

ФГУ «НИИ онкологии
им. Н.Н.Петрова
Росмедтехнологий»,
Санкт-Петербург

ХИМИЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Е.И. Тюряева

*После технически
возможных операций
наблюдается высокая
частота регионарных
метастазов, а общая
пятилетняя выживаемость
пациентов не превышает
45-50%, причем попытка
повысить радикальность
расширением объема
вмешательства позволили
добиться лишь некоторого
снижения частоты
местных рецидивов.
Основной целью комбинации
химиотерапии и лучевой
терапии является
увеличение локального
контроля и эрадикация
отдаленных метастазов.*

Оперативное вмешательство по-прежнему остается краеугольным камнем в лечении больных раком прямой кишки. Однако к моменту установления диагноза не менее 10-15% случаев признаются неоперабельными из-за инфильтрации или прорастания опухоли в окружающие органы. После технически возможных операций (львиную долю которых составляет брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки) наблюдается высокая частота регионарных метастазов, а общая пятилетняя выживаемость пациентов не превышает 45-50%, причем попытка повысить радикальность расширением объема вмешательства (выполнением тотальной мезоректальной эксцизии) позволили добиться лишь некоторого (<10%) снижения частоты местных рецидивов. Стремление обеспечить более оптимистические результаты привело к осознанию необходимости многокомпонентного лечения рака прямой кишки. Внедрению химиолучевого компонента в лечение больных раком прямой кишки предшествовали этапы дополнения оперативного вмешательства лучевой или химиотерапией с оценкой переносимости и эффективности различных вариантов их проведения, причем исследования комбинированного лечения велись практически параллельно с начала 70-х годов.

Как известно, химиолучевой терапией (ХЛТ) называют одновременное использование комбинации цитотоксических агентов и дистанционной лучевой терапии. Основной целью кооперации является увеличение локального контроля и эрадикация отдаленных метастазов.

В схемах химиолучевого лечения в настоящее время практическим стандартом лучевого компонента является пролонгированное предоперационное облучение стандартным фракционированием (разовая очаговая доза 1,8 – 2,0 Гр на изоцентр, 5 раз в неделю, суммарная очаговая доза 45-50 Гр), чаще трехпольным вариантом, на высокоэнергетических ускорителях электронов. Объем мишени лучевого воздействия в соответствии с рекомендациями Международной комиссии радиационных единиц и измерений включает область крестца и пресакральное пространство, заднюю стенку мочевого пузыря, предстательную железу или влагалище. Общепринятые границы используемых полей следующие: верхняя - на уровне L5-S1 при отсутствии клинических данных о поражении региональных лимфоузлов и L4-5 при позитивных лимфоузлах, нижняя - дистальнее foramen obturatorium, на 5 см ниже макроскопического края опухоли; общие подвздошные лимфоузлы также включаются в лечебный объем, боковые границы выступают на 2 см за пределы тазового кольца. Боковые поля захватывают крестец и копчик сзади и головку бедренной кости спереди для попадания запирающих лимфоузлов.

Идеальный гипотетический препарат для проведения химиолучевой терапии должен иметь свойства радиосенсибилизатора, насыщать опухоль в адекватной концентрации, накапливаясь избирательно в опухолевой массе, иметь предсказуемую фармакокинетику и низкую токсичность, позволяющую применять его с каждым сеансом лучевой терапии.

Химиолучевое лечение рака прямой кишки на основе монокимиотерапии 5-фторурацилом и его производными

История разработки химиолучевого лечения применительно к опухолям желудочно-кишечного тракта насчитывает более сорока лет. 5-фторурацил (5-ФУ) стал одним из первых агентов, продемонстрировавшим повышение своей цитотокси-

ческой активности в сочетании с одновременным радиационным воздействием и радиосенсибилизирующие свойства (предклинические испытания Heidelberg et al, 1958). Пионерами широкого клинического применения комбинации 5-ФУ и облучения стали Byfield et al (1982), показавшие усиление синергизма в зависимости от времени действия 5-ФУ и его концентрации, что обосновало целесообразность проведения длительных инфузий.

Метаболизм и механизм действия препарата, синтезированного в 1957 году Heidelberg, хорошо изучены. Основным недостатком 5-ФУ является быстрая катаболическая деградация под действием фермента дигидропиримидин-дегидрогеназы, который способен дезактивировать до 85% дозы введенного 5-ФУ. Короткий период полураспада 5-ФУ в плазме крови (от 5 до 20 минут не позволяет обеспечить достаточную экспозицию с клетками-мишенями при болюсном варианте введения и делает биодоступность препарата мало предсказуемой.

Определение оптимального варианта применения 5-фторурацила

Ранее применялись следующие стандартные варианты назначения 5-ФУ: 1) из расчета 400-600 мг/м² однократно болюс 1 раз в неделю; 2) 350-400 мг/м² болюс в течение 5 дней в неделю с интервалом в 3 недели.

Было доказано, что длительные инфузии препарата (370-425 мг/м² /день в течение 120 часов) предпочтительнее стандартных (400-600 мг/м² внутривенно один раз в неделю на протяжении 6 недель) болюсных введений. Как в ранних, так и в последующих исследованиях эффективность продолжительных инфузий заключалась в достоверно более высоком уровне объективного ответа опухоли и достоверном повышении локального контроля (22% против 14%) при сопоставимых показателях общей выживаемости. Этот вывод был подтвержден в мета-анализе шести рандомизированных исследований, включавших 1219 больных. Профиль токсических реакций при двух режимах использования 5-ФУ различен: для болюсного введения более характерны миелосупрессия, оральная мукозит, желудочно-кишечные осложнения (диарея, рвота); при длительных инфузиях преобладает пальмарно-плантарный синдром, в меньшей степени выражена гематологическая и желудочно-кишечная токсичность.

Определение оптимального способа назначения 5-ФУ при химиолучевом лечении в рандомизированном исследовании NCCTG 864751 показало, что предпочтительным является режим 225 мг/м² 5 раз в неделю в течение всего курса лучевой терапии (в сравнении с болюсным введением 500 мг/м² на протяжении трех дней 1-й и 5-й недель облучения): это обеспечило увеличение безрецидивной ($p=0,01$) и общей выживаемости ($p=0,005$) на 10% при четырехлетнем периоде наблюдения пациентов [1]. Дизайн этого исследования предусматривал также дополнительные курсы 5-ФУ до и после ХЛТ (по два курса болюс 5-ФУ± нитрозометилмочевина). Значение индукционной и консолидирующей ХТ 5-ФУ (в том числе с применением модулятора лейковорина) в ХЛТ было допол-

нительно выяснено в рандомизированном исследовании INT 0144 [2]. Результаты - отсутствие достоверных различий в 3-летней выживаемости пациентов - были доложены на ежегодной конференции Американского общества клинических онкологов ASCO (2003). Заслуживают внимания результаты, полученные [3]: послеоперационная ХЛТ с болюсным введением 5-ФУ дала более высокую безрецидивную выживаемость в течение 4 лет, чем ХЛТ после вводных курсов 5-ФУ (81 и 70% соответственно, $p=0,04$), что соответствует представлению о том, что раннее начало лучевого воздействия существенно снижает частоту локорегионарного рецидива.

Следует остановиться на значении модуляторов активности 5-ФУ, в частности, самом используемом – лейковорине. Использование этого агента, способствующего повышению активности и пролонгации действия 5-ФУ, достоверно улучшало уровень ответа по сравнению с обычным болюсным применением 5-ФУ (с 11 до 23%), не давая, однако, преимуществ в выживаемости больных. В качестве контрольной группы при испытаниях новых препаратов III фазы в адьювантном и неoadьювантном режимах используются два сходных варианта сочетания 5-ФУ и лейковорина: 1) 5-ФУ 370-425 мг/м² + лейковорин 20 мг/м² в/в в 1-5 дни курса каждые 4-5 недель; 2) 5-ФУ 600 мг/м² + 500 мг/м² еженедельно. При ХЛТ присоединение лейковорина не имело клинического значения – при сравнении локального контроля и выживаемости в 4 группах, рандомизированных по получению только 5-ФУ (болюс), 5-ФУ+лейковорин, 5-ФУ+лейковорин+левамизол, 5ФУ+левамизол, достоверных различий выявлено не было. Кроме того, токсические реакции со стороны желудочно-кишечного тракта в схемах с лейковорином были гораздо сильнее [7].

Развитие постоянных технически удобных приспособлений для внутривенных инфузий, переносных инфузионных помп позволили перейти к проведению длительных 120-часовых введений 5-ФУ, более обоснованных с точки зрения фармакокинетики препарата и более эффективных в достижении объективного ответа. Длительные внутривенные инфузии 5-фторурацила, большая эффективность которых доказана как в опытах *in vitro*, так и в рандомизированных клинических испытаниях, требуют специального оборудования и сопряжены с повышенным риском сосудистых осложнений вследствие длительного нахождения катетера в вене. Поэтому появление новых эффективных оральных фторпиримидинов сразу снизило интерес к парентеральным введениям 5-ФУ.

Перспективными производными фторпиримидинов являются пероральные препараты фторафур (тегафур), доксифлуридин (фуртулон) и УФТ (фторафур+урацил).

Последний из перечисленных, УФТ, в последнее десятилетие исследуется наиболее интенсивно. Композиция фторафура (медленно селективно превращающегося в 5-ФУ) и урацила (модулятора катаболизма 5-ФУ, уменьшающего его редукцию) в молярном соотношении 1:4 обеспечивает продукцию постоянного резерва 5-ФУ и его активных метаболитов. Рандомизированные исследования

по сравнению эффективности инфузионного болюсного введения 5-ФУ (\pm лейковорин) и УФТ (\pm лейковорин) показали хорошую переносимость и схожий профиль токсических реакций обоих режимов [4], близкие по значению уровни ответа опухоли, медианы выживаемости [5, 6]. Использование УФТ в химиолучевом лечении РПК (400 мг/м² 5 дней в неделю на протяжении 5 недель) приводило к 9% полным патологическим регрессам опухоли; при этом токсические реакции 3 степени (диарея, лейкопения) были отмечены у 14% пациентов [7].

Капецитабин – оральный фторпиримидин-карбонат, превращающийся в активные метаболиты 5-фторурацила непосредственно в тканях опухоли в результате каскадного действия трех ферментов.

В качестве препарата первой линии терапии метастатического колоректального рака капецитабин имеет более высокую противоопухолевую активность и меньшую токсичность, чем комбинация 5-ФУ+лейковорин (режим Mayo Clinic). Превосходство капецитабина находит отражение и в схемах адьювантной терапии рака прямой кишки [8, 9]. Сочетание капецитабина и лучевой терапии вызывали регресс опухоли (частичный +полный) в 58-90%, полный патологический регресс опухоли в 7 - 24% [10, 11]. Следует заметить, что в данных исследованиях использовали помимо стандартной дистанционной лучевой терапии дополнительное облучение (boost) пресакральной области.

Три рандомизированных исследования I фазы определили максимально приемлемые дозы капецитабина для комбинации со стандартной лучевой терапией. Так, [12] отметил 31% полных патологических регрессов опухоли при назначении капецитабина из расчета 825 мг/м² в течение 1 -14 и 22 -35 дней предоперационной лучевой терапии при развитии у 7% пациентов пальмарно-плантарного синдрома III степени, у 4% - диареи III степени. Использование ежедневной дозы капецитабина более 1000 мг/м² сопровождалось значительным увеличением токсических реакций III-IV степени (главным образом диареи и пальмарно-плантарного синдрома) и при ежедневном приеме в течение всего курса ЛТ, и при использовании его 5 раз в неделю на фоне облучения – пред- и послеоперационного [10, 13]. Рекомендуемая суточная доза капецитабина составляет 800-825 мг/м² при назначении с 1-го по 35 дни лучевого лечения.

Фторпиримидины используются и как самостоятельный компонент химиолучевой терапии рака прямой кишки, и в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами.

Поликомпонентная химиотерапия в схемах ХЛТ

Поскольку целью химиолучевой терапии является максимально возможное уменьшение опухоли и/или блокирование метастазирования, химиотерапевтический компонент должен быть настолько жестким, чтобы он мог применяться с максимально возможной частотой для достижения местного эффекта, и настолько ин-

тенсивным, чтобы противодействовать метастазированию. Ограничение в осуществлении этих задач связано с толерантностью нормальных тканей. Введение новых воздействующих элементов потенциально усиливает спектр и выраженность побочных эффектов здоровых органов и тканей в сравнении с теми, что вызывают сами по себе лучевая терапия и каждый из химиопрепаратов. Уменьшение токсических реакций достигается разделением воздействия терапевтических инструментов во времени, снижением их доз или подбором средств, не обладающих перекрестной токсичностью и не усиливающих повреждения окружающих тканей, попадающих в радиационное поле.

Сравнение эффективности различных схем химиолучевого лечения рака прямой кишки носит условный характер, так как различия в дозах используемых препаратов, цикличности их введения, сроках выполнения оперативного вмешательства могут приводить к получению разных результатов даже в рамках отдельно выбранной комбинации химиотерапевтических средств. В попытке обозначить тенденции, которые могут влиять на выбор варианта ХЛТ, будем сопоставлять основные показатели оценки лечения: частота и выраженность токсических реакций, частота клинических ответов опухоли, достижение полных и частичных регрессов, продолжительность безрецидивного периода заболевания, увеличение безрецидивной и общей выживаемости пациентов.

Основой большинства используемых схем является 5-фторурацил или фторпиримидины 2–3 поколения (томудекс, тегафур, капецитабин). В целом ХЛТ местнораспространенного рака прямой кишки (РПК) на базе этого класса соединений дает не менее 30% объективных ответов опухолей [14, 15]. Частота наблюдаемых регрессов рТ0 колеблется в пределах 15-31% [7, 12, 16] в связи с использованием оральных и парентеральных препаратов, внутривенных болюсных и внутривенных длительных инфузий, разных доз препаратов, дополнительного назначения модулятора активности 5-ФУ – лейковорина. Токсические реакции 3-4 степени при использовании фторпиримидинов развиваются у 4-7% больных, чаще других – пальмарно-плантарный синдром, 7-17% (характерен для оральных форм); диарея – 3-14% осложнений; гематологические осложнения в виде лейкопении, нейтропении ≥ 3 степени отмечались у 1-3%-14% больных [7, 12, 16]. Наибольшая частота токсических реакций отмечалась в схемах с пероральным УФТ и болюсным введением 5-ФУ с лейковорином.

До широкого применения тотальной мезоректальной эксцизии влияние фторпиримидин-содержащих схем ХЛТ демонстрировало большее влияние на снижение частоты местных рецидивов; в свою очередь, увеличение безрецидивной выживаемости транслировалось и на показатели общей выживаемости больных. Благодаря вкладу более радикальных вмешательств абсолютное число рецидивов в полости малого таза снизилось, и, несмотря на сохранение достоверного улучшения безрецидивной выживаемости, не отражается на общей выживаемости

[4, 18]. Основной проблемой стали отдаленные метастазы (36% в течение 5 лет в исследовании CAO/ARO/AIO-94, [19]), что требует применения более эффективного системного лечения. Наиболее перспективными в плане эффективности и низкой перекрестной токсичности являются препараты платины и ингибиторы топоизомеразы.

Препараты платины оказывают непосредственное цитотоксическое воздействие, прерывая клеточный цикл и ингибируя репарацию сублетальных и потенциально летальных постлучевых повреждений в сочетании с действием облучения. Кроме того, производные платины снижают количество межклеточного метионина, в результате чего усиливается связывание фтордезоксисуридина монофосфатазы с тимидилат-синтетазой, т.е. потенцируется действие фторпиримидинов. Наиболее удачным в ряду производных платины является препарат третьего поколения **оксалиплатин**, т.к. он обладает быстрой циторедуктивной способностью и доказанным отсутствием острых дозоограничивающих эффектов, в том числе при сочетании с 5-ФУ или капецитабином. Предклинические испытания *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали радиосенсибилизирующий потенциал оксалиплатина. Оксалиплатин – один из наиболее активных препаратов для использования в монорежиме, дающий до 20% редукции опухоли при местнораспространенном раке прямой кишки [20]. Имеются противоречивые мнения о том, когда радиосенсибилизирующие свойства препарата проявляются максимально: при использовании до или после облучения, однако последние исследования дают основания считать оптимальным вариантом применение оксалиплатина за несколько часов до лучевой терапии.

Присоединение оксалиплатина к паре 5-ФУ+лейковорин принесло клинические преимущества в сравнении с этим классическим вариантом [21, 22].

FOLFOX (оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день ХЛТ+5-ФУ в виде болюсного введения 400 мг/м² и длительной 22-часовой инфузии 600 мг/м² в 1и2 дни лечения + лейковорин 200 мг/м² в 1и 2 дни лечения) был схемой первой линии лечения метастатического РПК, обеспечившей достоверное повышение местного ответа опухоли и удлинение безрецидивного периода в сравнении с комбинацией 5-ФУ+лейковорин [21, 22]. Позднее была показана эффективность этого варианта в увеличении безрецидивной выживаемости операбельных больных [23]. Частота полных патологических регрессов составляет 15-30% [24-25]. Sebag-Montefiore et al (2002, применяя для больных местнораспространенным РПК во время 5-недельного курса предоперационной лучевой терапии 5-ФУ и лейковорин с эскалирующими дозами оксалиплатина, определили оптимальную дозу последнего -130 мг/м² во 2-й и 30-й дни ЛТ. В указанных дозах эта схема обладает хорошей переносимостью (преобладающим осложнением была диарея, ограниченная I-II степенью). Токсические реакции в целом в зависимости от дозировок и кратности введения препаратов выражены больше, чем в комбинации 5-ФУ+лейковорин, встречаются чаще: диарея 3-4 степени у 12-15% больных, лейкопения 3-4 степени почти у

каждого десятого [24], однако риск фебрильной нейтропении не выше 1% [21]. Нейротоксические реакции носят преходящий характер, легко поддавались коррекции, однако зависят от разовых доз оксалиплатина, возрастают при курсовой дозе препарата более 130 мг/м².

Замена 5-ФУ на капецитабин сделала комбинацию с оксалиплатином (XELOX) более удобной и менее токсичной; частота полных патологических регрессов -14-19% [25]. Инфузии оксалиплатина 130 мг/м² в 1-й день ХЛТ и капецитабин 1000 мг/м² с 1-го по 14 дни с повторением курса каждые 3 недели показали увеличение объективных ответов до 55-58% [26].

Поскольку эскалация дозы оксалиплатина в рамках химиолучевого лечения чревата развитием острых токсических реакций и в конечном счете – редукцией доз, увеличение общей кумулятивной дозы может быть достигнуто при индукционной или последующей адьювантной ХТ. В настоящее время проводятся два многоцентровых исследования II фазы (French CORE и German Rectal Cancer Study Group), изучающих роль предоперационной ХЛТ (капецитабин и оксалиплатин) плюс 4-6 циклов адьювантной ХТ (XELOX).

ХЛТ рака прямой кишки с использованием ингибиторов топоизомеразы

Мишенью действия дериватов камптотекина, топотекана и иринотекана является фермент топоизомеразы I. Активность топоизомеразы I имеет большое значение для многих аспектов метаболизма ДНК, в том числе для инициации и пролонгации транскрипции РНК, репликации ДНК. Обладающий радиосенсибилизирующими качествами иринотекан максимально эффективен при введении его примерно за час до облучения.

При ХЛТ местнораспространенного рака прямой кишки **иринотекан** может использоваться в качестве самостоятельного агента, а также в комбинации с 5-ФУ или капецитабином, повышая частоту полных патологических регрессов опухоли [27]. Данные об эффективности комбинации 5-ФУ с иринотеканом противоречивы: при метастатическом колоректальном раке были получены достоверные различия в частоте объективных ответов, медиане времени до прогрессирования и общей выживаемости в пользу сочетания иринотекана с болюсным [27] и длительным инфузионным использованием 5-ФУ с лейковорином [28] в сравнении с 5-ФУ+лейковорином. При операбельном колоректальном раке эта комбинация не имела преимуществ перед парой 5-ФУ+лейковорин. Частота полных патологических регрессов составляет 22-37% при ХЛТ с ежедневным в/в 5-ФУ 200-250 мг/м² и иринотеканом 30 – 60 мг/м² в 1, 8, 15 и 22 дни [29], однако наблюдается довольно высокий процент осложнений 3 степени (диарея – в 28%, мукозиты – 21%, проктиты в 21% случаев) [29].

Исследования I фазы предоперационной ХЛТ при местнораспространенном РПК на основе капецитабина и иринотекана определили рекомендуемые дозы препа-

ратов. Лучшая переносимость ХЛТ отмечена при ежедневном использовании капецитабина 500-600 мг/м² и еженедельным введением 40-50 мг/м² иринотекана. Увеличение разовых доз препаратов (капецитабин >625 мг/м², иринотекан >50 мг/м²) приводило к дозозамещающей токсичности желудочно-кишечных осложнений и нейтропении. Уровень достигаемых полных регрессов расценивается как достаточно высокий.

В настоящее время комбинация иринотекана с 5-ФУ или капецитабином становится химиотерапией первой и второй линии в лечении больных метастатическим колоректальным раком.

Таргетная терапия в химиолучевом лечении РПК

Примерно в 50% случаев колоректального рака выявляется экспрессия рецепторов к эпидермальному фактору роста, что является индикатором радиорезистентности опухолей и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания.

Предклинические испытания показали, что лигандное связывание рецепторов эпидермального фактора роста с помощью моноклональных антител (цетуксимаб) способно увеличить радиочувствительность опухолевых клеток. Начаты многоцентровые рандомизированные исследования клинической значимости включения цетуксимаба в ХЛТ с использованием предоперационной лучевой терапии и комбинации оксалиплатина и капецитабина.

Проводятся исследования ХЛТ с применением бевацизумаба - ингибитора опухолевого ангиогенеза, моноклональных антител к васкулярному эндотелиальному фактору роста. Предварительные данные (исследования I фазы) свидетельствуют о хорошей переносимости предоперационного использования бевацизумаба в сочетании с 5-ФУ и лучевой терапией, достоверном регрессе опухоли на фоне снижения скорости перфузии крови в опухоли. Обнадешивающие результаты получены в ходе испытаний I фазы ХЛТ с применением бевацизумаба, оксалиплатина и капецитабина.

Рациональное использование химиолучевой терапии при РПК

Проведение химиолучевой терапии в зависимости от клинической ситуации может иметь следующие цели: 1) снизить риск местного рецидива и улучшить выживаемость для операбельных пациентов; 2) сделать возможным и курабельным оперативное вмешательство при первично неоперабельных опухолях; 3) способствовать выполнению сфинктерсохраняющих операций при низко расположенных новообразованиях; 4) осуществлять консервативное, неоперативное циторедуктивное лечение при высоком хирургическом риске или при маленьких опухолях.

Клинический опыт и проведенные исследования свидетельствуют, что первые две задачи дают обоснования ХЛТ для большинства больных раком прямой кишки, третья из заявленных целей вполне осуществима примерно

у трети пациентов, а последняя может быть применена к очень ограниченному кругу пациентов. Различные цели диктуют разные варианты ХЛТ в неoadьювантном и адьювантном режимах.

При использовании в лечении операбельного рака прямой кишки в настоящее время дискутируется вопрос о целесообразности пред- или послеоперационной химиолучевой терапии. За последние два десятилетия оба подхода находили как сторонников, так и противников. Так, считалось, что проведение предоперационной ХЛТ сопряжено с более выраженными токсическими реакциями, однако это положение не нашло подтверждения в более широких поздних исследованиях. С известной степенью допущения на химиолучевую терапию можно проецировать результаты предшествующего изучения «предоперационная vs послеоперационная лучевая терапия». На основании 3 мета-анализов, суммирующих данные 27 рандомизированных исследований [30-32], было установлено несомненное преимущество предоперационного варианта (снижение риска развития местных рецидивов на 50-70% в отличие от 30-40% при послеоперационной ЛТ; повышение общей выживаемости на 10% при предоперационном облучении и отсутствие такового при послеоперационном). Можно ожидать аналогичных результатов при лучевой терапии и одновременном использовании химиотерапевтических агентов.

Интерес к осуществлению неoadьювантной терапии рака прямой кишки базируется на клинических и радиобиологических преимуществах предоперационного воздействия. Действительно, регресс опухоли, наблюдаемый после ХЛТ (6-15% полных клинических регрессов, 20-35% частичных клинических регрессов, [14] позволяет повысить процент радикальных оперативных вмешательств при местнораспространенных опухолях, особенно важно – увеличить количество сфинктерсохраняющих операций при низко расположенных опухолях на 10-20% по сравнению с первичными показаниями к брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки [30]. Неoadьювантная ХЛТ вызывает меньше острых и поздних токсических реакций. Проведение предоперационной лучевой терапии сопряжено с меньшим повреждением тонкой кишки, не повышает риск нарушений функции тазовых органов, зона облучения не захватывает кишечного анастомоза и не включает ткани промежности. Предоперационная ХЛТ не увеличивает частоту послеоперационных осложнений, в частности, несостоятельности кишечного анастомоза. Радиобиологический эффект равной в физическом выражении дозы облучения при адьювантной терапии должен быть ниже, так как в этом случае ее мишенью становятся (вследствие послеоперационных изменений тканевого кровотока) преимущественно гипоксические, т.е. радиорезистентные, клетки.

Как показали рандомизированные исследования EORTC 22921 и FFCO 9203 [14, 18], эффективность предоперационной ХЛТ (на основе 5-ФУ +лейковорин) при операбельных опухолях прямой кишки выше предоперационной лучевой терапии по уровню полной патоло-

гической ремиссии (13,7 и 5,3% соответственно, $p < 0,001$), ответу регионарных лимфоузлов (71,9 и 60,5%, $p < 0,001$), частоте местных рецидивов (8% при ХЛТ и 13% при ЛТ, $p = 0,002$). Менее существенны различия в возможности выполнения сфинктерсберегательных операций (55,6 и 53,4%, $p = 0,05$), и не отмечено различий в общей выживаемости (65,6 и 64,8%, $p = 0,79$). Основным аргументом в пользу выбора стратегии должны быть достоверные различия в показателях выживаемости пациентов. Из запланированных и проведенных рандомизированных проектов, сравнивающих эффективность неoadьювантной и адьювантной ХЛТ в лечении операбельного РПК, единственным законченным является многоцентровое исследование CAO/ARO/AIO-94 Немецкой Группы по Изучению Рака Прямой Кишки (German Rectal Study Group). Частота местно-региональных метастазов была вдвое меньше у пациентов, получавших предоперационную ХЛТ ($p < 0,006$), количество сфинктерсохраняющих операций (для больных с исходно планируемой брюшно-промежностной экстирпацией) – примерно вдвое больше ($p < 0,004$). Достоверных различий в частоте отдаленных метастазов, безрецидивной и общей выживаемости получено не было.

При местнораспространенных опухолях прямой кишки ХЛТ преимущества неoadьювантной ХЛТ для данной категории больных вытекают из рациональных радиобиологических обоснований, но пока не имеют прямых доказательств. Предварительные результаты предоперационной ХЛТ можно считать обнадеживающими – частота полных патологических регрессов 12,5–28% [15, 30], уменьшение объема опухолей в среднем на 58%, «улучшение» стадии заболевания по классификации TNM (по параметру T) в 41,7% случаев [33], по-видимому, имеющееся снижение частоты местных рецидивов [30], и возможная корреляция степени регресса с последующей общей выживаемостью. Предварительные данные NSABP R-03 с медианой продолжительности наблюдения пациентов в 1 год свидетельствуют в пользу предоперационного химиолучевого лечения по увеличению доли больных, получивших сберегательные операции и живущих без признаков заболевания (44% в сравнении с 34% при послеоперационной ХЛТ). Из-за короткого срока наблюдения в данном исследовании нет оценки влияния вариантов ХЛТ на общую и безрецидивную выживаемость больных.

Для послеоперационной химиолучевой терапии показана тенденция сокращения частоты местных рецидивов и достоверное повышение выживаемости по сравнению с пациентами, получившими только хирургическое пособие (рандомизированные исследования GITSG, 1985; NCCTG, 1991; NSABP-R01, 1988; Oslo, 1997).

При местнораспространенном неоперабельном раке прямой кишки химиолучевая терапия является средством редукции опухолевой массы, позволяющим в дальнейшем выполнить радикальное хирургическое вмешательство, снизить частоту местных рецидивов, и, вероятно, увеличить общую выживаемость пациентов. Возможность вы-

полнения большего числа сфинктерсберегательных операций при первичнонеоперабельных опухолях не стоит преувеличивать, этот показатель лучше оценивать в качестве положительного непосредственного результата опухолевого регресса после ХЛТ.

Сравнение клинической эффективности различных вариантов и схем химиолучевого лечения рака прямой кишки представляет известные трудности. Пожалуй, в настоящее время ни одна из используемых комбинаций ХЛТ не может быть названа оптимальной. Кроме того, в рамках опубликованных рандомизированных исследований эффективность новой комбинации препаратов обычно сравнивали с одним из использовавшихся ранее (чаще всего, 5-ФУ±лейковорин). В настоящее время нет достоверных данных о действенности различных сочетаний (например, капецитабин + иринотекан vs капецитабин + оксалиплатин).

Многие рандомизированные исследования находятся во II–III фазах, когда важнейший аргумент в пользу того или иного варианта – повышение выживаемости пациентов – не может быть оценен. В данной фазе дается оценка непосредственных результатов исследования, которые находятся в прямой зависимости от особенностей отбора пациентов и относительности критериев оценки эффекта лечения. Так, определение возможного влияния на операбельность опухоли связано с точностью определения исходного статуса; первично неоперабельный рак прямой кишки, прорастающий в смежные органы от клинически несмещаемой, изъязвленной, местнораспространенной опухоли легко отличить теоретически, но не всегда возможно сделать это корректно на практике даже при использовании новейших диагностических программ. Интерпретация результатов достигнутого патологического регресса опухоли столь же зависима от безупречного клинического стадирования процесса. Еще сложнее полагаться на критерий рестадирования, «улучшения» стадии процесса (down-staging) после предоперационной ХЛТ и последующую перспективу сфинктерсохраняющей операции. В частности, при ретроспективном изучении предоперационного определения ответа на ХЛТ и соответствия со случаями полного патологического регресса, выяснилось, что исследования (дигитальное ректальное исследование, ректосигмоскопия, эндоректальная ультрасонография, КТ, МРТ) проводились в разных режимах, что способствовало переоценке эффекта лечения. Возможно, сроки между завершением химиолучевого лечения и оперативным вмешательством влияют на соотношение полных и частичных регрессов опухоли так же, как удлинение этого интервала с 2–3 недель до 6–8 недель увеличивало возможность выполнения сфинктерсохраняющих операций. Корреляция между полным патологическим регрессом опухоли и возможным увеличением безрецидивной и общей выживаемости пока достоверно не доказана, хотя появились данные о прогностическом значении патологической стадии в соотношении с данными предоперационной позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). По мнению Caricci

et al, 2005, только сочетание ПЭТ-негативного ответа и pT0-I являются предикторами высокой пятилетней безрецидивной выживаемости.

Указанные аспекты определяют круг задач, стоящих перед исследователями для отбора наиболее эффективных методик химиолучевого лечения больных раком прямой кишки. Правильная оценка имеющихся химиотера-

певтических препаратов и их комбинаций, более широкое использование сочетанной лучевой терапии (дистанционной и внутрисветовой брахитерапии), соотношения корреляции ответа на проводимое лечение с молекулярными маркерами в дальнейшем будут способствовать улучшению результатов лечения и выживаемости пациентов.

Литература

1. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS. et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combined protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331. – P. 502-507.
2. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D. et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: An analysis of stage, sex and local control – final report of intergroup 0114 // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 1744-1750.
3. Lee J-H, Je-Hwan Lee, Jin-Hee Ahn et al. Randomized Trial of Postoperative Adjuvant Therapy in Stage II and III Rectal Cancer to Define the Optimal Sequence of Chemotherapy and Radiotherapy: A Preliminary Report // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 1751 - 1758.
4. Wolmark N, Wieand HS, Hyams D.M. et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02 // J. Nat. Cancer Inst. – 2000. – Vol. 92. – p. 388-396.
5. Pazdur R, Douillard J-Y, Skilling JR. et al. Multicenter phase III of 5-fluorouracil (5-FU) or UFT in combination with leucovorin (LV) in patients with metastatic colorectal cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 18. – P. 1009a.
6. Carmichael J, Popiela T, Radstone D. et al. Randomized comparative study of Orzel (oral Uracil/Tegafur (UFT) plus leucovorin (LV) versus parenteral 5-fluorouracil (5-FU) plus LV in patients with metastatic colorectal cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 18. – P. 1015a.
7. Fernandez-Martos, Jorge Aparicio, Carles Bosch et al. Preoperative Uracil, Tegafur, and Concomitant Radiotherapy in Operable Rectal Cancer: A Phase II Multicenter Study With 3 Years' Follow-Up // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22. – P. 3016-3022.
8. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J. et al. Oral capecitabine compared intravenous fluorouracil plus leucovorin patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 19. – P. 4097-4106.
9. Twelves C, Wong A, Nowacki M. et al. Capecitabine as adjuvant therapy for stage III colon cancer // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 2696-2704.
10. Dunst J, Reese T, Sutter T. et al. Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 3983-3991.
11. De Paoli A, Chiara S, Luppi G. et al. A phase II study of capecitabine (CAP) and preoperative radiation therapy in resectable, locally advanced rectal cancer (LARC) // ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22. – abstr. 3540.
12. Kim J.C., Kim J.C., Cho M.J. et al. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2002. – Vol. 54. – P. 403-408.
13. Souglakos J, Androulakis N, Mavroudis D. et al. Multicenter dose-finding study of concurrent capecitabine and radiotherapy as adjuvant treatment for operable rectal cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2003. – Vol. 56(5). – P. 1284-1287.
14. Bosset J.F., Magnin V., Maingon P. et al. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: Long-term results of phase II trial // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2000. – Vol. 46. – P. 323-327.
15. Stryker S.J., Kiel K.D., Rademaker A. et al. Preoperative chemoradiation for stages II and III rectal carcinoma // Arch. Surg. – 1996. – Vol. 131. – P. 514-519.
16. De la Torre A, Ramos S, Valcarcel F.J. et al. Phase II study of radiochemotherapy with UFT and low-dose oral leucovorin in patients with unresectable rectal cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1999. – Vol. 45. – P. 629-634.
17. Hoff P., Abbruzzese J.L., Medgyesy D. et al. A phase II study of Xeloda (capecitabine) in patients with metastatic colorectal cancer demonstrating progression on 5-FU therapy // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 19. – P. 993a.
18. Gerard J.-P., Bonnetain F., Conroy T. et al. Preoperative (preop) radiotherapy (RT) ± 5 FU/folinic acid (FA) in T3-4 rectal cancers: results of the FFC09203 randomized trial // ASCO Meeting Abstracts. – 2005. – Vol. 23. – P. 3504.
19. Keam S.J., Dunn C.J. and Figgitt D.P. Oxaliplatin: in operable colorectal cancer // Drugs. – 2005. – Vol. 65(1). – P. 89-96.
20. Rxdel C., Sauer R. // In: Multimodal Concept of Cytotoxic Drugs and Radiation Therapy / Ed. Brown J.M., Mehta M.P., Nieder C. M. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2006. – P. 267-283.
21. de Gramont A., Figer A., Seymour M. et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 2938-2947.
22. Giacchetti S., Perpoint B., Zidani R. et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 136-147.

23. *Andre T, Boni C, Mounedji –Boudiaf L. et al.* Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol.350. – P.2343-2351.
24. *Gerard J-P, Chapet O, Nemoz C. et al.* Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: the Lyon R-04 phase II trial // *J.Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P.119-1124.
25. *Rxdel C, Grabenbauer G.G, Papadopoulos T. et al.* Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin and radiation for rectal cancer // *J.Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P.3098-3104.
26. *Cassidy J, Tabernero J, Twelves C. et al.* XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol.22. – P. 2084-2091.
27. *Kobne C.H, van Cutsem E, Wils J.A. et al.* Irinotecan improves the activity of the AIO regimen in metastatic colorectal cancer: Results of EORTC study 40986 // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2003. - Vol. 22. – P.254.
28. *Douillard J.Y, Cunningham D, Roth A.D. et al.* Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone for metastatic colorectal cancer: A multicenter randomized trial // *Lancet.* – 2000. – Vol.355. – P.1041-1047.
29. *Mebta V.K, Cho C, Ford J.M. et al.* Phase II trial of preoperative 3D conformal radiotherapy, protracted venous infusion fluorouracil and weekly CPT-11, followed by surgery for ultrasound-staged T3 rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol.55. – P.132-137.
30. *Rob M.S, Petrelli N, Wieand S. et al.* Phase III randomised trial of preoperative versus postoperative multimodality therapy in Patients with carcinoma of the rectum (NSABP R-03) // *Proc. Am. Soc. Clin.Oncol.* – 2001. – abstr. 490.
31. *Camma C, Giunta M, Fiorica F. et al.* Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer; a meta-analysis // *JAMA.* – 2000. – Vol. 284. – P.1008-1015.
32. *Colorectal Cancer Collaborative Group.* Adjuvant therapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials // *Lancet.* – 2000. – Vol.358. – P.1291-1304.
33. *Janian N.A, Khoo V.S, Abbruzzese J. et al.* Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – Vol.44. – P.1027-1038.