

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРЕД- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ И ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Канд. мед. наук А. В. СВИНАРЕНКО

COMPARATIVE EVALUATION OF PRE- AND POST-OPERATIVE RADIATION AND CHEMORADIATION THERAPY FOR RECTAL CANCER

A. V. SVINARENKO

Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева АМН Украины, Харьков, Украина

Представлен обзор данных литературы о влиянии различных вариантов лучевой и химиолучевой терапии, используемых в комбинации с оперативным вмешательством, на результаты комплексного лечения больных раком прямой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, лучевая терапия, химиотерапия.

The review of literature data about the influence of different variants of radiation and chemoradiation therapy used in combination with surgical intervention on the results of complex treatment for rectal cancer is presented.

Key words: rectal cancer, radiation therapy, chemotherapy.

Адьювантное лечение рака прямой кишки (РПК) уже на протяжении нескольких десятилетий остается одной из наиболее дискуссионных проблем современной онкологии. Поскольку во всех развитых странах РПК занимает одно из ведущих мест среди прочих раков и к тому же частота его имеет тенденцию к ежегодному увеличению, особую актуальность приобретают вопросы о том, каким категориям пациентов может принести пользу пред-, после- или интраоперационная лучевая терапия (ЛТ), каким — комбинация одновременной ЛТ и полихимиотерапии (ПХТ), а также о конкретных режимах терапии, пригодных для использования в разных клинических ситуациях.

Очень важным и дискуссионным долгое время оставался вопрос, когда применять ЛТ — до или после операции? Преоперационная ЛТ имеет достаточно давнюю историю. Первый опыт Мемориал Института Нью-Йорка был опубликован еще в 1959 г. 1200 больных получили перед оперативным вмешательством ЛТ в суммарной очаговой дозе 20 Гр за 10 фракций. 5-летняя выживаемость сравнительно с хирургической группой оказалась лучшей только у больных со стадией Dukes' C — 37% против 23%, при более ранних стадиях ЛТ не оказывала влияния на общую выживаемость [1]. Эти результаты были подтверждены в 1970-е годы среди 700 больных, разделенных на две группы: 20–25 Гр/4–5 фракций + операция и только операция. В первой группе было отмечено уменьшение стадийности и количества пациентов с поражением регионарных лимфоузлов, но выживаемость улучшилась только при стадии Dukes' C [2]. Главным преимуществом преоперационного облучения является улучшение локального

контроля за счет уменьшения частоты рецидивов в анастомозе, при чем этот эффект лучше выражен при крупнофракционном облучении [3].

Идея послеоперационного облучения возникла в связи с высокой частотой локальных рецидивов — до 30% при T3N0 и 50% при T3N1 [4]. Рутинно и в рандомизированных исследованиях применялось послеоперационное облучение таза. Хотя при этом и удавалось снизить частоту местных рецидивов, общая выживаемость больных была не более длительной, чем при только хирургическом лечении [5]. Послеоперационное облучение в дозе 50 Гр сравнительно с операцией обеспечивала снижение частоты локальных рецидивов только у больных со стадией Dukes' C, при стадиях Dukes' A и B рецидивы возникали одинаково часто в обеих группах. У 10% больных развивались лучевые повреждения. Только 2-летняя выживаемость была значительно лучшей (82% после облучения против 67% только после операции), разница в отдаленной выживаемости отсутствовала [6].

Разногласия во взглядах на оптимальные сроки проведения химиолучевого лечения долгое время остаются непреодоленными. Послеоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ) наиболее типична для США, тогда как в Европе чаще применяют преоперационную ХЛТ или только ЛТ. EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) продолжает изучение влияния пред- и послеоперационной химиотерапии среди пациентов, которые получали преоперационную ЛТ по поводу резектабельного РПК. К сожалению, аналогичное исследование в США было прекращено из-за недостаточного количества пациентов. Потому в США до сих пор стандартом лечения РПК оста-

ется проведение в послеоперационном периоде двух циклов системной ПХТ по схеме клиники Mayo до и еще двух таких же циклов после облучения таза, которое в свою очередь осуществляется на фоне пролонгированной инфузии 5-фторурацила. Кроме сугубо медицинского обоснования, как на еще одну вероятную причину такого подхода следует указать на особенности системы предоставления помощи онкобольным в США. Отсутствие единой онкологической службы и как следствие — специализированных онкохирургических клиник приводит к тому, что оперативный этап выполняется хирургами общей сети, а в таких условиях с точки зрения организации возможно проведение только послеоперационного облучения [7].

У больных РПК при условии резектабельности опухоли ЛТ уменьшает риск локальных рецидивов независимо от того, в до- или послеоперационном периоде она была проведена. Большинство исследований, кроме Swedish Rectal Cancer Trial для предоперационной радиотерапии [8], свидетельствуют о том, что ЛТ не влияет на выживаемость [9, 10].

Некоторые исследователи признают целесообразность использования предоперационного облучения только ради уменьшения стадии заболевания и улучшения локального контроля [11]. При этом они на основании справедливого возражения против позитивного влияния предоперационной ЛТ на выживаемость приходят к недостаточно обоснованному, на наш взгляд, выводу о том, что результаты применения пред- и после операционной ЛТ существенно не различаются. Поскольку ЛТ является локальным методом лечения, надежды на улучшение за ее счет общей выживаемости выглядят слишком оптимистично, а эффект следует оценивать в первую очередь по показателям локального контроля. Но даже при таком подходе на сегодня не все вопросы решены окончательно.

С одной стороны, согласно результатам проведенного в Швеции рандомизированного исследования [12], в случае использования предоперационного облучения (25,5 Гр за 5–7 фракций) частота локальных рецидивов была почти вдвое ниже, чем при подведении 60 Гр за 30 фракций на протяжении 8 нед в послеоперационном периоде — соответственно 13% против 22% ($p = 0,02$), но частота развития отдаленных метастазов осталась приблизительно одинаковой, что стало причиной нивелировки разницы в 5-летней выживаемости (42% против 38%, $p = 0,2$). Пациенты субъективно лучше переносили облучение до операции, чем после нее. Предоперационная ЛТ не влияла на частоту острых хирургических осложнений, в частности, со стороны анастомоза.

С другой стороны, Гастроинтестинальной исследовательской группой США доказана высокая эффективность послеоперационной ЛТ (50 Гр за 25 фракций на протяжении 5 недель): уровень локальных рецидивов был таким же низким, как и при упомянутой предоперационной ЛТ из шведского исследования, а именно 11% [13].

На протяжении 80–90-х годов XX в. были проведены многочисленные исследования, направленные на выяснение целесообразности послеоперационной ЛТ. Лишь в одном из них доказано, что благодаря ей у больных с параректальной инфильтрацией и/или поражением лимфоузлов таза продлевается выживаемость сравнительно с только хирургическим лечением — 46% против 36% [14]. В трех других исследованиях [15–17] при сравнении групп послеоперационного наблюдения и ЛТ (45–50 Гр) не найдено достоверной разницы в частоте рецидивов и общей выживаемости, хотя безрецидивный период был существенно короче в первой группе — 6 против 19 мес.

Окончательно доказать преимущества предоперационного облучения перед послеоперационным удалось в последние годы благодаря применению метода метаанализа. Так, Colorectal Cancer Collaborative Group проанализированы результаты лечения 8057 пациентов из 22 рандомизированных исследований, в которых сравнивались 5-летние результаты хирургического лечения с пред- или послеоперационной ЛТ [18]. В исследовании, включенных в данный метаанализ, применялись разные режимы фракционирования дозы облучения. При предоперационной ЛТ в одной группе использовали 1–5 фракций по 5 Гр, в другой — классическое фракционирование по 1,8–2,0 Гр до суммарной дозы 40–50 Гр. При послеоперационной ЛТ использовалось лишь классическое фракционирование. С целью обеспечения возможности сравнения доз облучения для разных методик с помощью линейно-квадратичной модели была рассчитана биологически эффективная доза (БЭД). В метаанализе по величине БЭД были выделены 3 группы для предоперационной ЛТ (< 20 Гр, 20–30 Гр и > 30 Гр) и единственная группа послеоперационной ЛТ (> 30 Гр). Выводы, сделанные в результате анализа, позволяют существенно уточнить сравнительно с предыдущими представлениями роль и место ЛТ в лечении РПК.

Предоперационная ЛТ в БЭД > 30 Гр достоверно уменьшает относительный риск локального рецидива (50–70%) и смерти от рака (20%), повышает выживаемость (10%) при всех стадиях заболевания и для обоих полов. При этом она же повышает смертность от несвязанных с раком причин, но лишь в случае несовершенного планирования (облучение большого объема тонкого кишечника при использовании передне-задних полей влечет за собой увеличение послеоперационной летальности до 15%). Применение многопольных методик позволяет избежать повышения летальности в раннем послеоперационном периоде, связанной с осложнениями лечения, до 3%.

Предоперационная ЛТ в БЭД 20–30 Гр снижает частоту локальных рецидивов, однако выживаемость улучшается лишь на 4%. Никакого достоверного позитивного влияния ни на локальное рецидивирование, ни на выживаемость не наблюдается при использовании предоперационной ЛТ в БЭД < 20 Гр.

Послеоперационная ЛТ (БЭД > 30 Гр) также уменьшает риск локального рецидива, но в меньшей мере, чем предоперационное облучение, — лишь на 30–40%. Повысить выживаемость благодаря использованию ЛТ после операции не удается.

Среди других преимуществ предоперационной ЛТ следует вспомнить о снижении стадии заболевания в случае местно-запущенного РПК (Т4), возможность выполнить благодаря этому сфинктеросохраняющие операции и снизить количество ранних и поздних побочных эффектов ЛТ [19].

Тот факт, что результаты применения ЛТ в комплексе с хирургическим лечением нельзя считать вполне удовлетворительными, побуждал к разработке новых методов комбинированного лечения, и в этом направлении наиболее плодотворной и перспективной, безусловно, следует считать разработку разнообразных вариантов химиолучевой терапии как стартового метода лечения. Результаты исследований последних лет все чаще свидетельствуют о преимуществах предоперационной ХЛТ. R. Sauer et al. [20] проводили предоперационное облучение разовой очаговой дозой 1,8 Гр 5 раз в неделю, до суммарной дозы 50,4 Гр, с 5-фторурацилом в виде 120-часовой инфузии в дозе 1000 мг/м²/сут на протяжении 1-й и 5-й недель радиотерапии. Операция выполнялась через 6 нед по окончании ХЛТ. Через 4 нед после операции проводились четыре 5-дневных цикла 5-фторурацила в дозе 500 мг/м². В качестве контроля была сформирована аналогичная группа больных, которым проводили послеоперационную ХЛТ в том же режиме. Преимущества в общей 5-летней выживаемости не отмечено, но локальный контроль в группе предоперационной ХЛТ был достоверно выше, а количество токсических осложнений III–IV степени, наоборот, ниже (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная оценка пред- и послеоперационной ХЛТ больных РПК [19]

ХЛТ	Частота локальных рецидивов, %	Общая выживаемость, мес	Токсичность III–IV степени, %	
			острая	отсроченная
Предоперационная	6	76	27	14
Послеоперационная	13	74	40	24

С начала 1990-х годов ЛТ все чаще используется в сочетании с ПХТ. Объектом такого лечения, как правило, становятся больные с местно-распространенными неоперабельными опухолями. Однако в последнее время одновременное проведение ЛТ и ПХТ предназначается и для адъювантного лечения больных с резектабельными опухолями. В этом плане наибольший интерес представляет недавно начатое в Германии проспективное рандомизированное исследование, в котором сравнивается эффективность пред- и послеоперационной

ХЛТ резектабельного РПК II–III стадии (протокол CAO/ARO/AIO-94). Хотя оно еще не завершено, уже первые полученные результаты стали основанием для изменения терапевтической стратегии лечения запущенного РПК в Германии.

820 пациентов были разделены на две группы в зависимости от сроков проведения ХЛТ. В первой группе стартовым методом лечения было оперативное вмешательство, после которого применяли ХЛТ. Во второй группе сначала проводилась ХЛТ, потом хирургическое лечение. Пациенты обеих групп получали ХЛТ по одинаковой схеме: ЛТ 50,4 Гр (1,8 Гр 5 раз в неделю) с 120-часовой инфузией 5-фторурацила в дозе 5000 мг/м², которая проводилась с 1-й по 5-ю и с 29-й по 33-ю фракции облучения. Третьим и последним этапом лечения в обеих группах была адъювантная монокимиотерапия 5-фторурацилом 500 мг/м²/сут, внутривенно болюсно с 1-го по 5-й день, всего 4 цикла с интервалом 3 нед.

Согласно первым опубликованным результатам, сравнительно со стандартной на время начала исследования послеоперационной ХЛТ, проведенная до операции обеспечивает существенное снижение частоты локального рецидивирования (6% против 13%, $p = 0,006$), острой токсичности III ст. (27% против 40%, $p = 0,001$), поздней токсичности (14% против 24%, $p = 0,01$). Среди 194 больных, которые были расценены хирургами как нуждающиеся в брюшно-промежностной экстирпации, удалось выполнить существенно больше сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств (39% против 19%, $p = 0,004$). При медиане наблюдения 46 мес не отмечено различия в 5-летней выживаемости (76% против 74%) [21].

Приведенные выше результаты рандомизированных исследований привели к признанию предоперационной ЛТ (а в последнее время ХЛТ) как стандарта лечения РПК. В радиобиологическом обосновании такого подхода еще в 1980-е годы выделено несколько аспектов, которые остаются справедливыми и сегодня. Во-первых, периферия опухоли интимно связана с кровеносным руслом и потому более чувствительна к облучению, чем анксиотическая центральная часть. Во-вторых, ответ опухоли на облучение находится в обратно пропорциональной связи с количеством клеток. Мелкие скопления опухолевых клеток в лимфатических сосудах и небольшие лимфогенные метастазы могут быть девитализированы меньшими дозами и становятся менее опасными, даже если они в последующем будут удалены нерадикально. В-третьих, облучение перед операцией уменьшает диссеминацию злокачественных клеток по операционному полю и их распространение через кровеносное русло [22].

Сравнительно с предоперационной, адъювантная ЛТ менее эффективна из-за послеоперационных нарушений крово- и лимфообращения, расстройств иннервации, которые приводят к гипоксии тканей и как следствие — к повышению радиорезистентности остатков опухоли. По мнению С. В. Канаева [23], предоперационная ХЛТ (45 Гр

за 5 нед + 5-фторурацил/лейковорин) имеет ряд преимуществ: содействие резектабельности опухоли в результате уменьшения ее размера, снижение вероятности имплантационного метастазирования, снижение гастроинтестинальной токсичности благодаря отсутствию фиксации петель тонкой кишки в тазу послеоперационными спайками. Впрочем, нельзя не вспомнить и о недостатках данной методики: отсрочка хирургического вмешательства на 6–8 нед, дополнительные технические трудности во время операции, замедленное заживление послеоперационной раны, неточность в морфологическом стадировании процесса.

Резюмируя результаты обзора разных методов лучевого и химиолучевого лечения РПК, можно отметить следующее. Предоперационная ЛТ в интен-

сивном режиме уменьшает количество локальных рецидивов и, по данным некоторых исследований, может оказывать позитивное влияние на выживаемость. Предоперационная пролонгированная одновременная радиохимиотерапия «уменьшает стадию» резектабельных и нерезектабельных опухолей и повышает шансы на выполнение сфинктеросохраняющей операции, она должна быть стандартом при нерезектабельных опухолях. Послеоперационная ЛТ менее эффективна сравнительно с предоперационной, не влияет на частоту локальных рецидивов и выживаемость и не может быть рекомендована как единственный метод лечения, которое проводится в комплексе с хирургическим. Локальный контроль может быть улучшен при сочетании пред- и послеоперационной ХЛТ.

Литература

1. Pre-operative roentgen therapy for cancer of the rectum / M. Stearns et al. // *Surg. Gyn. Obst.*— 1959.— Vol. 102.— P. 225–229.
2. Pre-operative irradiation of carcinoma of the rectum and rectosigmoid colon. Report of a national VA randomized study / B. Roswit et al. // *Canc.*— 1975.— Vol. 35.— P. 1597–1602.
3. Does preoperative radiation therapy enhance the probability of local control and survival in high risk distal rectal cancer / W. M. Mendenhall, K. I. Bland, E. M. Copeland et al. // *Ann. Surg.*— 1992.— Vol. 215.— P. 969.
4. A Phase III study of adjuvant radiotherapy, 5-fluorouracil and levamisole vs 5-FU and Leuc in selected patients with resected high risk colon cancer: initial results of INT 0130 / J. Martenson, C. Willett, D. Sargent et al. // *Proc. ASCO.*— 1999.— P. 904.
5. *Гарин А. М., Базин И. С.* Злокачественные опухоли пищеварительной системы.— М.: Инфомедиа публицерз, 2003.— 264 с.
6. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer / H. O. Douglass, C. G. Moertel, R. J. Mayer et al. // *N. Eng. J. Med.*— 1986.— Vol. 315.— P. 1294–1295.
7. *Rakinic J., Fry R.* Rectal cancer adjuvant therapy controversies: When? What? Why? // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*— 2000.— Vol. 4, № 9.— P. 801–811.
8. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 336.— P. 980–987.
9. Cornelis J.H. van de Velde. How mandatory is preoperative short term radiotherapy in addition to TME — surgery for rectal cancer // *Eur. J. Canc.*— 2001.— Vol. 37, № 6.— P. 138.
10. *Peeters M., Haller D. G.* Therapy for early — stage colorectal cancer // *Oncology.*— 1999.— Vol. 13, № 3.— P. 307–315.
11. *Horn A., Morild I., Dahl O.* Tumor shrinkage and down staging after preoperative radiation of rectal adenocarcinomas // *Rad. Oncol.*— 1990.— Vol. 18.— P. 19.
12. *Pahlman L., Glimelius B.* Pre- and post-operative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma: report from a randomized multicenter trial // *Ann. Surg.*— 1990.— Vol. 211.— P. 187–195.
13. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease free interval in surgically treated rectal carcinoma // *N. Engl. J. Med.*— 1985.— Vol. 312.— P. 1466–1472.
14. Postoperative adjuvant chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer: results from NSAB protocol R — 01 / B. Fisher, N. Wolmark, H. Rockette et al. // *J. Natl. Cancer Inst.*— 1988.— Vol. 80.— P. 21–29.
15. Postoperative radiation therapy for rectal cancer / A. D. Treuniet — Donker, L. J. van Putten, J. C. Wereldsma et al. // *Cancer.*— 1991.— Vol. 67.— P. 2042–2048.
16. *Bosset J. F., Horiot J. C.* Adjuvant treatment in the curative management of rectal cancer: a critical review of the results of clinical randomized trials // *Eur. J. Canc.*— 1993.— Vol. 29A.— P. 770–774.
17. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: A systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials // *Lancet.*— 2001.— Vol. 358.— P. 1291–1304.
18. *Rödel C., Sauer R.* Radiotherapy and concurrent radiochemotherapy for rectal cancer // *Surg. Oncol.*— 2004.— Vol. 13.— P. 93–101.
19. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer / R. Sauer, H. Becker, W. Hohenberger et al. // *New Engl. J. Med.*— 2004.— Vol. 351, № 17.— P. 1731–1740.
20. *Sauer R.* Adjuvant versus neoadjuvant combined modality treatment for locally advanced rectal cancer: first results of the German rectal cancer study (CAO/ARO/AIO-94) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 2003.— Vol. 57.— P. 124–125.
21. *Мельников Р. А., Павлов В. А., Симбирцев А. П.* Комбинированное лечение рака желудка-кишечного тракта.— Кишинев: Ногиница, 1983.— 215 с.
22. Адьювантная лучевая терапия в комбинированном лечении рака прямой кишки / А. Ю. Барсуков, С. И. Ткачев, В. Х. Башеев и др. // *Вопр. онкол.*— 1998.— Т. 44, № 5.— С. 515–517.
23. *Канаев С. В.* Химиолучевое лечение рака прямой кишки // *Практ. онкол.*— 2002.— Т. 3, № 2.— С. 123–129.

Поступила 09.06.2006