

## Пятилетняя канцерспецифическая выживаемость у больных колоректальным раком III стадии

**В.Т. Кохнюк**

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»,  
Минск, Республика Беларусь

**Контакты:** Виктор Тихонович Кохнюк KVT53@yandex.ru

В статье представлены отдаленные результаты радикального лечения пациентов с колоректальным раком (КРР) III стадии, проанализированы факторы прогноза, влияющие на канцерспецифическую выживаемость (КСВ), изучено влияние разработанного способа адъювантной химиотерапии (ХТ) (АХТ) на КСВ.

**Цель исследования:** повышение эффективности лечения больных КРР III стадии путем разработки и применения варианта АХТ.

**Материалы и методы.** Объектом исследования послужили пациенты ( $n = 395$ ) с первичным КРР. Дополнительно к радикальному адъювантное лечение получили 192 пациента (из 395), остальные 203 получили только радикальное лечение.

АХТ проводилась по разработанной нами схеме: кальция фолинат (лейковорин) в дозе  $200 \text{ мг/м}^2$  – 30-минутная внутривенная инфузия, непосредственно сразу после введения лейковорина осуществлялась 4-часовая внутривенная инфузия 5-фторурацила в дозе  $400 \text{ мг/м}^2$ . Начало первого курса ХТ приходилось на 28–30-й день после радикальной операции. Продолжительность каждого курса составляла 5 дней с перерывами между курсами 4 нед. Всего проводилось 4–6 курсов ХТ.

**Выводы.** Проведение АХТ по предложенной схеме позволило повысить 5-летнюю КСВ у пациентов с КРР III стадии с  $51,1 \pm 3,8$  до  $63,3 \pm 4,9 \%$  ( $p = 0,009$ ).

**Ключевые слова:** колоректальный рак, канцерспецифическая выживаемость, адъювантная химиотерапия

### Five-year cancer-specific survival of stage III colorectal cancer patients

**V.T. Kohnyuk**

N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk

The paper presents long-term results of radical treatment for stage III colorectal cancer patients. The prognostic factors affecting cancer-specific survival (CSS) are analysed, and the impact of the devised technique of adjuvant chemotherapy (ACT) on CSS is evaluated.

**Objective of the study:** Enhancing the efficacy of stage III colorectal cancer treatment by devising and using a novel technique of ACT.

**Materials and methods.** The study enrolled 395 primary colorectal cancer patients. Radical treatment alone was administered to 203 patients, the remaining 192 patients (of 395) received adjuvant therapy supplementary to radical treatment.

ACT was carried out according to the regimen we had devised: 30-minute intravenous infusion of calcium-folinat (leucovorin) at a dose of  $200 \text{ mg/m}^2$  immediately followed by 4-hour intravenous infusion of 5-fluorouracil at a dose of  $400 \text{ mg/m}^2$ . The first course of chemotherapy was started on day 28–30 after radical surgery. The duration of each course was 5 days with 4-week intervals between them. A total of 4–6 chemotherapy courses was performed.

**Conclusions.** The proposed ACT regimen made it possible to improve 5-year CSS of stage III colorectal cancer patients from  $51.1 \pm 3.8$  to  $63.3 \pm 4.9 \%$  ( $p = 0.009$ ).

**Key words:** colorectal cancer, cancer-specific survival, adjuvant chemotherapy

### Введение

Одной из актуальных проблем современной онкологии является лечение больных колоректальным раком (КРР). Ежегодно в мире регистрируется около 1 200 000 новых случаев заболевания раком толстой кишки и 700 000 случаев смерти от него [1].

В Беларуси смертность от рака ободочной кишки в 2010 г. составила 12,7, от рака прямой кишки – 11,2 на 100 тыс. населения. Среди больных с впервые установленным КРР в 2010 г. у 17,1 % выявлена III стадия заболевания [2].

После радикального хирургического лечения 5-летняя выживаемость больных КРР III стадии составляет от 30 до 55 % [3, 4]. Одно из направлений

улучшения результатов лечения таких пациентов – назначение адъювантной химиотерапии (АХТ).

Несмотря на уже давнее использование 5-фторурацила в лечении КРР – с 1957 г. [5], он не потерял своей актуальности и в настоящее время. Разнообразие препаратов и схем, основанных на использовании 5-фторурацила, полностью не исключает возможность прогрессирования опухолевого процесса в дальнейшем. Наиболее эффективные схемы обеспечивают 5-летнюю выживаемость больных КРР III стадии от 60 до 70 %.

При изучении токсических эффектов 5-фторурацила были зарегистрированы: миелосупрессия, иммуносупрессия, кардиотоксичность, гепатотоксичность.

Были отмечены различные токсические эффекты различных режимов введения препарата. Болюсное введение 5-фторурацила и лейковорина в течение 5 дней (режим Mayo) сопровождается высокой частотой гематологических осложнений и стоматита. Ежедневный режим характеризуется снижением частоты стоматита и гематологических осложнений, но увеличением процента диареи. Режим Roswell Park сопровождается частой диареей. Низкодозный инфузионный режим чаще вызывает ладонно-подошвенный синдром.

Нами разработан новый режим введения химиопрепарата (5-фторурацила), позволяющий при низкой токсичности получить хорошие отдаленные результаты лечения.

**Цель исследования:** повышение эффективности лечения больных КРР III стадии путем разработки нового метода АХТ.

#### Материалы и методы

Объектом исследования послужили пациенты ( $n = 395$ ) с первичным КРР, получившие специальное лечение в ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в период с 1999 по 2010 г. Исследование является когортным.

Стадирование КРР проводили в соответствии с 6-й редакцией классификации опухолей по системе TNM международного противоракового союза (2002 г.) [6, 7]. Для обозначения локализации опухоли использовался 10-й пересмотр Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), где С18 – злокачественные новообразования ободочной кишки, С19 – злокачественные новообразования ректосигмоидного соединения толстой кишки, С20 – злокачественные новообразования прямой кишки [8].

Основные характеристики больных раком прямой кишки, раком ректосигмоидного соединения толстой кишки, раком ободочной кишки представлены в табл. 1.

Медиана наблюдения за всеми исследуемыми когорты составила 39 мес.

Всем пациентам с морфологически верифицированным раком прямой кишки проводилась лучевая терапия, которая осуществлялась по методике 3-польного лечения (крестцовое поле, 2 ягодичных поля) в условиях 3D-планирования с использованием рентгеновского излучения линейного ускорителя (либо в условиях 2D-планирования с использованием излучения радиоактивного кобальта  $^{60}\text{Co}$  на гамма-терапевтической установке «Рокус-АМ») разовой очаговой дозой 5 Гр, суммарной очаговой дозой 25 Гр в течение 5 дней.

Радикальные операции в зависимости от локализации опухоли выполнялись после окончания лучевой терапии на 1–3-е сутки.

Таблица 1. Основные характеристики больных КРР, включенных в исследование

| Критерий                 | Локализация С20 ( $n = 160$ ) | Локализация С19 ( $n = 84$ ) | Локализация С18 ( $n = 151$ ) |
|--------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| <b>Пол</b>               |                               |                              |                               |
| муж                      | 86 (53,7 %)                   | 30 (35,7 %)                  | 67 (44,4 %)                   |
| жен                      | 74 (46,3 %)                   | 54 (64,3 %)                  | 84 (55,6 %)                   |
| <b>Возраст</b>           |                               |                              |                               |
| Медиана (квартили)       | 62 (54–67)                    | 59 (51–68)                   | 62 (52–69)                    |
| <b>T</b>                 |                               |                              |                               |
| T2                       | 10 (6,2 %)                    | 6 (7,1 %)                    | 6 (4,0 %)                     |
| T3                       | 131 (81,9 %)                  | 55 (65,5 %)                  | 79 (52,3 %)                   |
| T4                       | 19 (11,9 %)                   | 23 (27,4 %)                  | 66 (43,7 %)                   |
| <b>N</b>                 |                               |                              |                               |
| N1                       | 104 (65,0 %)                  | 49 (58,3 %)                  | 116 (55,6 %)                  |
| N2                       | 56 (35,0 %)                   | 35 (41,7 %)                  | 35 (23,2 %)                   |
| <b>G</b>                 |                               |                              |                               |
| G1                       | 14 (8,8 %)                    | 15 (17,8 %)                  | 22 (14,6 %)                   |
| G2                       | 114 (71,2 %)                  | 53 (63,1 %)                  | 85 (56,3 %)                   |
| G3                       | 11 (6,9 %)                    | 4 (4,8 %)                    | 22 (14,6 %)                   |
| не определено            | 21 (13,1 %)                   | 12 (14,3 %)                  | 22 (14,6 %)                   |
| <b>Вид лечения с АХТ</b> |                               |                              |                               |
| 4–6 курсов АХТ           | 81 (50,6 %)                   | 38 (45,2 %)                  | 73 (48,3 %)                   |
| без АХТ                  | 73 (45,6 %)                   | 34 (40,5 %)                  | 61 (40,4 %)                   |
|                          | 79 (49,4 %)                   | 46 (54,8 %)                  | 78 (51,7 %)                   |

Все пациенты с опухолями ректосигмоидного соединения толстой кишки и ободочной кишки получили радикальное хирургическое лечение в зависимости от локализации опухоли.

Дополнительно к радикальному адьювантное лечение получили 192 пациента (из 395), остальные 203 получили только хирургическое лечение.

АХТ проводилась по разработанной нами схеме: кальция фолинат (лейковорин) в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> – 30-минутная внутривенная инфузия, непосредственно сразу после введения лейковорина осуществлялась 4-часовая внутривенная инфузия 5-фторурацила в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> (патент Республики Беларусь № 11723, 2008). Начало первого курса химиотерапии (ХТ) приходилось на 28–30-й день после радикальной операции. Продолжительность каждого курса составляла 5 дней с перерывами между курсами 4 нед (начало очередного курса не позднее 28-го дня от начала предыдущего курса лечения). Всего проводилось 4–6 курсов ХТ. Расчет индивидуальных дозировок препаратов выполнялся по формуле Дюбуа: на квадратный метр поверхности тела. Контролировались показатели периферической крови, данные электрокардиографии.

По окончании последнего курса АХТ больные подвергались клинико-инструментальному обследованию, включающему: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и органов малого таза, фиброколоноскопию, рентгенографию органов грудной клетки, другие методы по показаниям.

Такой же объем клинико-инструментального обследования получали пациенты, подвергнувшиеся после радикального лечения только наблюдению.

В работе оценено влияние различных факторов на 5-летнюю канцерспецифическую выживаемость (КСВ). В качестве факторов неблагоприятного прогноза рассмотрены: возраст, пол, локализация опухоли, глубина инвазии опухолью стенки кишки (Т), степень метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (N), отсутствие АХТ.

В качестве события при расчете КСВ принимали факт смерти от причины, обусловленной онкологическим заболеванием. Наблюдение считалось завершённым, если пациент умер до даты завершения срока наблюдения. Наблюдение считалось цензурируемым в случае:

- если к моменту завершения наблюдения пациент был жив;
- выбытия пациента из-под наблюдения, при котором получить достоверную информацию о дальнейшей судьбе не представляется возможным.

Для оценки выживаемости использовался метод Каплана–Майера [9–15]. Оценка выживаемости проводилась в контрольный срок 5 лет. Рассчитывались 95 % доверительные интервалы оценки выживаемости на основе оценки стандартной ошибки по формуле Гринвуда.

При сравнении распределений выживаемости в различных группах использовались логранговый тест и Пето-и-Пето модификация теста Гехана–Вилкоксона (если отношение рисков между группами не постоянно) [7, 16].

Для оценки совместного влияния потенциальных факторов риска на выживаемость использовался регрессионный анализ. В анализе использовалась непараметрическая модель пропорциональных рисков Кокса [17], в которую включались факторы, значимость влияния которых на выживаемость составляла  $p < 0,1$  в моновариантном анализе.

Статистический анализ данных выполняли с использованием статистического пакета R V. 2.14.1 (GPL лицензия). Дополнительно подключались модули: Rcmdr, survival, rms.

В случае установления у больного диагноза первично-множественного метакронного рака (25 человек) срок их наблюдения ограничился моментом выявления второй опухоли.

### Результаты

Выполнен моновариантный анализ влияния различных факторов на 5-летнюю КСВ.

Возраст 61 год и старше является достоверно неблагоприятным фактором прогноза, рассчитанная по Каплану–Майеру 5-летняя КСВ представлена в табл. 2.

Сравнение 3 групп с различной локализацией КРР – С18, С19, С20 выявило тенденцию к различиям

в функциях выживаемости в группах ( $p = 0,061$ ). После объединения групп с локализациями С18 и С19 выявлены значимые различия функций выживаемости между объединенной группой с С18–19 и группой с С20. В группе с локализацией опухоли в прямой кишке (С20) 5-летняя КСВ ниже, чем в группе с опухолью ободочной кишки и ректосигмоидного соединения (С18–19) и составила  $49,1 \pm 3,7$  и  $60,1 \pm 4,9$  % соответственно ( $p = 0,024$ ).

Таблица 2. Пятилетняя КСВ в группах пациентов  $\leq 60$  лет и  $\geq 61$  года

| Возрастная группа | 5-летняя КСВ (%) | Стандартная ошибка | p     |
|-------------------|------------------|--------------------|-------|
| 25–60 лет         | 60,5             | 4,4                | 0,032 |
| 61–75 лет         | 52,0             | 4,0                |       |

Пациенты с метастатическим поражением 4 и более регионарных лимфатических узлов (N2) продемонстрировали более низкую выживаемость по сравнению с пациентами с N1 (рис. 1, табл. 3).

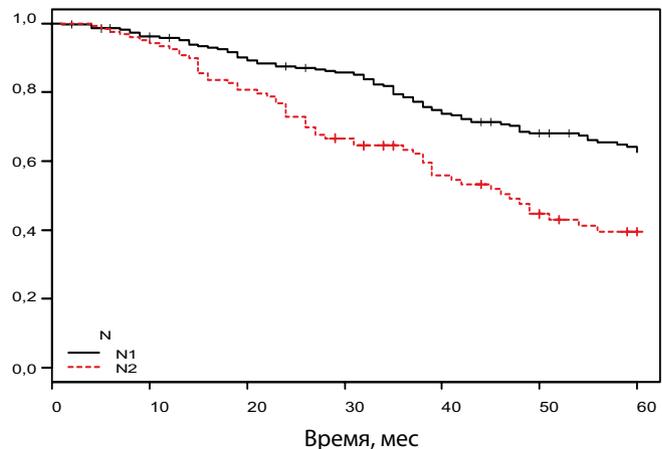


Рис. 1. КСВ для групп с различной степенью метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

Таблица 3. Пятилетняя КСВ в группах с различной степенью метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

| N  | 5-летняя КСВ (%) | Стандартная ошибка | p       |
|----|------------------|--------------------|---------|
| N1 | 62,7             | 3,5                | < 0,001 |
| N2 | 39,5             | 5,5                |         |

Анализ 3 групп больных с различной глубиной прорастания опухоли кишечной стенки (соответствующей Т2, Т3 и Т4) выявил тенденцию к различиям в функциях выживаемости ( $p = 0,085$ ). Исходя из немногочисленности группы с Т2 (22 человека (5,6 %)) и наличия тенденции в различиях мы объединили группы с Т2 и Т3 в одну и сравнили ее с группой с Т4.

После объединения групп выявлены различия в функциях выживаемости между группой с T2–3 и группой с T4 (рис. 2, табл. 4).

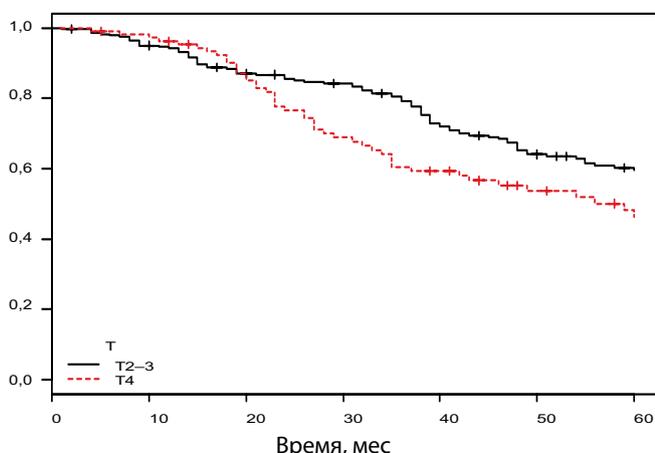


Рис. 2. КСВ для групп с T2–T3 и с T4

Таблица 4. Пятилетняя КСВ в группах с различной глубиной прорастания опухоли стенки кишки

| T    | 5-летняя КСВ (%) | Стандартная ошибка | p     |
|------|------------------|--------------------|-------|
| T2–3 | 59,6             | 3,4                | 0,029 |
| T4   | 46,2             | 5,8                |       |

В исследуемой когорте ( $n = 395$ ) 4–6 курсов АХТ проведено 168 больным, 1–3 курса – 24 пациентам, остальные не получали АХТ. Выявлены достоверные различия в функциях выживаемости между этими 3 группами ( $p = 0,029$ ), рис. 3.

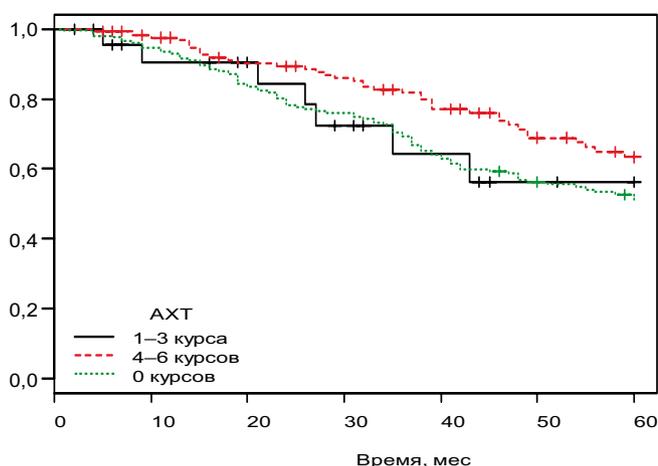


Рис. 3. КСВ для групп в зависимости от количества курсов АХТ

Проведение 4–6 курсов АХТ по предложенной схеме позволило повысить 5-летнюю КСВ у пациентов с КРР III стадии (табл. 5).

Таблица 5. Пятилетняя КСВ для групп с и без АХТ

| АХТ            | 5-летняя КСВ (%) | Стандартная ошибка | p     |
|----------------|------------------|--------------------|-------|
| 4–6 курсов АХТ | 63,3             | 4,9                | 0,009 |
| 0 курсов АХТ   | 51,1             | 3,8                |       |

При уменьшении возраста в исследовании отмечено возрастание отношения рисков для 4 возрастных групп, представленных квантилями распределения возраста (табл. 6).

Таблица 6. Отношение рисков при непроведении АХТ в возрастных группах

| Возрастные группы, годы | Отношение рисков, 95 % ДИ | p     |
|-------------------------|---------------------------|-------|
| 25–52                   | 2,43 [1,22; 4,85]         | 0,012 |
| 53–60                   | 1,64 [1,10; 2,46]         | 0,016 |
| 61–68                   | 1,25 [0,82; 1,89]         | 0,299 |
| 68–75                   | 0,97 [0,53; 1,76]         | 0,909 |

Для пациентов в возрасте 60 лет и моложе проведение 4–6 курсов АХТ снижает риск наступления неблагоприятного исхода и повышает 5-летнюю КСВ с 48,9 до 71,9 % ( $p < 0,05$ ).

Выявленные при моновариантном анализе факторы неблагоприятного прогноза включены в регрессионную модель, распределение их по степени значимости представлено в табл. 7.

Таблица 7. Относительный риск смерти от причины, связанной с раком, в связи с наличием неблагоприятных факторов

| Неблагоприятный фактор риска | Коэффициент регрессии $\beta$ | Стандартная ошибка | p       | Относительный риск (95 % ДИ) |
|------------------------------|-------------------------------|--------------------|---------|------------------------------|
| N2                           | 0,7715                        | 0,1881             | < 0,001 | 2,16 [1,50; 3,13]            |
| 0 курсов АХТ                 | 0,5872                        | 0,1967             | < 0,003 | 1,80 [1,22; 2,65]            |
| Локализация С20              | 0,5638                        | 0,1865             | < 0,003 | 1,76 [1,22; 2,53]            |
| T4                           | 0,4969                        | 0,2008             | < 0,013 | 1,64 [1,12; 2,44]            |

### Обсуждение

Необходимость проведения адьювантного лечения пациентам с КРР в случае установления III стадии заболевания в настоящее время не обсуждается.

Результаты лечения рака прямой кишки хуже, чем других отделов толстой кишки, что обусловлено анатомически. В настоящее время один из путей улучшения результатов лечения больных раком прямой кишки – применение предоперационного курса лучевой терапии. Тотальная мезоректумэктомия положена в ос-

нову радикализма хирургического компонента лечения рака прямой кишки, поскольку развитие локорегионарных рецидивов, а в итоге — и КСВ обусловлены удаленностью опухоли от латерального края резекции.

В источниках литературы аналогично полученным нами результатам прослеживается взаимозависимость КСВ и количества пораженных регионарных лимфатических узлов: чем больше узлов поражено метастазами, тем ниже выживаемость [18–20].

Как в нашем исследовании, так и по результатам других исследований [21], прорастание опухоли серозной оболочки кишки и/или рядом расположенных органов и структур (Т4) является неблагоприятным фактором в отношении прогноза КСВ.

Применение 4–6 курсов АХТ по разработанной схеме повышает 5-летнюю КСВ больных КРР III стадии.

#### Выводы

Проведение АХТ по предложенной схеме позволило повысить 5-летнюю КСВ у пациентов с КРР III стадии с  $51,1 \pm 3,8$  до  $63,3 \pm 4,9$  % ( $p = 0,009$ ).

Наиболее неблагоприятными факторами прогноза КСВ пациентов с КРР III стадии являются: локализация опухоли в прямой кишке; глубина прорастания опухоли кишечной стенки, соответствующая Т4; распространенность метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, соответствующая N2; отсутствие АХТ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277–300.
- Океанов А.Е., Моисеев П.И., Якимович Г.В. Злокачественные новообразования в Беларуси 2001–2010. Под ред. О.Г. Суконко, М.М. Сачек. Минск: РНПЦ МТ, 2011. 220 с.
- Электронный ресурс <http://www.alternative-cancer-treatments.com/colon-cancer-prognosis.htm> (дата доступа 01.10.2013).
- Adjuvant chemotherapy for localized colon cancer. Fluorouracil + folinic acid for node-positive, non-metastatic disease. *Prescrire Int* 2011 Feb;20(113):46–9.
- Sobrero A., Guglielmi A., Grossi F. et al. Mechanism of action of fluoropyrimidines: relevance to the new developments in colorectal cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 2000;27:72–7.
- Sobin L.H., Wittekind Ch., eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 6<sup>th</sup> ed. New York: Wiley-Liss, 2002.
- Greene F.L., Page D., Morrow M. et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6<sup>th</sup> ed. New York: Springer, 2002.
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10): Краткий вариант. Минск: ООО «Асар», 2001. 400 с.
- Lee E.T., Wang J.W. *Statistical methods for survival data analysis*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: John Wiley & Sons, 2003. 521 p.
- Estève J., Benhamou E., Raymond L. *Statistical methods in cancer research. IV. Descriptive epidemiology*. IARC Scientific Publications. Lyon, 1994.
- Cox D.R., Oakes D. *Analysis of survival data*. New York: Chapman & Hall, 1985.
- Lee E.T., Wang J.W. *Survival methods for survival data analysis*. New York: John Wiley & Sons, 1975.
- Selvin S. *Survival analysis for epidemiologic and medical research*. Cambridge University Press, 2008.
- Kleinbaum D.G., Klein M. *Survival analysis. A self-learning text*. 2<sup>nd</sup> ed. Springer-Verlag, 2005. 590 p.
- Fisher R.A. A new test for  $2 \times 2$  tables. *Nature* 1945;156:388.
- An introduction to survival analysis, Mark Stevenson, EpiCentre, IVABS, Massey University, June 4, 2009.
- Vittinghoff E., Glidden D.V., Shiboski S.C. et al. *Regression methods in biostatistics: linear, logistic, survival, and repeated measures models*. Springer, 2004.
- Le Voyer T.E., Sigurdson E.R., Hanlon A.L. et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21(15):2912–19.
- Berger A.C., Sigurdson E.R., LeVoyer T. et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005;23:8706–12.
- Wong J.H., Steinemann S., Tom P. Volume of lymphatic metastases does not independently influence prognosis in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1506–11.
- Gunderson L.L., Jessup J.M., Sargent D.J. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol* 2010;28(2):264–71.