

А.В. Борота

Донецкий областной
противоопухолевый центр,
Донецк, Украина

Ключевые слова:

колоректальный рак,
адьювантная интрапортальная
химиотерапия, флуороурацил.

АДЬЮВАНТНАЯ ИНТРАПОРТАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Резюме. Представлены результаты 15 многоцентровых рандомизированных исследований по оценке эффективности адьювантной химиотерапии посредством интрапортальных инфузий после радикальных операций при колоректальном раке. Практически во всех исследованиях было достигнуто улучшение показателя общей 5-летней выживаемости, однако не выявлено статистически достоверного эффекта снижения возникновения метастазов в печени. Большинство авторов считают, что влияние адьювантной интрапортальной химиотерапии на повышение показателей общей и безрецидивной выживаемости может быть обусловлено уменьшением рецидивов и метастазов рака и является результатом системного действия флуороурацила, вводимого интрапортально.

К моменту установления диагноза рака толстой кишки у 25–30% пациентов уже имеются метастазы в печени [1]. Именно печень наиболее часто поражается метастазами после хирургического лечения колоректального рака [2]. Прогноз при этом ухудшается, а ожидаемая средняя продолжительность жизни составляет 6–9 мес [1]. Значительное количество работ посвящено определению факторов, оказывающих влияние на развитие метастазов рака в печени.

Метахронные метастазы в печени могут происходить из микроскопических, невидимых во время операции скоплений клеток первичной опухоли. Эти микрометастазы и являются наиболее важными мишенями адьювантной системной химиотерапии. Поскольку в ходе ряда рандомизированных клинических исследований была выявлена низкая эффективность такой терапии, появились многочисленные работы, посвященные оценке возможности инфузии фторпроизводных пиримидинов в печеночную артерию или портальную вену [3–7].

Важнейшее значение в терапии как первичных, так и метастатических опухолей печени имеет степень их васкуляризации, от которой зависит доставка противоопухолевых агентов. Кроме того, состояние васкуляризации определяет возможность уменьшения или прекращения поступления кислорода с кровью в эти опухоли. Ввиду наличия как артериального, так и портального циркуляторного русла кровоснабжение опухолей печени является более сложным, чем новообразований других органов. Перфузия опухолей печени происходит посредством обеих систем, причем артериопортальные и артериовенозные анастомозы могут дополнительно усложнять систему кровоснабжения.

В работах N.В. Askermann [8] отмечено отсутствие образования новых сосудов в опухолях размером менее 1 мм в диаметре. При увеличении размеров одиночные вновь образованные сосуды начи-

нают окружать опухоль — сосуды могут формироваться с равной долей вероятности как из артериального, так и из портального русла. По мере продолжения роста и достижения опухолями размера 5–7 мм в диаметре их сосудистая сеть расширяется и становится более развитой. При этом в большинстве случаев преобладает артериальная циркуляция, портальные сосуды либо сжимаются, либо оттесняются. Сходные результаты получены R. Bassermann [9] и другими авторами [10] при хирургическом лечении больных по поводу колоректального рака, у которых измеряли кровотоки в метастазах в печени с использованием радиоактивного ксенона (^{133}Xe). Преобладание артериальной перфузии метастазов отмечалось на изображении исходного распределения сосудов, однако после окклюзии печеночной артерии перфузия метастазов через портальную вену значительно увеличивалась.

При использовании гамма-камеры, а также аминокислот и аммиака, меченных азотом (^{13}N), для построения динамических изображений J.A. Ridge и соавторы [11] установили количественное преобладание перфузии метастазов колоректального рака в печени через печеночную артерию над перфузией через портальную вену.

На основании результатов этих работ можно сделать вывод, что в случаях развития метастазов их артериальное кровоснабжение преобладает над портальным. Однако портальный путь является предпочтительным при адьювантной химиотерапии ввиду более развитой венозной портальной системы в интактной печени.

Безопасность длительной интрапортальной инфузии флуороурацила была доказана еще O. Almersjo и соавторами [12]. При введении препарата в дозе 15 мг/кг в портальную вену в течение 24 ч концентрация его в плазме крови обычно не превышала 100 нг/мл, тогда как при системной инфузии в такой же дозе концентрация флуороурацила в плазме

крови составляла 100–300 нг/мл. При повышении суточной дозы до 30 мг/кг концентрация этого препарата в плазме крови составляла менее 200 нг/мл при его введении через портальную вену, тогда как системная внутривенная инфузия была невозможна ввиду высокой токсичности препарата.

J.L. Spreuer и соавторы [13] измеряли уровень портальной циркуляции и печеночный клиренс флуороурацила у больных после его введения в брюшную полость, при этом концентрация препарата в портальной вене была более высокой, чем при системном введении.

Общепризнано, что адъювантную терапию следует начинать в возможно более короткие сроки после хирургического вмешательства, в момент, когда влияние опухоли на организм минимально [14–16]. Кроме того, хирургический стресс, действие анестетиков и других препаратов, гиперкоагуляция, переливание крови и нарушения иммунных реакций вследствие хирургического вмешательства, вероятно, превращают послеоперационный период в критическую фазу развития опухолевого процесса.

I. Taylor и соавторы [17, 18] использовали адъювантные интрапортальные инфузии противоопухолевых препаратов в лечении 117 больных раком толстой кишки. Средняя продолжительность жизни прооперированных больных составила 4 года, вследствие рецидивов болезни умерли 25 пациентов (в контрольной группе — 53 из 127). Наиболее частым местом локализации метастазов была печень: у 22 пациентов контрольной и у 5 — исследуемой группы развились такие метастазы. Первоначально оказалось, что показатель общей выживаемости больных после адъювантной интрапортальной химиотерапии выше, чем в контроле, однако при более длительном наблюдении было установлено, что повышение этого показателя отмечено только у пациентов с опухолями ободочной кишки (типа Dukes B).

В совместном рандомизированном исследовании, проведенном в Великобритании в госпитале St. Mary и в близлежащих клиниках, всего обследовано 398 пациентов, прооперированных по поводу колоректального рака: 145 — составили контрольную группу, 123 — получали гепарин (10 000 ЕД в сутки интрапортально в течение 7 дней), 130 — гепарин в той же дозе + флуороурацил (1000 мг в сутки в течение 7 дней) [19, 20]. Полный курс лечения завершить не удалось у 10,6% пациентов, получавших гепарин, и у 18,5% — получавших гепарин + флуороурацил, в результате закупорки или досрочного извлечения катетера, что явилось основной причиной неудач. Ни у одного пациента лечение не было прервано вследствие уменьшения количества лейкоцитов в крови. Не было различий и в частоте развития послеоперационных осложнений. Всего умерли 4 человека: 1 больной, получавший гепарин + флуороурацил (сепсис), и 3 — получавших гепарин (коагулопатия, пресакральная гематома, ретроперитонеальное кровотечение). При анализе

5-летней выживаемости, который основывался на определении степени риска с учетом возраста пациентов, не выявлено существенных различий между группами (77% — в контрольной, 72,7% — в группе больных, получавших только гепарин, и 81,7% — получавших гепарин + флуороурацил). Однако у больных раком типа Dukes C, получавших гепарин + флуороурацил, показатель выживаемости был на 16,3% выше, чем в контрольной группе ($p < 0,03$). Уровень смертности у этих пациентов также оказался ниже на 32,3%. Метастазы в печени были выявлены у 49 пациентов в течение первых 5 лет после операции, при этом существенных различий в частоте возникновения метастазов рака в печени при различных видах лечения не обнаружено.

В Дании было проведено рандомизированное исследование [21] эффективности лечения больных раком толстой кишки, которых разделили на три группы: 102 пациентам было проведено хирургическое удаление опухоли (контроль); 99 больным, кроме выполнения операции, вводили флуороурацил в портальную вену (1000 мг в сутки в течение 7 дней) + гепарин (500 ЕД в сутки в течение 7 дней); 103 больным таким же образом вводили урокиназу (10 000 ЕД/ч в течение 24 ч). Катетер для проведения портальной адъювантной терапии вводили через расширенную пупочную вену. Средний период наблюдения после операции составил 44 мес. Развитие метастазов в печени было обнаружено у 23 (23%) из 102 пациентов контрольной группы, у 7 (7%) из 99 пациентов, получавших гепарин + флуороурацил, и у 18 (17%) из 103 пациентов, которым назначали урокиназу (различия достоверны при сравнении показателей контрольной группы и группы больных, получавших гепарин + флуороурацил, $p = 0,01$). Использование регрессионного анализа Cox со многими переменными (стадия развития процесса, локализация опухоли, пол и возраст больного) позволило вычислить, что вероятность развития метастазов в печени после интрапортального введения гепарина и флуороурацила составляет $\frac{1}{3}$ от вероятности их развития у больных контрольной группы ($p < 0,001$). Существенного влияния инфузий урокиназы на частоту возникновения метастазов в печени не установлено. Однако позитивный эффект снижения частоты возникновения метастазов не влиял ни на уровень смертности, ни на общую выживаемость, ни на количество вылеченных больных.

В рамках Национального проекта хирургического и адъювантного лечения больных раком кишечника и молочной железы (NSABP) [22] под наблюдением находились 1158 больных раком толстой кишки. Средний срок наблюдения после операции составил 41,8 мес. При сравнении пациентов двух групп было выявлено как увеличение количества излеченных (безрецидивное выживание) (74% против 64%; $p = 0,02$), так и повышение показателя общей выживаемости (81% против 73%; $p = 0,07$) пациен-

тов, получавших наряду с хирургическим лечением интрапортальную химиотерапию, по сравнению с контролем. У пациентов после радикальной операции риск рецидива заболевания составил 1,26, а вероятность смерти спустя 4 года после операции — 1,25 по сравнению с такими же показателями у пациентов, получавших интрапортальную химиотерапию. Однако по материалам данного исследования не удалось продемонстрировать преимущества использования флуороурацила для снижения частоты развития метастазов в печени.

Шведской группой клинического изучения рака (SAKK) в 1981 г. было начато рандомизированное исследование эффективности интрапортальной химиотерапии флуороурацилом (500 мг/м² в сутки в течение 7 дней) и митомицином (10 мг/м² в течение 2 ч однократно в 1-й день после операции) и радикального хирургического лечения больных раком толстой кишки [23]. Методом случайной выборки были выделены 533 пациента для проведения радикальной резекции опухоли с гистологически верифицированным диагнозом аденокарциномы ободочной или прямой кишки (возраст больных — до 75 лет). Рандомизация основывалась на отсутствии метастазов на момент предоперационного обследования. В дальнейшем 65 (12%) пациентов были исключены из исследования: у 29 больных метастазы в печени были обнаружены в ходе операции, у 8 — резекция оказалась неполной, несоответствие гистологического диагноза было определено у 26 пациентов, нарушение протокола — в 2 случаях.

Наблюдение за больными продолжалось в среднем 8 лет. Было выявлено, что частота рецидивов опухоли у пациентов, получивших интрапортальную химиотерапию, достоверно ниже, чем у пациентов, не получавших такого лечения. Так, у пациентов исследуемой группы показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил $55 \pm 3\%$, тогда как у пациентов контрольной группы — $45 \pm 3\%$. С помощью пропорциональной модели степени риска, основанной на учете локализации и размера опухоли, а также возраста пациента, вычисляли риск возникновения рецидивов у пациентов, получавших и не получавших химиотерапию после операции. Отношение значений функции риска у пациентов исследуемой группы к этому показателю у лиц контрольной группы составило 0,78 (95% доверительный интервал, CI = 0,61 – 0,99; p = 0,045). Умерли 235 пациентов: 108 — из исследуемой группы, 127 — из контрольной. Показатель 5-летней выживаемости был выше у больных, получавших химиотерапию: $63 \pm 3\%$ против $53 \pm 3\%$ в контроле. Соотношение степени риска составило 0,74 (95% доверительный интервал, CI = 0,57 – 0,96; p = 0,026). Эффективность лечения по показателям общей выживаемости и количества пациентов без рецидивов болезни в течение 5 лет оказалась примерно одинаковой в обеих группах, однако более существенные различия наблюдались у больных раком ободочной кишки [24]. Было рекомендо-

вано исключать из последующих исследований пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом, с высоким кумулятивным риском послеоперационных осложнений (ожирение, сердечно-сосудистые и/или легочные заболевания) и больных с любыми признаками интраабдоминального сепсиса при лапаротомии или в ранний послеоперационный период. Суммарно послеоперационная смертность составила 3–4%, что было существенно ниже, чем в раннее проведенных многоцентровых исследованиях [24]. Снижение частоты возникновения осложнений свидетельствует о совершенствовании хирургической техники и улучшении ухода за пациентами до и после операции. Это позволяет шире использовать адьювантную химиотерапию в ранний послеоперационный период как у больных с колоректальным раком, так и у пациентов со злокачественными новообразованиями другой локализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту проведено 17 исследований по оценке отдаленных результатов адьювантной химиотерапии с применением интрапортальных инфузий противоопухолевых препаратов после радикальных хирургических операций при колоректальном раке. Большинство исследований проводили в нескольких крупных центрах, в некоторых из них больных раком прямой кишки не учитывали. Адьювантную химиотерапию осуществляли путем постоянных инфузий в течение 5–7 сут сразу после операции. В соответствии с тремя экспериментальными протоколами исследовали эффект применения только антикоагулянтов — гепарина и урокиназы. Во всех исследованиях, за исключением одного [25], было установлено повышение показателей общей выживаемости, увеличение количества пациентов без рецидивов в течение 5 лет после операции, снижение частоты развития метастазов в печени, особенно у больных раком ободочной кишки и у пациентов с вовлечением в процесс регионарных лимфатических узлов (Dukes C). Однако ни в одном из этих рандомизированных исследований не удалось продемонстрировать статистически достоверный общий эффект снижения частоты возникновения метастазов в печени, как это было сделано в работе I. Taylor и соавторов [18]. Большинство авторов считают, что влияние адьювантной интрапортальной химиотерапии на повышение показателей общей и безрецидивной выживаемости больных может быть обусловлено уменьшением количества местных рецидивов рака, метастазов в печени и отдаленных метастазов в другие органы. Предполагается, что этот эффект является результатом системного действия флуороурацила, вводимого интрапортально.

Поскольку короткий курс химиотерапии сразу после операции является столь же эффективным, как лечение в течение 6–12 мес, то его применение может существенно улучшить качество жизни пациентов и снизить затраты на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Bleiberg H, Rougier P, Wilke HJ.** Management of Colorectal Cancer. London: Martin Dunitz Ltd, 1998. 397 p.
2. **Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, et al.** Haematogeneous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 1996; **150**: 195–203.
3. **Metzger U, Schneider K, Largiader F.** Adjuvante Therapie des Kolon- und Rektumkarzinoms. Übersicht über den heutigen Stand. *Onkologie* 1982; **5**: 228–31.
4. **Holyoke ED, Moertel CG, O'Connell MJ and the Gastro-intestinal Tumor Study Group.** Adjuvant therapy of colon cancer: results of a prospectively randomized trial. *N Engl J Med* 1984; **310**: 737–42.
5. **Kodaira S.** The current status of postoperative adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1997; **24**: 1230–8.
6. **Adachi W, Watanabe H, Yazawa K, et al.** Continuous intraportal chemotherapy for prevention of metachronous hepatic metastasis colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1998; **25**: 697–703.
7. **Casillas S, Pelley RJ, Milson JW.** Adjuvant therapy for colorectal cancer: present and future perspectives. *Dis Colon Rectum* 1997; **40**: 977–92.
8. **Ackermann NB.** The blood supply of experimental liver metastases. IV. Changes in vascularity with increasing tumor growth. *Surgery* 1974; **75**: 589–93.
9. **Bassermann R.** Changes of vascular pattern of tumors and surrounding tissues during different phases of metastatic growth. *Cancer Res* 1986; **100**: 256–9.
10. **Taylor I, Bennett R, Sherriff S.** The blood supply of colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 1974; **39**: 749–52.
11. **Ridge JA, Bading JR, Gelbard AS, et al.** Perfusion of colorectal hepatic metastases. *Cancer* 1987; **59**: 1547–9.
12. **Almersjo O, Brandberg A, Gustavsson B.** Concentration of biological active 5-fluorouracil in general circulation during continuous portal infusion in man. *Cancer Lett* 1975; **1**: 113–6.
13. **Speyer JL, Sugarbaker PH, Collins JM, et al.** Portal levels and hepatic clearance of 5-fluorouracil after intraperitoneal administration in humans. *Cancer Res* 1981; **41**: 1916–9.
14. **Burchenal JH.** Adjuvant therapy — theory, practice, and potential. The James Ewing Lecture. *Cancer* 1976; **37**: 46–51.
15. **Fisher B, Gunduz N, Saffer EA.** Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983; **43**: 1488–500.
16. **Cay O, Kruskal JB, Nasser I, et al.** Liver metastases from colorectal cancer: drug delivery with liposome-encapsulated doxorubicin. *Radiology* 1997; **205**: 95–8.
17. **Taylor I, Rowling JT, West C.** Adjuvant cytotoxic liver perfusion for colorectal cancer. *Br J Surg* 1979; **66**: 833–6.
18. **Taylor I, Machin D, Mullee M, et al.** A randomized controlled trial of adjuvant portal vein cytotoxic XX perfusion in colorectal cancer. *Br J Surg* 1985; **72**: 359–63.

19. **Fielding LP, Hittinger R, Grace RH, Fry JS.** Randomised controlled trial of adjuvant chemotherapy by portal-vein perfusion after curative resection for colorectal adenocarcinoma. *Lancet* 1992; **340**: 502–7.

20. **Kingston RD, Fielding JW, Palmer MK.** Perioperative heparin: a possible adjuvant to surgery in colorectal cancer? *Int J Colorectal Dis* 1997; **8**: 358–62.

21. **Wereldsma JC, Bruggink ED, Meijer WS, et al.** Adjuvant portal liver infusion in colorectal cancer with 5-fluorouracil/heparin versus urokinase versus control. Results of a prospective randomized clinical trial (colorectal adenocarcinoma trial 1). *Cancer* 1990; **65**: 425–8.

22. **Wolmark N, Rockette H, Wickerham DL, et al.** Adjuvant therapy of Dukes' A, B, and C adenocarcinoma of the colon with portal-vein fluorouracil hepatic infusion: preliminary results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-02. *Clin Oncol* 1990; **8**: 1466–71.

23. **The Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), Laffer U, Metzger U, Aeberhard P, et al.** A single course of adjuvant intraportal chemotherapy for colorectal cancer: long-term results. *Lancet* 1995; **345**: 345–53.

24. **The Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK).** Association between blood transfusion and survival in a randomised multicentre trial of perioperative adjuvant portal chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Eur J Surg* 1997; **163**: 693–9.

25. **Beart RWJ, Moertel CG, Wieand HS, et al.** Adjuvant therapy for resectable colorectal carcinoma with fluorouracil administered by portal vein infusion. A study of the Mayo Clinic and the North Central Cancer Treatment Group. *Arch Surg* 1996; **125**: 897–902.

ADJUVANT INTRAPORTAL CHEMOTHERAPY OF COLORECTAL CANCER

A. V. Borota

Summary. *The findings of multicenter randomized studies of the efficacy of adjuvant chemotherapy following radical surgery in colorectal cancer patients are analyzed. 5-year survival rates were shown to improve in the majority of these studies while the rates of liver metastases remained essentially at the same levels. The improvement of the overall and relapse-free survival is suggested to be related to reduced rates of relapses and metastasizing as a result of systemic effects of fluorouracil administered intraportally.*

Key Words: colorectal cancer, adjuvant intraportal chemotherapy, fluorouracil.