

Башкирский  
республиканский  
онкологический  
диспансер, Уфа

## АДЬЮВАНТНОЕ И НЕОАДЬЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ И ПРЯМОЙ КИШКИ

Д.Д. Сакаева

*Адьювантная терапия колоректального рака – один из наиболее динамично развивающихся разделов клинической онкологии. Стандартным подходом у больных с метастазами в лимфатические узлы (стадия III, Dukes C) остаются режим Mayo или de Gramont в течение 6 мес, у больных Dukes B доказана неэффективность программ на основе 5-фторурацила и лейковорина. Появление новых прогностических и предсказывающих маркеров, препаратов биологической направленности расширили терапевтические подходы. Неоадьювантная химиотерапия – новое эффективное направление в терапии больных метастатическим КРР.*

Последние десятилетия во многих странах мира, в том числе и в России, наблюдается рост заболеваемости раком толстой кишки. В Северной Америке и Европе колоректальный рак (КРР) занимает второе место среди причин смерти у больных злокачественными новообразованиями. В Западной Европе, в связи с активным проведением скрининговых программ, примерно 80% пациентов имеют опухоли, которые могут быть удалены хирургически. Однако у больных с локализованным процессом высока вероятность наличия отдаленных микрометастазов. Так, по данным I. Vogel и соавт., циркулирующие в крови опухолевые клетки обнаружены у 40%, а микрометастазы в костный мозг у 39% больных I–II стадиями рака ободочной кишки [41]. Это служит основанием для проведения адьювантного лечения после радикального хирургического вмешательства с целью улучшения отдаленных результатов лечения.

Стадия опухоли на момент резекции остается единственным самым важным прогностическим фактором в предвидении вероятности остаточных микрометастазов. В опухолях более высокого риска с прорастанием всей толщи кишечной стенки [стадия II (Dukes B2)] или с вовлечением региональных лимфатических узлов [стадия III (Dukes C)], риск микроскопической резидуальной или метастатической болезни значительно выше. У этих пациентов с высоким риском должен быть решен вопрос о проведении адьювантной терапии [35].

В подходе к адьювантной терапии при раке ободочной и прямой кишки существуют различия:

- при поражении прямой кишки используется **химиолучевое лечение**, так как эти опухоли высокочувствительны к лучевой терапии,
- при раке ободочной кишки – **только химиотерапия**.

В настоящее время значение адьювантного лечения как дополнения операции у больных КРР надежно установлено, и вопрос сосредотачивается больше на том **чем** лечить, а не лечить или нет.

На протяжении последних 30 лет адьювантная химиотерапия рака ободочной и прямой кишки является областью наиболее активных клинических исследований [27]

В конце 80–90-х годов прошлого столетия серии больших рандомизированных исследований, выполненных National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) и National Cancer Institute, определили роль и место адьювантной химиотерапии у больных раком ободочной кишки III стадии Dukes C [35].

Одним из наиболее эффективных цитостатиков при КРР на протяжении 40 лет остается 5-фторурацил. В 1988 г. мета-анализ, включивший 6791 пациента, не показал преимуществ химиотерапии по сравнению с историческим контролем. Когда же анализ был ограничен 4700 пациентами, пролеченными 5-фторурацилом, было установлено, что 5-летняя выживаемость в группе, где проводилась химиотерапия, была незначительно выше, чем у больных, не получающих ее [12, 29].

Исследования North Central Cancer Treatment Group показали, что комбинация 5-фторурацила и левамизола увеличивает общую выживаемость на 12%, сокращает риск смерти на 33% и частоту рецидивов на 40%, по сравнению с терапией только левамизолом или наблюдением. **Эти выводы послужили рекомендацией данной комбинации в качестве стандартного адьювантного лечения у больных III стадией КРР в США** [2,4].

В Западной Европе при адьювантном лечении больных раком ободочной кишки стандартной является комбинация 5-фторурацила и лейковорина. Эффективность

этой комбинации подтверждена многими исследованиями (Intergroup 0085, NSAP C-03, IMPACT-1) – при назначении лейковорина в высоких и низких дозах, при разной продолжительности лечения и в сравнении с комбинацией 5-фторурацил и левамизол [12, 16, 35]. **Из этих исследований следует следующее:**

а) комбинация 5-фторурацила и лейковорина в низкой дозе (20 мг/м<sup>2</sup>) эквивалентна по эффективности комбинации 5-фторурацила и лейковорина в высокой дозе (200–500 мг/м<sup>2</sup>);

б) терапия 5-фторурацилом и лейковорином, проводимая в течение 6 мес так же эффективна, как и проводимая в течение 12 мес;

в) нет значительной разницы между двумя наиболее широко используемыми режимами введения 5-фторурацила: еженедельно (6 нед, каждые 8 нед, всего 4 курса) или ежемесячно (5 дней каждые 4 нед, всего 6 курсов);

г) добавление левамизола к комбинации 5-фторурацил и лейковорин не улучшает отдаленных результатов.

д) введение 5-фторурацила и левамизола в течение 6 мес менее эффективно, чем в течение 12 мес;

Учитывая сопоставимую эффективность режимов с включением лейковорина и левамизола, наибольшее значение приобретает профиль токсичности проводимой терапии. При назначении комбинации 5-фторурацил + лейковорин и 5-фторурацил + левамизол превалирует гематологическая и гастроинтестинальная токсичность. Добавление левамизола к 5-фторурацилу и лейковорину усиливает токсичность, но не улучшает результатов терапии. Комбинацию 5-фторурацила и лейковорина в течение 5 дней характеризует высокая частота гематологических осложнений. Назначение этих препаратов в еженедельном режиме снижает частоту стоматита и гематологических осложнений, но увеличивает долю серезной диареи [2,4].

Продолжительность терапии 5-фторурацилом и лейковорином составляет 6 мес, а 5-фторурацилом и левамизолом – 12 мес. Безусловно, выгоднее для системы здравоохранения и проще для больных назначение комбинации 5-фторурацила и лейковорина. Вместе с тем, у пожилых больных с выраженной сопутствующей патологией, предпочтение следует отдавать комбинации 5-фторурацила и левамизола.

**Таким образом, в настоящее время послеоперационная адьювантная химиотерапия 5-фторурацилом с лейковорином (режим Mayo или de Gramont) в течение 6 мес является стандартом лечения больных КРР с метастазами в лимфатические узлы [стадия III (Dukes C)].**

У больных метастатическим КРР была показана высокая эффективность длительных инфузий 5-фторурацила и комбинации 5-фторурацил+ лейковорин. В связи с этим, начато изучение адьювантной химиотерапии длительными инфузиями 5-фторурацила: (de Gramont 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно болюсно + 5-фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup> – 22-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни и лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup> те же дни каждые 2 нед; AIO 5-фтор-

урацил 2,6 г/м<sup>2</sup> 24-часовая инфузия еженедельно и лейковорин 500 мг/м<sup>2</sup> 2 ч еженедельно, 6 нед, интервал – 2 нед)[3].

В Европейском исследовании PETAC C2 сравниваются инфузионные режимы de Gramont и AIO с ежемесячным болюсным режимом Mayo. В двух исследованиях изучены длительные инфузии 5-фторурацила (Lokich-режим 5-фторурацил 300 мг/м<sup>2</sup> длительные еженедельные инфузии, 10 нед) по сравнению с режимом Mayo. Показано, что Lokich-режим улучшает 5-летнюю безрецидивную выживаемость при равной общей выживаемости [3,34].

В последние годы появилось много эффективных препаратов, которые применяются в программах адьювантной химиотерапии: иринотекан (кампто) – ингибитор топоизомеразы I; оксалиплатин (элоксатин) – производное платины третьего поколения; капецитабин (кселода) – пероральный селективный туморактивируемый фторпиримидин; ралтитрексед (томудекс) – прямой специфический ингибитор тимидилатсинтетазы; UFT – комбинированный пероральный препарат фторафура и урацила [27].

Оксалиплатин в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином является одним из наиболее эффективных режимов при метастатическом КРР. В 2003 г. завершено международное клиническое исследование III фазы Multicentral International Study of Oxaliplatin 5-Fu-Lv in the Adjuvant treatment of Colon Cancer (MOSAIC) по использованию режима FOLFOX4 (оксалиплатин и 5-фторурацил с лейковорином) либо инфузии 5-фторурацила и лейковорина в плане адьювантной терапии у 2200 больных КРР II и III стадии). Основным оценочным показателем в исследовании MOSAIC выбрана безрецидивная выживаемость.

Согласно первым результатам, в группе пациентов, получавших FOLFOX, вероятность безрецидивного выживания после 4-летнего периода была выше (76% против 69%, p<0,001)[6,13]. Это различие было более значимым в подгруппе пациентов с III стадией заболевания (70 % в FOLFOX-группе по сравнению с 61 % в контроле, p=0,002), чем в подгруппе больных со II стадией (соответственно 85 % и 81%). Пока не установлены статистически значимые преимущества FOLFOX для общей выживаемости. При использовании данного режима периферическая нейропатия является основным побочным эффектом – она развивается в 92 % случаев; при этом в 12% случаев это нейропатия III степени тяжести, предполагающая ограничения нормальной жизнедеятельности человека. Как правило, нейротоксические эффекты носили обратимый характер, спустя 18 мес после окончания терапии у 76% больных не наблюдалось неврологических отклонений и лишь у 4% пациентов сохранились остаточные симптомы II или III степени тяжести. Полученные данные позволяют расширить возможности лечения ранних стадий КРР.

**Таким образом, схема FOLFOX рассматривается как наиболее эффективная при проведении адьювантного лечения у больных КРР с метастазами в лимфатические узлы.**

Иринотекан проявил высокую активность в первой и второй линии терапии метастатического КРР. Его роль в адъювантном лечении изучалась в двух больших исследованиях Cancer and Leucemia Group В C89803 (CALGB C89803) и Pan European Trial in Adjuvant Colon Cancer-3 (PETAC-3) [12]. В апреле 2001 г. в течение первых 60 дней исследования неожиданно произошло несколько смертей. В группе больных, получавших иринотекан и болюс 5-фторурацила и лейковорина, умерло 2,2%, смертность же от всех причин составила от 0% до 0,8%. Причинами ранней смерти были многочисленные проявления гастринтестинальной токсичности, тромбоэмболические осложнения, либо и то, и другое вместе. В исследовании PETAC-3, где применялись еженедельные длительные инфузии 5-фторурацила (вместо болюса), не наблюдалось случаев смертей, связанных с лечением. Артериальные и венозные тромботические осложнения обычно не были связаны с применением иринотекана. Однако, когда были подведены результаты Европейского исследования по лечению метастатического КРР, была выявлена более высокая, чем ожидалось, частота тромбоэмболии в группе иринотекана.

В настоящий момент завершено исследование (CALGB C89803), включавшее 1264 пациента с III стадией КРР, которым в адъювантном режиме назначалась комбинация IFL или болюс 5-фторурацила с лейковорином [35]. Средний период наблюдения составил 2,6 года. Комбинация IFL, по сравнению со стандартной терапией, не улучшила показатели общей и безрецидивной выживаемости, но значительно увеличила риск развития диареи и миелосупрессии [3]. Этот неожиданный результат усиливает осторожность в отношении экстраполяции режимов, применяемых при метастатической болезни в качестве адъювантной терапии. Результаты исследования, проведенного в Европе, по применению инфузий 5-фторурацила в комбинации с иринотеканом пока не опубликованы.

Оральные фторпиримидины могут представлять альтернативу длительным внутривенным инфузиям 5-фторурацила, проведение которых требует госпитализации пациентов и сопряжено с увеличением частоты осложнений, связанных с установкой внутривенных катетеров.

Продолжаются рандомизированные клинические исследования по сопоставлению активности капецитабина (1956 пациентов с III стадией рака ободочной кишки) и UFT (NSABP C-06, где планируется набрать 1452 пациента с III стадией КРР) против 5-фторурацила с лейковорином в адъювантной терапии. Было показано, что пероральная и парентеральная терапия фторпиримидинами одинаково эффективна, адъювантная терапия одинаково эффективна как в группе пожилых, так и в группе молодых пациентов [11,42]. Профиль нежелательных явлений капецитабина аналогичен тому, что наблюдается при использовании фторурацила в виде длительной инфузии. Наиболее выражен ладонно-подошвенный синдром; к другим неблагоприятным событиям относятся диарея, тошнота, рвота [20].

В качестве монотерапии лечение пероральными фтор-

пиримидинами характеризуется благоприятным профилем безопасности, удобством и эффективностью затрат на лечение по сравнению с длительными инфузиями 5-фторурацила.

**Таким образом, огромное желание по включению новых высокоактивных цитостатиков в программы адъювантной терапии КРР пока остается не реализованным и не является частью стандартного подхода.**

Единого мнения о целесообразности адъювантной химиотерапии больных КРР без региональных метастазов (Dukes В) нет. До настоящего времени решение о проведении данного вида лечения принималось в индивидуальном порядке при наличии неблагоприятных прогностических факторов: молодой возраст пациента, неблагоприятные гистологические признаки (прорастание стенки кишки, низкая дифференцировка опухоли), повышение уровня раковоэмбрионального антигена выше нормы через 4 нед после операции, неуверенность хирурга в радикализме проведенного вмешательства, а также с учетом желания больного [2,4,12,35].

Сводный анализ NSABP показал, что проведение адъювантной терапии уменьшает смертность от прогрессирования заболевания на 30% у больных в стадии Dukes В [3,16]. Мета-анализ данных 5 рандомизированных исследований, включавших 3300 пациентов, проведенный в клинике Mayo, в том числе больных, которые анализировались группой IMPACT В, показал, что адъювантная терапия при II стадии заболевания может быть эффективной, но в меньшей степени, чем при III стадии.

A.Sauer и коллегами было предпринято ретроспективное исследование результатов лечения 3700 больных КРР стадии Dukes В. В течение 3 мес после резекции толстой кишки 31% больных из этой группы получили адъювантную химиотерапию [37]. Пятилетняя выживаемость составила 77% для больных, получавших химиотерапию, и 78% – у не получавших ее. В группе с неблагоприятным прогнозом (опухоль T4, обструкция или перфорация) адъювантную химиотерапию получили 38% больных. Пятилетняя выживаемость составила для этой группы 62%, для больных из группы наблюдения – 60%. Исследование не было рандомизированным, но оно позволяет сделать следующие выводы: значительное число больных КРР II стадии получают в США адъювантную химиотерапию, которая не дает заметного улучшения результатов лечения.

При анализе результатов исследования QUASAR, проводившегося с 1994 по 2003 г. в 150 центрах 17 стран мира, включившего 3238 пациентов, не обнаружено преимуществ адъювантной терапии у больных КРР стадии Dukes В (5-фторурацил 370 мг/м<sup>2</sup>+лейковорин в дозах 175 мг/м<sup>2</sup> или 25 мг/м<sup>2</sup>± левамизол). Риск смерти в группе химиотерапии был 0,88, риск рецидива – 0,82 [18]. Авторами сделан вывод о **нецелесообразности проведения адъювантной химиотерапии на основе 5-фторурацила с лейковорином** у больных КРР без региональных метастазов.

В настоящее время продолжается ряд исследований по использованию пероральных фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана, моноклональных антител у больных II стадией КРР при наличии факторов риска. Ожидается, что на основании результатов этих исследований можно будет сделать заключение о необходимости адъювантной химиотерапии не на основе 5-фторурацила с лейковорином при стадии Dukes B.

Рак толстой кишки чаще метастазирует по системе воротной вены, и в первую очередь – в печень. В течение многих лет предпринимаются попытки снижения риска метастазирования в печень с помощью региональной портальной перфузии.

При анализе результатов рандомизированного контролируемого исследования Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), включавшего 505 пациентов в возрасте до 75 лет (контрольная группа – 253 пациента, которым химиотерапия не проводилась, вторая группа (n=252) – немедленная послеоперационная внутривенная инфузия 5-фторурацила в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> в течение 7 дней, митомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в первый день после операции), выявлено, что в группе химиотерапии ремиссия наблюдалась у 57% больных, а в контрольной – у 48%. Общая выживаемость тоже была выше в группе химиотерапии (66% против 55%). Наибольшее снижение риска рецидива в группе химиотерапии, по сравнению с контрольной, наблюдалось у пациентов с вовлечением региональных лимфатических узлов [38].

Однако при сравнении эффективности системного введения фторпиримидинов и региональной портальной перфузии не было показано преимуществ внутривенного введения препаратов. Добавление к 5-фторурацилу интерферонов также не улучшило результатов адъювантной терапии рака ободочной кишки. В настоящее время оба этих метода рассматриваются в качестве экспериментальных [2, 3, 4,12].

### Адъювантная терапия рака прямой кишки

При использовании только хирургического метода 5-летняя выживаемость больных раком прямой кишки, по данным разных авторов, составляет при II стадии – 60–75%, при III – 35–40%, а частота локальных рецидивов достигает 20–50% [1]. Улучшить отдаленные результаты хирургического лечения больных резектабельным раком прямой кишки позволяет комбинированное использование лучевой и химиотерапии: облучение оказывает воздействие на опухоль и зоны ее регионарного лимфогенного метастазирования, а химиотерапия способствует уничтожению микрометастазов [10].

Схема послеоперационного химиолучевого лечения состоит из двух фаз:

- совместное использование цитостатика и ионизирующей радиации с целью усиления локального контроля в зоне операции (потенцирующий эффект);
- последующие курсы химиотерапии с целью воздействия на отдаленные микрометастазы.

Важнейшим для определения тактики адъювантного лечения больных раком прямой кишки стало рандомизированное исследование Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG 7175), в котором больные были разделены на 4 группы: оперативное лечение; операция+химиотерапия; операция+лучевая терапия; операция+химиолучевое лечение (ХЛЛ). Во всех группах химиотерапии вводился 5-фторурацил. Затем в течение 1,5 лет проводилось 8 курсов терапии 5-фторурацилом и семустинном [15]. Полученные результаты показали, что наиболее высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости, а также локального контроля достигались в группе операция+ХЛЛ лечение (табл.1).

Преимущества использования с адъювантной целью химиолучевого лечения по сравнению с облучением были подтверждены в исследовании Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group (NCCNG 49-47-51)[25]. Частота локальных рецидивов при этом снизилась с 87% до 75%, 5-летняя безрецидивная выживаемость возросла с 38% до 58%, а общая выживаемость с 48% до 58%.

Однако комбинирование двух методов лечения ведет к усилению токсичности терапии. По данным исследований GITSG 7175 и Mayo Clinic/NCCNG 49-47-51, частота гематологических осложнений III–IV степени составила 26–33%, а гастроинтестинальных – 35–41%. В 2–4% случаев тяжесть развившихся осложнений приводила к летальному исходу.

Одним из путей снижения токсичности химиолучевой терапии является поиск оптимального режима лечения. В большинстве исследований использовали облучение в разовой дозе 1,5–2 Гр с трех – четырех полей до суммарной дозы 40–45 Гр за 4,5–5,5 недель. С целью уменьшения токсичности послеоперационной **лучевой** терапии необходимо использовать четырехпольную методику лечения, поскольку приходится формировать большой объем облучаемых тканей [1].

Примером исследования по выбору оптимального режима химиотерапии является исследование Intergroup 114, которое продемонстрировало **отсутствие различий отдаленных результатов независимо от режима терапии** [40]. При равной эффективности и токсичности болосное введение 5-фторурацила и его комбинация с лейковорином

Таблица 1  
Сравнительная оценка различных методов адъювантного лечения рака прямой кишки, по данным исследования GITSG 7175

Вид лечения	Частота локальных рецидивов (%)	Безрецидивная выживаемость	Общая выживаемость
Операция	24	46	45
Операция+лучевая терапия	20	52	52
Операция+ химиотерапия	27	54	50
Операция+лучевая терапия+ химиотерапия	11	70	58

могут быть использованы совместно с лучевой терапией для адъювантного лечения. Как выяснилось в исследовании NCCNG 86-47-51 [30], введение 5-фторурацила с семустинном не улучшает отдаленные результаты, по сравнению с группой больных, получавших только 5-фторурацил.

Большое влияние на отдаленные результаты химиолучевого лечения оказывает **способ введения 5-фторурацила**. Так, постоянная инфузия 5-фторурацила (225 мг/м<sup>2</sup> каждые 24 ч. в течение последней недели облучения) в сравнении с болюсным введением (500 мг/м<sup>2</sup> по 3 инъекции на 1-й и 4-й неделе облучения) позволила увеличить безрецидивную выживаемость с 53% до 63%, а общую – с 60% до 70% [30].

**Таким образом, послеоперационное химиолучевое лечение является стандартным вариантом адъювантной терапии больных раком прямой кишки.**

Однако возможен второй подход к лечению больных резектабельным раком прямой кишки – **предоперационная химиолучевая терапия**. Существует вариант данной методики, включающий в себя облучение дозой 45 Гр за 5 нед в сочетании 5-фторурацила с лейковорином. По мнению С.В. Канаева, данный вариант лечения имеет целый ряд преимуществ: увеличение резектабельности опухоли, благодаря уменьшению ее размеров, снижение вероятности имплантационного метастазирования, снижение частоты гастроинтестинальной токсичности, ввиду отсутствия выраженной фиксации петель тонкой кишки в тазу [1]. Недостатком данной методики является отсрочка выполнения хирургического вмешательства на 4–8 нед; дополнительные технические трудности во время операции, увеличение сроков заживления послеоперационной раны, неточность в стадировании процесса.

Результаты ряда исследований показывают преимущества предоперационной химиолучевой терапии. R. Sauer и соавт. проводили [37] предоперационное лечение, включавшее облучение в дозе 1,8 Гр 5 дней в неделю, до 40 Гр, 5-фторурацил в виде 120-часовой инфузии в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 1-й и 5-й недели радиотерапии. Операция выполнялась через 6 нед. после завершения лучевой терапии. Через месяц после операции проводились четыре пятидневных цикла 5-фторурацилом в дозе 500 мг/м<sup>2</sup>. В качестве контроля была сформирована аналогичная группа больных, где проводили послеоперационную химиолучевую терапию. Преимуществ в общей 5-летней выживаемости не было, но локальный контроль, достигаемый в группе предоперационной ХЛЛ, был достоверно выше, кроме того, среди пациентов этой группы количество острых и отсроченных осложнений III–IV степени было достоверно ниже (табл.2).

В настоящее время в Европе и США проводится ряд рандомизированных исследований по использованию иринотекана с 5-фторурацилом и лейковорином, иринотекана и оксалиплатина с пероральными фторпиримидинами (капецитабин, УФТ) в адъювантном лечении больных раком прямой кишки в сочетании с облучением [17,20,28]. Результаты этих исследований пока не опубликованы.

### Условия проведения адъювантного лечения

Используют противоопухолевые агенты, высокоактивные при данном виде опухоли.

Терапия должна быть длительной (6 мес), что обусловлено гетерогенностью популяции опухолевых клеток, и начинаться она должна не позднее 45 сут после операции.

Противопоказанием для адъювантной химиотерапии являются:

- выраженная сопутствующая патология,
- болезнь Крона, язвенный колит,
- беременность.

### Прогностические и предсказывающие маркеры терапии

Интенсивные исследования последних десятилетий привели к большому прогрессу в понимании молекулярных механизмов заболевания и идентификации молекулярных маркеров, являющихся прогностическими для клинических результатов лечения.

Доказана роль уровня тимидилатсинтетазы, тимидинфосфорилазы и дигидропиримидиндигидрогеназы для прогноза чувствительности опухоли к химиотерапии фторпиримидинами [26]. При низком уровне вышеуказанных ферментов ожидаемая частота объективного эффекта на терапию фторпиримидинами составляет не менее 50%. Частота встречаемости таких высокочувствительных опухолей составляет от 15 до 20%. Предсказать уровень тимидилатсинтетазы в ткани опухоли можно также по уровню тимидилатсинтетазы в мононуклеарах периферической крови, что технически более просто. Повышение активности фермента дигидропиримидиндигидрогеназы, ответственного за инактивацию 5-фторурацила, является фактором резистентности к 5-фторурацилу.

К факторам прогноза и предсказания эффекта планируемого лекарственного лечения относятся: определение микросателлитной нестабильности, экспрессия рецептора эпидермального фактора роста, микроципирование генов ключевых белков [32]. Микросателлитная неста-

Таблица 2  
Сравнительная оценка предоперационной и послеоперационной химиолучевой терапии, по данным R. Sauer и соавт., 2003

Вид лечения	Частота локальных рецидивов (%)	Общая выживаемость	Токсичность III–IV степени	
			острая	отсроченная
Предоперационное ХЛЛ	6	76	27	14
Послеоперационное ХЛЛ	13	74	40	24

бильность является благоприятным фактором при операбельном раке ободочной кишки. Потеря гетерозиготности в хромосоме 18q указывает на плохой прогноз.

Молекулярный анализ опухолей может привести к более рациональной индивидуализации терапии. Пациенты с низким риском могут вполне обходиться без лечения, тогда как пациенты с высоким риском рецидива могут получить лечение, подобранное с более высокой вероятностью успеха при более низкой токсичности. Однако длинный путь лежит между идентификацией маркера и пониманием того, как использовать эту информацию в терапевтических подходах.

Продолжается большое количество исследований, которые позволят рационально применять молекулярные маркеры в практике адьювантного лечения КРР.

### **Биотерапевтические методы в адьювантной терапии**

Использование биотерапии с адьювантной целью представляется очень перспективным. В настоящее время с этой целью применяются аутологичные вакцины и моноклональные антитела.

Следующий шаг к иммунологическому лечению резектабельного КРР – это активная специфическая иммунотерапия (АСИ). Пациенты получают комбинацию облученных аутологичных клеток и БЦЖ.

Исследование, включавшее 80 пациентов КРР, показало, что АСИ не оказала влияния на выживаемость [12]. В другом исследовании 83 пациента с III стадией и 170 со II стадией КРР были рандомизированы на группы: операция+АСИ и операция. Продолжительность наблюдения составила 5,3 года, но диапазон варьировал от 8 мес до 9 лет. У пациентов с III стадией заболевания АСИ не оказала влияния на результаты лечения. У пациентов со II стадией заболевания, получивших АСИ, безрецидивная выживаемость была статистически значимо выше ( $p=0,032$ ), однако общая выживаемость не улучшилась.

**Таким образом, ценность активной специфической иммунотерапии в адьювантном лечении не доказана и требует продолжения исследований.**

Эдреколомаб (панорекс) является мышинным моноклональным антителом к поверхностному антигену аденокарциномы 17-1А, который *in vitro* имеет возможность стимулировать антител-зависимую клеточную цитотоксичность.

Ранние клинические исследования у пациентов метастатическим КРР продемонстрировали несколько незначительных опухолевых регрессий и хорошую переносимость препарата. В раннем исследовании по адьювантному использованию эдреколомаба у пациентов после операции (166 больных) показало увеличение общей выживаемости до 57% против 37% в контроле при медиане наблюдения 7 лет [31]. Однако более масштабное исследование, включавшее 2761 пациента с III стадией КРР, получавших 5-фторурацил+лейковорин+эдреколомаб; только эдреколомаб или только 5-фторурацил+лейковорин, не подтвердило активности препарата [33]. Выживаемость в группах, где вводился 5-фторурацил, была

выше, чем в группе эдреколомаба. В настоящее время проводится большое исследование, включающее 1700 пациентов со II стадией КРР, получающих с адьювантной целью эдреколомаб. Результаты еще не опубликованы.

В тканях опухолей толстой кишки выявлены молекулярные мишени, которые могут использоваться для нацеленной терапии. Целью подобных терапевтических стратегий является прерывание клеточных путей, жизненно важных для роста и выживания опухоли и дальнейшего метастазирования, а также снижение токсических эффектов, ассоциирующихся с выбором менее специфических видов цитотоксической химиотерапии.

В настоящее время для лечения злокачественных форм колоректального рака предлагаются препараты из двух новых многообещающих классов соединений нацеленного действия – антагонисты рецептора эпидермального фактора роста и ингибиторы ангиогенеза.

Избыточная экспрессия рецептора эпидермального фактора роста при колоректальном раке ассоциируется с менее благоприятным прогнозом [19]. Цетуксимаб (эритукс, также известный как C-225) – это моноклональное антитело, предотвращающее связывание с внеклеточным доменом рецептора, первый из ингибиторов подобного типа, который недавно был одобрен FDA для лечения метастатического колоректального рака.

В доклинических исследованиях было показано, что терапию цетуксимабом можно успешно сочетать с химиотерапевтическими препаратами и, более того, такая комплексная терапия оказалась более эффективной при опухолях, резистентных к иринотекану (следовательно, с помощью ингибитора данного типа может быть преодолена резистентность клеток к иринотекану) [9].

Цетуксимаб является эффективным средством лечения метастатического колоректального рака, возможность использования препарата в адьювантном лечении находится пока в стадии изучения.

Тот факт, что развитие опухоли связано с образованием собственной системы кровеносных сосудов, стимулировал попытки подавления ангиогенеза в ткани опухоли с целью контроля над ростом и распространением опухолевых клеток.

В нескольких клинических исследованиях с участием пациентов с метастатическим колоректальным раком проводилось изучение комбинации бевацизумаба (авастина) – гуманизованного антитела, действующего на васкулярный эндотелиальный фактор роста, и химиотерапевтических препаратов [21, 22].

Как показало рандомизированное исследование II фазы с участием пациентов с ранее не леченным метастатическим заболеванием, при терапии бевацизумабом повышается вероятность ответа на терапию со стороны опухоли по сравнению с лечением 5-фторурацилом и лейковорином.

Включение авастина в программы лечения КРР, несомненно, является шагом вперед на пути лечения данного заболевания, для определения целесообразности его применения необходимы дальнейшие исследования.

### Неoadьювантная терапия КРР

Более чем у 50% больных КРР развиваются метастазы в печень и только в 25% случаев эти метастазы резектабельны. Выживаемость нелеченных больных с метастазами в печень составляет менее одного года.

Успехи в лечении диссеминированного колоректального рака связаны не только с развитием химиотерапии, но и с возросшими хирургическими возможностями. Это в первую очередь относится к удалению метастатических очагов в печени после успешной неoadьювантной химиотерапии, что еще недавно представлялось совершенно недопустимым лечебным подходом [5,39].

Хирургическое удаление метастазов значительно влияет на выживаемость (медиана выживаемости составляет около 30 мес). Резекция метастазов возможна у 10–20% больных, выполнение операций ограничивает ряд факторов: размеры, количество и локализация метастазов, функциональный резерв печени, наличие внепеченочных метастазов.

Задача неoadьювантной химиотерапии при наличии у пациентов нерезектабельных метастазов – продление жизни и получение возможности дальнейшего лечения, т. е. повышение резектабельности.

По данным разных авторов, системная неoadьювантная химиотерапия позволила выполнить резекцию первично нерезектабельных метастазов в 13–30% случаев (табл 3). Пятилетняя выживаемость пациентов, перенесших резекцию печени, достигала 20–40%, а в случае полного удаления метастазов даже 60%.

В качестве неoadьювантного лечения используются комбинации разных цитостатиков. Так, в исследовании Intergroup N9741 изучалась эффективность режимов IFL, n=264 (иринотекан/5-фторурацил/лейковорин), FOLFOX4, n=267 (оксалиплатин/5-фторурацил/лейковорин), IROX, n=265 (оксалиплатин/иринотекан) у больных неоперабельным метастатическим колоректальным раком [14]. Оценивалось время до прогрессии и общая выживаемость. 24 (3,3%) из 795 больных были в последующем прооперированы (16 – гепатэктомия, радиочастотная абляция – 6, резекция легкого – 2). Из 24 больных 22 получали режимы с включением оксалиплатина. Рецидивы заболевания развились в основном в резецированных органах. Медиана общей выживаемости прооперированных больных составила 42,4 месяца, медиана времени до прогрессирования – 18,4 месяца. Авторы делают вывод о том, что неoadьювантная химиотерапия дает

небольшой, но важный шанс части пациентов с метастатическим КРР быть прооперированными, наиболее эффективны при этом режимы, включающие оксалиплатин.

Завершена II фаза исследования MIROX по оценке влияния интенсивной системной терапии в комбинации с хирургическим вмешательством у больных резектабельным метастатическим КРР. Изучалась эффективность и переносимость комбинаций, включающих иринотекан и оксалиплатин [7]. Лечение начиналось с 6 курсов FOLFOX-7 (лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup>, оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в виде 120-минутной инфузии и 5-фторурацил 2400 мг/м<sup>2</sup> в виде 46-часовой инфузии, каждые 2 нед). После операции проводилось 6 курсов FOLFERI (лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup>, иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup> в виде 90-минутной инфузии, болюс 5-фторурацила 400 мг/м<sup>2</sup> и 5-фторурацил в виде 46-часовой инфузии, каждые 2 нед).

Переносимость в целом была хорошей. Среди проявлений токсичности III и IV степени отмечались нейтропения (13%) и тромбоцитопения (11%). Медиана времени до прогрессирования составила 21 мес, 2-годичная общая выживаемость составила 89%, а безрецидивная – 47%. Авторы делают вывод о том, что данная программа терапии перспективна у больных резектабельным метастатическим КРР.

Возможности неoadьювантной химиотерапии при резектабельных метастазах в печени изучаются в исследовании EORNCGITCC G 40983, где сравниваются результаты лечения двух групп: первая – только резекция метастазов, вторая – 4 курса FOLFOX до операции (каждые 2 нед: оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup>+ лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup> 1-й день+ 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> болюсно +2,42 г/м<sup>2</sup> длительная инфузия 46 ч, затем еще 2 курса после операции в случае эффективности лечения).

Логическим основанием введения химиотерапевтических препаратов при метастазах в печени непосредственно в орган является двойственный характер кровоснабжения: опухоль получает кровь, в основном, из печеночной артерии, в то время как портальная циркуляция обеспечивает кровью здоровую часть паренхимы. Инфузии 5-фторурацила или аналогичного вещества – флоксуридина в печеночную артерию приводят к увеличению ответа на лечение в 2 раза по сравнению с обычным, системным применением 5-фторурацила. Однако для пациентов с более запущенной стадией болезни эти преимущества не удалось продемонстрировать, в основном, из-за наличия метастазов за пределами печени. Кро-

Таблица 3

Выживаемость больных с метастатическим поражением печени при КРР после неoadьювантной химиотерапии

Автор	Число больных	Общая эффективность, %	% оперированных больных	Медиана выживаемости, в мес
Pozzo, 2003	40	48	33	> 19
Ducreux, 2003	55	53	31	Не достигнута >16,3
Slater, 2003	32	-	34	37
Clovero-Fabi, 2003	46	63	71	35
Piedbais, 2002	31	48	35	21,8
Faicone, 2002	43	71	26	26
Comella, 2002	40	50	-	-
Ychou, 2002	13	80	69	-

ме того, ограничивающим фактором для практического применения данного типа терапии является возникновение токсических эффектов, таких как химический гепатит, холангит и связанные с введением катетера осложнения [8,23,24].

**Таким образом, проведение неoadъювантной химиотерапии стало новым и достаточно эффективным терапевтическим подходом у больных метастатическим КРР.**

После десятилетий медленного прогресса в лечении колоректального рака происходят стремительные перемены. Постоянные инфузии 5-фторурацила в комбинации с оксалиплатином или иринотеканом достоверно и значительно увеличили частоту объективных эффектов и продолжительность жизни больных с ме-

тастатическим процессом, частоту выполнения резекций печени у больных с поражением только этого органа и продолжительность безрецидивной выживаемости при проведении адъювантной терапии после выполнения радикальной операции. Успехи в лечении колоректального рака связаны не только с развитием химиотерапии. Возросшие хирургические возможности, появление новых прогностических и предсказывающих маркеров, препаратов биологической направленности расширили терапевтические подходы. Есть все основания надеяться, что внедрение новых методов лечения в клиническую практику еще в большей степени улучшит результаты лечения как операбельных, так и метастатических форм рака прямой и ободочной кишки.

## Литература

1. Канаев С.В. Химиолучевое лечение рака прямой кишки // *Практ. онкол.* – 2002. – Т.3, №2 – С.123-129.
2. Моисеенко В.М., Орлова Р.В. Адъювантное лечение больных раком ободочной кишки // *Практ. онкол.* – 2000. – №1. – С.19-23.
3. Орел Н.Ф. Адъювантная химиотерапия колоректального рака // *Рус. мед. журн.* – 2004. – Т.12, №9. – С.685-690.
4. Тюляндин С.А. Адъювантное лечение рака толстой кишки // *Новое в терапии колоректального рака* / Под ред. Н.И. Переводчиковой. – М., 2001. – С.74-82.
5. Adam R, Pascal G, Castaing D. et al. Liver resection for multiple colorectal metastases: Influence of preoperative chemotherapy // *Proc. ASCO.* – 2003. – Abstr. 1188.
6. Andre T, Boni C, Moumedji-Boudiaf L. et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol.350. – P.2343-2351.
7. Artru J, Paye F, Louvet C. et al. Intensive systemic chemotherapy combined with surgery for metastatic colorectal cancer; results of a phase II study // *Proc. ASCO.* – 2005. – Vol. 23, N 3. – P.502-509.
8. Barnett K.T., Malafa M.P. Complications of hepatic artery infusion: a review of 4580 reported cases. // *Int. J. Gastrointest. Cancer.* – 2001. – Vol. 30. – P.147-160.
9. Baselga J, Albanell J. Epithelial growth factor receptor interacting agents // *Hematol. Oncol. Clin. North Amer.* – 2002. – Vol. 16. – P.1041-1063.
10. Bourbis J, Mornex F. The biological basis for chemoradiation. In *Concomitant Chemoradiation: Current Status and Future* / Ed. Mornex F, Mazeron J.J., Droz J.P., Marty M. – Paris: Elsevier, 1999. – P. 16-25.
11. Cassidy J, Scheithauer W, McKendrick J. et al. Capecitabine vs bolus 5-FU/leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): positive efficacy results of a phase III trial // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – Abstr. 3509.
12. Chau I, Cunningham D. Adjuvant Chemotherapy in colon cancer: state of the art // *Proc. ASCO.* – 2002. – P. 228-239.
13. deGaramont A, Boni C, Navarro M. et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years // *Proc. of the Gastrointestinal Cancers Symposium.* – 2005. – Abstr. 167.
14. Delaunoy T, Alberts S.R., Sargent D.J. et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741 // *Ann. Oncol.* – 2005. – Vol.16(3). – P. 425-429.
15. Gastrointestinal Tumor Study Group. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer // *New Engl. J. Med.* – 1986– Vol. 315. – P.1294-1295.
16. Gill S, Loprinzi C.L., Sargent D.J. et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much // *Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P.1797-1806.
17. Glynn J.R., Falk S., Maughan T. et al. Results of preoperative radiation and oxaliplatin growth factor receptor (EGFR) // *Proc. ASCO.* – 2001. – Abstr. 3a.
18. Gray R.G., Barnwell J., Hills R. et al. QUASAR: A randomized study of adjuvant chemotherapy (CT) vs observation including 3238 colorectal cancer patient // *Proc. ASCO.* – 2004. – Abstr. 3501.
19. Hemming A.W., Davis N.L., Klufvinger A. et al. Prognostic markers of colorectal cancer: an evaluation of DNA content, epidermal growth factor receptor, and Ki-67 // *J. Surg. Oncol.* – 1992. – Vol. 51. – P.52.
20. Hoff P.M., Ansari R., Batist G. et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P.2282-2292.
21. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P.2335-2342.



22. *Kabbinavar F, Hurwitz HI, Febrenbacher L. et al.* Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P.60-65.
23. *Kemeny MM, Adak S, Gray B. et al.* Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy – an intergroup study // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol.20. – P.1499-1505.
24. *Kemeny N, Huang Y, Cohen AM. et al.* Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 2039-2048.
25. *Krook JE, Moertel C.G., Gunderson LL. et al.* Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma // *New Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324. – P. 709-715.
26. *Leichman C.G.* Molecular assessment of response in colorectal cancer: a fork in the road // *Proc. ASCO.* – 2001. – P.317-332.
27. *Meyerhardt JA, Mayer RJ.* Systemic therapy for colorectal Cancer // *New Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352– P.476-487.
28. *Minsky BD.* Adjuvant therapy of respectable rectal cancer // *Cancer Treat. Rev.* – 2002. – Vol.28. – P.181-188.
29. *Moertel C.G., Fleming TR, McDonald J.S. et al.* Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report // *Ann. Int. Med.* – 1995. – Vol. 122. – P.321-326.
30. *O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS. et al.* Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery // *New Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331. – P. 502-507.
31. *Punt CJA, Nagy A, Douillard JY. et al.* Edrocolomb along or in combination with fluorouracil and folic acid in the adjuvant therapy of stage III colon cancer: A randomized study // *Lancet.* – 2002. – Vol.360– P.671-677.
32. *Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ. et al.* Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer // *New Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P.247-257.
33. *Riethmuller G, Schneider-Gadicke E, Schlimok G. et al.* Randomized trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes C colorectal carcinoma // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343. – P.1183-1194.
34. *Saini A, Cunningham D, Norman AR. et al.* Multicentre randomized trial of protracted venous infusion 5FU to 5FU/ folic acid as adjuvant therapy for colorectal cancer // *Proc. ASCO.* – 2000. – Vol. 19:240a. – Abstr. 928.
35. *Salts L.* Adjuvant therapy of colon cancer // *Proc ASCO.* – 2003. – P. 489-498.
36. *Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD. et al.* A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients // *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol.345. – P.1091-1097.
37. *Sauer R, Becker H, Hohenberger W. et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // *New Engl. J. Med.* – 2003. – Vol.349. – P.258-270.
38. *Swiss Group for Clinical Cancer Research* Long-term results of single course of adjuvant intraportal chemotherapy for colorectal cancer // *Lancet.* – 1995. – Vol.345. – P.349-353.
39. *Tanaka K, Adam R, Shimada H. et al.* Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver // *Brit. J. Surg.* – 2003. – Vol.90. – P.963-969.
40. *Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GJJ. et al.* Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of Intergroup 0114 // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol.15. – P.2030-2039.
41. *Vogel I, Soeth E, Ruder C. et al.* Disseminated Tumor cells in the blood and/or bone marrow of patients with colorectal carcinoma are an independent prognostic factor // *Ann. Oncol.* – 2000. – Vol. 11. – Abstr. 183.
42. *Wolmark N, Wieand S, Lembersky B. et al.* A phase III trial comparing oral UFT in stage II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C06 // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol.22. – Abstr. 3508.

Поступила в редакцию 20.05.2005 г.