

УДК 616.345-006-089

А.В.Борота, Н.В.Бондаренко, А.Ю.Кияшко, А.А.Борота

АДЬЮВАНТНАЯ ИНТРАПОРТАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Донецкий областной противоопухолевый центр, Украина

Реферат. Представлены результаты 15 многоцентровых рандомизированных исследований по оценке эффективности адьювантной химиотерапии посредством интрапортальных инфузий после радикальных операций при колоректальном раке. Практически во всех исследованиях было продемонстрировано улучшение общей 5-летней выживаемости, однако не удалось показать статистически достоверный общий эффект снижения возникновения метастазов в печени. Большинство авторов считают, что влияние адьювантной интрапортальной химиотерапии на общую и безрецидивную выживаемость осуществляется за счёт уменьшения рецидивов и метастазов и являются результатом системного действия флуороурацила, вводимого интрапортально.

Ключевые слова: колоректальный рак, адьювантная интрапортальная химиотерапия, флуороурацил.

К моменту установления диагноза рака толстой кишки у 25-30% пациентов уже имеются метастазы в печени [1]. Именно печень является наиболее частым местом возникновения метастазов после хирургического лечения первичного колоректального рака [2]. Прогноз при этом ухудшается, и ожидаемая средняя продолжительность жизни составляет 6-9 месяцев [1]. Значительное количество работ посвящено определению факторов, оказывающих влияние на развитие метастазов в печени.

Метахронные метастазы в печени могут происходить из микроскопических, невидимых во время операции скоплений клеток первичной опухоли. Эти микрометастазы и являются наиболее важными мишенями адьювантной системной химиотерапии. Поскольку в ряде рандомизированных клинических исследований была показана низкая эффективность адьювантной системной химиотерапии, появились многочисленные работы, исследующие возможность инфузии фторпроизводных пиримидинов в печеночную артерию или портальную вену [3-7].

Важнейшее значение в терапии как первичных, так и метастатических опухолей печени имеет их васкуляризация. Кроме того, состояние васкуляризации определяет возможность уменьшения или прекращения поступления кислорода и прекращения кровотока в этих опухолях. Ввиду наличия как артериального, так и портального циркуляторного русла, кровоснабжение опухолей печени является более сложным по сравнению с большинством других. Перфузия опухолей происходит посредством обеих систем, причем артериопортальные и артериовенозные анастомозы могут дополнительно усложнять систему кровоснабжения. В работах Askerman [8] было показано отсутствие образования новых сосудов в опухолях размером менее 1 мм. При увеличении размеров, одиночные вновь образованные сосуды начинают окружать опухоли, сосуды формируются с равной вероятностью как из артериального, так и из портального русла. По мере продолжения роста и достижения опухолями размеров 5-7 мм, их сосудистые сплетения расширяются и становятся более развитыми. При этом в большинстве препаратов преобладает артериальная циркуляция, портальные сосуды либо сжимаются, либо оттесняются. Сходные результаты получены Basserman [9] и другими авторами [10] при хирургическом лечении больных

по поводу колоректального рака, у которых измеряли кровоток в метастазах в печень с использованием радиоактивного ксенона (^{133}Xe). Преобладание артериальной перфузии метастазов отмечалось на изображениях исходного распределения сосудов, однако после окклюзии печеночной артерии перфузия метастазов через портальную вену статистически достоверно возросла.

При использовании гамма-камеры, а также аминокислот и аммиака, меченных по азоту (^{13}N), для построения динамических изображений J.A. Ridge и соавт. [11] продемонстрировали количественное преобладание перфузии метастазов колоректального рака в печени через печеночную артерию над перфузией через портальную вену.

На основании результатов этих работ можно сделать вывод, что в случаях развития метастазов их артериальное кровоснабжение преобладает над портальным. Однако порталный путь является предпочтительным для адъювантной химиотерапии ввиду более развитой венозной портальной системы в интактной печени.

Безопасность длительной интрапортальной инфузионной терапии 5-фторурацилом (5-FU) была показана O. Almersjo с соавторами [12]. При введении препарата в портальную вену в дозе 15 мг/кг в течение 24 ч. концентрация его в плазме крови обычно не превышала 100 нг/мл, тогда как внутривенная инфузия в такой же дозе приводила к концентрации флуороурацила в плазме до 100-300 нг/мл.

При повышении суточной дозы до 30 мг/кг концентрация этого препарата в плазме составляла менее 200 нг/мл при его введении в портальную вену, тогда как системная внутривенная инфузия была невозможной ввиду высокой токсичности препарата. J.L. Speyer и соавт [13] измеряли уровень портальной циркуляции и печеночный клиренс флуороурацила у больных после его введения в брюшную полость, при этом концентрация флуороурацила в портальной вене была более высокой, чем при системном введении.

Общепризнанно, что адъювантную терапию следует начинать в возможно более короткие сроки после хирургического вмешательства, в момент, когда влияние опухоли на организм минимально [14-16]. Кроме того, хирургический стресс, действие анестетиков и других лекарств, гиперкоагуляция, переливание крови и нарушения иммунных функций вследствие хирургического вмешательства, вероятно, превращают периоперативный период в критическую фазу развития опухоли.

I. Taylor и соавт. использовали адъювантные интрапортальные инфузии противоопухолевых препаратов в лечении 117 больных раком толстой кишки [17-18]. Средняя продолжительность составила 4 года, вследствие рецидивов болезни умерло 25 пациентов (в контрольной группе 53 из 127). Наиболее частым местом локализации метастазов оказалась печень: у 22 пациентов контрольной и у 5 пациентов исследуемой группы развились метастазы в печень. Первоначально оказалось, что показатель общей выживаемости больных после адъювантной интрапортальной химиотерапии выше, чем в контроле, однако при более длительном наблюдении было установлено, что улучшение этого показателя отмечено только у пациентов с опухолями ободочной кишки (типа Dukes B).

В совместном рандомизированном исследовании, проведенном в Великобритании в госпитале St. Mary's и в близлежащих клиниках всего обследованы 398 пациентов, прооперированных по поводу колоректального рака: 145 – составили контрольную группу, 123 – получали гепарин (10 000 ед. гепарина в сутки интрапортально в течение 7 дней), 130 – гепарин в той же дозе + флуороурацил (1000 мг в сутки в течение 7 дней) [19-20]. Полный курс лечения завершить не удалось у 10,6% пациентов из группы, получавшей гепарин, и у 18,5% - из группы, получавшей гепарин + флуороурацил в результате закупорки или досрочного извлечения катетера, что явилось основной причиной неудач. Ни у одного пациента лечение не было прервано вследствие уменьшения количества лейкоцитов в крови. Не было различий и в частоте развития послеоперационных осложнений. Всего умерли 4 человека – один больной в группе, получавший гепарин + флуороурацил (сепсис), и 3 – по-

лучавших гепарин (коагулопатия, пресакральная гематома, ретроперитонеальное кровотечение). Анализ 5-летней выживаемости, который основывался на определении степени риска с учетом возрастной коррекции, не позволил выделить статистически достоверных различий между группами (77% - в контрольной, 72,7% - в группе, получавшей только гепарин, и 81,7% - в группе, получавшей гепарин + флуороурацил). Однако у больных с раком типа Dukes C, получавших гепарин + флуороурацил, показатель выживаемости был на 16,3% выше, чем в контрольной группе ($p < 0,03$). Уровень смертности у этих пациентов также оказался ниже на 32,3%. Метастазы в печени были выявлены у 49 пациентов в течение первых 5 лет после операции, при этом существенных различий в частоте возникновения метастазов в печени при различных видах лечения не обнаружено.

В Дании было проведено рандомизированное исследование [21] эффективности лечения больных раком толстой кишки, которых разделили на три группы: 102 пациентам было проведено хирургическое удаление опухоли (контроль); 99 больным кроме операции в портальную вену вводили флуороурацил (1000 мг в сутки в течение 7 дней) + гепарин (5000 ед. в сутки в течение 7 дней); 103 – таким же образом вводили урокиназу (10 000 ед./ч. в течение 24 часов). Катетер для проведения портальной адьювантной терапии вводился через расширенную пупочную вену. Средний период наблюдения после операции составил 44 месяца. Развитие метастазов в печени было обнаружено у 23 (23%) из 102 пациентов контрольной группы, у 7 (7%) из 99 пациентов группы, получавшей гепарин + флуороурацил, и у 18 (17%) из 103 пациентов, которым назначали урокиназу (различия достоверны при сравнении контрольной и гепарин + флуороурацил групп, $p = 0,01$). Использование регрессионного анализа Cox со многими переменными (стадия развития процесса, локализация опухоли, пол и возраст больного) позволило вычислить, что вероятность развития метастазов в печени после портального введения гепарина + флуороурацил составляет одну треть от вероятности их развития в контрольной группе ($p < 0,001$). Существенного влияния инфузий урокиназы на развитие метастазов в печени выявлено не было. Однако, позитивный эффект снижения частоты возникновения метастазов в печени не сказался ни на уровне смертности, ни на общей выживаемости, ни в количестве вылеченных больных.

В рамках Национального проекта хирургического и адьювантного лечения рака кишечника и молочной железы (NSABP) [22] под наблюдением находились 1158 больных раком толстого кишечника. Среднее время наблюдения после операции составило 41,8 месяцев. При сравнении двух групп пациентов было показано как увеличение доли излеченных пациентов (безрецидивное выживания) (74% против 64%, $p = 0,02$), так и увеличение общей выживаемости (81 против 73%, $p = 0,07$) наряду с хирургическим лечением пациентов, получавших интрапортальную химиотерапию, по сравнению с контролем. У пациентов после радикальной операции риск продолжения заболевания составил 1,26, а вероятность смерти спустя 4 года после операции – 1,25 по сравнению с такими же показателями у пациентов, получавших интрапортальную химиотерапию. Однако по материалам данного исследования не удалось продемонстрировать преимущества использования флуороурацила для снижения частоты развития метастазов в печени.

Шведской группой клинического изучения рака (SAKK) в 1981 году было начато рандомизированное исследование эффективности интрапортальной химиотерапии флуороурацила (500 мг/м² в сутки в течение 7 дней) и митомицином (10 мг/м² в течение 2 ч. однократно в 1-й день после операции) и радикального хирургического лечения больных раком толстого кишечника [23]. По методу случайной выборки были выделены 533 пациента для проведения радикальной резекции опухоли с гистологически верифицированным диагнозом: аденокарцинома ободочной или прямой кишки (возраст больных – до 75 лет). Рандомизация основывалась на отсутствии метастазов на момент предоперационного обследования. В дальнейшем 65 пациентов (12%) были исключены из исследования: у

29 больных метастазы в печени были обнаружены в ходе операции, у 8 – резекция оказалась неполной, несоответствие гистологического диагноза было отмечено у 26 пациентов, нарушение протокола — в 2 случаях. Наблюдение за больными продолжалось в среднем 8 лет. Было показано, что частота рецидивов опухоли у пациентов, получивших интрапортальную химиотерапию, достоверно ниже, чем у пациентов, не получавших такового лечения. Так, у пациентов исследуемой группы показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил $55\pm 3\%$, тогда как у пациентов контрольной — $45\pm 3\%$. С помощью пропорциональной модели степени риска, основанной на учёте локализации и размера опухоли, а также возраста пациента, вычисляли риск возникновения рецидивов у пациентов, получавших и не получавших химиотерапию после операции. Отношение значений функции риска у пациентов исследуемой группы к этому показателю у лиц контрольной группы составило 0,78 (95% - доверительный интервал, CI=0,61-0,99; $p=0,045$). Умерли 235 пациентов: 108 — из исследуемой группы, 127 — из контрольной. Общий процент 5-летней выживаемости был выше у больных, получавших химиотерапию: $63\pm 3\%$ против $53\pm 3\%$ — в контроле. Соотношение степеней риска составило 0,74 (95% - доверительный интервал, CI=0,57-0,96; $p=0,026$). Эффективность лечения по показателям общей выживаемости и доли пациентов с отсутствием рецидивов в течении 5 лет оказалась примерно одинаковой в обеих группах, однако более существенные различия наблюдались у больных раком ободочной кишки [24].

В дальнейших исследованиях было рекомендовано исключать пациентов с инсулин-зависимым сахарным диабетом, с высоким кумулятивным риском послеоперационных осложнений (ожирение, сердечные и/или легочные заболевания) и больных с любыми признаками интраабдоминального сепсиса при лапаротомии или в раннем послеоперационном периоде. Суммарно послеоперационная смертность была 3-4%, что было существенно ниже, чем в ранее проведенных многоцентровых исследованиях [24]. Уменьшение частоты возникновения осложнений свидетельствует о совершенствовании хирургической техники и улучшении ухода за пациентами до и после операции. Это позволяет шире использовать адьювантную химиотерапию в раннем послеоперационном периоде как у больных с колоректальным раком, так и со злокачественными новообразованиями другой локализации.

Выводы. К настоящему моменту было проведено порядка 17 исследований по оценке отдаленных результатов адьювантной химиотерапии с применением интрапортальных инфузий противоопухолевых препаратов после радикальных хирургических операций при колоректальном раке. Большинство исследований проводили в нескольких центрах, в некоторых из них больные раком прямой кишки не учитывались. Адьювантную химиотерапию осуществляли путем постоянных инфузий в течение 5-7 дней сразу после операций. В соответствии с тремя экспериментальными протоколами исследовался эффект применения только антикоагулянтов — гепарина и урокиназы. Во всех исследованиях, за исключением одной работы [25], было продемонстрировано улучшение показателей общей выживаемости, увеличение доли пациентов без рецидивов в течение 5 лет, снижение частоты развития метастазов в печень, особенно у больных раком ободочной кишки и у пациентов с вовлечением в процесс регионарных лимфатических узлов (Dukes C). Однако, ни в одном из этих рандомизированных исследований не удалось продемонстрировать статистически достоверный общий эффект снижения частоты возникновения метастазов в печень, как это было сделано в работе I. Taylor и соавт [18]. Большинство авторов считают, что влияние адьювантной интрапортальной химиотерапии на улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости может быть обусловлено снижением количества местных рецидивов рака, метастазов в печени и отдаленных метастазов в другие органы. Предполагается, что этот эффект является результатом системного действия флуороурацила, вводимого интрапортально.

Поскольку краткий курс химиотерапии сразу после операции является столь же эффективным, как и лечение в течении 6-12 мес., то его применение может существенно улучшить качество жизни пациентов и снизить затраты на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bleiberg H., Rougier P., Wilke HJ. Management of Colorectal Cancer. London: Martin Dunitz Ltd, 1998. 397 p.
2. Weiss L., Grundmann E., Torhorst J. et al. Haematogeneous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J.Pathol* 1996; 150: 195-203.
3. Metzger U., Schneider K., Largaier F. Adjuvante Therapie des Kolon- und Rektumkarzinoms. Übersicht uber den heutigen Stand. *Onkologie* 1982; 5: 228-231.
4. Holyoke E.D., Moertel C.G., O'Connell M.J. and the Gastrointestinal Tumor Study Group. Adjuvant therapy of colon cancer: results of a prospectively randomized trial. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 737-742.
5. Kodaira S. The current status of postoperative adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1997; 24: 1230-8.
6. Adachi W., Watanabe H., Yazawa K. et al. Continuous intraportal chemotherapy for prevention of metachronous hepatic metastasis olorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1998; 25: 697-703.
7. Casillas S., Pelley RJ, Milson JW. Adjuvant therapy for colorectal cancer: present and future perspectives. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 977-992.
8. Ackermann N.B. The blood supply of experimental liver metastases. IV. Changes in vascularity with increasing tumor growth. *Surgery* 1974; 75: 589-593.
9. Bassermann R. Changes of vascular pattern of tumors and surrounding tissues during different phases of metastatic growth. *Cancer Res.* 1986; 100: 256-9.
10. Taylor I., Bennett R., Sherriff S. The blood supply of colorectal liver metastases. *Br. J. Cancer* 1974; 39: 749-752.
11. Ridge J.A., Bading J.R., Gelbard A.S. et al. Perfusion of colorectal hepatic metastases. *Cancer* 1987; 59: 1547-9.
12. Almersjo O., Brandberg A., Gustavsson B. Concentration of biological active 5-fluorouracil in general circulation during continuous portal infusion in man. *Cancer. Lett.* 1975. 1: 113-6.
13. Speyer J.L., Sugarbaker P.H., Collins J.M. et al. Portal levels and hepatic clearance of 5-fluorouracil after intraperitoneal administration in humans. *Cancer Res.* 1981; 41: 1916-9.
14. Burchenal J.H. Adjuvant therapy - theory, practice, and potential. The James Ewing Lecture. *Cancer* 1976; 37: 46-51.
15. Fisher B., Gunduz N., Saffer E.A. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res.* 1983; 43: 1488-1500.
16. Cay O., Kruskal JB, Nasser I. et al. Liver metastases from colorectal cancer: drug delivery with liposome-encapsulated doxorubicin. *Radiology* 1997; 205: 95-8.
17. Taylor I., Rowling J.T., West C. Adjuvant cytotoxic liver perfusion for colorectal cancer. *Br. J. Surg* 1979; 66: 833-6.
18. Taylor I., Machin D., Mullee M. et al. A randomized controlled trial of adjuvant portal vein cytotoxic XX perfusion in colorectal cancer. *Br. J. Surg.* 1985; 72: 359-363.
19. Fielding L.P., Hittinger R., Grace R.H., Fry J.S. Randomised controlled trial of adjuvant chemotherapy by portal-vein perfusion after curative resection for colorectal adenocarcinoma. *Lancet* 1992; 340: 502-7.
20. Kingston R.D., Fielding J.W., Palmer M.K. Perioperative heparin: a possible adjuvant to surgery in colorectal cancer? *Int. J. Colorectal Dis.* 1997; 8: 358-362.
21. Wereldsma J.C., Bruggink E.D., Meijer W.S. et al. Adjuvant portal liver infusion in colorectal

cancer with 5-fluorouracil /heparin versus urokinase versus control. Results of a prospective randomized clinical trial (colorectal adenocarcinoma trial 1). *Cancer* 1990; 65: 425-8.

22. Wolmark N., Rockette H., Wickerham D.L. et al. Adjuvant therapy of Dukes' A, B, and C adenocarcinoma of the colon with portal-vein fluorouracil hepatic infusion: preliminary results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-02. *Clin. Oncol.* 1990; 8: 1466-1471.

23. The Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), Laffer U., Metzger U., Aeberhard P. et al. A single course of adjuvant intraportal chemotherapy for colorectal cancer: long-term results. *Lancet* 1995; 345: 345-353.

24. The Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Association between blood transfusion and survival in a randomised multicentre trial of perioperative adjuvant portal chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Eur. J. Surg.* 1997; 163:693-9.

25. Beart R.W.J., Moertel C.G., Wieand H.S. et al. Adjuvant therapy for resectable colorectal carcinoma with fluorouracil administered by portal vein infusion. A study of the Mayo Clinic and the North Central Cancer Treatment Group. *Arch. Surg.* 1996; 125: 897-902.

G.V. Bondar, A. V. Borota, N.V. Bondarenko, A.Y. Kiyashko, A.A. Borota

ADJUVANT INTRAPORTAL CHEMOTHERAPY OF COLORECTAL CANCER

Donetsk Regional Anticancer Center, Ukraine

Summary. The findings of multicenter randomized studies of the efficacy of adjuvant chemotherapy following radical surgery in colorectal cancer patients are analyzed. 5-year survival rates were shown to improve in the majority of these studies while the rates of liver metastases remained essentially at the same levels. The improvement of the overall and relapse-free survival is suggested to be related to reduced rates of relapses and metastasizing as a result of systemic effects of fluorouracil administered intra-portal.

KeyWords: colorectal cancer, adjuvant intraportal chemotherapy, fluorouracil.

УДК 616.345-006-089

Г.В.Бондарь, А.В.Борота, Н.В.Бондаренко, А.Ю.Кияшко, А.А.Борота

АД'ЮВАНТНА ІНТРАПОРТАЛЬНА ХІМІОТЕРАПІЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ

Донецький обласний протипухлинний центр, Україна

Реферат. Представлені результати 15 багатоцентрових рандомізованих досліджень щодо оцінки ефективності ад'ювантної хіміотерапії за допомогою інтрапортальних інфузій після радикальних операцій при колоректальному раку. Практично в усіх дослідженнях було продемонстровано покращання загального 5-річного виживання, однак не вдалося показати статистично вірогідний загальний ефект зниження виникнення метастазів у печінці. Більшість авторів вважають, що вплив ад'ювантної інтрапортальної хіміотерапії на загальне та безрецидивне виживання здійснюється за рахунок зменшення рецидивів та метастазів і є результатом системної дії флуороурацилу, який вводиться інтрапортально.

Ключові слова: колоректальний рак, ад'ювантна інтрапортальна хіміотерапія, флуороурацил.