

ПОИСК КОНСЕНСУСА В МУЛЬТИМОДАЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

При раке прямой кишки после выполнения технически возможных операций наблюдается высокая частота регионарных рецидивов, а общая пятилетняя выживаемость пациентов не превышает 45-50 %, причем попытка повысить радикальность расширением объема вмешательства позволили добиться лишь некоторого снижения частоты местных рецидивов. Основной целью комбинации химиотерапии и лучевой терапии является увеличение локального контроля и эрадикация отдаленных метастазов.

Ключевые слова: рак прямой кишки, хирургия, лучевая терапия, химиотерапия.

За наявності раку прямої кишки після виконання технічно можливих операцій спостерігається висока частота регіонарних рецидивів, а загальна п'ятирічна виживаність пацієнтів не перевищує 45-50 %, причому спроба підвищити радикальність розширенням обсягу втручання дозволили домогтися лише деякого зниження частоти місцевих рецидивів. Основною метою комбінації хіміотерапії і променевої терапії є збільшення локального контролю та ерадикація віддалених метастазів.

Ключові слова: рак прямої кишки, хірургія, променева терапія, хіміотерапія.

In rectal cancer patients after a technically possible operations there is a high frequency of local recurrence, and the overall five-year survival does not exceed 45-50 %. Attempts to improve radicality by extension of surgical intervention led only to a slight reduction in local recurrence rate. The main purpose of the combination of chemotherapy and radiation therapy is to increase local control and eradication of distant metastases.

Key words: colorectal cancer, surgery, radiation therapy, chemotherapy.

Вступление. Оперативное вмешательство по-прежнему остается краеугольным камнем в лечении больных раком прямой кишки. Однако к моменту установления диагноза не менее 10-15 % случаев признаются неоперабельными из-за инфильтрации или прорастания опухоли в окружающие органы. После технически возможных операций (львиную долю которых составляет брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки) наблюдается высокая частота регионарных метастазов, а общая пятилетняя выживаемость пациентов не превышает 45-50 %, причем попытка повысить радикальность расширением объема вмешательства (выполнением тотальной мезоректальной эксцизии) позволили добиться лишь некоторого (< 10 %) снижения частоты местных рецидивов.

Стремление обеспечить более оптимистические результаты привело к осознанию необходимости многокомпонентного лечения рака прямой кишки. Внедрению химиолучевого компонента в лечение больных раком прямой кишки предшествовали этапы дополнения оперативного вмешательства лучевой или химиотерапией с оценкой переносимости и эффективности различных вариантов их проведения, причем исследования комбинированного лечения велись практически параллельно с начала 70-х годов.

Как известно, химиолучевой терапией (ХЛТ) называют одновременное использование комбинации цитотоксических агентов и дистанционной лучевой терапии. Основной целью является увеличение локального контроля и эрадикация отдаленных метастазов.

В схемах химиолучевого лечения в настоящее время практически стандартом лучевого компонента является пролонгированное предоперационное облучение стандартным фракционированием (разовая очаговая доза 1,8-2,0 Гр, 5 раз в неделю, суммарная очаговая доза 45-50 Гр). Объем мишени лучевого воздействия в соответствии с рекомендациями Международной комиссии радиационных единиц и измерений включает область крестца и пресакральное пространство, заднюю стенку мочевого пузыря, предстательную железу или влагалище. Общепринятые границы используемых полей следующие: верхняя – на уровне L5-S1 при отсутствии клинических данных о поражении регионарных лимфоузлов и L4-5 при позитивных лимфоузлах, нижняя – дистальнее foramen obturatorium, на 5 см ниже макроскопического края опухоли; общие подвздошные лимфоузлы также включаются в лечебный объем, боковые границы выступают на 1-2 см за пределы тазового кольца. Боковые поля захватывают крестец и копчик сзади и головку бедренной кости спереди для попадания запирательных лимфоузлов.

Идеальный гипотетический препарат для проведения химиолучевой терапии должен иметь свойства радиосенсибилизатора, насыщать опухоль в адекватной концентрации, накапливаясь избирательно в опухолевой массе, иметь предсказуемую фармакокинетику и низкую токсичность, позволяющую применять его с каждым сеансом лучевой терапии.

Материалы и методы. По данным рандомизированных исследований проанализированы результаты различных методов лечения рака прямой кишки: хирургии, радиотерапии, химиотерапии. Определены оптимальные алгоритмы лечения при различных стадиях заболевания.

Результаты исследования. Химиолучевое лечение рака прямой кишки на основе монокимиотерапии 5-фторурацилом и его производными. История разработки химиолучевого лечения применительно к опухолям желудочно-кишечного тракта насыщается более сорока лет. 5-фторурацил (5-ФУ) стал одним из первых агентов, продемонстрировавшим повышение своей цитотоксической активности в сочетании с одновременным радиационным воздействием и радиосенсибилизирующие свойства (Heidelberg et al., 1958).

Ранее применялись следующие стандартные варианты назначения 5-ФУ: 1) из расчета 400-600 мг/м² однократно болюс 1 раз в неделю; 2) 350-400 мг/м² болюс в течение 5 дней в неделю с интервалом в 3 недели. Было доказано, что длительные инфузии препарата (370-425 мг/м²/день в течение 120 часов) предпочтительнее стандартных (400-600 мг/м² внутривенно один раз в неделю на протяжении 6 недель) болюсных введений. Как в ранних, так и в последующих исследованиях эффективность продолжительных инфузий заключалась в достоверно более высоком уровне объективного ответа опухолей и достоверном повышении локального контроля (22 % против 14 %) при сопоставимых показателях общей выживаемости. Этот вывод был подтвержден в мета-анализе шести рандомизированных исследований, включавших 1219 больных.

Профиль токсических реакций при двух режимах использования 5-ФУ различен: для болюсного введения более характерны миелосупрессия, оральная мукозит, желудочно-кишечные осложнения (диарея, рвота); при длительных инфузиях преобладает пальмарно-плантарный синдром, в меньшей степени выражена гематологическая и желудочно-кишечная токсичность.

Определение оптимального способа назначения 5-ФУ при химиолучевом лечении в рандомизированном исследовании NCCTG 864751 показало, что предпочтительным является режим 225 мг/м² 5 раз в неделю в течение всего курса лучевой терапии (в сравнении с болюсным введением 500 мг/м² на протяжении трех дней 1-й и 5-й недель облучения): это обеспечило увеличение безрецидивной ($p=0,01$) и общей выживаемости ($p=0,005$) на 10 % при четырехлетнем периоде наблюдения пациентов [1]. Дизайн этого исследования предусматривал также дополнительные курсы 5-ФУ до и после ХЛТ (по два курса болюс 5-ФУ ± нитрозометилмочевина).

Значение индукционной и консолидирующей ХТ 5-ФУ (в том числе с применением модулятора лейковорина) в ХЛТ было дополнительно выяснено в

рандомизированном исследовании INT 0144 [2]. Результаты – отсутствие достоверных различий в 3-летней выживаемости пациентов – были доложены на ежегодной конференции Американского общества клинических онкологов ASCO (2003).

Заслуживают внимания результаты, полученные [3]: послеоперационная ХЛТ с болюсным введением 5-ФУ дала более высокую безрецидивную выживаемость в течение 4 лет, чем ХЛТ после вводных курсов 5-ФУ (81 и 70 % соответственно, $p=0,04$), что соответствует представлению о том, что раннее начало лучевого воздействия существенно снижает частоту локорегионарного рецидива.

Следует остановиться на значении модуляторов активности 5-ФУ, в частности, самом используемом – лейковорине. Использование этого агента, способствующего повышению активности и пролонгации действия 5-ФУ, достоверно улучшало уровень ответа по сравнению с обычным болюсным применением 5-ФУ (с 11 до 23 %), не давая, однако, преимуществ в выживаемости больных. В качестве контрольной группы при испытаниях новых препаратов III фазы в адьювантном и неадьювантном режимах используются два сходных варианта сочетания 5-ФУ и лейковорина: 1) 5-ФУ 370-425 мг/м² + лейковорин 20 мг/м² в/в в 1-5-й дни курса каждые 4-5 недель; 2) 5-ФУ 600 мг/м² + 500 мг/м² еженедельно. При ХЛТ присоединение лейковорина не имело клинического значения – при сравнении локального контроля и выживаемости в 4 группах, рандомизированных по получению только 5-ФУ (болюс), 5-ФУ + лейковорин, 5-ФУ + лейковорин + левамизол, 5-ФУ + левамизол, достоверных различий выявлено не было. Кроме того, токсические реакции со стороны желудочно-кишечного тракта в схемах с лейковорином были гораздо сильнее [7].

Перспективными производными фторпиримидинов являются пероральные препараты фторафур (тегафур), доксифлуридин (фуртулон) и УФТ (фторафур + урацил). Последний из перечисленных, УФТ, в последнее десятилетие исследуется наиболее интенсивно. Композиция фторафура (медленно селективно превращающегося в 5-ФУ) и урацила (модулятора катаболизма 5-ФУ, уменьшающего его редукцию) в молярном соотношении 1 : 4 обеспечивает продукцию постоянного резерва 5-ФУ и его активных метаболитов. Рандомизированные исследования по сравнению эффективности инфузионного болюсного введения 5-ФУ (± лейковорин) и УФТ (± лейковорин) показали хорошую переносимость и схожий профиль токсических реакций обоих режимов [4], близкие по значению уровни ответа опухоли, медианы выживаемости [5; 6]. Использование УФТ в химиолучевом лечении РПК (400 мг/м² 5 дней в неделю на протяжении 5 недель) приводило к 9 % полных патологических регрессов опухоли; при этом токсические реакции 3 степени (диарея, лейкопения) были отмечены у 14 % пациентов [7].

Капецитабин – оральный фторпиримидин-карбонат, превращающийся в активные метаболиты 5-фторурацила непосредственно в тканях опухоли в результате каскадного действия трех ферментов.

В качестве препарата первой линии терапии метастатического колоректального рака капецитабин имеет более высокую противоопухолевую активность и

меньшую токсичность, чем комбинация 5-ФУ+лейковорин (режим Mayo Clinic). Превосходство капецитабина находит отражение и в схемах адьювантной терапии рака прямой кишки [8; 9]. Сочетание капецитабина и лучевой терапии вызывали регресс опухоли (частичный + полный) в 58-90 %, полный патологический регресс опухоли в 7-24 % [10; 11]. Следует заметить, что в данных исследованиях использовали помимо стандартной дистанционной лучевой терапии дополнительное облучение (boost) пресакральной области.

Три рандомизированных исследования I фазы определили максимально приемлемые дозы капецитабина для комбинации со стандартной лучевой терапией. Так, [12] отметил 31 % полных патологических регрессов опухоли при назначении капецитабина из расчета 825 мг/м^2 в течение 1-14 и 22-35 дней предоперационной лучевой терапии при развитии у 7 % пациентов пальмарно-плантарного синдрома III степени, у 4 % – диареи III степени. Использование ежедневной дозы капецитабина более 1000 мг/м^2 сопровождалось значительным увеличением токсических реакций III-IV степени (главным образом диареи и пальмарно-плантарного синдрома) и при ежедневном приеме в течение всего курса ЛТ, и при использовании его 5 раз в неделю на фоне облучения – пред- и послеоперационного [10; 13]. Рекомендуемая суточная доза капецитабина составляет $800\text{--}825 \text{ мг/м}^2$ при назначении с 1-го по 35-й дни лучевого лечения.

Фторпиримидины используются и как самостоятельный компонент химиолучевой терапии рака прямой кишки, и в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами.

Поликомпонентная химиотерапия в схемах химиолучевой терапии рака прямой кишки. Основой большинства используемых схем является 5-фторурацил или фторпиримидины 2-3 поколения (томудекс, тегафур, капецитабин). Однако основной проблемой стали отдаленные метастазы: 36 % в течение 5 лет [19], что требует применения более эффективного системного лечения. Наиболее перспективными в плане эффективности и низкой перекрестной токсичности являются препараты платины и ингибиторы топоизомеразы.

Наиболее удачным в ряду производных платины является препарат третьего поколения оксалиплатин, т.к. он обладает быстрой циторедуктивной способностью и доказанным отсутствием острых дозоограничивающих эффектов, в том числе при сочетании с 5-ФУ или капецитабином. Имеются противоречивые мнения о том, когда радиосенсибилизирующие свойства препарата проявляются максимально: при использовании до или после облучения, однако последние исследования дают основания считать оптимальным вариантом применение оксалиплатина за несколько часов до лучевой терапии [20].

Присоединение оксалиплатина к паре 5-ФУ+лейковорин принесло клинические преимущества в сравнении с этим классическим вариантом [21; 22]. FOLFOX (оксалиплатин 85 мг/м^2 в 1-й день ХЛТ + 5-ФУ в виде болюсного введения 400 мг/м^2 и длительной 22-часовой инфузии 600 мг/м^2 в 1-й и 2-й дни лечения + лейковорин 200 мг/м^2 в 1-й и 2-й дни лечения) был схемой первой линии лечения метастатического РПК, обеспечившей

достоверное повышение местного ответа опухоли и удлинение безрецидивного периода в сравнении с комбинацией 5-ФУ + лейковорин [21; 22]. Позднее была показана эффективность этого варианта в увеличении безрецидивной выживаемости операбельных больных [23]. Частота полных патологических регрессов составляет 15-30 % [24; 25]. Sebag Montefiore et al. (2002), применяя для больных местнораспространенным РПК во время 5-недельного курса предоперационной лучевой терапии 5-ФУ и лейковорин с эскалирующими дозами оксалиплатина, определили оптимальную дозу последнего – 130 мг/м^2 во 2-й и 30-й дни ЛТ. В указанных дозах эта схема обладает хорошей переносимостью (преобладающим осложнением была диарея, ограниченная I-II степенью). Токсические реакции в целом в зависимости от дозировок и кратности введения препаратов выражены больше, чем в комбинации 5-ФУ + лейковорин, встречаются чаще: диарея 3-4-й степени у 12-15 % больных, лейкопения 3-4-й степени почти у каждого десятого [24], однако риск фебрильной нейтропении не выше 1 % [21]. Нейротоксические реакции носят преходящий характер, легко поддаются коррекции, однако зависят от разовых доз оксалиплатина, возрастают при курсовой дозе препарата более 130 мг/м^2 .

Замена 5-ФУ на капецитабин сделала комбинацию с оксалиплатином (XELOX) более удобной и менее токсичной; частота полных патологических регрессов 14-19 % [25]. Инфузии оксалиплатина 130 мг/м^2 в 1-й день ХЛТ и капецитабин 1000 мг/м^2 с 1-го по 14-й дни с повторением курса каждые 3 недели показали увеличение объективных ответов до 55-58 % [26].

Поскольку эскалация дозы оксалиплатина в рамках химиолучевого лечения чревата развитием острых токсических реакций и в конечном счете – редукцией доз, увеличение общей кумулятивной дозы может быть достигнуто при индукционной или последующей адьювантной ХТ.

Мишенью действия иринотекана является фермент топоизомеразы I. Активность топоизомеразы I имеет большое значение для многих аспектов метаболизма ДНК, в том числе для инициации и пролонгации транскрипции РНК, репликации ДНК. Обладающий радиосенсибилизирующими качествами иринотекан максимально эффективен при введении его примерно за час до облучения.

При ХЛТ местнораспространенного рака прямой кишки иринотекан может использоваться в качестве самостоятельного агента, а также в комбинации с 5-ФУ или капецитабином, повышая частоту полных патологических регрессов опухоли [27]. Данные об эффективности комбинации 5-ФУ с иринотеканом противоречивы: при метастатическом колоректальном раке были получены достоверные различия в частоте объективных ответов, медиане времени до прогрессирования и общей выживаемости в пользу сочетания иринотекана с болюсным [27] и длительным инфузионным использованием 5-ФУ с лейковорином [28] в сравнении с 5-ФУ + лейковорином. При операбельном колоректальном раке эта комбинация не имела преимуществ перед парой 5-ФУ+лейковорин. Частота полных патологических регрессов составляет 22-37 %

при ХЛТ с ежедневным в/в 5-ФУ 200-250 мг/м² и иринотеканом 30-60 мг/м² в 1, 8, 15 и 22 дни [29], однако наблюдается довольно высокий процент осложнений 3-й степени (диарея – в 28 %, мукозиты – 21 %, проктиты в 21 % случаев) [29].

При предоперационной ХЛТ местнораспространенного РПК на основе капецитабина и иринотекана определены рекомендуемые дозы препаратов. Лучшая переносимость ХЛТ отмечена при ежедневном использовании капецитабина 500-600 мг/м² и еженедельным введении 40-50 мг/м² иринотекана. Увеличение разовых доз препаратов (капецитабин > 625 мг/м², иринотекан > 50 мг/м²) приводило к дозолимитирующей токсичности желудочно-кишечных осложнений и нейтропении.

Таргетная терапия в химиолучевом лечении РПК. Примерно в 50 % случаев колоректального рака выявляется экспрессия рецепторов к эпидермальному фактору роста, что является индикатором радиорезистентности опухолей и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания.

Предклинические испытания показали, что лигандное связывание рецепторов эпидермального фактора роста с помощью моноклональных антител (цетуксимаб) способно увеличить радиочувствительность опухолевых клеток. Начаты многоцентровые рандомизированные исследования клинической значимости включения цетуксимаба в ХЛТ с использованием предоперационной лучевой терапии и комбинации оксалиплатина и капецитабина.

Проводятся исследования ХЛТ с применением бевацизумаба ингибитора опухолевого ангиогенеза, моноклональных антител к васкулярному эндотелиальному фактору роста. Предварительные данные (исследования I фазы) свидетельствуют о хорошей переносимости предоперационного использования бевацизумаба в сочетании с 5-ФУ и лучевой терапией, достоверном регрессе опухоли на фоне снижения скорости перфузии крови в опухоли. Обнадешивающие результаты получены в ходе испытаний I фазы ХЛТ с применением бевацизумаба, оксалиплатина и капецитабина.

Оптимальные сроки химиолучевого лечения рака прямой кишки. При использовании в лечении операбельного рака прямой кишки в настоящее время дискутируется вопрос о целесообразности пред- или послеоперационной химиолучевой терапии. За последние два десятилетия оба подхода находили как сторонников, так и противников. Так, считалось, что проведение предоперационной ХЛТ сопряжено с более выраженными токсическими реакциями, однако это положение не нашло подтверждения в более широких поздних исследованиях.

На основании 3 мета-анализов, суммирующих данные 27 рандомизированных исследований [30-32], было установлено несомненное преимущество предоперационного варианта (снижение риска развития местных рецидивов на 50-70 % в отличие от 30-40 % при послеоперационной ЛТ; повышение общей выживаемости на 10 % при предоперационном облучении и отсутствие такового при послеоперационном).

Интерес к осуществлению неoadьювантной терапии рака прямой кишки базируется на клинических и

радиобиологических преимуществах предоперационного воздействия. Действительно, регресс опухоли, наблюдаемый после ХЛТ (6-15 % полных клинических регрессов, 20-35 % частичных клинических регрессов, [14] позволяет повысить процент радикальных оперативных вмешательств при местнораспространенных опухолях, особенно важно – увеличить количество сфинктерсохраняющих операций при низко расположенных опухолях на 10-20 % по сравнению с первичными показаниями к брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки [30].

Неоадьювантная ХЛТ вызывает меньше острых и поздних токсических реакций. Проведение предоперационной лучевой терапии сопряжено с меньшим повреждением тонкой кишки, не повышает риск нарушений функции тазовых органов, зона облучения не захватывает кишечного анастомоза и не включает ткани промежности. Предоперационная ХЛТ не увеличивает частоту послеоперационных осложнений, в частности, несостоятельности кишечного анастомоза. Радиобиологический эффект равной в физическом выражении дозы облучения при адьювантной терапии должен быть ниже, так как в этом случае ее мишенью становятся (вследствие послеоперационных изменений тканевого кровотока) преимущественно гипоксические, т.е. радиорезистентные, клетки.

Как показали рандомизированные исследования EORTC 22921 и FFCD 9203 [14; 18], эффективность предоперационной ХЛТ (на основе 5_ФУ + лейковорин) при операбельных опухолях прямой кишки выше послеоперационной лучевой терапии по уровню полной патологической ремиссии (13,7 % и 5,3 % соответственно, $p < 0,001$), ответу регионарных лимфоузлов (71,9 % и 60,5 %, $p < 0,001$), частоте местных рецидивов (8 % при ХЛТ и 13 % при ЛТ, $p = 0,002$). Менее существенны различия в возможности выполнения сфинктерсберегательных операций (55,6 % и 53,4 %, $p = 0,05$), и не отмечено различий в общей выживаемости (65,6 % и 64,8 %, $p = 0,79$).

При местнораспространенных опухолях прямой кишки ХЛТ преимущества неoadьювантной ХЛТ для данной категории больных вытекают из рациональных радиобиологических обоснований, но пока не имеют прямых доказательств. Предварительные результаты предоперационной ХЛТ можно считать обнадешивающими – частота полных патологических регрессов 12,5-28 % [15; 30], уменьшение объема опухолей в среднем на 58 %, «улучшение» стадии заболевания по классификации TNM (по параметру T) в 41,7 % случаев [33], по-видимому, имеющееся снижение частоты местных рецидивов [30], и возможная корреляция степени регресса с последующей общей выживаемостью. Предварительные данные исследования NSABPR-03 с медианой продолжительности наблюдения пациентов в 1 год свидетельствуют в пользу предоперационного химиолучевого лечения по увеличению доли больных, получивших сберегательные операции и живущих без признаков заболевания (44 % в сравнении с 34 % при послеоперационной ХЛТ). Из-за короткого срока наблюдения в данном исследовании нет оценки влияния вариантов ХЛТ на общую и безрецидивную выживаемость больных.

Выводы. 1. Проведение химиолучевой терапии рака прямой кишки в зависимости от клинической ситуации может иметь следующие цели: снизить риск местного рецидива и улучшить выживаемость для операбельных пациентов; сделать возможным оперативное вмешательство при первично неудаляемых опухолях; способствовать выполнению сфинктерсохраняющих операций при низко расположенных новообразованиях; осуществлять консервативное, неоперативное циторедуктивное лечение при высоком хирургическом риске или при маленьких опухолях.

2. При оценке оптимального времени проведения адьювантной терапии установлено несомненное преимущество предоперационного химиолучевого лечения по сравнению с послеоперационным.

3. Ни одна из разработанных к настоящему времени схем химиолучевого лечения РПК не может быть признана оптимальной, также отсутствуют достоверные данные об эффективности различных комбинаций цитостатиков (например, капецитабин + иринотекан vs капецитабин + оксалиплатин).

ЛИТЕРАТУРА

- O'Connell M.J., Martenson J.A., Wieand H.S. et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combined protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331. – P. 502–507.
- Tepper J.E., O'Connell M.J., Niedzwiecki D. et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: Analysis of stage, sex and local control – final report of intergroup 0114 // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 1744–1750.
- Lee J.-H., Je-Hwan Lee, Jin-Hee Ahn et al. Randomized Trial of Postoperative Adjuvant Therapy in Stage II and III Rectal Cancer to Define the Optimal Sequence of Chemotherapy and Radiotherapy: A Preliminary Report // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 1751–1758.
- Wolmark N., Wieand H.S., Hyams D.M. et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02 // *J. Nat. Cancer Inst.* – 2000. – Vol. 92. – P. 388–396.
- Pazdur R., Douillard J.-Y., Skilling J.R. et al. Multicenter phase III of 5-fluorouracil (5-FU) or UFT in combination with leucovorin (LV) in patients with metastatic colorectal cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 18. – P. 1009a.
- Carmichael J., Popiela T., Radstone D. et al. Randomized comparative study of Orzel (oral Uracil/Tegafur (UFT) plus leucovorin (LV) versus parenteral 5-fluorouracil (5-FU) plus LV in patients with metastatic colorectal cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 18. – P. 1015a.
- Fernandez-Martos, Jorge Aparicio, Carles Bosch et al. Preoperative Uracil, Tegafur, and Concomitant Radiotherapy in Operable Rectal Cancer: A Phase II Multicenter Study With 3 Years' Follow-Up // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 3016–3022.
- Van Cutsem E., Twelves C., Cassidy J. et al. Oral capecitabine compared intravenous fluorouracil plus leucovorin patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 4097–4106.
- Twelves C., Wong A., Nowacki M. et al. Capecitabine as adjuvant therapy for stage III colon cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 2696–2704.
- 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.* – 2002. – Vol. 20. – P. 3983–3991.
- De Paoli A., Chiara S., Luppi G. et al. A phase II study of capecitabine (CAP) and preoperative radiation therapy in resectable, locally advanced rectal cancer (LARC) // *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – abstr.3540.
- Kim J.C., Kim J.C., Cho M.J. et al. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 54. – P. 403–408.
- Souglakos J., Androulakis N., Mavroudis D. et al. Multicenter dose-finding study of concurrent capecitabine and radiotherapy as adjuvant treatment for operable rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol. 56(5). – P. 1284–1287.
- Bosset J.F., Magnin V., Maingon P. et al. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: Long-term results of phase II trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol. 46. – P. 323–327.
- Stryker S.J., Kiel K.D., Rademaker A. et al. Preoperative chemoradiation for stages II and III rectal carcinoma // *Arch. Surg.* – 1996. – Vol. 131. – P. 514–519.
- De la Torre A., Ramos S., Valcarcel F.J. et al. Phase II study of radiochemotherapy with UFT and low-dose oral leucovorine in patients with unresectable rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – Vol. 45. – P. 629–634.
- Hoff P., Abbruzzese J.L., Medgyesy D. et al. A phase II study of Xeloda (capecitabine) in patients with metastatic colorectal cancer demonstrating progression on 5-FU therapy // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 19. – P. 993a.
- Gerard J.-P., Bonnetain F., Conroy T. et al. Preoperative (preop) radiotherapy (RT) ± 5 FU/folinic acid (FA) in T3–4 rectal cancers: results of the FFCD 9203 randomized trial // *ASCO Meeting Abstracts.* – 2005. – Vol. 23. – P. 3504.
- Keam S.J., Dunn C.J. and Figgitt D.P. Oxaliplatin: in operable colorectal cancer // *Drugs.* – 2005. – Vol. 65(1). – P. 89–96.
- Rxdel C., Sauer R. // In: *Multimodal Concept of Cytotoxic Drugs and Radiation Therapy*/Ed. Brown J.M., Mehta M.P., Nieder C. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2006. – P. 267–283.
- de Gramont A., Figuer A., Seymour M. et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 2938–2947.
- Giacchetti S., Perpoint B., Zidani R. et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 136–147.
- Andre T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L. et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2343–2351.
- Gerard J.-P., Chapet O., Nemoz C. et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: the Lyon R-04 phase II trial // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 119–1124.
- Rxdel C., Grabenbauer G.G., Papadopoulos T. et al. Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin and radiation for rectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 3098–3104.
- Cassidy J., Tabernero J., Twelves C. et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 2084–2091.
- Kohne C.H., van Cutsem E., Wils J.A. et al. Irinotecan improves the activity of the AIO regimen in metastatic colorectal cancer: Results of EORTC study 40986 // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 22. – P. 254.
- Douillard J.Y., Cunningham D., Roth A.D. et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone for metastatic colorectal cancer: A multicenter randomized trial // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1041–1047.
- Mehta V.K., Cho C., Ford J.M. et al. Phase II trial of preoperative 3D conformal radiotherapy, protracted venous infusion fluorouracil and weekly CPT-11, followed by surgery for ultrasound-staged T3 rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol. 55. – P. 132–137.

30. Roh M.S., Petrelli N., Wieand S. et al. Phase III randomised trial of preoperative versus postoperative multimodality therapy in Patients with carcinoma of the rectum (NSABP R-03) // Proc. Am. Soc. Clin.Oncol. – 2001. – abstr. 490.
31. Camma C., Giunta M., Fiorica F. et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer;a meta-analysis // JAMA. – 2000. – Vol. 284. – P. 1008–1015.
32. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant therapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials // Lancet. – 2000. – Vol. 358. – P. 1291–1304.
33. Janian N.A., Khoo V.S., Abbruzzese J. et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1999. – Vol. 44. – P. 1027–1038.

Рецензенти: **Хворостенко М. І.**, д.мед.н., професор;
Томілін Ю. А., д.б.н., професор.

© Свиначенко А. В., 2012

Дата надходження статті до редколегії 21.11.2012 р.

СВИНАЧЕНКО А. В. – Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України, м. Харків, Україна.

Коло наукових інтересів: радіомедицина.