

Неoadъювантная термохимиолучевая терапия с внутривидеальным введением 5-фторурацила в комплексном лечении больных раком прямой кишки

Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, Н.Д. Олтаржевская, Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, А.М. Павлова, А.Г. Малихов, Е.Н. Холявка

ФГБУ «Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Юрий Андреевич Барсуков barsukov@oncoproct.ru

В статье представлены результаты изучения эффективности и переносимости созданного нового варианта комплексного лечения больных первично-операбельным раком прямой кишки (РПК) с использованием интравидеального введения 5-фторурацила. Полученные данные позволяют говорить о том, что новый созданный способ дешев и прост в использовании, обладает приемлемым профилем токсичности, большинству больных РПК дистальной локализации позволяет провести сфинктеросохраняющие операции, не приводит к повышению числа осложнений, связанных с оперативным вмешательством, способствует развитию высоких показателей лечебного патоморфоза, обеспечивает адекватный локальный контроль заболевания и позволяет достоверно снизить частоту возникновения отдаленных метастазов.

Ключевые слова: рак прямой кишки, комплексное лечение, 5-фторурацил, капецитабин, тегафур

Neoadjuvant thermochemoradiotherapy using intrarectal 5-fluoruracil in combined treatment of rectal cancer

Yu.A. Barsukov, S.I. Tkachev, N.D. Oltarzhevskaya, D.V. Kuzmichev, Z.Z. Mamedli, A.M. Pavlova, A.G. Malikhov, E.N. Kholyavka
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Safety and efficacy of intrarectal 5-fluoruracil in combined treatment of localized rectal cancer was investigated in this article. Our data supports safety, economical efficacy and simplicity of use of this method. It improves sphincter preservation rate in patients with distal rectal cancer, does not increase surgical mortality and morbidity, leads to high tumor regression rate, improves local control and decreases distant failure rate.

Key words: rectal cancer, combined treatment, 5-fluoruracil, capecitabine, tegafur

В последние годы в лечении солидных опухолей желудочно-кишечного тракта (желудка, прямой кишки) наметилась отчетливая тенденция к расширению показаний к применению неoadъювантной лучевой терапии (ЛТ) в сочетании с лекарственным лечением, что обусловлено отсутствием улучшения отдаленных результатов как при хирургическом, так и при комбинированном методе лечения запущенных форм рака. Данное обстоятельство обосновывает необходимость создания многокомпонентных программ комплексного лечения, сочетающих стандартный хирургический метод с ЛТ и лекарственной терапией.

Причем, если включение неoadъювантной ЛТ в программу комбинированного лечения рака прямой кишки (РПК) позволяет добиться снижения частоты локорегионарных рецидивов, что подтверждено многочисленными рандомизированными исследованиями [1–3], то вопрос использования лекарственного компонента в неoadъювантном режиме операбельных форм РПК окончательно не решен. Химиотерапия в сочетании с ЛТ наиболее часто применяется в программе комплексного лечения запущенных форм РПК (Т3–Т4) [4]. При этом используются

высокие суммарные дозы облучения (50–55 Гр), а из химиотерапевтических препаратов предпочтение отдается препаратам фторпиримидинового ряда как в монорежиме (5-фторурацил (5-ФУ), капецитабин, фторафур), так и в сочетании с другими группами лекарственных препаратов (оксалиплатин + капецитабин, иринотекан + капецитабин), 5-ФУ + бевацизумаб [5].

Обоснованием для включения лекарственного компонента в схему неoadъювантной ЛТ операбельных форм РПК служат данные по оценке эффективности комбинированного лечения, полученные в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Так, наряду со снижением частоты возникновения локорегионарных рецидивов, при комбинированном лечении (с 19,8 % рецидивов при одном оперативном лечении до 8,7 % при использовании предоперационной ЛТ) частота отдаленных метастазов практически не изменилась — 15,2 и 12,6 % соответственно [6].

В аспекте развития комплексной терапии следует отметить ряд рекомендаций, введенных в ранг обязательных стандартов лечения данной патологии. Так, лекарственная терапия в сочетании с неoadъювантной

ЛТ в США входит в обязательный стандарт лечения при запущенном опухолевом процессе (Т3–4) [7]. Аналогичные рекомендации по сочетанному применению неoadъювантной ЛТ с лекарственным лечением даются европейскими специалистами [8].

Наиболее часто в указанных рекомендациях применяются препараты фторпиримидинового ряда. Эффективность 5-ФУ, как и всех антиметаболитов, зависит от возможности длительного поддержания терапевтической концентрации активного вещества в ткани мишени. В то же время при болюсном внутривенном введении 5-ФУ в течение короткого времени элиминируется из кровотока, что снижает его терапевтическую активность. С целью создания постоянной концентрации препарата в крови предложены способы длительных внутривенных инфузий (с использованием помпы). Отрицательным моментом данного способа являются необходимость катетеризации центральной вены в стационарных условиях и возможное развитие посткатетеризационных осложнений. Как альтернатива для создания длительной и постоянной концентрации данного препарата был синтезирован препарат капецитабин — карбамат фторпиримидина для перорального приема. Он быстро всасывается после приема внутрь, и первичная трансформация капецитабина в 5-фтордезоксцитидин и 5-фтордезоксидиурин происходит в печени. Затем под действием фермента тимидинфосфорилазы (ТФ), концентрация которого в опухоли превышает ее концентрацию в нормальных тканях, 5-фтордезоксидиурин превращается в 5-ФУ непосредственно в ткани опухоли. Таким образом, в опухоли создаются более высокие концентрации 5-ФУ по сравнению со здоровыми тканями. В дальнейшем 5-ФУ превращается в активный метаболит — фтордезоксидиуринмонофосфат, подавляющий активность тимидилатсинтетазы, что в конечном итоге нарушает синтез ДНК в опухолевой клетке, тем самым подавляя рост опухоли [9].

По эффективности данный препарат, как было показано в клинических исследованиях, не уступает длительному парентеральному введению 5-ФУ [10]. Кроме того, при проведении ЛТ количество фермента ТФ в опухоли, необходимого для преобразования капецитабина в 5-ФУ, возрастает, тем самым повышая эффективность данного препарата [11, 12].

Наряду с этим мы обратили внимание на то, что некоторые химические соединения, в частности электронакцепторные (метронидазол (МЗ) и его производные), способны повышать эффективность противоопухолевых препаратов за счет реализации эффекта хемосенсибилизации [13, 14]. Однако для реализации данного эффекта необходимо создание и поддержание на высоком терапевтическом уровне концентрации электронакцепторных соединений, что при стандартном способе их применения (пероральном) осуществить невозможно из-за быстрой элиминации их

из опухоли и высокой нейротоксичности. Решение поставленной задачи было найдено нами совместно с сотрудниками ООО «НПО Текстильпрогресс» в создании аппликационного (внутриректального) способа адресной доставки радиосенсибилизирующих доз МЗ непосредственно к опухоли прямой кишки в составе полимерной композиции (патент РФ № 2352359 от 20.04.2009 «Способ создания композиции для доставки лекарственного препарата в полости организма при заболеваниях»). В созданной полимерной композиции МЗ представлен в виде новой лечебной формы — гидрогеля на основе биополимера альгината натрия с вязкостью 2,63 Па • с с добавлением 2%-ного раствора диметилсульфоксида (ДМСО) (универсальный транспортер). За счет способности к набуханию альгината натрия обеспечивается дозированное и пролонгированное поступление лекарственных препаратов из полимерной композиции к патологическому очагу. Данное положение было нами подтверждено при динамическом изучении концентрации МЗ в опухолевой ткани при различных временных показателях (через 3, 5, 7, 8 ч) спектрофотометрическим методом. Оказалось, что при концентрации МЗ 10 г/м² радиосенсибилизирующая концентрация его в опухоли достигается через 3 ч и сохраняется в течение 8 ч.

Данный способ подведения и поддержания в течение длительного времени радиосенсибилизирующих доз МЗ в составе полимерной композиции в сочетании с капецитабином был положен в основу новой программы комплексного лечения, которая начала применяться в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 2004 г. Данный вариант комплексного метода лечения заключался в применении капецитабина в редуцированной дозе 1,5 г/м² в течение всего 5-дневного курса ЛТ (разовая очаговая доза (РОД) 5 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) — 25 Гр) и 3-кратной локальной сверхвысокочастотной (СВЧ) гипертермией и 2-кратного подведения к опухоли МЗ в составе полимерной композиции. Капецитабин использовался в редуцированной дозе, поскольку в клинической практике не изучен профиль токсичности при сочетанном его применении на фоне ЛТ с 2 радиомодификаторами — локальной СВЧ-гипертермией и внутриректальным применением МЗ. Дальнейшее повышение эффективности комплексного метода лечения больных РПК, по нашему мнению, может быть связано с разработкой способов, селективно повышающих концентрацию химиотерапевтических препаратов непосредственно в опухоли, без увеличения общетоксических проявлений. Это может быть реализовано за счет непосредственного подведения препаратов к опухоли. Одними из первых клиницистов, применивших способ непосредственного подведения 5-ФУ в свечах к РПК, были японские ученые [15]. Они использовали ректальные свечи, содержащие 100 мг 5-ФУ, в течение всего курса предоперационной ЛТ на фоне локальной СВЧ-гипертер-

мии в комплексном лечении больных РПК. Авторами использованы небольшие разовые дозы 5-ФУ, скорее всего с целью радиосенсибилизации, что привело к улучшению локального контроля (уменьшение частоты локорегионарных рецидивов) по сравнению с группой пациентов без локального подведения ректальных свечей с 5-ФУ.

На основании опыта создания лекарственной формы МЗ для местного применения нами была создана полимерная композиция для использования *per rectum*, содержащая лечебные дозы 5-ФУ (425 мг/м²). Объем полимерной композиции составляет 200 мл, что позволяет обеспечить полноценный контакт препарата с опухолью.

Таким образом, был разработан новый вариант комплексного лечения больных первично-операбельным РПК с использованием дистанционной ЛТ (РОД 5 Гр, СОД 25 Гр) в неоадьювантном режиме, с 3-кратной локальной СВЧ-гипертермией, 5-дневным интаректальным введением 5-ФУ (425 мг/м²) и МЗ (10 г/м²) в составе полимерной композиции с последующим оперативным вмешательством (патент РФ № 2424011 от 20.07.2011 «Способ лечения рака прямой кишки»). Важнейшей отличительной особенностью данного варианта лечения является повышение эффективности лучевого и лекарственного компонентов за счет совместного применения химических (МЗ, 5-ФУ) и физических (локальной СВЧ-гипертермии) факторов, обеспечивающих реализацию эффектов радио- и хемосенсибилизации. Эффект радиосенсибилизации осуществляется за счет сочетанного применения электронакцепторного соединения (ЭАС) — МЗ в составе полимерной композиции и локальной СВЧ-гипертермии. Их совместное использование оказывает выраженный аддитивный эффект на процессы гибели опухолевых клеток во время ЛТ [14]. Повышение эффективности лекарственного компонента (5-ФУ) осуществляется за счет хемосенсибилизации при совместном интаректальном применении ЭАС — МЗ и локальной СВЧ-гипертермии [6].

Поскольку созданный новый вариант комплексного лечения РПК, основанный на реализации эффектов радио- и хемосенсибилизации за счет интаректального подведения 5-ФУ в составе полимерной композиции, локальной СВЧ-гипертермии и МЗ, не имеет аналогов в отечественной и зарубежной онкопроктологии и применен впервые, необходимо проведение тщательного изучения его переносимости, оценки профиля токсичности, показателей лечебного патоморфоза, особенностей выполнения оперативных вмешательств, анализа непосредственных результатов лечения и частоты возникновения рецидивов и метастазов рака.

Таким образом, **цель данного исследования** — улучшить результаты лечения больных РПК на основе нового варианта комплексной терапии с непосред-

ственным подведением к опухоли 5-ФУ в составе полимерной композиции и оценить возможности расширения показаний к выполнению сфинктеросохраняющих операций у данной категории пациентов.

Материалы и методы

В исследование вошли 198 больных РПК с прогностически неблагоприятными дистальными локализациями опухолей в прямой кишке (в средне- и нижеампулярном отделах). Из указанного числа пациентов с 2004 г. у 79 применен в плане комплексной терапии препарат капецитабин (1,5 г/м²) в течение 5-дневного курса ЛТ с 2 радиомодификаторами — локальной СВЧ-гипертермией и интаректальным подведением МЗ.

С 2006 г., после создания полимерной композиции, стало возможным реализовать идею интаректального подведения 5-ФУ как нового способа комплексного лечения (рис. 1).

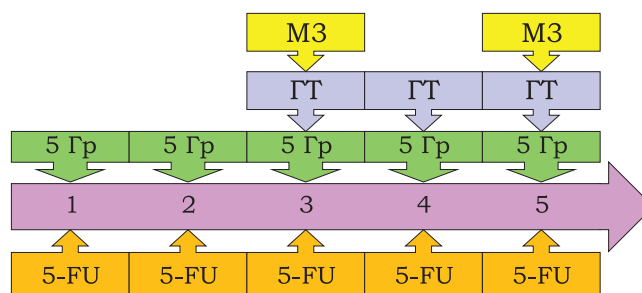


Рис. 1. Схема комплексного лечения с использованием 5-ФУ в составе полимерной композиции

В группу пациентов, получавших предоперационное лечение по новой методике, было включено 36 больных. В ней в течение 5-дневного курса лечения ежедневно проводился сеанс дистанционной крупнофракционной ЛТ на область малого таза и зоны регионарного метастазирования (РОД 5 Гр, СОД 25 Гр) на фоне ежедневного интаректального введения 5-ФУ (425 мг/м²) в полимерной композиции (1, 2, 4-й дни объем вводимой смеси составлял 200 мл). В 3-й и 5-й дни осуществлялось совместное интаректальное введение 5-ФУ (425 мг/м²) в 100 мл полимерной композиции и МЗ (10 мг/м²) в 100 мл полимерной композиции. Время экспозиции составляло 5 ч, после чего следовал сеанс ЛТ. Локальная СВЧ-гипертермия осуществляется на 3, 4 и 5-м сеансах облучения.

С целью дальнейшего изучения использования фторпиримидиновых соединений в сочетании с дистанционной крупнофракционной ЛТ в отделении проктологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в 2010 г. создан протокол проспективного рандомизированного исследования, в который вошли 3 варианта комплексного лечения (рис. 2).

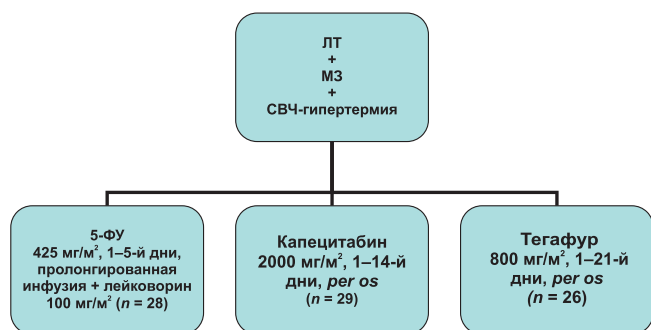


Рис. 2. Дизайн протокола проспективного рандомизированного исследования по оценке эффективности неоадьювантного применения фторпиримидинов в программах комплексного лечения

У всех пациентов на фоне ЛТ были использованы 2 радиомодификатора — 3-кратная локальная СВЧ-гипертермия и 2-кратное введение МЗ внутривнутриректально. В первой группе 28 больным проводилась пролонгированная инфузия 5-ФУ в дозе 425 мг/м²/сут с лейковорином (100 мг в/в) в течение всего курса облучения. Во 2-й группе 29 пациентов принимали капецитабин в дозе 2000 мг/м²/сут в течение 2 недель. В 3-ю группу вошли 26 больных, принимавших фторафур 800 мг/м²/сут в течение 3 недель. В исследование включались пациенты с гистологически верифицированным диагнозом аденокарциномы, с клиническими стадиями T2–3N0–2M0, при отсутствии синхронных и метасинхронных злокачественных опухолей, при локализации первичных образований в средне- и нижеампулярных отделах. При этом преобладала прогностически неблагоприятная, нижеампулярная локализация у 122 (61,6 %) больных из 198. Мужчин было несколько больше, чем женщин (53,5 и 46,5 % соответственно), возрастная медиана составила 50–59 лет. По половому составу, локализации процесса,

клиническим стадиям заболевания группы были сопоставимыми.

Эффективность и переносимость исследуемых способов комплексного лечения оценивалась по показателям токсичности, объемам выполненных оперативных вмешательств, частоте возникновения осложнений, связанных с оперативным вмешательством, показателям лечебного патоморфоза, показателям безрецидивной выживаемости, частоте возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов.

Результаты исследования

Одним из наиболее важных показателей безопасности применяемых вариантов лечения является профиль токсичности. В нашем исследовании токсические проявления различных степеней выраженности при использовании внутривнутриректального введения 5-ФУ отмечались достоверно чаще, чем в других группах, включенных в работу: 72,2 % — по сравнению с 15,2 % при использовании редуцированных доз капецитабина, 39,3 % — при проведении пролонгированной инфузии 5-ФУ, 17,2 % — при приеме капецитабина в течение 2 недель и 34,6 % — терафура (фторафура) ($p \leq 0,05$) (табл. 1). Лучше всего комплексное лечение перенесли больные, принимавшие редуцированные и лечебные дозы капецитабина. Токсические проявления были отмечены у 15,2 и 17,2 % соответственно.

Преобладали явления гастроинтестинальной токсичности, причем в группе с внутривнутриректальным введением 5-ФУ они встречались достоверно чаще (66,7 % по сравнению с 17,7; 39,3; 17,2 и 26,9 % соответственно) ($p \leq 0,05$). Прочие виды токсичности (кардиологическая, гематологическая, гепатологическая) были зарегистрированы в единичных случаях (табл. 2).

Таблица 1. Частота возникновения токсических проявлений в исследуемых группах

Токсические проявления	5-ФУ гель (n = 36)	5-ФУ инфузия (n = 28)	Капецитабин 5 дней (n = 79)	Капецитабин 14 дней (n = 29)	Терафур (n = 26)
С осложнениями	26 (72,2 %)	11 (39,3 %)	12 (15,2 %)	5 (17,2 %)	9 (34,6 %)
Без осложнений	10 (27,8 %)	17 (60,7 %)	67 (84,8 %)	24 (82,8 %)	17 (65,4 %)

Таблица 2. Частота возникновения различных видов токсичности в исследуемых группах

Вид токсичности	5-ФУ гель (n = 36)	5-ФУ инфузия (n = 28)	Капецитабин 5 дней (n = 79)	Капецитабин 14 дней (n = 29)	Терафур (n = 26)
Гастроинтестинальная токсичность	24 (66,7 %)	11 (39,3 %)	14 (17,7 %)	5 (17,2 %)	7 (26,9 %)
Редкие виды токсичности	2 (5,6 %)	0	1 (1,3 %)	0	2 (7,7 %)

Таблица 3. Частота возникновения различных степеней токсичности в исследуемых группах

Степень токсичности	5-ФУ гель (n = 36)	5-ФУ инфузия (n = 28)	Капецитабин 5 дней (n = 79)	Капецитабин 14 дней (n = 29)	Тевафур (n = 26)
I	1 (2,8 %)	0	10 (12,7 %)	1 (3,4 %)	1 (3,8 %)
II	17 (47,2 %)	6 (21,4 %)	1 (1,3 %)	3 (10,3 %)	4 (15,4 %)
III	7 (19,4 %)	5 (17,9 %)	1 (1,3 %)	2 (6,9 %)	4 (15,4 %)
IV	1 (2,8 %)	0	0	0	0
0		17 (60,7 %)	67 (84,8 %)	24 (82,7 %)	17 (65,4 %)

Все возникшие токсические проявления подразделялись по стадиям в соответствии с критериями токсичности Национального института рака США [16]. Наиболее часто отмечались явления гастроинтестинальной токсичности умеренной степени выраженности, причем при внутривенном введении 5-ФУ они встречались достоверно чаще, чем в других группах (47,2 % по сравнению с 1,3; 21,4; 10,3; 7,7 % соответственно). Токсические проявления III степени у пациентов, получавших 5-ФУ интравенно, также отмечались чаще, однако различия не носили досто-

верного характера: 19,4 % по сравнению с 1,3; 17,9; 6,9; 15,4 % (табл. 3).

При анализе частоты возникновения нейротоксичности мы обратили внимание на то, что в группе больных, принимавших тевафур, подобные проявления развивались несколько чаще, чем в других группах, однако подобные различия не носили достоверного характера: 30,8 % по сравнению с 25,0; 14,3; 17,2; 31,6 %. Преобладали явления умеренной степени выраженности. Частота возникновения токсических проявлений II и III степеней в исследуемых группах достоверно не различалась (табл. 4, 5).

Несмотря на то что в группе пациентов с внутривенным введением 5-ФУ токсичность регистрировалась чаще, чем в других исследуемых группах, предоперационное лечение в полном объеме получили 91,7 % больных, что сопоставимо с показателями, полученными в других группах: 91,7 % по сравнению с 86,1; 92,8; 93,1; 84,6 % (табл. 6).

Через 3–4 нед после окончания неoadъювантной химиолучевой терапии пациентам, включенным в исследование, выполнялись различные по объему оперативные вмешательства. При этом в группе с внутривенным введением 5-ФУ, группе с редуцированными дозами капецитабина и пролонгированной инфузией 5-ФУ были прооперированы все пациенты. У 2 боль-

Таблица 4. Частота возникновения нейротоксичности в исследуемых группах

Группа	Нейротоксичность
5-ФУ гель (n = 36)	9 (25,0 %)
5-ФУ помпа (n = 28)	4 (14,3 %)
Капецитабин 5 дней (n = 79)	25 (31,6 %)
Капецитабин 14 дней (n = 29)	5 (17,2 %)
Тевафур (n = 26)	8 (30,8 %)

Таблица 5. Частота возникновения степеней нейротоксичности в исследуемых группах

Степень нейротоксичности	5-ФУ гель (n = 36)	5-ФУ инфузия (n = 28)	Капецитабин 5 дней (n = 79)	Капецитабин 14 дней (n = 29)	Тевафур (n = 26)
I	2 (5,6 %)	0	11 (13,9 %)	0	1 (3,8 %)
II	3 (8,3 %)	3 (10,7 %)	3 (3,8 %)	2 (6,9 %)	1 (3,8 %)
III	4 (11,1 %)	1 (3,6 %)	11 (13,9 %)	3 (10,3 %)	6 (23,1 %)
IV	0	0	0	0	0

ных, принимавших лечебные дозы капецитабина и тегафура (фторафура), при контрольном обследовании был диагностирован и гистологически подтвержден полный лечебный патоморфоз, и эти пациенты включены в группу динамического наблюдения. На настоящий момент они наблюдаются в течение 6 и 8 мес, без признаков прогрессирования заболевания. Один пациент из группы больных, принимавших тегафур (фторафур), от оперативного вмешательства отказался.

Одной из важнейших целей проведения предоперационного лечения является частота выполнения сфинктеросохраняющих операций, обеспечивающих хорошее качество жизни больных и способствующих более быстрой социальной адаптации. Именно поэтому объем выполненного вмешательства является важным показателем эффективности проводимого лечения.

В основной группе пациентов, получавших лечение с интаректальным введением 5-ФУ, сфинктеросохраняющие операции в объеме брюшно-анальной резекции прямой кишки были выполнены у всех пациентов, в то время как при других вариантах комплексного лечения брюшно-промежностные экстирпации (БПЭ) прямой кишки проводились у 24,1; 10,7; 10,7; 8,3 % больных (табл. 7).

Данные результаты особенно показательны, так как у 61,1 % пациентов опухоли локализовались в нижнеампулярном отделе.

При анализе частоты возникновения интра- и послеоперационных осложнений оказалось, что в группе с внутривентральным введением 5-ФУ подобных осложнений зарегистрировано не было, в то время как в других группах они были отмечены у 20,3; 10,7; 17,9 и 12,5 % пациентов (табл. 8).

Интраоперационные осложнения, такие как кровотечение, перфорация кишки в области имеющегося образования, ранение влагалища, наиболее часто встречались у больных, принимавших фторафур (табл. 9).

Ранние послеоперационные осложнения были разделены нами на гнойно-воспалительные, негнойные, урологические. В исследовании преобладали негнойные осложнения, причем у пациентов, принимавших капецитабин в течение 2 недель, они отмечались чаще, чем в других группах (табл. 10).

У всех больных после удаления первичной опухоли тщательно изучался лечебный патоморфоз, устанавливавшийся в соответствии с критериями Г.А. Лавниковой (1976), О. Dworak (1997) [17, 18]. При этом особое внимание уделялось показателям III и IV степени лечебного патоморфоза. При анализе полученных данных оказалось, что лечебный патоморфоз III степени в группе с внутривентральным введением 5-ФУ развивался у 33,3 % пациентов, что достоверно чаще, чем при использовании лечебных доз капецитабина (10,3 %). Показатели в других исследуемых группах достоверно не различались: редуцированные дозы капецитабина —

Таблица 6. Больные, получившие предоперационное лечение в полном объеме

Группа	Число больных
5-ФУ гель ($n = 36$)	33 (91,7 %)
5-ФУ инфузия ($n = 28$)	26 (92,8 %)
Капецитабин 5 дней ($n = 79$)	68 (86,1 %)
Капецитабин 14 дней ($n = 29$)	27 (93,1 %)
Тевафур ($n = 26$)	22 (84,6 %)

Таблица 7. Частота выполнения сфинктеросохраняющих операций в исследуемых группах

Группа	Сфинктеросохраняющие операции	БПЭ
5-ФУ гель ($n = 36$)	36 (100 %)	0
5-ФУ инфузия ($n = 28$)	25 (89,3 %)	3 (10,7 %)
Капецитабин 5 дней ($n = 79$)	60 (75,9 %)	19 (24,1 %)
Капецитабин 14 дней ($n = 28$)	25 (89,3 %)	3 (10,7 %)
Тевафур ($n = 24$)	22 (91,7 %)	2 (8,3 %)

Таблица 8. Частота возникновения осложнений, связанных с оперативным вмешательством

Группа	Есть	Нет
5-ФУ гель ($n = 36$)	0 (0 %)	36 (100 %)
5-ФУ инфузия ($n = 28$)	3 (10,7 %)	25 (89,3 %)
Капецитабин 5 дней ($n = 79$)	16 (20,3 %)	63 (79,7 %)
Капецитабин 14 дней ($n = 28$)	5 (17,9 %)	23 (82,1 %)
Тевафур ($n = 24$)	3 (12,5 %)	21 (87,5 %)

29,3 %, пролонгированная инфузия 5-ФУ — 14,8 %, тегафур (фторафур) — 44 %. При этом у 2,8 % пациентов, получавших предоперационное лечение с внутривентральным введением 5-ФУ, была установлена IV степень лечебного патоморфоза, т. е. полное отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток. Данные изменения в опухолевой ткани регистрировались в 14,8 % случаев при проведении пролонгированной инфузии 5-ФУ, в 24,2 % — при приеме капецитабина в течение 2 недель и у 16 % больных, принимавших тегафур (фторафур). В группе пациентов, принимавших редуцированные дозы капецитабина, IV степень лечебного патоморфоза зарегистрирована не была, что

Таблица 9. Частота возникновения интраоперационных осложнений в исследуемых группах

Наличие осложнений	5-ФУ гель (n = 36)	5-ФУ инфузия (n = 28)	Капецитабин 5 дней (n = 79)	Капецитабин 14 дней (n = 28)	Тегафур (n = 24)
С осложнениями	0	1 (3,6 %)	1 (1,3 %)	1 (3,6 %)	3 (12,5%)
Без осложнений	0	27 (96,4 %)	78 (98,7 %)	48 (96,4 %)	21 (87,5%)

Таблица 10. Частота возникновения ранних послеоперационных осложнений в исследуемых группах

Осложнение	5-ФУ гель (n = 36)	5-ФУ инфузия (n = 28)	Капецитабин 5 дней (n = 79)	Капецитабин 14 дней (n = 28)	Тегафур (n = 24)
Гнойно-воспалительные	0	0	0	2 (7,1 %)	0
Негнойные	0	1 (3,5 %)	11 (13,9 %)	2 (7,1 %)	1 (4,2 %)
Урологические	0	1 (3,5 %)	5 (6,3 %)	0	0

Таблица 11. Частота возникновения лечебного патоморфоза в исследуемых группах

Степень лечебного патоморфоза	5-ФУ гель (n = 36)	5-ФУ инфузия (n = 27)	Капецитабин 5 дней (n = 75)	Капецитабин 14 дней (n = 29)	Тегафур (n = 25)
I	3 (8,3 %)	3 (11,1 %)	17 (22,7 %)	2 (6,9 %)	3 (12 %)
II	19 (52,8 %)	14 (51,9 %)	34 (45,3 %)	15 (51,7 %)	6 (24 %)
III	12 (33,3 %)	5 (18,5 %)	22 (29,3 %)	3 (10,3 %)	11 (44 %)
IV	1 (2,8 %)	4 (14,8 %)	0	7 (24,2 %)	4 (16 %)
0	1 (2,8 %)	1 (3,7 %)	2 (2,7 %)	2 (6,9 %)	1 (4 %)

свидетельствует о недостаточном канцерцидном воздействии данных доз препарата (табл. 11).

В реализации противоопухолевого эффекта, помимо подводимой дозы облучения, существенное значение имеет интервал времени, прошедшего с момента окончания предоперационного лечения. Именно поэтому для достижения максимальной редукции опухолевой массы с целью выполнения радикальной операции данный интервал удлинялся до 3–4 нед. Оказалось, что III степень лечебного патоморфоза у 84 % больных регистрируется, если хирургические вмешательства выполняются в интервале от 2 до 6 нед после окончания предоперационного лечения; IV степень — у 93 % пациентов в интервале от 3 до 6 нед.

Одними из важнейших показателей эффективности проведенного комплексного лечения являются частота возникновения локорегионарных рецидивов, отдаленных метастазов и показатели безрецидивной выживаемости.

Пациенты, у которых были применены 5-ФУ интаректально и редуцированные дозы капецитабина,

медиана прослеженности составила 23,8 и 39,7 мес соответственно, что дало нам основания получить предварительные 2-летние результаты. Остальные группы пациентов из-за небольшого срока наблюдения в исследование не включены.

Анализ частоты возникновения локорегионарных рецидивов показал, что в основной группе больных, получавших 5-ФУ интаректально, локорегиональных рецидивов рака диагностировано не было, в то время

Таблица 12. Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов в исследуемых группах ($p < 0,05$)

Группа	Локорегионарные рецидивы	Отдаленные метастазы
5-ФУ <i>per rectum</i> (n = 36)	0	1 (2,8 %)
Капецитабин 5 дней (n = 79)	1 (1,3 %)	9 (11,4 %)

как при использовании редуцированных доз капецитабина они возникли у 1,3 % больных. Кроме того, комплексное лечение с внутривидеальным введением 5-ФУ позволило достоверно снизить частоту возникновения отдаленных метастазов (2,8 % — при интравидеальном введении 5-ФУ, 11,4 % при применении редуцированных доз капецитабина) (табл. 12).

Заключение

Таким образом, созданный и апробированный новый вариант комплексного метода лечения операбельного РПК с внутривидеальным введением 5-ФУ, несмотря на достоверное увеличение гастроинтести-

нальных осложнений, позволяет закончить неoadъювантную терапию и у всех пациентов выполнить сфинктеросохраняющие операции, не приводя при этом к увеличению интра- и послеоперационных осложнений. Созданный вариант комплексного лечения позволяет у 33,3 % больных достичь выраженного (III степени) лечебного патоморфоза, а в 2,8 % случаев — полного ответа на лечение. Кроме того, при использовании данного способа лечения за 2-летний период наблюдения ни у одного больного не возникло локального рецидива рака и лишь у 2,8 % появились отдаленные метастазы, что достоверно меньше, чем при использовании редуцированных доз капецитабина (11,4 %).

ЛИТЕРАТУРА

1. Glimelius B. Chemoradiotherapy for rectal cancer — is there an optimal combination? *Ann Oncol* 2001 Aug;12(8):1039–45.
2. Grann A., Minsky B.D., Cohen A.M. Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil, low dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for resectable T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;40(5):515–22.
3. Ichikawa D., Yamaguchi T., Yoshioka Y. et al. Prognostic evaluation of preoperative combined treatment for advanced cancer in the lower rectum with radiation, intraluminal hyperthermia, and 5-fluorouracil suppository. *Am J Surg* 1996 Mar;171(3):346–50.
4. Ngan S.Y., Michael M., Mackay J. et al. A phase I trial of preoperative radiotherapy and capecitabine for locally advanced, potentially resectable rectal cancer. *Br J Cancer* 2004;91(6):1019–24.
5. O'Neil B.H., Tepper J.E. Current options for the management of rectal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2007;8(5):331–8.
6. Барсуков Ю.А. и др. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки. М., 2011. 96 с.
7. NCCN: Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer, v.2. 4.2013.
8. Glimelius B., Oliveira J., and ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 4:54–6.
9. Schüller J., Cassidy J., Dumont E. et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;45(4):291–7.
10. 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;19:2282–92.
11. De Paoli A., Chiara S., Luppi G. et al. Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: a multicentric phase II study. *Ann Oncol* 2006;17(2):246–51.
12. Dunst J., Reese T., Sutter T. et al. Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;20(19):3983–91.
13. Пелевина И.И., Воронина С.С., Каракулов Р.К. и др. Метронидазол, основные экспериментальные результаты, перспективы для клиники. *Мед радиол* 1984;2:10–20.
14. Холин В.В. Радиобиологические основы лучевой терапии злокачественных опухолей. Л.: Медицина, 1979. 223 с.
15. Takahashi T., Horie H., Kojima O., Itoh M. Preoperative combined treatment with radiation, intraluminal hyperthermia, and 5-fluorouracil suppositories for patients with rectal cancer. *Surg Today* 1993;23(12):1043–8.
16. National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0.
17. Лавникова Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование. *Вестник АМН СССР* 1976;6:13–9.
18. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:19–23.