

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.24-006.6-085

С. Л. Гуторов, Н. Н. Семенов, М. Р. Личиницер

РОЛЬ ГЕМЦИТАБИНА (ГЕМСАРА) В ТЕРАПИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

НИИ клинической онкологии

Гемцитабин (гемзар, компания «Eli Lilly») является одним из наиболее эффективных препаратов, введенных в онкологическую практику в последнее время. Наиболее часто гемцитабин применяется при раке поджелудочной железы, легкого, молочной железы, мочевого пузыря.

Гемцитабин представляет собой 2'-дезоксидифторцитидин моногидрохлорид, относится к производным пиримидина, является новым антиметаболитом. Препарат метаболизируется в клетках печени, почек и других тканях с участием фермента цитидиндезаминазы. В процессе внутриклеточного обмена образуются активные ди- и трифосфорные нуклеозиды. Внутриклеточная концентрация препарата возрастает пропорционально его концентрации в плазме. Выводится препарат преимущественно в виде неактивного урацилового метаболита, в основном с мочой.

При I фазе клинического изучения установлено, что оптимальным является внутривенное введение гемцитабина в дозе 1000—1250 мг/м² (30-минутная инфузия) в течение 3 нед (1, 8, 15-й дни) каждого 4-недельного курса. При таком режиме лечения лимитирующая токсичность проявляется гранулоцитопенией III—IV степени у 10—28% больных с длительностью в среднем 7 дней. Могут наблюдаться другие побочные эффекты: повышение температуры до 38—39 °С, озноб, головная боль, астения (гриппоподобный синдром) 20—30%, периферические отеки 9—30%, тромбоцитопения 1—5%, диарея — 8%, стоматит — 7%, тошнота и рвота — 11%, кожная сыпь 6—9%, алопеция — 13%, описаны единичные случаи развития легочной токсичности [1, 9, 23].

Исходя из того, что оптимальный (основной) режим введения гемцитабина редко сопровождается возникновением лимитирующей токсичности, были проведены клинические исследования с увеличением разовой дозы и длительности инфузии препарата.

Повышение дозы гемцитабина привело к увеличению проявлений токсичности.

При лечении 52 больных гемцитабином в дозе 5,7 г/м² (30-минутная инфузия) 1 раз в 2 нед установлено значительное учащение гранулоцитопении, температурной реакции и особенно резкой астении, частота которой составила 44% [28]. В другом исследовании [20] в результате сравнения основного и высокодозового режимов отмечено нарастание гриппоподобного синдрома — 19,8 и 63,3%, тромбоцитопении — 4,7 и 25,6% соответственно наряду с учащением значительной гранулоцитопении.

Нарастание токсичности было доказано при увеличении времени инфузии гемцитабина.

S.L.Gutov, N.N.Semenov, M.R.Lichinitser

GEMCYTABINE (GEMSAR) IN THERAPY FOR INOPERABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Institute of Clinical Oncology

Gemcytabine (Gemsar, Eli Lilly) is a most effective recent anticancer drug mainly used for pancreatic, lung, breast and bladder cancers.

Gemcytabine is 2'-desoxy-2',2'-difluorocytidine monohydrochloride, a new pyrimidine antimetabolite. The drug is metabolized in liver, kidneys and other tissues under the effect of cytidinedesaminase. Active di- and triphosphoric nucleosides are generated as a result of intracellular exchange. Intracellular drug concentration increases in proportion to its plasma concentration. Gemcytabine is mostly eliminated in urine as inactive uracyl metabolite.

Phase I clinical trial established optimal gemcytabine therapy to consist of cyclic drug administration at a dose 1000-1250 mg/m² by 30-min intravenous infusion for 3 weeks (days 1, 8, 15) every 4 weeks. The regimen limiting toxicity consisted of grade III-IV granulocytopenia observed at a frequency 10-28% with a mean duration 7 days. Other side-effects included fever up to 38-39°C, chills, headache, asthenia (grip-like syndrome) (20-30%), peripheral edema (9-30%), thrombocytopenia (1-5%), diarrhea (8%), stomatitis (7%), nausea and vomiting (11%), skin rash (6-9%), alopecia (13%), lung toxicity was observed in very rare cases [1,9,23].

Since the limiting toxicity is not typical for the optimal (basic) regimen we attempted a clinical trial with a single dose escalation and a longer infusion duration.

The toxicity was increasing with gemcytabine dose escalation.

Administration of gemcytabine at 5.7 g/m² by 30-min infusion once in 2 weeks to 52 patients led to a considerable increase in frequency of granulocytopenia, fever and especially of asthenia which was observed in 44% of the cases [28]. Another study [20] compared the basic and high-dose regimens to discover an increase in grip-like syndrome 19.5% vs 63.3%, thrombocytopenia 4.7% vs 25.6% and considerable granulocytopenia.

The toxicity was also shown to increase with duration of infusion.

Limiting toxicity was observed at a gemcytabine dose 300 mg/m² as administered by weekly 6-hour infusion [22].

The study of gemcytabine administration by infusion is in progress.

Gemcytabine antitumor effect was studied in patients with non-small cell lung cancer.

Gemcytabine monotherapy was performed by the basic regimen in all studies reported (1000-1250 mg/m² weekly, by 30-min infusion). Gemcytabine therapy was given to 151 untreated patients with a response 21.8%, mean duration 7.6

Так, при еженедельной 6-часовой инфузии лимитирующая токсичность возникает при дозе гемцитабина 300 мг/м² [22].

Режимы инфузионного введения гемцитабина продолжают изучаться.

Противоопухолевое действие гемцитабина было изучено у больных немелкоклеточным раком легкого.

При самостоятельном применении во всех исследованиях был использован основной режим лечения гемцитабином (1000—1250 мг/м² в неделю, 30-минутная инфузия). У прежде нелеченных больных в исследовании у 151 больного частота эффекта составила 21,8% при средней продолжительности 7,6 мес. При этом нейтропения III—IV степени была только в 25,3% случаев [15]. В другом исследовании [10] установлено, что дозы 1000 и 1250 мг/м² отличий по противоопухолевой активности (26 и 20,9%) и частоте гранулоцитопении (9,6 и 10,4%) не имеют.

Гемцитабин эффективен при различных морфологических формах немелкоклеточного рака легкого.

Среди 67 больных частота противоопухолевого эффекта составила 21,9% (аденокарцинома — 29,4%, крупноклеточный рак — 33,3%, плоскоклеточный рак — 11,1%) [29].

К настоящему времени установлено, что в первой линии лечения немелкоклеточного рака легкого гемцитабин не только не уступает по противоопухолевой активности стандартному лечению цисплатином и этопозидом, но имеет преимущества по переносимости химиотерапии.

При лечении 146 больных сравнивали гемцитабин (1000 мг/м² в неделю, основной режим) и комбинацию цисплатина (100 мг/м², 1-й день) и этопозида (100 мг/м², 1—3-й дни). Частичная ремиссия получена у 18,2 и 15,3% больных соответственно [19].

Клиническая позиция гемцитабина усиливается с учетом его эффективности при прогрессировании рака легкого после лечения цисплатином и этопозидом. Частичная ремиссия получена у 25% больных при средней продолжительности 4 мес [13].

Перспективным является развитие эффективных комбинаций для лечения рака легкого с включением гемцитабина.

На клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого установлены отсутствие перекрестной резистентности гемцитабина и цисплатина, слабо выраженная перекрестная резистентность с этопозидом [27]. Развитию новых комбинаций способствует узкий спектр побочных эффектов гемцитабина в лечебных дозах.

Значительный лечебный эффект установлен при комбинации гемцитабина и цисплатина у больных немелкоклеточным раком легкого III—IV стадии. Результаты проведенных исследований приведены в таблице.

Рациональным и высокоэффективным режимом можно считать применение гемцитабина в обычном режиме (1000—1200 мг/м², 30- минутная инфузия в 1, 8 и 15-й дни с недельным перерывом) в комбинации с цисплатином (100 мг/м² в 1-й или 2-й, или 9-й, или 15-й день).

Лечение получали больные с IIБ—IV стадией немелкоклеточного рака легкого, прежде не получавшие химиотерапию. Частота регрессии опухоли составила 42—58% при средней продолжительности ответа 6—8,5 мес.

months, grade III-IV neutropenia being reported in 25.3% only [15]. Another study [10] found doses 1000 and 1250 mg/m² to induce similar clinical response (26.% vs 20.9%) and granulocytopenia (9.6% vs 10.4%).

Gemcytabine was effective in various morphological types of non-small cell lung cancer.

A 21.9% response (adenocarcinoma 29.4%, large-cell carcinoma 33.3%, squamous-cell carcinoma 11.1%) was achieved in a group of 67 patients [29].

It was established in recent studies that first-line chemotherapy with gemcytabine for non-small cell lung cancer had no advantage over standard therapy with cisplatin and etoposide as to clinical response while demonstrating a better tolerability.

Comparison of gemcytabine (1000 mg/m² weekly, basic regimen) and a combination of cisplatin (100 mg/m², day 1) and etoposide (100 mg/m², days 1-3) was performed in a group of 146 patients. Partial responses were 18.2% vs 15.3%, respectively [19].

Gemcytabine was shown effective in progressive lung cancer after cisplatin plus etoposide therapy with a partial response 25%, mean duration 4 months [13].

The use of gemcytabine in combination with other agents seems to be a promising treatment approach in lung cancer.

Gemcytabine showed no cross-resistance with cisplatin and mild cross-resistance with etoposide in cell lines of non-small cell lung carcinoma [27]. The narrow range of gemcytabine toxicity at therapeutic dosage may be an impetus for development of new effective combinations.

Gemcytabine and cisplatin produced a significant therapeutic effect in stage III-IV non-small cell lung cancer. The study findings are presented in the table.

Gemcytabine at routine schedule (100 mg/m², 30-min infusion, days 1, 8, 15 with a 1 week interval) in combination with cisplatin (100 mg/m², day 1 or 2 or 9 or 15) may be considered a rational and highly efficient therapy.

This combination was given to untreated patients with stage IIb-IV non-small lung cancer. Tumor regression was detected in 42-58%, mean duration of response being 6 to 8.5 months.

Time of cisplatin administration did not change treatment efficacy. However, administration of cisplatin on day 15 is preferable because earlier administration required withdrawal of gemcytabine infusion on day 15 due to toxicity.

Gemcytabine + cisplatin limiting toxicity consisted of grade III-IV thrombocytopenia (21-58%) and grade III-IV neutropenia (22-58%).

It is interesting to analyze symptomatic effect of the gemcytabine + cisplatin combination. In a group of 88 patients the treatment resulted in disappearance of pleural effusion in 89%, disappearance or relief of pain in 52%, cough in 50%, dyspnea in 42%, hemoptysis in 63% of the cases [8].

Objective response to gemcytabine and cisplatin versus cisplatin (100 mg/m², day 1) and etoposide (100 mg/m², days 1-3) was compared in 118 patients. Considerable tumor regression was observed in 48% and 28% respectively. Respective rates of grade III-IV neutropenia were 32% vs 50% [16].

Таблица

Table

Результаты клинического изучения гемцитабина и цисплатина при неоперабельном немелкоклеточном раке легкого
Results of clinical study of gemcytabine and cisplatin in inoperable non-small cell lung cancer

Доза гемцитабина, мг/м ² , 1, 8, 15-й дни	Доза цисплатина, мг/м ² , день введения	Число больных	Полная + частичная ремиссия, %	Источник литературы
1200	100, 1-й день 100, day 1	52	42	[12]
1000	100, 1-й день 100, day 1	26	42	[25]
1000	100, 2-й день 100, day 2	88	54	[8]
1000	100, 9-й день 100, day 9	46	58	[6]
1200	100, 15-й день 100, day 15	53	51	[2]
1200	100, 15-й день 100, day 15	40	47,5	[3]
1000	100, 15-й день 100, day 15	43	42	[26]
Gemcytabine dose, mg/m ² , days 1, 8, 15	Cisplatin dose, mg/m ² , administration day	No. of patients	Complete + partial response, %	References

Время введения цисплатина не оказывало влияния на лечебный результат. Между тем рациональным следует считать введение цисплатина в 15-й день. При более раннем введении цисплатина в 50% случаев возникала необходимость отмены введения гемцитабина в 15-й день из-за токсичности.

Лимитирующая токсичность комбинации гемцитабина и цисплатина представлена тромбоцитопенией III—IV степени у 21—52% больных и нейтропенией III—IV степени у 22—58% больных.

Представляет интерес анализ симптоматического эффекта при введении гемцитабина и цисплатина. При лечении 88 больных установлено исчезновение плеврального выпота у 89%, уменьшение или прекращение боли у 52%, кашля у 50%, одышки у 42%, кровохарканья у 63% больных [8].

Проведено сравнение частоты объективного эффекта при применении комбинации гемцитабина с цисплатином и цисплатина (100 мг/м², 1-й день) с этопозидом (100 мг/м², 1—3-й дни). Лечение получали 118 больных. Значительная регрессия опухоли получена у 48 и 28% больных соответственно. Частота нейтропении III—IV степени составила 32 и 50% [16].

Таким образом, доказано превосходство гемцитабина и комбинации гемцитабина с цисплатином по сравнению с современным стандартом цисплатин + этопозид при лечении больных немелкоклеточным раком легкого.

Изучены другие комбинации гемцитабина с противоопухолевыми препаратами, имеющими активность при раке легкого.

Предложена комбинация гемцитабина (1000 мг/м², 1, 8 и 15-й дни) и карбоплатина (AUC-4, с последующей эскалацией дозы до AUC 5,2 мг/мл/мин, перед введением гемцитабина, 1-й день каждого 4-недельного цикла). По предварительным результатам зафиксирован объективный ответ у 4 (31%) больных [5].

Thus, gemcytabine alone or in combination with cisplatin is shown to have a clinical advantage over routine cisplatin + etoposide therapy for non-small cell lung cancer.

There are other gemcytabine combinations with anti-cancer agents studied for clinical application in lung cancer.

The combination of gemcytabine (1000 mg/m², days 1, 8, 15) and carboplatin (AUC 4 mg/ml/min with a dose escalation to AUC 5.2 mg/ml/min before gemcytabine administration on day 1 every 4 weeks) induced objective response in 4 (31%) patients [5].

The combination of gemcytabine (100 mg/m²) and navelbine (25 mg/m², on days 1 and 8 of every 21 days) was effective in 37% of cases [17].

A higher response (62%) was achieved with a combination of gemcytabine (100 mg/m²), navelbine (25 mg/m²) and cisplatin (50 mg/m²) as administered on days 1 and 8 every 3 weeks in the treatment of 55 patients [7].

The gemcytabine plus etoposide combination was not very efficient (18-21%) [4,14,24].

The gemcytabine and ifosfamide combination yielded a partial response of 22-32% [11,18]. While administration of gemcytabine (1000 mg/m², days 1 and 8), ifosfamide (3500 mg/m² with mesna on day 2) and cisplatin (80 mg/m², day 2) resulted in a 60% objective response. Toxicity consisted of grade III-IV neutropenia (34.5%), grade III-IV thrombocytopenia (33.6%) [21].

Clinical study of gemcytabine combinations with various cytostatics is in progress.

Consider a clinical case as an illustration of gemcytabine efficacy.

Patient N., a 74-year old male, had the diagnosis of right lung cancer (T2N3M1) with lung root, mediastinum and right supraclavicular lymph node metastases. Histological study discovered squamous-cell carcinoma.

Комбинация гемцитабина (1000 мг/м²) и нагельбина (25 мг/м²) в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла была эффективной у 37% больных [17].

Более высокий результат достигнут при комбинации гемцитабина (1000 мг/м²), нагельбина (25 мг/м²) и цисплатина (50 мг/м²) при введении в 1-й и 8-й дни каждого 3-недельного курса. Лечение 55 больных привело к регрессии опухоли в 62% случаев [7].

Не была успешной комбинация гемцитабина с этопози- дом, эффект отмечен у 18—21% больных [4, 14, 24].

При использовании гемцитабина с ифосфамидом частота эффекта составила 22—32% [11, 18]. Однако при введении гемцитабина (1000 мг/м², 1-й и 8-й дни), ифосфамида (3500 мг/м² с месной, 2-й день) и цисплатина (80 мг/м², 2-й день) частота объективного эффекта составила 60%. Лечение сопровождалось нейтропенией III—IV степени — 34,5%, тромбоцитопенией III—IV степени — 33,6% [21].

Клиническое изучение комбинаций гемцитабина с различными цитостатическими лекарствами продолжается.

В качестве иллюстрации эффективности гемцитабина приводим собственное клиническое наблюдение.

Больной Н., 74 года. Диагноз: рак правого легкого (T2N3M1), метастазы в лимфоузлы корня, средостения и правой надключичной области. Гистология: плоскоклеточный рак.

При обследовании перед началом лечения на рентгенограммах легких: опухолевый узел в верхней доле правого легкого 4,5 x 5 см, метастазы в лимфоузлы корня и средостения (см. рисунок, а). При ультразвуковой томографии — в правой надключичной области 3 узла размером 1,9 x 1,2; 1,7 x 1,2; 1 x 1 см.

Проведено 4 курса лечения гемцитабином (гемзаром) в режиме 1250 мг/м² (30-минутная инфузия в 1, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла).

Первый курс лечения был проведен в соответствии с планом. При втором курсе на 15-й день доза гемцитабина была снижена на 25% вследствие гранулоцитопении II степени.

После двух курсов лечения опухолевый узел в легком уменьшился — 3 x 3,3 см, лимфоузлы корня и средостения без динамики.

При третьем курсе лечения на 8-й и 15-й дни проведено снижение дозы гемцитабина на 25% из-за гранулоцитопении II степени.

После трех курсов выявлено дальнейшее уменьшение опухоли в легком до 2 x 3 см, лимфоузлы корня и средостения без динамики.

Два введения четвертого курса проведены в полной дозе. Третье введение пропущено в связи с развитием клинических и рентгенологических признаков пневмонии.

При рентгенографии установлено уменьшение опухолевого узла до 1,8 x 1,5 см (см. рисунок, б), однако выявлено усиление инфильтрации в области корня правого легкого. Отмечено усиление одышки, повышение температуры. Размеры надключичных лимфоузлов к этому времени уменьшились (1,4 x 1; 1,6 x 1,5 см). Лечение гемцитабином было прервано, назначена антибактериальная терапия.

Через 1 мес после отмены гемцитабина размеры опухоли в легком увеличились — 4 x 3,7 см. Появились метастазы в печень.

Таким образом, гемцитабин является высокоэффективным препаратом для лечения немелкоклеточного рака легкого. К настоящему времени рекомендуется его использование самостоятельно и в сочетании с цисплатином. Эффективность других комбинаций должна быть подтверждена в дальнейших исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abbruzzese J. L., Grunewald R., Weeks E. A. et al. //J. clin. Oncol. — 1991. — Vol. 8. — P. 491—498.

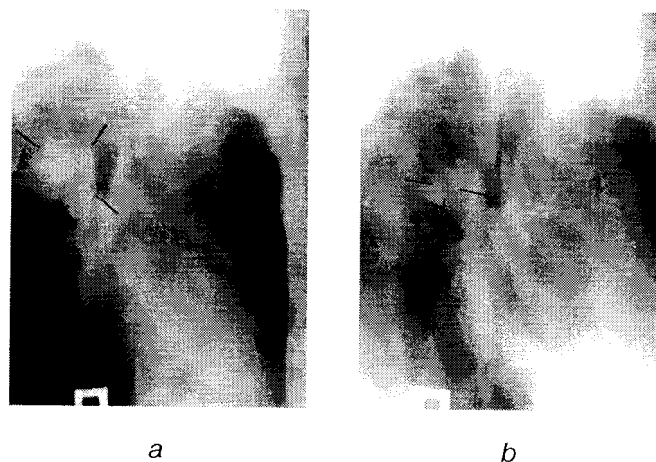


Рисунок. Опухолевый узел верхней доли правого легкого, по данным рентгенограммы, до лечения (а) и после 4 курсов лечения гемцитабином (б).
Figure. Lung x-ray. Right lung upper lobe tumor. a, before treatment; b, after 4 treatment cycles.

X-ray examination before treatment detected a tumor 4.5 x 5.0 cm in the right lung upper lobe, metastases to the root and mediastinum lymph nodes (see the figure, a). Ultrasound tomography discovered 3 lesions 1.9 x 1.2 cm, 1.7 x 1.2 cm and 1 x 1 cm in the right supraclavicular region.

The patient received 4 cycles of gemcytabine (gemsar) therapy at 1250 mg/m² by 30-min infusion on days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle.

Cycle 1 was given according to treatment design. In cycle 2 the gemcytabine dose on day 15 was reduced by 25% due to grade II granulocytopenia.

As a result of two therapy cycles the lesion in the lung reduced to 3 x 3.3 cm, the root and mediastinum lesions showed no change.

A 25% dose reduction was undertaken in cycle 3 on days 8 and 15 due to grade II granulocytopenia.

Three treatment cycles resulted in further reduction in the lung disease to 2 x 3 cm, the root and mediastinum lesions showed no change.

Two administrations of cycle 4 were given by treatment schedule, the 3rd administration was not performed due to clinical and x-ray signs of pneumonia.

X-ray discovered reduction in the lung disease to 1.8 x 1.5 cm (see the figure, b) and increase in the infiltration in the right lung root. The patient presented with greater edema and fever. The supraclavicular lesions reduced to 1.4 x 1 cm, 1.6 x 1.5 cm. Gemcytabine therapy was discontinued and the patient received antibacterial treatment.

At 1 month after gemcytabine discontinuation the lung disease increased to 4 x 3.7 cm. Liver metastases were found.

Thus, gemcytabine is a high-efficacy drug for treatment of non-small cell lung cancer. It is administered as monotherapy or in combination with cisplatin. Study of other combinations should be continued to confirm their clinical efficacy.

2. Abratt R. P., Bezwoda W. R., Goedhals L., Hacking D. J. //Ibid. — 1997. — Vol. 15, N 2. — P. 744—749.
3. Anton A., Carrato A., Gonzalez Larriba J. L. et al. //Proc. Annu. Meet. Am. Soc. clin. Oncol. — 1996. — Vol. 15. — P. A1134.
4. Biesma B., Postmus P. E. //Lung Cancer. — 1997. — Vol. 18, Suppl. 1. — P. 55.
5. Carmichael J., Allerheiligen S., Walling J. //Semin. Oncol. — 1996. — Vol. 23, N 5. — Suppl. 10. — P. 55—59.

6. Clerici M., Crino L., Scagliotti G. et al. //Anti-Cancer Treatment. International Congress, 6-th. — Paris, 1996. — P. 74.
7. Comella P., Pansa N., Frasci G. et al. //Lung Cancer. — 1997. — Vol. 18, Suppl. 1. — P. 60.
8. Crino L., Scagliotti G., Marangolo M. et al. //J. clin. Oncol. — 1997. — Vol. 15, N 1. — P. 297—303.
9. Fossella F. V., Lippman S. M., Shin D. M. et al. //Ibid. — P. 310—316.
10. Fukuoka M., Tacada M., Yokohama A. et al. //Semin. Oncol. — 1997. — Vol. 24, N 2, — Suppl. 7. — P. 742—746.
11. Gatzemeier U., Manegold C., Eberhard W. et al. //Ibid. — N 3. — Suppl. 8. — P. 836—838.
12. Gonzalez-Baron M., Gracia M., Gracia Giron C. et al. //Lung Cancer. — 1997. — Vol. 18, Suppl. 1. — P. 20.
13. Guerra J. A., Lianes P., Paz-Ares L. et al. //Ibid. — P. 28.
14. Hanauske A. R., Rassmann I., Depenbrock H. et al. //Proc. Annu. Meet. Am. Soc. clin. Oncol. — 1996. — N. 15. — P. A1420.
15. Le Chevalier T., Gottfried M., Gatzemeier U. et al. //Bull. Cancer. — 1997. — Vol. 84, N 3. — P. 282—288.
16. Lopez Cabrerizo M. P., Cardenal F., Artal A. et al. //Lung Cancer. — 1997. — Vol. 18, Suppl. 1. — P. 10.
17. Lorusso V., Carpagnano F., Di Rienzo G. et al. //Am. Soc. clin. Oncol., 337-rd: Annu. Meeting. — Denever, 1997. — P. 1628.
18. Manegold C. H., Eberhard W., Wilke H. et al. //Proc. Annu. Meet. Am. Soc. clin. Oncol. — 1996. — Vol. 15. — P. A1137.
19. Manegold C. H., Bergman B., Chemaissani A. et al. //Annu. Oncol. — 1997. — Vol. 8, N 6. — P. 525—529.
20. Martin C., Lund B., Anderson H. et al. //Anti-Cancer Drugs. — 1996. — Vol. 7, N 3. — P. 351—357.
21. Mohedano N., Sanchez-Rovira P., Medina B. et al. //Lung Cancer. — 1997. — Vol. 18, Suppl. 1. — P. 43.
22. Pelleri C. F., Ceribelli A., Crecco M. et al. //Invest. New Drugs. — 1997. — Vol. 15, N 2. — P. 115—121.
23. Poplin E., Corbett T., Flaherty L. et al. //Ibid. — 1992. — N 10. — P. 165—170.
24. Rassmann I., Thodtmann R., Depenbrock H. et al. //Semin. Oncol. — 1997. — Vol. 24, Suppl. 7. — P. S7-75—7-78.
25. Sandler A., Ansari R., McClean J. et al. //Anti-Cancer Treatment. International Congress, 6-th. — Paris, 1996. — P. 78.
26. Steward W. P., Dunlop D. J., Dabouis G. et al. //Semin. Oncol. — 1996. — Vol. 23, N 5. — Suppl. 10. — P. 43—47.
27. Tsai C., Chang K., Perng R. et al. //Int. J. Oncol. — 1995. — Vol. 7. — P. 993.
28. Vermorken J. B., Guastalla J. P., Hatty S. R. et al. //Br. J. Cancer. — 1997. — Vol. 76, N 11. — P. 1489—1493.
29. Yokoyama A., Nakai Y., Yoneda S. et al. //Anti-Cancer Drugs. — 1977. — Vol. 8, N 6. — P. 574—581.

Поступила 05.03.98 / Submitted 05.03.98

© Коллектив авторов, 1999

УДК 616.351-006.6-059

Ю. А. Барсуков, С. И. Ткачев, О. А. Власов, А. В. Николаев

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ КРУПНОФРАКЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

НИИ клинической онкологии

Среди приоритетных направлений в улучшении отдаленных результатов лечения колоректального рака является разработка комбинированных и комплексных методов, среди которых в настоящее время наибольшее распространение получило использование лучевой терапии в предоперационном периоде. Применение предоперационного облучения ведет к изменению биологических свойств злокачественной опухоли вследствие разрушения радиочувствительных клеточных популяций, нарушения их способности к репродукции и имплантации, хотя бы и временной, у радиорезистентных клеток. При облучении зон клинического и субклинического распространения опухоли перед хирургическим вмешательством достигается прежде всего летальное повреждение высокозлокачественных пролиферирующих клеток, большая часть которых расположена в хорошо оксигенированных периферических участках новообразования, в зонах его роста как в первичном очаге, так и в метастазах. Определенную степень летальных и сублетальных повреждений получают и неразмножающиеся комплексы раковых клеток, вследствие чего снижается их способность к приживлению в случаях попадания в рану, кровеносные

Yu. A. Barsukov, S. I. Tkachev, O. A. Vlasov, A. V. Nikolayev

NEOADJUVANT LARGE-FRACTIONATION RADIOTHERAPY IN COMBINED-MODALITY TREATMENT FOR RECTAL CANCER

Institute of Clinical Oncology

Development of combined- and complex-modality methods including preoperative radiotherapy is an important field of study to improve follow-up results of treatment for colorectal cancer. The preoperative radiation therapy modifies cancer biology due to destruction of radiosensitive cell populations and inhibition of their ability to reproduce and invade adjacent areas at least partially. The irradiation of clinical and preclinical tumor areas before surgery results in lethal damage to high malignancy proliferating cells, most of which are located in well-oxygenated peripheral regions, growth areas of both primary and metastatic tumors. Non-proliferating cancer cell complexes also experience lethal and sublethal damage and therefore their ability to survive in a wound, blood or lymph vessels is reduced. All this renders surgery more radical as performed under the conditions of increased ablastics and within optimal anatomical limits. In spite of the general efficiency of preoperative radiation therapy some authors doubt its advantage over surgery alone as concerns 5-year survival and postoperative course [7].