

Современные подходы к химиотерапии в комплексном лечении локализованного рака толстой кишки

И.С. Базин, К.Г. Мамонтов

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Базин Игорь Сергеевич bazin_onk@mail.ru

Ежегодная заболеваемость раком толстой кишки (РТК) в мире составляет более миллиона человек, половина из них умирает. Мировое соотношение смертности к заболеваемости – 0,52. В структуре заболеваемости в Российской Федерации эта форма рака составляет 9,8 % у мужчин и 11,7 % – у женщин, при этом она постоянно растет: так, прирост заболеваемости за 5 лет (2002–2007) составил 14,9 % для ободочной кишки и 10 % – для прямой кишки. В структуре смертности это 11% от всех опухолей у мужчин и 15,4 % от всех опухолей у женщин. Таким образом, в нашей стране это актуальная проблема, значение которой возрастает с каждым годом.

Тем более остро встает вопрос об улучшении результатов лечения этой когорты больных. Достигнуть поставленной цели возможно, внедряя в клиническую практику современные технологии, основанные на понимании биологии опухоли и мультидисциплинарном подходе к лечению на всех этапах течения болезни. Представленный ниже обзор резюмирует роль химиотерапии (ХТ) в лечении локализованного РТК (ч. 1), в дальнейшем планируется аналогичный обзор по диссеминированному раку (ч. 2).

В статье изложены результаты последних рандомизированных исследований по лечению РТК и даны рекомендации по применению ХТ в зависимости от распространенности заболевания, приведено мнение ведущих европейских экспертов в этой области.

Ключевые слова: химиотерапия, рак толстой кишки, мультидисциплинарный подход к лечению рака толстой кишки

Modern trends in colon cancer chemotherapy

I.S. Bazin, K.G. Mamontov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

More than 1 million patients get diagnosed with rectal cancer annually, half of them die. Worldwide mortality to incidence ratio is – 0.52. This cancer type accounts to 9.8 % of all cancer incidence in males and 11.7 % in females. Colorectal cancer incidence in Russian Federation is increasing, during 2002–2007 colon cancer incidence increased by 14.9 % and rectal cancer incidence increased by 10 %. Colorectal cancer accounts for 11 % of cancer deaths in male and 15.4 % in female. Thus, it is an important healthcare problem in our country.

An even more important question is improvement of treatment results in this patient group. This aim can be achieved by introducing modern technologies in clinical practice, based on understanding tumor biology and multidisciplinary approach to treatment on all disease stages. This review summarizes the role of chemotherapy in localized rectal cancer treatment (part 1), another review is being prepared for publication dealing with problems of disseminated colorectal cancer treatment.

Results of latest randomized clinical trials on colorectal cancer, recommendations on chemotherapy depending on tumor stage and opinions of leading European experts in the field are presented in the article.

Key words: chemotherapy, colon cancer, multidisciplinary approach to colon cancer treatment

Введение

По данным Международного агентства по изучению рака, в 2007 г. в мире зарегистрировано более миллиона первичных больных раком толстой кишки (РТК) (1 071 000), что составляет 8,7 % от всех злокачественных опухолей. В структуре заболеваемости РТК занимает 4-е место у мужчин после рака легкого, рака желудка и рака предстательной железы и 3-е место у женщин после рака молочной железы (РМЖ) и рака шейки матки.

Заболеваемость РТК увеличивается в странах Африки, Азии, особенно в Японии, медленно растет в Северной и Восточной Европе, стабилизируется в западной Европе и уменьшается в Северной Америке.

Смертность от РТК в 2007 г. составила 603 000 больных (приблизительно 56 % от всех заболевших).

Мировое соотношение смертности к заболеваемости – 0,52.

Очень разнятся цифры 5-летней выживаемости больных РТК: 65 % в Северной Америке, 54 % в Западной Европе, 34 % в Восточной Европе и 30 % в Индии, 15 % в Центральной Африке [1].

В Российской Федерации в 2007 г. РТК заболело 54 738 человек (рак ободочной кишки (РОК) диагностирован у 30 814 пациентов и рак прямой кишки (РПК) у 23 924). В структуре заболеваемости эта форма занимает 9,8 % у мужчин и 11,7 % у женщин, стандартизованные показатели заболеваемости для мужчин 27/100000 (мировой стандарт) и для женщин 19,8/100000. Прирост заболеваемости РТК в России за 5 лет (2002–2007) составил 14,9 % для ободочной кишки и 10 % для прямой кишки (ПК).

В 2007 г. от РТК в нашей стране умерло 37 111 человек (от РОК — 20 669, РПК — 16 442). В структуре смертности это 11 % от всех опухолей у мужчин и 15,4 % от всех опухолей у женщин. Эта форма рака как причина смертности в России занимает 3-е место у мужчин (после рака легкого и рака желудка) и 2-е место у женщин (после РМЖ).

Отмечается увеличение смертности от РТК. Прирост смертности за 2002–2007 гг. в стандартизированных показателях составил для мужчин 10,8 % при РОК и 6,4 % при РПК, у женщин эти цифры чуть ниже — 9,9 % и 3,6 % соответственно.

Соотношение смертности и заболеваемости в нашей стране равно 0,677, что хуже мировых показателей [2].

Алгоритм ведения больных раком толстой кишки

Диагностика РТК складывается из определенного алгоритма действий, от которых зависит стадирование заболевания, определяющее дальнейшую лечебную тактику, и состоит из осмотра проктолога с обязательным ректальным осмотром, взятием проб кала на скрытую кровь. В последующем выполняется колоноскопия с биопсией — главный метод обследования. Важной задачей диагностики является выяснение распространенности заболевания. Стандартом служит компьютерная томография (КТ) — метод, позволяющий судить о состоянии забрюшинных лимфатических узлов (ЛУ), печени, поджелудочной железы, надпочечников и др. Магнитно-резонансная томография (МРТ) обязательна для оценки местного распространения при РПК. Также в последнее время в клиническую практику активно внедряется трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), позволяющее предварительно оценить степень местного распространения при РПК. Место позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в первичной диагностике заболевания и его распространенности в настоящее время обсуждается. ПЭТ скорее следует применять для мониторинга после операции или у больных с полной клинической ремиссией.

Алгоритм ведения больных РТК может быть сформулирован следующим образом:

1. **Диагноз и стадирование:** колоноскопия, биопсия, КТ ± МРТ.

2. **Лечение:**

РОК: отдаленные метастазы — а) нет; б) есть.

а) Отдаленных метастазов нет. Операция и гистологическое стадирование.

- I стадия, II стадия низкий риск — без дополнительного лечения.

- II стадия высокий риск и III стадия — адьювантная терапия.

б) Отдаленные метастазы есть (только в печени или в других органах тоже).

- Только в печени (поражено менее 50 % ткани печени, 4 узла или менее в одной доле) — операция и затем адьювантная химиотерапия (ХТ).

- Только в печени, поражено > 50 % органа или > 4 опухолевых узла — неoadьювантная терапия с последующей операцией при достижении резектабельности.

- Метастазы в другие органы — лекарственная терапия, возможна паллиативная операция на первичном очаге.

РПК: отдаленные метастазы — а) нет; б) есть.

а) Отдаленных метастазов нет.

- При T1 или T2 основной метод хирургический, химиолучевая терапия (ХЛТ) обсуждается.

- При T3/T4 и/или N1 — неoadьювантная ХЛТ с целью снижения стадии и последующая операция.

б) Отдаленные метастазы есть (только в печени, есть в других органах ± в печени).

- Метастазы только в печень — (поражено менее 50 % ткани печени, 4 узла или менее в 1 доле) — операция и затем адьювантная ХТ.

- Метастазы в другие органы — лекарственная терапия, возможна паллиативная операция на ПК.

Основные аспекты хирургического лечения рака толстой кишки

При РОК характер оперативного вмешательства на первичной опухоли, а также объем лимфодиссекции определяется стадией процесса.

При раке *in situ* (TisN0M0) и I стадии T1N0M0 заболевания могут быть выполнены малоинвазивные вмешательства: мукозэктомия, полипэктомия или экономные резекции кишки. Следует отметить, что при I стадии (T1) частота метастазов в лимфатический узлах (ЛУ) варьирует от 0 до 20 %. (Экспертный совет ESMO, 2011, в печати). В случае G₁₋₂ при отсутствии лимфатической инвазии риск метастазирования составляет менее 4 % (низкий риск), что позволяет ограничиться полипэктомией. В случае более высокого риска прогрессирования (G > 2, инфильтрация подслизистого слоя, лимфатическая или венозная инвазия) или инвазивного рака в полипе, даже при R0 полипэктомия дополняется стандартной резекцией кишки.

При местном распространении опухоли > T2 также выполняются различные варианты резекции ПК. Для точного стадирования процесса должны быть изучены не менее 12 ЛУ, в противном случае резко возрастает риск неправильного стадирования, что приводит к ухудшению выживаемости, так как пациенты не получают адекватного лечения.

В последние годы все шире используются лапароскопические резекции кишки, в ряде клиник вытесняя открытые вмешательства, при этом отдаленные результаты не ухудшаются.

Хирургия рака прямой кишки

Хирургическое лечение РПК технически сложнее, чем РОК. В последние 10-летия в хирургическом лечении РПК отмечены значительные успехи, в первую очередь благодаря качественной предоперационной диагностике, совершенствованию технических средств, применяемых в хирургии, внедрению принципов тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) и т. д. Тип операции при РПК, так же как и при РОК, определяется стадией процесса.

Согласно заключению группы европейских экспертов в 2010 г., в случае формирования низкого коло ректального или колоанального анастомозов во время резекции ПК, всем больным должна выполняться превентивная илеостомия или трансверзостомия.

При очень ранней стадии (сT1sm1/2) методом выбора является трансанальная эндоскопическая мукоэктомия. Эта операция проводится по специальным методикам с обязательным иссечением в пределах мышечного слоя. Распространенное иссечение петель не соответствует онкологическим нормам и не проводится при раке.

В зависимости от локализации опухоли выполняют различные типы резекций ПК. Пятилетняя выживаемость после таких операций при стадиях Dukes A, B, C – 96, 84, 67 % соответственно [3].

Резекция ПК с выполнением ТМЭ признана стандартом хирургического лечения. Кишка удаляется с обязательным изучением дистального и латерального краев резекции. Эта операция рекомендуется при локализации опухоли в средней и нижней трети ПК. Для опухолей, локализующихся в верхней трети ПК (10–15 см от ануса), достаточной операцией является резекция. При этом также удаляется мезоректальная клетчатка на 5 см ниже опухоли. При опухолях, локализующихся в области ректо-анального перехода, могут выполняться брюшно-промежностные резекции или экстирпации с или без сохранения сфинктерного аппарата. Лапароскопическая хирургия может привести к тем же результатам, что и стандартные операции, но должна выполняться в специализированных центрах и не вправе использоваться в качестве стандартного метода.

Если после предоперационной терапии достигается полная регрессия опухоли, то объем операции может быть сокращен вплоть до мукоэктомии, окончательно это определяется при патоморфологическом исследовании.

Комбинированное и комплексное лечение раннего рака толстой кишки

Адьювантная ХТ после радикального хирургического лечения снижает риск развития рецидива и смерти на 3–5 % при II стадии и на 15–20 % при III стадии РТК. В клинической практике могут быть излечены только операцией около 80 % больных II стадии и лишь около 50 % – при III стадии заболевания. Решение об адью-

вантной терапии должно приниматься на индивидуальной основе с учетом характеристик пациента (функциональный статус, возраст, сопутствующие заболевания, предпочтения больного) и особенностей опухоли (патологическая стадия, степень дифференцировки, риск развития рецидива).

Молекулярные маркеры, необходимые для принятия решения о назначении адьювантного лечения, в настоящее время не определены. Тестирование MSI/MMR выполняется при подозрении на наследственный РТК (Schmol et al., 2011 – в печати JCO).

Послеоперационное лечение при локализованном РОК

Целями послеоперационного применения химиопрепаратов является улучшение показателей безрецидивной (БРВ) и общей послеоперационной выживаемости.

При раке I стадии адьювантная ХТ не проводится из-за высоких результатов чисто хирургического лечения – БРВ превышает 90 %.

При РТК II стадии (28 % от всех случаев РТК) ситуация с назначением адьювантной ХТ неоднозначна. Связано это с широкой вариабельностью проявлений заболевания. Пятилетняя выживаемость при IIA (T3N0M0) стадии составляет 65–73 % и IIB (T4N0M0) – 51–60 % [4, 5].

Адьювантная терапия при II стадии заболевания целесообразна при высоком риске развития рецидива и прогрессирования. То есть при T4 (IIB стадия), при низкой дифференцировке опухолевых клеток (G III/IV), периневральной лимфатической или васкулярной инвазии, обструкции просвета кишки опухолью, перфорации кишки, положительном или неисследованном крае резекции и если после операции было исследовано менее 12 ЛУ [6, 7, 8].

Стандартом адьювантной терапии многие годы считался режим клиники Мэйо.

В исследовании QUASAR-1 на 3 239 больных со II стадией было показано увеличение 5-летней БРВ на 4 % у больных, получавших адьювантную терапию [9, 10].

В международном исследовании MOSAIC сравнили комбинацию клиники Мэйо FU + LV и FOLFOX4.

Выигрыш от комбинации FOLFOX4 у пациентов с II стадией РТК получено не было. Тем не менее при субпопуляционном анализе для больных со IIB стадией выигрыш в БРВ составил 7,2 % по сравнению с комбинацией клиники Мэйо, в абсолютных цифрах выжили после FU + LV – 74,9 %, после FOLFOX4 – 82,1 %. [11]. Отмечался рост не связанных с опухолью смертей, обусловленный добавлением в комбинацию оксалиплатина [12].

Тем не менее, по последним данным NSABP (протокол C05-C08), отмечено преимущество в 5-летней выживаемости на 2–3 % у больных со IIB стадией заболевания, получавших терапию с включением оксалиплатина [13].

Комбинации с иринотеканом не продемонстрировали преимуществ в сравнении с режимом клиники Мэйо.

Возможные режимы адъювантной терапии РТК у пациентов со II стадией заболевания группы высокого риска: FU + LV, кселода, FOLFOX/XELOX [14].

Таким образом, пациенты с высоким риском II стадии должны получать адъювантную терапию, по крайней мере фторпиримидинами. Комбинации, включающие оксалиплатин, могут рассматриваться для лечения этих больных при наличии множественных факторов риска или молодом возрасте.

Стадия III РТК в современной клинической практике является абсолютным показанием к применению профилактической ХТ.

Важным фактом является то, что начинать профилактику необходимо как можно раньше – желательно с 3-й недели до максимум 8-й недели после операции. Если лечение задерживается более чем на 12 недель, различий в БРВ и общей выживаемости (ОВ) между пациентами, получавшими адъювантную терапию и контролем, нет [15]. Проводиться адъювантная терапия должна в течение 6 мес [16]. В настоящее время проводится международная оценка продолжительности адъювантной терапии – IDEA метаанализ 6 проспективных исследований 12 000 больных – результаты будут представлены в 2014 г.

Как и при II стадии (высокий риск прогрессирования), стандартом адъювантной терапии до последнего времени был режим клиники Мэйо. Считается, что адъювантная терапия фторурацилом и лейковорином увеличивает БРВ больных с III стадией до 30 % и ОВ до 20 %.

Капецитабин (2500 мг/м² 1–14-й дни, каждые 3 нед, 8 циклов) сравнивался с режимом Мэйо при III стадии РОК в исследовании X-ACT. Результаты оказались одинаковыми: так, БРВ в течение 5 лет – 63,2 % для кселоды и 59,8 % – для режима Мэйо ($p = 0,104$) и 5-летняя выживаемость 71,4 % и 68,4 % также статистически не достоверны ($p = 0,06$) [17]. Тем не менее, капецитабин безопаснее, лучше переносится пожилыми пациентами [18]. Выявлена прямая взаимосвязь между частотой развития ладонно-подошвенного синдрома и 5-летней ОВ больных (нет ЛПС – 66,25%; ЛПС I–III степени – 73,78 %) [19].

Комбинации с включением оксалиплатина (FLOX, FOLFOX, XELOX) превосходят монотерапию фторпиримидинами с точки зрения БРВ и ОВ [20, 21, 22]. В уже упоминавшемся исследовании MOSAIC 6-летняя выживаемость больных РТК III стадии составила 73,0 % после FOLFOX4 и 68,6 % – при схеме De Gramont. Абсолютные цифры 4-летней БРВ после FOLFOX4 78,2 %, после FU + LV – 72,9 % [23].

Таким образом, пациенты с III стадией должны получать адъювантную терапию с включением фторпиримидинов и оксалиплатином. Предпочтение следует отдать инфузиям 5-фторурацила или кселоде (FOLFOX, XELOX), так как при болюсном введении фторурацила (FLOX) токсичность значительно выше [24, 25].

При выборе между внутривенными и оральными фторпиримидинами предпочтение следует отдать последним (если приемлемо), так как это позволяет избежать осложнений, связанных с установкой центрального катетера.

Режимы с включением в комбинацию иринотекана были изучены в ряде крупных рандомизированных ис-

Таблица 1. Адъювантная терапия РОК

Режим	Препарат/дозы/расписание	Интервал	№ циклов
Монотерапия			
Капецитабин	Капецитабин 1250 мг/м ² р. о. дважды в день	22	8
LV + 5FU de Gramont	5FU 400 мг/м ² в/в болюсно и LV 200 мг/м ² в/в, затем 5FU 600 мг/м ² в/в 22-часовая инфузия в течение 2 дней	15	12
Комбинации			
XELOX	Капецитабин 1000 мг/м ² р. о. дважды в день 14 дней Оксалиплатин 130 мг/м ²	22	8
mFOLFOX6	5FU 400 мг/м ² в/в болюсно и LV 400 мг/м ² в/в, затем 5FU 2400 мг/м ² в/в 46-часовая инфузия Оксалиплатин 85 мг/м ²	15	12
FOLFOX4	5FU 400 мг/м ² в/в болюсно и LV 200 мг/м ² в/в, затем 5FU 600 мг/м ² в/в 22-часовая инфузия в течение 2 дней Оксалиплатин 85 мг/м ²	15	12

Таблица 2. Алгоритм лечения раннего РОК

Стадия		Лечение					
		Хирургическое лечение	Морфология	Клинический риск	Дополнительные операции	Возраст	Послеоперационное лечение (6 мес)
0/I	Tis-T1N0	Полипэктомия	< G3, L0, R0	Низкий (метастазы в ЛУ в 4 %)			—
			> G ₂ , L1, V1, инвазия в субмукозу	Высокий	Широкая хирургическая резекция		
I	> T1	Широкая хирургическая резекция и анастомозы		—	—		—
II	T3-4N0			Низкий	—		Фторпиримидины
				Высокий: изучено < 12 ЛУ, L1, V1, PN1, > G ₂ , pT4, непроходимость, перфорация	—	< 70 лет	Фторпиримидины + оксалиплатин
					—	> 70 лет	Фторпиримидины
III	N+				—	< 70 лет	Фторпиримидины + оксалиплатин
						> 70 лет	Фторпиримидины

следованиях. Комбинация иринотекана с 5-фторурацилом и лейковорином при сравнении с комбинацией FU + LV не привела к статистически значимому повышению БРВ и ОВ — исследования: PETACC-3 (FOLFIRI vs FU/LV); ACCORD-2 (FU/LV + IRI) и др. [26, 27, 28].

Продолжаются исследования по адьювантной терапии РОК комбинаций XELOX (исследование NO16968), XELIRI и комбинаций на основе японского препарата S-1.

Комбинации XT, рекомендованные для адьювантной терапии РОК, представлены в табл. 1.

Данные комбинированного анализа исследований MOSAIC и NSABP C07 показали, что у больных старшей возрастной группы (> 70 лет) отсутствует выигрыш в выживаемости при включении в профилактические схемы оксалиплатина (OS HR: 1,18; 95 % CI: 0,90–1,57 против IVR: 0,81; 95 % CI: 0,71–0,93 соответственно) [29].

Однако в исследовании комбинации XELOX был прослежен незначительный выигрыш в БРВ и ОВ при добавлении оксалиплатина в обеих возрастных группах, но данные были недостоверными для БРВ ($p = 0,6222$) и ОВ ($p = 0,7065$) [30].

Монотерапия фторпиримидинами является методом выбора в лечении пожилых больных, но оксалиплатин с осторожностью может использоваться и у пациентов в хорошем общем состоянии.

В нескольких исследованиях PETACC-8, AVANT, QUASAR2, NCCTG, E5202 изучается адьювантная тера-

пия по схеме FOLFOX ± BV. По предварительным данным исследования AVANT бевацизумаб негативно отражается на результатах лечения [31].

Алгоритм послеоперационного лечения РОК суммирован в табл. 2.

Лечение локализованного рака прямой кишки

Тактику лечения больных РПК определяет мультидисциплинарная команда в составе хирурга, химиотерапевта и радиолога.

Европейские эксперты предлагают определять пациентов в одну из 5 групп в зависимости от клинической стадии (Консенсус европейских экспертов, 2011):

- Очень ранняя — T1 1/2 sm.
- Ранняя — > T1 sm.2-T2, T3a/b мезоректальная фасция не поражена N0 и локализация в верхней или средней трети ПК.
- Промежуточная — T3a/b мезоректальная фасция не поражена, N0, в нижней трети ПК, > T3b, T4 ограниченная леватором и/или тазовой брюшиной.
- Местно-распространенная — T3 мезоректальная фасция заинтересована, T4, пораженные латеральные ЛУ.
- Синхронные метастазы.

Целями предоперационного лечения служат: снижение риска местного рецидива, улучшение резектабельности (повышение частоты R0 резекций), возможность сохранить сфинктер и избежать колостомы.

При очень раннем РПК альтернативой хирургии может служить лучевая терапия (ЛТ), однако проводить ее следует в специализированных центрах.

При раннем раке предоперационная ЛТ (короткий курс 5 × 5) с последующей резекцией кишки проводится при локализации опухоли в средне- и нижнеампулярном отделах ПК. Если опухоль расположена выше, ограничиваются операцией. Послеоперационная ЛТ применяется при позитивном крае резекции или наличии других факторов риска.

При промежуточной стадии выполняют предоперационное химиолучевое лечение или короткий курс ЛТ. Оба метода эквивалентны с точки зрения местного контроля и выживаемости, но короткий курс облучения менее токсичен.

При местно-распространенном процессе используют предоперационную ХЛТ (монотерапия фторпиримидинами).

Есть 2 подхода к предоперационной ЛТ. Это короткий курс 5 × 5 Гр с последующей операцией на 7–9-й дни от начала облучения и длительный курс ЛТ 45–50,4 Гр с операцией на 6–8-й неделе. Последний анализ свидетельствует в пользу того, что доза должна быть не менее 50 Гр. Возможно применение брахитерапии и интраоперационного облучения.

Длительная ЛТ всегда сочетается с применением фторпиримидинов, в стандарте это фторурацил с лейковорином 6–10 раз в течение облучения. Эта методика обеспечивает лучший контроль, чем одно облучение [32, 33, 34], применяют также оральные фторпиримидины капецитабин или UFT (см. табл. 3).

NSABP-исследование показало, что 5-ФУ и капецитабин эквивалентны, а последнее AIO-исследование по

сравнению 5-ФУ и капецитабина в периоперационной терапии (неoadъювантной ХЛТ и адъювантной ХТ) продемонстрировало тенденцию к улучшению эффективности капецитабина для локального контроля и DFS [37]. Учитывая лучшую переносимость капецитабина, амбулаторное лечение и данные клинических исследований, предпочтение должно быть отдано последнему, а не 5-фторурацилу [42, 43].

Комбинации с оксалиплатином или иринотеканом были исследованы во II и III фазах клинических исследований (STAR-01, Prodigе 2 и NSABP R04) в отношении локального контроля. Несмотря на первые, многообещающие результаты терапии 5-ФУ/оксалиплатин или капецитабин/оксалиплатин, частота местных полных патологических ремиссий не увеличилась по сравнению с монотерапией фторпиримидинами [41, 44, 45]. Только в немецком CAO/ARO/AIO-04 исследовании было отмечено увеличение частоты полных морфологических ремиссий на 4,5 % [41]. Тем не менее, местный контроль не влияет на выживаемость, как это было недавно показано [46]. Таким образом, прежде чем делать окончательные выводы о пользе комбинаций фторпиримидинов и других препаратов, должны быть получены данные по выживаемости текущих исследований (PETACC 6 и др.).

В настоящее время ХЛТ с фторпиримидинами является стандартом медицинской помощи в Европе, в то время как их сочетание вместе с оксалиплатином или другими препаратами остается экспериментальным и не должно рутинно использоваться. По комбинациям ХЛТ с целевыми препаратами (бевацизумаб, цетуксимаб) получены интересные, но противоречивые данные, пока целевые препараты не используются в рутинной практике в сочетании с ЛТ [47–50].

Таблица 3. Режимы предоперационной ХЛТ РПК

Режим	Автор
5-FU 325–350 мг/м ² + LV 20 мг/м ² в/в болюс, 1–5-й дни, 1-я и 5-я нед	(Bosset, Collette et al., 2006; Roh, Colangelo et al., 2009) [54]
5-FU 400 мг/м ² + LV 100 мг в/в болюс, дни 1, 2, 11, 12, 21, 22-й	(Braendengen, Tveit et al., 2008) [34]
5-FU 225 мг/м ² в/в длительная инфузия в момент ЛТ, 5 дней в нед, вместе с ЛТ	(O'Connell, Martenson et al., 1994; Roh 2011) [35, 36]
Капецитабин 825 мг/м ² 2 р/д в течение облучения 5 дней в нед	(Hofheinz 2011; Roh 2011) (ongoing PETACC 6 trial) [36, 37]
UFT (300–350 мг/м ² /день) и LV (22.5–90 мг/день) р.о. ежедневно	(Schiebe, Reese et al., 2002; Cacheux et al., 2008; Jakobsen, 2011) [38, 39, 40]
5-FU 250 мг/м ² в/в длительная инфузия дни 1–14-й и 22–35-й и оксалиплатин 50 мг/м ² в/в дни 1, 8, 22, 29-й	(Roedel 2011) [41]

Таблица 4. Стандартные режимы адьювантной ХТ РПК

Режим	№ курсов	Автор
5-FU 350–370 мг/м ² + LV 20–25 мг/м ² в/в болюс, 1–5-й дни, каждые 4 нед	4 (6)	(Bosset, Collette et al., 2006; Gray, Barnwell et al., 2007) [32, 57]
5-FU 500 мг/м ² в/в продленная инфузия, 1–5-й дни, каждые 4 нед	4	(Sauer, Becker et al., 2004) [53]
5-FU 500 мг/м ² + LV 100 мг, в/в болюс 1, 2-й дни, каждые 2 нед	8	(Braendengen, Tveit et al., 2008) [34]
Capecitabine 2000–2500 мг/м ² р. о. 1–14-й дни, каждые 3 нед	5–6 (8)	(ongoing PETACC 6) (Twelves, Wong et al., 2005; Hofheinz, 2011) [37, 42]

Короткий курс предоперационной ЛТ предпочтительнее длительного облучения по некоторым параметрам — он значительно проще, менее токсичен и экономически рентабельнее. Но критики данного подхода в качестве основного аргумента в пользу пролонгированного облучения говорят, что при коротком курсе опухоль не успевает уменьшиться в размерах за те несколько дней, которые проходят до операции. Однако в последнее время было показано, что при коротком курсе ЛТ сокращение опухоли достигается, если операцию откладывают на 6–8 нед (продолжающееся исследование Шведской группы).

При проведении длительного курса предоперационной ХЛТ повышаются резектабельность, частота полных патоморфологических ремиссий, увеличивается число сфинктеросохраняющих операций, при низкой локализации опухоли, а также снижается риск развития рецидива [51].

Предоперационная ХЛТ обязательна при больших опухолях или местно-распространенном процессе. Она в сочетании с последующей адьювантной терапией значительно снижает риск местного рецидива, менее токсична, увеличивает частоту сфинктеросохраняющих операций в сравнении с послеоперационной ХЛТ [52–54]. Тем не менее, БРВ и ОВ для обоих методов одинаковы. В настоящее время стандартом лечения следует признать периоперационную ХЛТ.

Послеоперационная ХЛТ осуществляется в течение 6 мес после операции. Стандартом являются 6 курсов ХТ фторурацилом (болюс или инфузия) совместно с облучением СОД 50 Гр (1,8–2 Гр на фракцию) в циклы 1, 2 или 3 и 4. Основное преимущество послеоперационной ХЛТ перед предоперационной заключается в лучшем подходе к отбору пациентов, нуждающихся в этом лечении. В современной клинической практике в Европе послеоперационное лечение назначается только

в случае, если предоперационная терапия не проводилась (перфорация, непроходимость и т. д.).

Значение адьювантной терапии при РПК недостаточно оценено из-за малого числа исследований. Однако адьювантная терапия фторпиримидинами снижает частоту метастазирования и улучшает выживаемость [55, 56], что согласуется с результатами исследования QUASAR для подгруппы больных РПК. В данной подгруппе риск рецидива снизился на 50 % и отмечена тенденция к увеличению ОВ [57]. В случае если применялась предоперационная ЛТ, никаких статистических различий получено не было, возможно это связано с небольшим (203) числом больных. Результаты EORTC-исследования не показали статистически значимого улучшения БРВ и ОВ, что согласуется с исследованием QUASAR. Таким образом, однозначного ответа на вопрос о роли адьювантной терапии в лечении РПК по данным исследований III фазы нет.

В США стандарт лечения местно-распространенного РПК — химиотерапия фторпиримидинами или FOLFOX. Продолжаются международные исследования, сравнивающие 5-FU/LV с FOLFOX или FOLFIRI. Исследования PETACC 6 и немецкое исследование ARO/CAO/AIO, возможно, дадут в 2013 г. ответ о роли послеоперационной терапии в лечении РПК.

В настоящее время адьювантная терапия при РПК применяется у больных со II стадией заболевания (высокий риск) и III стадией заболевания. Стандартные режимы адьювантной терапии представлены в табл. 4.

Приведенные выше данные проведенных клинических исследований позволили группе европейских экспертов в области лечения колоректального рака сформулировать алгоритм лечения РПК (табл. 5).

Стандарты диагностики и лечения колоректального рака будут даны в рекомендациях ESMO — консенсус конференции в 2011 г.

Таблица 5. Алгоритм лечения РПК

Локализация опухоли	Размеры опухоли и показатель T	Диагностический метод		Предоперационное лечение	Операция	Гистологическое заключение	Послеоперационное лечение	
		Выбор 1	Выбор 2				Выбор 1	Выбор 2
Независимо от локализации опухоли	Очень ранний рак: cT1 sm1	ТРУЗИ			Трансанальная микро- пическая хирургия	$> pT1sm2, > G_1^1, VI, PN1$	Полная мезоректальная резекция	ХЛТ
	cT1 sm2				Трансанальная микро- скопическая хирургия			
Нижняя локализация (до 5 см) и необходимо выполнение брюшно- промежностной резекции (БПР)		МРТ	ТРУЗИ	ХЛТ или ЛТ (5 × 5) или ничего	БПР (или, если возможно, полная мезоректальная резекция)	stm+, N+, перфорация кишки	Химиолучевая терапия (если не было до операции) или LVFU ± Oх (4–6 мес)	
	Ранний рак cT1 sm2/3, T2	МРТ	ТРУЗИ		Полная мезоректальная резекция	stm+, N+, перфорация кишки	ХЛТ	
	cT3a/b N0	МРТ	ТРУЗИ	ЛТ (5 × 5) или ничего	Полная мезоректальная резекция	stm+, N+, перфорация кишки	ХЛТ (если не было до операции) или LVFU ± Oх (5,5–6 мес)	
	Промежуточная степень распространения: cT3 mTf+, cT4 - ограниченная поражаем леватора или тазовой брюшины	МРТ	Многорезное КТ	ХЛТ или ЛТ (5 × 5)	Полная мезоректальная резекция			LVFU ± Oх (4–6 мес)
Средняя локализация (> 5–10 см) и низкая локализация без необходимости выполнения БПР	Распространенная опухоль: (cT3 mTf+, cT4, метастазы в латеральных ЛУ)	МРТ	Многорезное КТ	ХЛТ или ЛТ (5 × 5)	Полная мезоректальная резекция		LVFU ± Oх (4–6 мес)	
	Ранний рак					Стадия I или II (низкий риск)	(LVFU)	
	Промежуточная степень распространения	КТ		ЛТ (5 × 5) или ничего	Полная (промежностная) мезоректальная резекция	Стадия II (высокий риск: < 12 ЛУ, L1, VI, PN1, > G ₂ , pT4, непроходимость, перфорация)	LVFU ± Oх (6 мес)	
Высокая локализация (> 10–15 см)	Распространенная опухоль			ХЛТ		Стадия III	LVFU ± Oх (6 мес)	

Примечание: Sm – глубина инвазии в субмукозу; подлизистый слой делится на 3 части: верхняя треть (sm1), средняя треть (sm2) и нижняя треть (sm3); APR – abdominoperineal resection; mTf – мезоректальная фасция; ТРУЗИ (ERUS) – трансректальное УЗИ; V – инвазия в венозные сосуды; PN – перинеуральная инвазия; stm – края резекции; L – инвазия в лимфатические сосуды; LVFU – лейковорин + 5-фторурацил; Oх – оксалиплатин.

1. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
2. Давыдов М.И., Аксель Е. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2009; т. 20: приложение 1.
3. Dorrance H.R., Docherty G.M., O'Dwyer P.J. Effect of surgeon specialty interest on patient outcome after potentially curative colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2000Apr;43(4):492–8.
4. Greene F.L., American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. *AJCC Cancer Staging manual* 2002;1:116.
5. Gill S., Loprinzi C.L., Sargent D.J. et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004;22(10):1797–806.
6. Guidelines NCCN, version 1 2008.
7. Chang G. J., Rodriguez-Bigas M.A. et al. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(6):433–41.
8. Quah H.M., Chou J.F. et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008;51(5):503–7.
9. Gray R.G. et al. ASCO annual meeting, 2004; abstr. 3501.
10. Gray R., Barnwell J. et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370(9604):2020–9.
11. De Gramont A., Boni C., Navarro M. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. *J Clin Oncol* 2007 June 20;25(18S):4007.
12. Teixeira L., Hickish T. Efficacy of FOLFOX4 as adjuvant therapy in stage II colon cancer (CC): A new analysis of the MOSAIC trial according to risk factors. *J Clin Oncol* 2010;28(15s):abstr. 3524.
13. Yothers G., Allegra C. The efficacy of oxaliplatin (Ox) when added to 5-fluorouracil/leucovorin (FU/L) in stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl); abstr. 3507.
14. Guidelines NCCN, version 3 2010.
15. Berglund A., Cedermark B. et al. Is it deleterious to delay the start of adjuvant chemotherapy in colon cancer stage III? *Ann Oncol* 2008;19(2):400–2.
16. Andre T., Colin P. et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21(15):2896–903.
17. Twelves C., Wong A. et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352(26):2696–704.
18. Scheithauer W. et al. *Ann Oncol* 2003;14:1735–43.
19. Twelves C. et al. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *Journal of Clinical Oncology* 2008 May 20;26(15S):274.
20. Andre T., Boni C. et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2343–51.
21. Kuebler J.P., Wieand H.S. et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2198–204.
22. Andre T., Boni C. et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3109–16.
23. Andue T. et al. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2008 May 20;26(15S):1018.
24. Schmoll H. J., Cartwright T. et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25(1):102–9.
25. Haller D.G., Taberero J., Maroun J. et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2011 Apr 10;29(11):1465–71. Epub 2011 Mar 7.
26. Saltz L.B., Meropol N.J., Loehrer P.J. Sr et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201–8.
27. Van Cutsem E. et al. *Ann Oncol* 2005;15 (Suppl 3); abstr. 339P.
28. Ychou M., Raoul J.-L., Douillard J.-Y. A phase III randomized trial of LV5FU2+CPT-11 vs. LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2005 June 1; 23(16S):3502.
29. McCleary J., Meyerhardt N.A. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in >12,500 patients (pts) with stage II/III colon cancer: Findings from the ACCENT Database. *J Clin Oncol* 2009;27(15s); abstr. 4010.
30. Haller D., Cassidy J. Efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin versus bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968): No impact of age on disease-free survival (DFS). 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium (abstr. 284).
31. De Gramont A., van Cutsem E., Taberero J. et al. Results from a randomized, three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl 4); abstr. 362.
32. Bosset J.F., Collette L. et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(11):1114–23.
33. Gerard J.P., Conroy T. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4620–5.
34. Braendengen M., Tveit K.M. et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3687–94.
35. O'Connell M.J., Martenson J.A. et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331(8):502–7.
36. Roh M.S., Yothers G.A. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl); abstr. 3503.
37. Hofheinz R.D., Wenz F. Capecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5-FU)-based (neo)adjuvant chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC): Long-term results of a randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl); abstr. 3504.
38. Schiebe M.E., Reese T. et al. Phase I study of oral uracil and Tegafur plus leucovorin and pelvic radiation in patients with recurrent rectal cancer. *Anticancer Drugs* 2002;13(10):1005–9.
39. Cacheux W., Boisserie T. et al. Reversible tumor growth acceleration following bevacizumab interruption in metastatic colorectal cancer patients scheduled for surgery. *Ann Oncol* 2008;19(9):1659–61.
40. Jakobsen A., Appelt A. L. The dose-effect relationship in preoperative chemoradiation of locally advanced rectal cancer: Preliminary results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl); abstr. 3512.
41. Roedel C., Becker H. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: First results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl); abstr. LBA3505.
42. Twelves C., Wong A. et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352(26):2696–704.
43. Arkenau H.T., Arnold D. et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5910–7.
44. Aschele C., Pinto C. Preoperative

- fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvaante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2009;27(18s); abstr. CRA4008.
45. Gerard J.P., Azria D. et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGE 2. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1638–44.
46. Bonnetain F. An analysis of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer on survival in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trials: Surrogacy in question? *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl); abstr. 3506.
47. Chau I., Brown G. et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(4):668–74.
48. Fernandez-Martos C., Pericay C. et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol* 2010;28(5):859–65.
49. Maréchal R., Vos B., Polus M. Chemotherapy induction followed by preoperative chemoradiation versus preoperative chemoradiation alone in locally advanced rectal cancer (LARC): A randomized controlled phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28(15s); abstr. 3637.
50. Dewdney A., Capdevila J. EXPERT-C: A randomized, phase II European multicenter trial of neoadjuvant capecitabine plus oxaliplatin chemotherapy (CAPOX) and chemoradiation (CRT) with or without cetuximab followed by total mesorectal excision (TME) in patients with MRI-defined, high-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl); abstr. 3513.
51. Ceelen W.P., van Nieuwenhove Y. et al. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006041.
52. Frykholm G.J., Glimelius B. et al. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993;36(6):564–72.
53. Sauer R., Becker H. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731–40.
54. Roh M.S., Colangelo L.H. et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5124–30.
55. Krook J.E., Moertel C.G. et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324(11):709–15.
56. Tveit K.M., Guldvog I. et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. *Br J Surg* 1997;84(8):1130–5.
57. Gray R., Barnwell J. et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370(9604):2020–9.