

АДЬЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Д-р мед. наук В.М.Моисеенко, канд. мед. наук Р.В.Орлова

Несмотря на существенный прогресс в клинической онкологии в последние годы, за хирургическим методом сохраняется ведущая роль в лечении больных раком ободочной кишки.

В Западной Европе, например, в связи с активным проведением программ скрининга около 75% больных раком ободочной кишки имеют опухоли, которые могут быть удалены хирургически. Однако, как показывают результаты наблюдения, даже в этом случае не менее 50% из них погибают через некоторое время от отдалённых метастазов. Это означает, что к моменту выявления первичной опухоли у многих больных процесс метастазирования раковых клеток начался давно и уже имеются отдалённые микрометастазы, которые не всегда можно выявить с помощью даже самых современных методов.

Теоретически возможность метастазирования появляется с началом ангиогенеза в опухоли, т. е. когда она достигает в диаметре 1 мм. Сроки клинического проявления отдалённых метастазов (или продолжительность так называемого безрецидивного периода, т. е. времени от первичного лечения до клинической манифестации метастазов) зависят от ряда биологических особенностей опухоли, в том числе от порога метастазирования и скорости роста. Это означает, что в случае позднего начала метастазирования и медленного роста метастазов безрецидивный период будет длиннее, чем в случае ранней диссеминации и быстрого роста.

Высокая вероятность наличия отдалённых метастазов у многих больных первичным раком ободочной кишки позволяет заключить, что достаточно часто заболевание является уже системным к моменту хирургического лечения. Из этого можно сделать важный практический вывод, что *для адекватного лечения этих больных недостаточно выполнения только оперативного вмешательства. Необходимо дополнительное системное адьювантное лечение.*

Адьювантное лечение – лекарственная терапия, направленная на уничтожение отдалённых микрометастазов с целью увеличения безрецидивной и общей выживаемости больных.

У кого из больных во время первичного лечения уже имеются отдалённые микрометастазы? Абсолютных признаков наличия отдалённых микрометастазов нет, есть только вероятностные. Считается, что с большей вероятностью это может быть у больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах (N+) и больных с неблагоприятными морфологическими признаками в первичной опухоли (низкая дифференцировка, инвазия кровеносных сосудов и т. д.). Косвенным признаком наличия микрометастазов является также увеличение уровня содержания раковоэмбрионального антигена в сыворотке через 4 нед после операции.

Необходимость дополнения операции системным адьювантным лечением стала очевидной ещё в 50-е годы, однако активно она начала применяться фактически только в 90-е годы. Ниже представлена краткая история развития адьювантного лечения рака ободочной кишки.

- 50-е годы – эмбихин и ТиоТЭФ
- 60–70-е – операция + 5-фторурацил
- 80-е – 5-фторурацил + биохимические модуляторы (фолиниевая кислота)
- 1990 г. – комбинация 5-фторурацил + левамизол признана стандартной в США при Duke's C
- 1994 г. – показана эффективность моноклональных антител при Duke's C (G. Riethmuller et al.)
- 1995 г. – комбинация 5-фторурацил + фолиниевая кислота признана стандартной в Европе при Duke's C (R. Labianca и et al.: IMPACT)
- 1996 г. – было показано, что комбинации 5-фторурацил + левамизол и 5-фторурацил + фолиниевая кислота имеют близкую эффективность при Duke's C (N. Wolmarc et al.; ASCO, 1996)

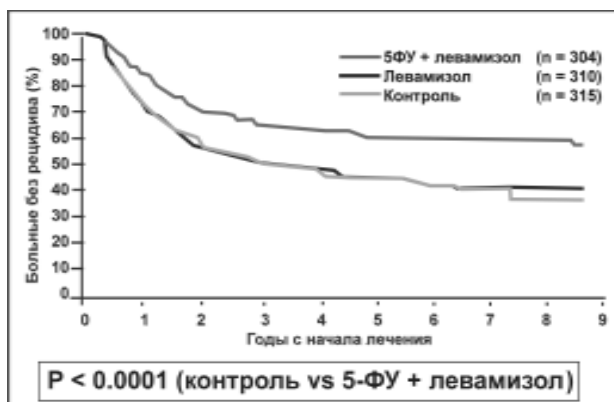


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных (Moertel C.G. et al. Ann. Intern. Med., 1995; 122(5):321-326).

• 1996 г. – показана высокая эффективность вакцино-терапии при Duke's B (J. Vermorken et al.; ASCO).

На протяжении последних 40 лет 5-фторурацил остается наиболее эффективным цитостатическим препаратом при раке этой локализации. В основе его противоопухолевого действия лежит ингибирование процесса деления клетки путем блокирования синтеза ДНК (вследствие угнетения активности фермента тимидилат-синтетазы) и образования структурно несовершенной РНК из-за внедрения фторурацила в её структуру.

Однако результаты применения 5-фторурацила в монорежиме нельзя считать удовлетворительными.

Первым поворотным моментом в развитии адьювантного лечения рака ободочной кишки является выявление биохимических модуляторов активности 5-фторурацила (фолиниевая кислота, или лейковорин). Механизм усиления цитотоксического эффекта 5-фторурацила состоит в способности фолиниевой кислоты действовать на различные этапы метаболизма пиримидинов, в первую очередь, потенцировать способность антиметаболита ингибировать активность фермента тимидилат-синтетазы.

Вторым ключевым моментом развития адьювантного лечения рака ободочной кишки является внедрение элементов биотерапии – моноклональных антител и аутологических вакцин.

Естественно, как и при опухолях других локализаций, исследование эффективности адьювантного лечения рака ободочной кишки проводилось среди больных, имеющих высокий риск развития рецидива заболевания (III стадия или Duke's C).

Остановимся на наиболее значимых исследованиях.

В первую очередь, это исследование С.Моertel и соавт. (1990), результаты которого позволили рекомендовать в США комбинацию 5-фторурацил+левамизол (декарис) в качестве стандартной для адьювантного лечения больных раком ободочной кишки с регионарными метастазами. В это рандомизированное исследование было включено 929 больных. Все больные путем рандомизации были разделены на три группы. При этом больные в 1-й группе после операции получали левамизол, во 2-й группе – 5-фторурацил + левамизол и в 3-ю группу вошли больные без адьювантного лечения (контрольная группа). При анализе показателей выживаемости и частоты рецидивов комбинация 5-фторурацил (5-ФУ)+ левамизол оказалась достоверно эффективнее терапии только левамизолом или наблюдения (табл. 1).

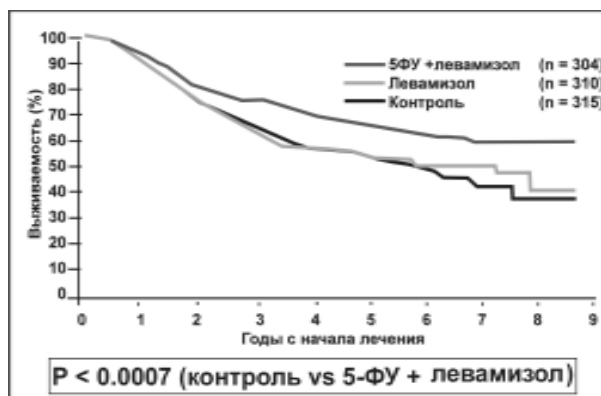


Рис. 2. Общая выживаемость больных (Moertel C.G. et al. Ann. Intern. Med., 1995; 122(5):321-326).

Таблица 1. Результаты рандомизированного контролируемого исследования адьювантного лечения больных раком ободочной кишки [Moertel C. et al.,1990]

	Контроль	Левамизол	5-ФУ+левамизол
Число больных	315	310	304
Рецидивы	49%	48%	34%*
Выживаемость	58%	57%	71%**

* P=0,0001; ** P=0,0064.

Общая и безрецидивная выживаемость больных в этом исследовании представлена на рис. 1 и 2. Как видно, она оказалась достоверно выше у больных, получавших 5-фторурацил в комбинации с левамизолом.

Схема 5-фторурацил+левамизол является стандартной в США для больных раком ободочной кишки с регионарными метастазами и включает:

- 5-фторурацил 450 мг/(м²•сут) внутривенно в течение 5 дней, после 28-дневного интервала препарат вводится в дозе 450 мг/м² еженедельно в течение 11 мес
- левамизол (декарис) принимается по 150 мг/сут в течение 3 дней каждые 2 нед в течение 12 мес.

Точный механизм действия левамизола в данной схеме неизвестен, предполагается так называемое «иммуномодулирующее» действие.

В Западной Европе стандартной при адьювантном лечении больных раком ободочной кишки считается комбинация 5-фторурацила и фолиниевой кислоты (лейковорина). В табл. 2 представлены результаты рандомизированных исследований с использованием высоких и низких доз фолиниевой кислоты. Вопрос о предпочтительном использовании того или другого варианта пока остается открытым.

Таблица 2. Результаты рандомизированного изучения адьювантной терапии 5-фторурацилом+фолиниевая кислота (лейковорин) у больных раком ободочной кишки с регионарными метастазами (Duke's C)

Исследования	Число больных	Схема	DFS		OS	
			Леч. Контр.	Леч. Контр.	Леч. Контр.	Леч. Контр.
[Erichmann C. et al., 1994]; ASCO	1497	5-ФУ+200 мг/м ² лейковорина	72%	63%	83%	78%
[O'Connell M. et al., 1993]; ASCO	309	5-ФУ+20 мг/м ² лейковорина	77%	64%	75%	71%

Примечание. DFS – безрецидивная выживаемость; OS – об-

щая выживаемость; Леч. – лечебная группа (5-фторурацил+лейковорин); Контр.– контрольная группа (наблюдение); NS – статистически недостоверно.

Схема 5-фторурацил+ низкие дозы фолиниевой кислоты :

- фолиниевая кислота (лейковорин) 20 мг/м² внутривенно с 1-го по 5-й день
- 5-фторурацил 425 мг/м² внутривенно с 1-го по 5-й день, вводится струйно сразу после фолиниевой кислоты.

Обычно проводится 5 циклов адъювантной терапии с интервалом в 4 нед.

Серьезным недостатком комбинации 5-фторурацила и фолиниевой кислоты является достаточно высокая токсичность, в первую очередь гематологическая и желудочно-кишечная (табл. 3).

Таблица 3. Частота побочных токсических реакций III и IV степени при химиотерапии 5-фторурацил+фолиниевая кислота (лейковорин)

Побочные реакции III–IV ст	Больные, %
Лейкопения (< 2000)	29
Тромбоцитопения (< 50 000)	3
Рвота*	8
Диарея**	18
Стоматит**	24

По классификации токсических реакций ВОЗ :

*III ст. – рвота, требующая лечения; IV ст. – непереносимая рвота.

**III ст. – непереносимая диарея, требующая лечения; IV ст. – геморрагическая дегидратация.

***III ст. – язвы в полости рта, возможно употребление только жидкой пищи; IV ст. – употребление пищи невозможно.

Комбинация 5-фторурацила с левамизолом и 5-фторурацила с фолиниевой кислотой имеют близкую эффективность [Wolmarc N. et al.,1996].

Эффективность адъювантной химиотерапии по схемам 5-фторурацил+левамизол и 5-фторурацил+фолиниевая кислота:

5-ФУ + левамизол – эффективный режим у больных с регионарными метастазами (N+)

- понижается на 40% риск развития рецидива заболевания
 - понижается на 33% риск смерти от рака
 - повышается на 12–15% абсолютная выживаемость
- 5-ФУ + фолиниевая кислота – эффективный режим у больных с регионарными метастазами (N+) и возможно без регионарных метастазов (N0)

- понижается на 35% риск развития рецидива заболевания
- понижается на 22% риск смерти от рака
- повышается на 11% абсолютная выживаемость.

Однако в последнее время опубликованы результаты исследования, в котором показано, что 12 мес лечения комбинацией 5-фторурацил+левамизол может быть менее эффективно, чем 6 мес терапией 5-фторурацилом и высокими дозами фолиниевой кислоты [Figueredo A. et al.,1997]. Кроме того, сторонники комбинации 5-фторурацила+фолиниевая кислота считают, что 6 мес лечения более приемлемо для больных и проще для системы здравоохранения, чем терапия в течение 1 года. Вместе с тем они признают, что у пожилых больных, а также страдающих выраженной сопутствующей патологией, предпочтение следует отдавать 5-фторурацилу с левамизо-

лом. Таким образом, в настоящее время в рекомендациях по адъювантному лечению рака ободочной кишки указываются обе схемы лечения.

По общему мнению специалистов, адъювантная химиотерапия должна быть начата в течение первых 5 нед после операции.

В связи с тем, что наиболее частым местом метастазирования рака ободочной кишки является печень, в течение многих лет предпринимаются попытки снижения их частоты с помощью адъювантного использования регионарной портальной перфузии и облучения печени. Первые исследования в этом направлении казались обнадеживающими, однако в дальнейшем крупные исследования группы NSABP, клиник Mayo, не выявили возможности снижения частоты метастазов в печень с помощью регионарной портальной перфузии или облучения печени с одновременной химиотерапией 5-фторурацилом. В связи с этим оба эти метода в настоящее время не считаются стандартными и могут рассматриваться только в качестве экспериментальных.

В Западной Европе и США около половины больных раком ободочной кишки III стадии уже в настоящее время получают после операции адъювантную химиотерапию (табл. 4).

Таблица 4. Особенности лечения больных раком ободочной кишки в США с учетом стадии [Jessup M. et al., 1996]

Стадия	Операция (%)	Операция+ химиотерапия (%)	Химиотерапия (%)
I	94	2,0	0,2
II	79,9	15,8	0,2
III	51,8	42,8	0,1
IV	38,8	35,8	2,0

В нашей стране данных о частоте использования адъювантного лечения при раке ободочной кишки в доступной литературе не обнаружено, однако очевидно, что они значительно ниже.

Современные рекомендации по адъювантному лечению больных операбельным раком ободочной кишки выглядят следующим образом:

Стадия	Лечение
Duke's A и B ₁ *	операция + наблюдение
Duke's B _{2,3} *	операция + наблюдение или химиотерапия (индивидуально)
Duke's C	операция + адъювантная химиотерапия (5-фторурацил + фолиниевая кислота (лейковорин) или левамизол (декарис)

*Модификация классификации рака ободочной кишки по Duke's:

B₁ – прорастание эпителиального слоя до мышечного, но мышечный слой не поражен

B₂ – прорастание эпителиального и мышечного слоев

B₃ – прорастание эпителиального, мышечного слоев и серозы.

Противопоказанием для адъювантной химиотерапии являются:

- выраженная сопутствующая патология (сердечно-сосудистая, почечная, печеночная, сахарный диабет)
- неконтролируемые воспалительные изменения
- болезнь Крона, язвенный колит
- беременность.

Использование биотерапии с адьювантной целью при раке ободочной кишки представляется очень перспективным. В настоящее время для этого применяются аутологичные вакцины и моноклональные антитела.

Наиболее убедительные данные об эффективности вакцинотерапии были получены в рандомизированном контролируемом исследовании J. Vermorken и соавт. (1997). В этом исследовании одни больные получали аутологичную вакцину, приготовленную из клеток опухоли больного (4 внутрикожные вакцинации), другие – наблюдались и не получали адьювантного лечения. В табл. 5 представлены 4-летние результаты этого исследования. Очевидно, что адьювантное применение аутологичной вакцины позволило достоверно снизить частоту рецидивов заболевания, а также число больных, умерших от данной опухоли. Причем эффективность этого метода оказалась сопоставимой с адьювантной химиотерапией.

Эти результаты были подтверждены при метаанализе 3 рандомизированных исследований на 723 больных [Hoover H. et al.; ASCO, 1999]. При этом у пациентов, получавших вакцинотерапию, констатировано увеличение безрецидивной выживаемости в 1,59 раза и общей выживаемости – в 1,45 раза.

Таблица 5. Результаты рандомизированного исследования адьювантной аутологичной вакцинотерапии у больных раком ободочной кишки

	Все больные (n=183)		Duke's B (n=120)		Duke's C (n=63)	
	A	B	A	B	A	B
Рецидивы	25%	16%	22%	10%	31%	26%
Умершие от рака	12%	6%	7%	2%	24%	15%

Примечание. А – больные контрольной группы (наблюдение); В – группа вакцинотерапии.

Основными побочными эффектами вакцинотерапии были изъязвление в месте введения (98%), лимфаденопатия (46%) и лихорадка в ближайшие 24 ч (40%).

Серьезным недостатком метода является необходимость приготовления вакцины для каждого больного индивидуально в соответствии с определенными стандартами. Это является причиной её достаточно высокой стоимости, так как по существу требует производства лекарственного препарата со всеми высокими

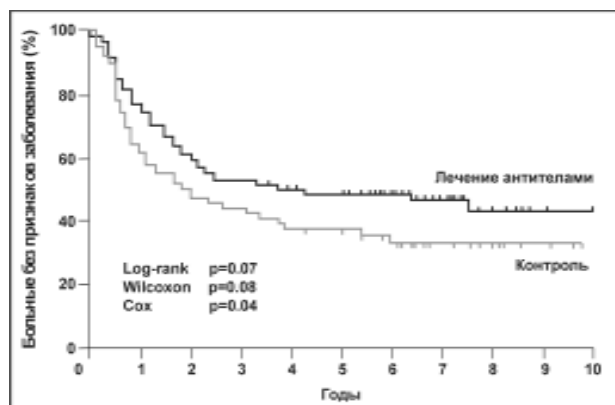


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных (7 лет наблюдения) (Riethmuller et al., JCO, 1998).

требованиями по стандартизации и санитарно-гигиеническим условиям. По этой причине в настоящее время этот метод является сугубо экспериментальным.

Дальнейшие исследования в области вакцинотерапии при злокачественных опухолях (особенно с модифицированными универсальными вакцинами) представляются крайне перспективными.

Другим новым и также очень интересным направлением биотерапии при раке ободочной кишки является применение моноклональных антител. Эдреколомаб (панорекс) является мышиним моноклональным антителом к поверхностному антигену аденокарциномы 17-1А.

В 80-е годы были предприняты первые попытки его клинического использования у больных с метастазами рака желудочно-кишечного тракта. Препарат оказался неэффективным, однако была установлена его низкая токсичность.

В последующем были предприняты попытки его использования с адьювантной целью. При этом была установлена его высокая терапевтическая эффективность у больных операбельным колоректальным раком с метастазами в регионарных лимфатических узлах (стадия Duke's C) (Riethmuller G. et al., 1994). Исследование G. Riethmuller и соавт. (1994) было рандомизированным и включало 189 больных, которые были разделены на основную группу (5 инфузий эдреколомаба в общей дозе 900 мг) и контрольную (наблюдение). Как видно из рис. 3 и 4, применение эдреколомаба позволило достоверно увеличить показатели общей и безрецидивной выживаемости больных. При этом препарат легко переносился, и его применение сопровождалось ограниченным числом побочных эффектов, наиболее значимыми из которых были анафилактические реакции на чужеродный белок (1,8%).

Препарат эдреколомаб (панорекс) разрешен для клинического использования с адьювантной целью у больных раком ободочной кишки в Германии. В нашей стране препарат эдреколомаб (панорекс) пока не зарегистрирован.

Несомненным преимуществом моноклональных антител перед химиотерапией является возможность терапевтического воздействия на неделящие клетки в фазе G₀, которые обычно нечувствительны к цитостатикам. По этой причине чрезвычайно интересным представляется комбинирование стандартной химиотерапии с моноклональными антителами. Подобное исследование

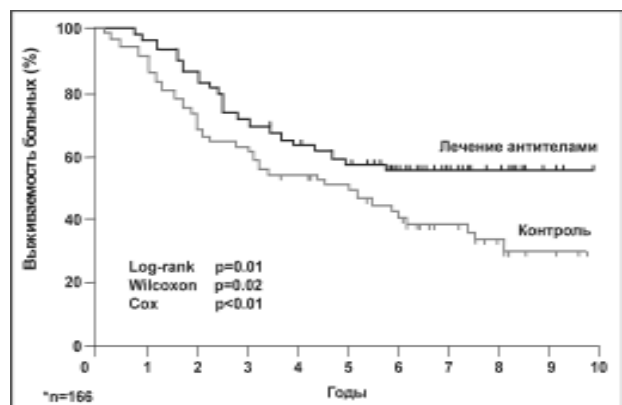


Рис. 4. Общая выживаемость больных (7 лет наблюдения) (Riethmuller et al., JCO, 1998).

проводится в настоящее время в 250 онкологических центрах мира.

В последние годы арсенал цитостатических препаратов, эффективных при раке ободочной кишки, пополнился рядом цитостатиков: специфическим ингибитором тимидилат-синтазы ралтитрексидом (томудекс), ингибитором топоизомеразы I иринотекаином (кампто), платиновым аналогом третьего поколения – оксалиплатином (элоксатин), селективным опухолеактивируемым фторпиримидином капецитабином (кселодой) и комбинированным препаратом фторафура и урацила - УФТ. Эти препараты в настоящее время интенсивно изучаются как в монорежиме, так и в комбинации, в том числе в качестве адъювантного лечения. Предварительные результаты свидетельствуют, что, вероятно, в ближайшем будущем в стандартное адъювантное лечение больных раком ободочной кишки будут внесены коррективы.

Таким образом, суммируя приведенные выше дан-

ные, можно заключить, что сегодня адъювантная терапия должна проводиться после операции всем больным раком ободочной кишки с регионарными метастазами (N+), так как позволяет достоверно увеличивать показатели общей и безрецидивной выживаемости. Вопрос о целесообразности проведения адъювантного лечения больным без регионарных метастазов (N0) решается индивидуально. Это означает, что химиотерапию целесообразно проводить при наличии других неблагоприятных прогностических признаков:

- молодой возраст пациента
- неблагоприятные прогностические гистологические признаки (прорастание стенки кишки, низкая дифференцировка)
- неуверенность хирурга в радикальности вмешательства
- повышение уровня раковоэмбрионального антигена выше нормы через 4 нед после операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге/ Под ред. проф. В.М. Мерабишвили. – СПб – 1996 – 215 с.
2. Coben A, Minsky B, Schilsky R. Cancer of the colon. In: *Cancer. Principles & Practice of Oncology* 5th ed./ Ed. By V. DeVita, SHellmann, S.Rosenberg: Chapter 32, pp.971-1251, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997
3. Figueredo A, Fine S, Maroun J, Walker-Dilks C, Wong S. and Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Adjuvant therapy for stage III colon cancer following complete resection. *Cancer prevention and control*, 1997, 1(4):304-319
4. Hill M, Cunningham D. Gastrointestinal cancer. In: *Textbook of medical oncology*. 2nd ed./ Ed. By F.Cavalli, H.Hanson, S. Kaye; Martin Dunitz Ltd, London, 2000, p.271-307
5. Jessup M, McGinnis L, Steele G. et al. The National Cancer Data Base Report on colon cancer. - *Cancer. National Cancer Data Base Annual Review of Cancer Patient Care* -1996.
6. Moertel C. et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon cancer.- *New Engl J Medicine*, 1990, 322:352-358
7. Pazdur R, Coia L, Wagman L. Colorectal and anal cancers. In: *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 1st ed./ Ed. By R.Pazdur, L.Coia, W.Hoskins, L.Wagman. PRR, Huntington, NY, 1996/1997, p.55-75
8. Rietbmuller G. et al. Randomised trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Duke's C colorectal carcinoma. *German Cancer Aid 17-1A Study Group. Lancet* 1994,343 (8907):1177-1183
9. Williams N., Northover J.M., Arnott S.J., Jass J.R. Colorectal tumors. In: *Oxford Textbook of Oncology*/ Ed. By M.Peckham, H.Pinedo, U.Veronesi; Oxford Medical Press, 1995, vol.1, p.1133-1168
10. Wolmark N. et al. The relative efficacy of 5-FU+leucovorin, 5-FU+levamisole and 5-FU+leucovorin+levamisole in patients with Duke's B and C carcinoma of the colon: first report of NSABP C-04. *Proc of ASCO*, 1996, p.205 (abst.460)
11. Vermorken J. et al. Randomized phase III trial of active specific immunotherapy versus control in patients with Duke's B2, B3 or C colon cancer. *Proc of ASCO*, 1996, p.201 (abst.444)