington

Таблица 4

Сравнительная оценка различных методов лечения рака прямой кишки (Duces B и C) по данным NCCTG 86–47–51 (North Central Cancer Treatment Group) и Norwegian Radium Hospital

Вариант лечения	Облучение (СОД Гр/фракции)	Химиотерапия	5-летняя частота локальных рецидивов (%)	5-летняя выживаемость	
				безрецидивная	общая
NCCTG 86–47–51 [16]: операция + облучение + химиотерапия (болюс 5-FU)	45–54 Гр (25–30 фракций)	5-FU±methyl- CCNU	12	53	60
операция + облучение + химиотерапия (постоянная инфузия 5-FU)	45–54 Гр (25–30 фракций)	5-FU±methyl- CCNU	8	63	70
Norwegian Radium Hospital [20]: хирургическое лечение	–	–	30	46	50
операция + облучение + химиотерапия	46 Гр (23 фракции)	5-FU	12	64	64

Примечание: СОД – суммарная очаговая доза; methyl-CCNU – семустин.

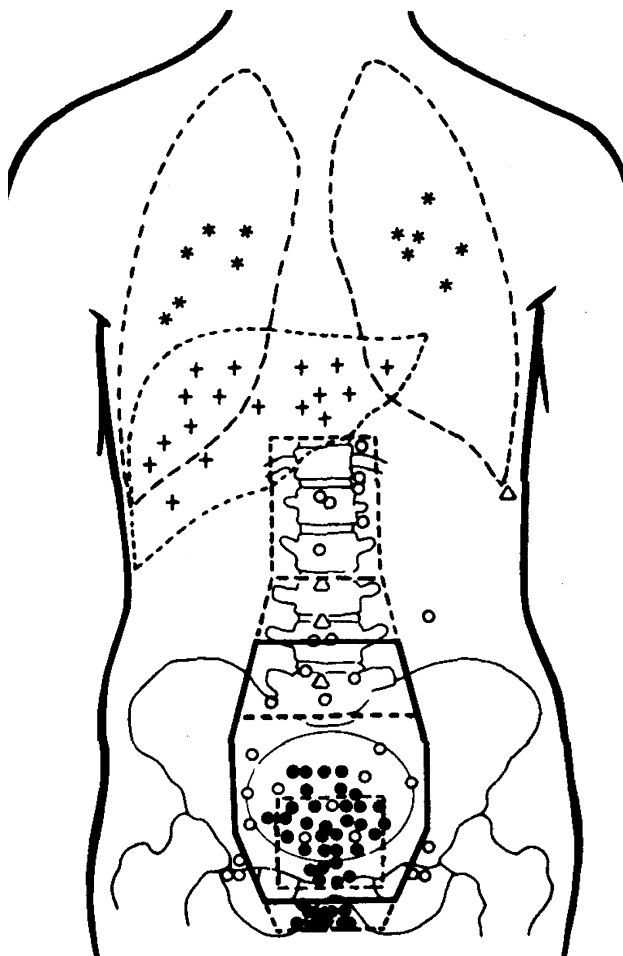


Рис. 1. Локализация рецидивов после «куративных» операций при раке прямой кишки, установленная при повторных хирургических вмешательствах [9].

- – локальные рецидивы;
- – рецидивы в лимфатических узлах;
- △ – имплантационные рецидивы;
- * – метастазы в легких;
- + – метастазы в печени.

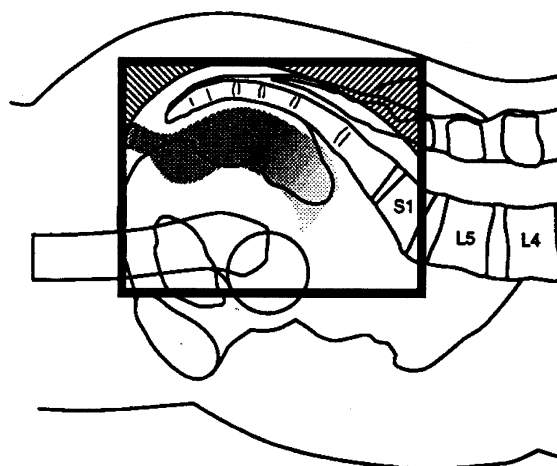
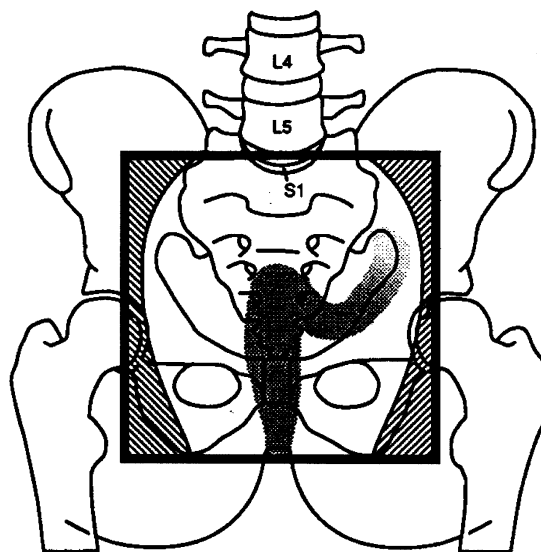


Рис. 2. Расположение радиационных полей после низкой передней резекции у больных раком (Т3N1M0, 8 см от зубчатой линии) прямой кишки [14].

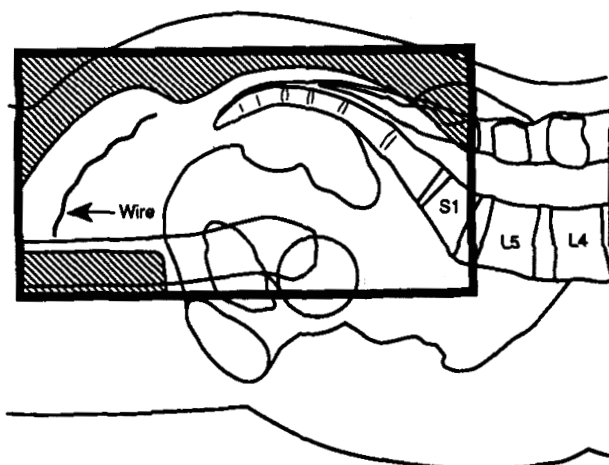
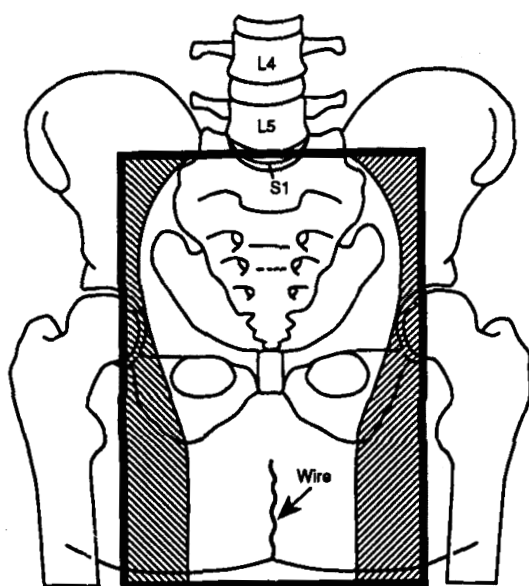


Рис. 3. Расположение радиационных полей после брюшно-промежностной экстирпации у больных раком (Т3N1M0, 2 см от зубчатой линии) прямой кишки [14].

Таблица 5
Характеристика токсичности послеоперационной химиолучевой терапии

Исследование	Тяжесть осложнений		Токсичность, связанная со смертью (%)
	≥ III степень (%)		
	Гематологические	Диарея	
GITSG [6,7]	26	35	4
Mayo Clinic/NCCTG 79-47-51 [11]	33	41	2

Примечание: GITSG – Gastrointestinal Tumor Study Group; Mayo Clinic/NCCTG – North Central Cancer Treatment Group.

Таблица 6
Исследования по оценке эффективности предоперационного химиолучевого лечения рака прямой кишки

Авторы	Число больных	Длительность наблюдения (мес)	Характеристика опухоли	Лечебный режим	Эрадикация опухоли (%)	Предоперационная токсичность (≥ степень III)	Локальные рецидивы (%)
Gran A. et al. [8]	32	24	T3	50,4 Гр 5-FU+LV	9	25	–
Stryker S. et al. [17]	30	39	T3 или N+	45–50 Гр 5-FU – продолжительная инфузия + MMC	–	23	4
Chari R. et al. [4]	43	25	T2–3	45 Гр 5-FU + CDDP	27	21	5
Magnin V. et al. [12]	66	54	T3	45 Гр 5-FU + LV	18	9	4

Примечание: LV – лейковорин; MMC – митомицин; CDDP – цисплатин.

University School of Medicine; Mohiudden M. – Department of Radiation Oncology, University of Kentucky Medical School; Rich T.A. – Department of Radiation Oncology, University of Virginia, Health Sciences Center), считают, что в случаях Dukes B и C операция плюс химиолучевое лечение является наиболее эффективным методом оказания помощи больным раком прямой кишки.

В западных странах выполнен ряд так называемых скрининговых исследований по применению предоперационного химиолучевого лечения (табл. 6). Эти работы свидетельствуют об эффективности такого подхода. EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) проводит [1] рандомизированное исследование (22921) по сравнительной оценке предоперационного облучения и химиолучевого лечения (облучение в суммарной очаговой дозе 45 Гр за 5 недель + фторурацил с лейковорином), окончательные результаты которого пока еще не опубликованы. Преимущества предоперационного хи-

миолучевого лечения состоят в следующем: сокращается размер опухоли и улучшается резектабельность; падает жизнеспособность опухолевых клеток, что, в частности, способствует уменьшению имплантационного метастазирования (см. рис. 1); существенно снижается токсичность для желудочно-кишечного тракта ввиду отсутствия выраженной фиксации петель тонкой кишки в тазу.

Однако предоперационному химиолучевому лечению свойственен и ряд недостатков: происходит задержка в выполнении хирургического вмешательства на 4–8 нед; добавочные технические трудности во время операции; проблемы, связанные с заживлением послеоперационной раны; неточность в стадировании опухолевого процесса.

Несомненно, что только дальнейшие рандомизированные исследования помогут ответить на вопрос о том, какой вариант адьювантного химиолучевого лечения более предпочтителен – до или послеоперационный – при раке прямой кишки.

Литература

1. Bosset J.F., Pavy J.J., Bolla M. et al. Four arms phase III clinical trial for T3–4 resectable rectal cancer comparing preoperative pelvic irradiation to preoperative irradiation combined with fluorouracil and leucovorin with or without postoperative adjuvant chemotherapy. EORTC Radiotherapy Cooperative Group. Protocol n°22921. EORTC Data Center – Brussels, 1992.
2. Bosset J.F., Maingon P. Adjuvant chemoradiation for rectal cancer// In: Concomitant Chemoradiation: Current Status and Future/ Ed. Mornex F., Mazon J.J., Droz J.P., Marty M., Elsevier. – Paris, 1999. – P. 149–155.
3. Bourhis J., Mornex F. The biological basis for chemoradiation// Concomitant Chemoradiation: Current Status and Future/ Ed. Mornex F., Mazon J.J., Droz J.P., Marty M., Elsevier. – Paris, 1999. – P. 16–25.
4. Chari R.S., Tyler D.S., Anscher M.Y. et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum// *Ann. Surg.* – 1995. – Vol. 221. – P. 778–787.
5. Faivre J., Milan C., Meny B. Risque de recidive locoregionale apres exereses d'un cancer du rectum// *Ann. Chir.* – 1994 – Vol. 6. – P. 520–524.
6. Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of the disease free interval in surgically treated rectal carcinoma// *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 312. – P. 1465–1472.
7. Gastrointestinal Tumor Study Group: Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer// *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 315. – P. 1294–1295.
8. Grann A., Minsky B.D., Cohen A.M. et al. Preliminary results of pre-operative 5-fluorouracil (5-FU), low dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for resectable T3 rectal cancer// *Dis Colon Rectum.* – 1997. – Vol. 40. – P. 515–522.
9. Gunderson L.L., Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following curative surgery for adenocarcinoma of the rectum: Clinicopathologic correlation and implication for adjuvant therapy// *Cancer (Philad.)*. – 1974. – Vol. 34. – P. 1278–1287.
10. Hobday T.J., Erlichman C.: Colorectal Cancer. In: Prognostic Factors in Cancer. 2nd ed Ed. Gospodarowicz M.K. et al. – N.Y.: Wiley-Liss, 2001. – P. 267–279.
11. Krook J.E., Moertel C.G., Gunderson L.L. et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma// *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324. – P. 709–715.
12. Magnin V., Bosset J.F., Mantion G., Pelissier E. Preoperative combined irradiation (XRT) and chemotherapy (CT) in resectable T3 rectal cancer [abstract]// *Europ. J. Surg. Oncol.* – 1998. – Vol. 24. – P. 199.
13. Malafosse M., Fourtanier G. Le traitement des cancers du rectum. Monographies de l'Association française de chirurgie. – Paris: Doin., 1987.
14. Minsky B.D. Rectal Cancer// *Textbook of Radiation Oncology/ Ed. Leibel S.A., Phillips T.L.* – Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1998. – P. 686–701.
15. Myerson R.J., Mohiuddin M., Rich T.A. Rectal Cancer// *Clinical Radiation Oncology/ Ed. Gunderson L.L. and Tepper J.E.* – N.Y.: Churchill Livingstone, 2000. – P. 728–747.
16. O'Connell M.J., Martenson J.A., Wieand H.S. et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery// *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331. – P. 502–507.
17. Stryker S.J., Kiel K.D., Rademaker A. et al. Preoperative "chemoradiation" for stage II and II rectal carcinoma // *Arch. Surg.* – 1996. – Vol. 131. – P. 514–519.
18. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer// *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 980–987.
19. Tepper J.E., Cohen A.M., Wood W.C. et al. Postoperative radiation therapy of rectal cancer// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1987. – Vol. 13. – P. 5–10.
20. Tveit K.M., Guldvog I., Hagen S. et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer// *Brit. J. Surg.* – 1997. – Vol. 84. – P. 1130–1135.