

Некоторые аспекты клиники и лечения карциноида

С.Л. Гуторов

Учитывая особенности морфологических характеристик и клинического течения, среди собирательного понятия «нейроэндокринные опухоли» следует отдельно рассматривать карциноиды. Эта нозология тоже объединяет достаточно разнородные опухоли, что определяет необходимость различных вариантов лечения. Обычно морфологи описывают либо типичный карциноид – высокодифференцированную нейроэндокринную опухоль, либо атипичный, или анапластический, карциноид, являющийся по своей сути нейроэндокринным раком, для которого характерна более выраженная клеточная атипия с высокой митотической активностью и наличием очагов некроза. Уже исходя из этого видно, что до сих пор не определена грань между карциноидом и нейроэндокринной опухолью (раком), что зачастую является причиной проведения неадекватного лечения.

В последние годы отмечается существенный рост заболеваемости карциноидом, причины которого остаются неизвестными. В целом, карциноид это относительно редкая и достаточно доброкачественно текущая опухоль. Первичная опухоль в 74 % случаев выявляется в желудочно-кишечном тракте; чаще всего в тонкой (42 %) и прямой кишке (27 %), желудке (9 %) [1, 2].

Различают верхние, средние и нижние (концевые) карциноиды в соответствии с развитием из тех или иных отделов эмбриональной кишечной трубки. К верхним относят опухоли легкого, тимуса, желудка, поджелудочной железы. Для этой локализации характерна низкая секреция серотонина, повышенная секреция гистамина и различных гормонов, что клинически проявляется атипичным течением карциноидного синдрома, часто выявляются метастазы в кости. Средние карциноиды локализуются в тонкой и правых отделах толстой кишки, обычно сопровождаются карциноидным синдромом вследствие гиперсекреции серотонина и других вазоактивных субстанций. При нижних карциноидах опухоль выявляется в левой половине ободочной кишки или в прямой кишке. Для этой локализации не характерен карциноидный синдром, но очень высока частота выявления метастазов в печень [3].

Пятилетняя выживаемость при карциноиде составляет, в среднем, 50–67 %. Лучшая медиана выживаемости бывает при локализации опухоли в прямой кишке (88 %), бронхе (74 %) и в аппендиксе (71 %).

Тем не менее, к моменту установления диагноза примерно у 13 % больных имеются отдаленные метастазы. В ряде случаев наблюдается агрессивное течение процесса с первичной резистентностью к лечению. Возможно, эту ситуацию следует интерпретировать как нейроэндокринный рак, что должно определить дальнейшую тактику лечения.

С учетом клинических проявлений, особенностей течения и осложнений болезни, строения опухоли различают функционирующий и нефункционирующий карциноид. Нефункционирующему в большинстве случаев характерен медленный, ма-

ло симптомный рост и манифестация болезни опухолевой массой. В зависимости от локализации, последняя определяет и первые клинические проявления (обструкцию или перфорацию полого органа, сдавление подлежащих структур, кровотечение, перифокальную пневмонию и кровохаркание при локализации в бронхе и т. д.). Как правило, диагноз устанавливают после морфологического исследования [4].

При функционирующем карциноиде продуцируется ряд биологически активных субстанций, включая серотонин, гистамин, простагландины, аденокортикотропный гормон, гастрин, кальцитонин, гормоны роста и другие биогенные пептиды. Присутствие в крови той или иной комбинации нейропептидов и определяет специфическую клинику карциноидного синдрома. Принято считать, что ключевую роль в клинике и патогенезе карциноидного синдрома играет серотонин. Выраженность проявлений синдрома прямо коррелирует с размером опухоли и наличием метастазов (особенно при их локализации в печени). Основными проявлениями синдрома являются приливы, диарея, боли в животе, бронхоспазм и тремор. Характерно развитие белковой недостаточности как следствия перерасхода триптофана на синтез серотонина.

К функционирующим следует отнести также карциноиды со «скрытым синдромом», при котором повышение биохимических маркеров не сопровождается клиническими проявлениями.

Наиболее опасным следствием функционирующего карциноида являются характерные поражения сердца – карциноидный кардиальный синдром (синдром Хедингера), который в ряде случаев имеет фатальные последствия. Повреждения сердца при карциноидном синдроме диагностируются более чем в 50 % случаев. Воздействие высоких концентраций биологически активных субстанций, продуцируемых опухолью, на мышечную и соединительную ткань сердца приводит к развитию фиброзных изменений в эндо- и миокарде правых отделов сердца, недостаточности его клапанов и последующей сердечной недостаточности. Характерны стеноз и недостаточность трехстворчатого клапана и клапана легочной артерии. Однако основной причиной гибели больных является недостаточность правого желудочка.

Необходимо отметить, что повреждения сердца наблюдаются при скрытом синдроме у больных со значительным повышением уровня 5-гидроксииндолилуксусной кислоты (5-ГИУК). Вероятность повреждения сердца высока в тех случаях, когда значительно повышенный (более 75 мг/сут) уровень 5-ГИУК определяется в моче в течение длительного времени, и маловероятна, если суточная экскреция 5-ГИУК низкая (менее 50 мг/сут).

Всем больным с карциноидным синдромом в обязательном порядке должна быть выполнена эхокардиография, которая позволит не только выявить развитие повреждений сердца на ранних этапах, но и вовремя начать соответствующее лечение.

Примерно у половины больных карциноидом, особенно при наличии синдрома, наблюдается избыточное образование фиброзной ткани с развитием интраабдоминального и ретроперитонеального фиброза, болезни Пейрони, артропатий и тромбоза мезентериальных сосудов. Спаечная болезнь как следствие интраабдоминального фиброза гораздо чаще, чем первичная опухоль, является причиной развития кишечной непроходимости. Осложнениями ретроперитонеального фиброза является мезентериальная ишемия, спаечная стриктура мочеточников. Развившийся фиброз

может затруднять объективную оценку размеров опухоли. Более редко развивается легочный фиброз [5]. Эффективных препаратов для лечения этих осложнений не существует, поэтому значительную роль играет своевременное назначение Октреотида, который потенциально снижает темпы развития фиброза.

Одним из осложнений функционирующего карциноида, угрожающим жизни больного, является карциноидный криз. Клиническая картина включает резкие изменения артериального давления, стридорозное дыхание, приливы, спутанность сознания вплоть до развития комы. Криз может возникнуть спонтанно, но чаще во время выполнения диагностической манипуляции, оперативном вмешательстве и анестезии.

Диагноз функционирующего карциноида базируется на определении специфических биохимических маркеров, каковыми являются 5-ГИУК и хромогранин А (ХГ-А).

По уровню 5-ГИУК в суточной моче можно судить об уровне циркулирующего в крови серотонина. В диагностике карциноида чувствительность метода составляет 73 % и специфичность – 100 %. Уровень 5-ГИУК прямо коррелирует с выраженностью симптомов карциноида и является маркером эффективности лечения. Выявление повышенного уровня 5 ГИУК у больных со скрытым карциноидным синдромом позволяет своевременно назначить лекарственное лечение и предотвратить или приостановить развитие кардиальных и фиброзных изменений.

Определение уровня 5-ГИУК у всех больных карциноидом считается обязательным. При стабильном течении болезни уровень 5-ГИУК определяется до начала лечения, каждые 3–4 месяца в течение первого и каждые 6 месяцев в течение второго года, при нестабильном – в зависимости от клинической ситуации. Если у больного выполнена радикальная операция, то выполнение исследования один раз в год считается достаточным.

ХГ-А при карциноиде повышен в 85–100 % случаев и не зависит от функционального статуса опухоли. Его уровень, как правило, коррелирует с размером опухоли и не связан с выраженностью симптомов болезни. Чувствительность метода – 63 % и специфичность – 98 %. Определение маркера имеет особенно важное значение в случаях отсутствия экспрессии 5-ГИУК. При стабильном течении болезни исследование ХГ-А выполняется каждые три месяца в течение первого года.

Необходимо помнить, что экспрессия ХГ-А не столь специфична, как 5-ГИУК, что повышенный уровень ХГ-А может выявляться при воспалительных изменениях и/или почечной недостаточности. Гастрит типа А и прием ингибиторов протонной помпы могут также влиять на повышение уровня ХГ-А. Помимо этого возможны трудно объяснимые временные колебания уровня ХГ-А.

В целом, на основе определения только ХГ-А интерпретация клинической ситуации неправомерна. Для рутинной практики составляет проблему и доступность теста.

К другому маркеру, принципиально влияющему на тактику лечения, необходимо отнести Ki-67: белок ядра клетки, экспрессируемый активно пролиферирующими клетками. Он определяется при иммуногистохимическом исследовании ткани опухоли и расценивается как надежный индекс пролиферации клеток. При экспрессии Ki 67 более 2 % уровень считается высоким, а опухоль – активно пролиферирующей и потенциально чувствительной к химиотерапии. При низком уровне пролиферации (Ki 67 < 2 %) назначение химиотерапии не оправданно. Таким образом, экспрессия

Ki 67 является фактором, влияющим на выбор лечения, и должна быть определена в обязательном порядке у всех больных.

В конечном итоге решающую роль в определении тактики лечения играет адекватная морфологическая интерпретация опухоли, позволяющая дифференцировать карциноид, нейроэндокринную опухоль и нейроэндокринный рак; определить степень дифференцировки и злокачественности опухолевых клеток, их принадлежность к типу и т. д.

Основная цель лечения карциноида – контроль симптомов болезни, биохимический контроль (в частности, серотонина), достижение объективного ответа со стороны опухоли и сохранение качества жизни больного. К настоящему времени оперативное лечение является единственным излечивающим методом. Было показано, что у радикально оперированных больных 10-летняя безрецидивная выживаемость составляет 94 % [6].

Тем не менее, в связи с распространенностью болезни на момент установления диагноза частота выполнения радикальной операции не превышает 20 % [7]. Последнее никак не снижает ведущую роль хирургического лечения.

Доказано, что резекция первичной опухоли при карциноиде из средних отделов кишечной трубки даже при наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы или печень существенно улучшает выживаемость больных. При этом откладывание резекции первичной опухоли из-за наличия метастазов усложняет последующую операцию.

Если резекция не может быть радикальной, ее следует выполнять в паллиативных целях. Циторедуктивные операции снижают число рецепторов серотонина, что улучшает клиническую ситуацию. Мета-анализ циторедуктивных резекций печени при карциноиде показал, что пять лет переживают 30–71 % больных, при этом в 86–90 % случаев была отмечена полная регрессия проявлений карциноидного синдрома на сроки от 4 до 120 месяцев [8, 9]. Имеются сообщения об отдельных случаях успешной трансплантации печени при карциноиде [10]. Помимо контроля симптомов при диссеминированной болезни циторедуктивные вмешательства закономерно облегчают проведение последующего лекарственного лечения.

Если проведение хирургического вмешательства при метастазах в печень нецелесообразно, рассматривают возможность выполнения эмболизации (или хемозмболизации) сосудов печени в сочетании с химиотерапией или без нее. В качестве последней используют 5-фторурацил, доксорубин, митомицин С. Биохимический эффект достигается у 70–90 % больных, контроль симптомов болезни – у 50–75 %, значимая редукция опухоли с симптоматическим эффектом – у 30–50 % больных длительностью 15–30 месяцев [3, 11].

Несмотря на привлекательность метода, необходимо помнить, что развившиеся осложнения приводят к летальному исходу как минимум в 7 % случаев [7].

Таким образом, с учетом значимого влияния на общую выживаемость больных, хирургическая тактика должна быть максимально агрессивной.

В настоящее время лекарственное лечение карциноида направлено на увеличение продолжительности жизни больного, снижение выраженности проявлений болезни, купирование и профилактику развития жизнеопасных состояний, связанных с опухолевым ростом.

Первыми препаратами, оказавшими при карциноиде существенное лечебное действие, были аналогичи соматостатина – Октреотид и его пролонгированные формы. Их применение контролирует

симптомы болезни у 65–85 % больных, снижает риск развития карциноидных кризов, специфического фиброза и других осложнений [12, 13].

Введение Октреотида снижает темпы опухолевого роста, особенно в случаях длительного использования высоких доз. Так, введение Октреотида по 500 мкг трижды в день у 43 % больных приводило к стабилизации болезни в течение года [14].

В настоящее время Октреотид является препаратом первой линии при карциноидном синдроме. У больных с инсуломой и гастриномой он может быть успешно применен также во второй и третьей линиях лекарственного лечения. Помимо этого, показано его применение у больных с нефункционирующим карциноидом при прогрессировании болезни. С целью профилактики карциноидного криза необходимо его назначение перед хирургическим или диагностическим вмешательством.

В целом, эффективность терапии аналогами соматостатина нельзя признать удовлетворительной. Обобщенные данные 14 исследований, включивших 400 больных, показали низкую непосредственную эффективность Октреотида: объективный эффект не превышал 9 %, биохимический ответ достигал 37 %. Наилучший эффект заключался в снижении степени выраженности симптомов болезни: диареи и приливов у 71 % больных (цит. по [7]).

При плохой переносимости Октреотида назначают его пролонгированные аналоги, обладающие равной с ним эффективностью: более распространенный в России Октреотид-депо или сандостатин ЛАР или в Европе – ланреотид каждые 10–14 дней [15].

В среднем частота биохимического эффекта ланреотида достигает 42 % и объективного – порядка 9 %. В сравнении с Октреотидом ланреотид несколько чаще приводит к стабилизации опухоли (46 % против 81 %) и в равной степени (75 % против 80 %) уменьшает выраженность карциноидного синдрома: диареи и приливов [16].

Препараты «короткого» и пролонгированного действия не обладают перекрестной резистентностью и с успехом заменяют друг друга. Показано также, что резистентность опухоли к Октреотиду не определяет таковую к другим видам лекарственного лечения.

Развитие резистентности к аналогам соматостатина наблюдается, как правило, к 12 месяцам лечения. Возможно, этот эффект удастся преодолеть при замене его на пролонгированные формы.

Для неотложной помощи назначают Октреотид по 150 мкг 3 раза в день, подкожно. При хорошей переносимости и наличии лечебного эффекта препарат вводят в течение 3–7 дней, затем 20–30 мг (до 60 мг) препарата пролонгированного действия – один раз в месяц.

Выполнение хирургического вмешательства или эмболизации на фоне терапии пролонгированной формой Октреотида требует введения дополнительной дозы препарата за один-два часа до вмешательства. В случае возникновения неотложной хирургической ситуации за один-два часа перед операцией вводят болюсно Октреотид 500–1000 мкг или 500 мкг подкожно с последующей (во время операции) внутривенной инфузией 50–200 мг/ч [17, 18].

Во время удаления опухоли в брюшной полости выполнение профилактической холецистэктомии снижает риск осложнений со стороны билиарного тракта при последующем применении аналогов соматостатина.

В целом препараты хорошо переносятся. Побочные эффекты включают тошноту, судороги, стеаторею, нарушения ритма сердечных сокращений, эндокринные нарушения и атонию желудка [19]. Образование камней в желчном пузыре и увеличение густоты желчи наблюдается более чем в 50 % случаев, но развитие ситуаций, требующих оперативного лечения, не превышает 3 % [7].

Информация о препарате

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

В/м, глубоко, в ягодичную мышцу. При повторных инъекциях левую и правую стороны следует чередовать. Суспензию необходимо готовить непосредственно перед инъекцией. В день инъекции флакон с препаратом и ампулу с растворителем можно держать при комнатной температуре.

Акромегалия: для больных, у которых п/к введение Октреотида обеспечивает адекватный контроль проявлений заболевания, рекомендуемая начальная доза Октреотида-депо составляет по 20 мг каждые 4 недели в течение 3 месяцев. Начинать лечение Октреотидом-депо можно на следующий день после последнего п/к введения Октреотида. В дальнейшем дозу корректируют с учетом концентрации в сыворотке гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1, а также клинических симптомов. Если после 3 месяцев лечения не удалось достичь адекватного клинического и биохимического эффекта (в частности, если концентрация гормона роста остается выше 2,5 мкг/л), дозу можно увеличить до 30 мг каждые 4 недели. В тех случаях, когда после трехмесячного лечения Октреотидом-депо в дозе 20 мг отмечается стойкое уменьшение сывороточной концентрации гормона роста ниже 1 мкг/л, нормализация концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 и исчезновение обратимых симптомов акромегалии, дозу Октреотида-депо уменьшают до 10 мг. Лечение следует продолжать под тщательным контролем сывороточных концентраций гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1, а также симптомов заболевания. Пациентам, получающим стабильную дозу Октреотида-депо, определение концентраций гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 следует проводить каждые 6 месяцев. Для больных, у которых хирургическое лечение и лучевая терапия недостаточно эффективны или вообще неэффективны, а также для больных, нуждающихся в краткосрочном лечении в промежут-

ОКТРЕОТИД-ДЕПО (Фарм-Синтез, Россия)

Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия во флаконах по 10 мг; 20 мг; 30 мг

ках между курсами лучевой терапии до момента развития ее полного эффекта, рекомендуется провести пробный курс лечения п/к инъекциями Октреотида с целью оценки его эффективности и общей переносимости и только после этого перейти на применение Октреотида-депо по вышеприведенной схеме.

Эндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы: для больных, у которых п/к введение Октреотида обеспечивает адекватный контроль проявлений заболевания, рекомендуемая начальная доза Октреотида-депо составляет 20 мг каждые 4 недели. П/к введение Октреотида следует продолжать еще в течение 2 недель после первого введения Октреотида-депо. Для больных, не получавших ранее Октреотид п/к, рекомендуется начинать лечение именно с п/к введения Октреотида в дозе 0,1 мг 3 раза в сутки в течение примерно 2 недель с целью оценки его эффективности и общей переносимости. Только после этого назначают Октреотид-депо по вышеприведенной схеме. В случае, когда терапия Октреотидом-депо в течение 3 месяцев обеспечивает адекватный контроль клинических проявлений и биологических маркеров заболевания, дозу Октреотида-депо снижают до 10 мг, назначаемых каждые 4 недели. В тех случаях, когда после 3 месяцев лечения Октреотидом-депо удалось достичь лишь частичного улучшения, дозу препарата увеличивают до 30 мг каждые 4 недели. На фоне лечения Октреотидом-депо, в основном в первые 2 месяца (пока не достигнуты терапевтические концентрации Октреотида в плазме), возможно усиление клинических проявлений, характерных для эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы. В этих случаях рекомендуется дополнительное п/к введение Октреотида в дозе, применявшейся до начала лечения Октреотидом-депо. Больным с нарушением функции почек, с циррозом печени, а также пожилым больным коррекции дозы не требуется.

Опыт применения Октреотида-депо у детей очень ограничен.

Учитывая значимое снижение риска развития специфического фиброза, Октреотид следует назначать всем больным, у которых содержание в суточной моче 5-ГИУК превышает 50 мг.

Обычно аналоги соматостатина «короткого действия» назначают каждые 6–12 часов: Октреотид (Сандостатин) 100–150 мкг 3 раза в день. Пролонгированные формы (Октреотид-депо или Сандостатин-ЛАР) применяют в дозе 10–30 мг (до 60 мг) каждые 3–4 недели.

Стандартный режим выглядит следующим образом: в течение первых двух недель Октреотид вводят по 100 мкг 3 раза в день. При удовлетворительной переносимости (и наличии эффекта) вводят Октреотид-депо или Сандостатин-ЛАР 20 мг и в течение ближайших двух недель продолжают введение Октреотида в прежней дозе. При сохранении эффекта Октреотид отменяют и продолжают лечение пролонгированной формой.

Необходимо упомянуть о новом методе лечения радиоактивным Октреотидом (^{111}In октреотид), который избирательно захватывается опухолевой клеткой и подавляет ее пролиферативную активность. Подобная избирательность позволяет отнести данный метод к целевой или таргетной терапии. Приведены данные о 50 % пятилетней выживаемости у 400 больных, получивших радиоактивный Октреотид [20, 21]. Недостатком метода является его малая доступность. В настоящее время отечественная компания ЗАО «Фарм-синтез» ведет научные разработки по выпуску на фармрынок радиоактивного октреотида (октреотид ^{111}In) под торговым названием Октреотид-ДТПА.

Другая группа препаратов, обладающих клинической эффективностью при карциноиде, – интерфероны. В отличие от Октреотида интерфероны несколько чаще индуцируют объективный противоопухолевый эффект, который достигается примерно в 15 % случаев [22]. При этом симптоматический эффект лечения наблюдается в 40–60 % случаев, биохимический – в 30–60 %, стабилизация роста опухоли (на срок более 36 месяцев) – у 40–60 % больных. Медиана выживаемости при применении интерферона составляет примерно 20 месяцев [23, 24].

Интерферон альфа показан в первой линии лечения при низкой пролиферативной активности карциноида из средних отделов кишечной трубки. Помимо этого имеются сообщения о 77 % эффективности интерферона во второй линии при неэффективности цитостатической химиотерапии [25].

При совместном применении аналоги соматостатина и интерферон обладают аддитивным эффектом и, возможно, синергизмом. Было показано, что интерферон стимулирует экспрессию рецепторов к соматостатину, повышая вероятность лечебного эффекта Октреотида. Аналоги соматостатина, в свою очередь, снижают частоту побочных эффектов альфа-интерферона [26, 27].

Тем не менее, небольшое число исследований и достаточно противоречивые результаты не позволяют рекомендовать совместное применение препаратов для повседневной практики. Возможно, комбинация целесообразна при опухолях с низкой пролиферативной активностью при функционирующем карциноиде. Стандартным принято назначение интерферона альфа в дозе 3–5 МЕ от 3 до 5 раз в неделю. Более высокие дозы не приводили к увеличению эффективности.

С учетом удобства для больного представляется перспективным применение пегелированных форм интерферона (обычно 75–150 мг в неделю), самостоятельно или в комбинации с пролонгированными формами Октреотида и/или производными 5-фторурацила для приема внутрь. Учитывая отсут-

Октреотид - депо®

единственный российский аналог соматостатина

ПОКАЗАНИЯ:

При карциноидных опухолях с явлениями карциноидного синдрома:

- ✓ для длительного лечения диареи и других симптомов при метастатических и неоперабельных карциноидах,
- ✓ в качестве медикаментозного противоопухолевого средства 1 линии после хирургического лечения и лучевой терапии

В терапии гормонально-активных опухолей поджелудочной железы в качестве антисекреторного и противоопухолевого средства 1 линии при:

- ✓ инсулиноме,
- ✓ випоме,
- ✓ гастриноме (синдром Золлингера-Эллисона),
- ✓ глюкагономе,
- ✓ соматостиноме и соматолибериноме

При рефрактерных к химиотерапии карциномах поджелудочной железы в качестве средства симптоматической и паллиативной терапии.



per.No: ЛС-001945

ЗАО «Фарм-Синтез»
117312 Москва, ул.Вавилова 15
тел./факс: (495) 124-26-90
www.pharm-sintez.ru



Ф А Р М
С И Н Т Е З

ствие перекрестной резистентности с аналогами соматостатина, интерферон является препаратом выбора второй линии лекарственной терапии.

До настоящего времени нет единого мнения о месте химиотерапии в лечении карциноида. Обычно химиотерапия назначается при высокой пролиферативной активности ($Ki\ 67 > 5-10\%$). Химиотерапия в первой линии консервативного лечения улучшает прогноз и показана при карциноиде из верхнего отдела кишечной трубки – тимуса, бронха, желудка и поджелудочной железы, если $Ki\ 67$ превышает 10% . В противоположность – при карциноидах из средних отделов кишечной трубки лечебные эффекты химиотерапии незначительны [28].

Несмотря на успешное внедрение в онкологическую практику химиопрепаратов нового поколения, существенных сдвигов в химиотерапии карциноида не наблюдается. Сохраняет свои позиции стрептозотин, имеющий лечебный эффект при самостоятельном применении до 46% ; доксорубин, эффективный в 20% случаев [29, 30].

В целом однокомпонентная химиотерапия обладает минимальной активностью с непосредственным объективным ответом менее 30% .

Комбинация стрептозотина и доксорубина позволяет получить объективный эффект в 69% случаев, с 5-фторурацилом – в 45% [31].

При опухолях поджелудочной железы эффективность комбинации стрептозотина, 5-фторурацила и доксорубина превышает 50% . При локализации первичной опухоли в легком, прямой и толстой кишке и классическом среднем карциноиде эта комбинация малоактивна.

При низкодифференцированных карциноидах верхних отделов кишечной трубки (легкое, тимус) и мелкоклоточных формах нейроэндокринной опухоли толстой и прямой кишки с высокой пролиферативной активностью ($Ki\ 67 > 15\%$) химиотерапия проводится в режимах, эффективных при мелкоклоточном раке легкого. Хорошие лечебные результаты достигаются при совместном применении цисплатина (параплатина) и вепезида. Введение цисплатина в дозе $75-100\text{ мг/м}^2$ в первый день и вепезида в дозе $100-120\text{ мг/м}^2$ с первого по пятый дни каждого трехнедельного курса эффективны в 67% случаев. Тем не менее, несмотря на частоту реализации объективных эффектов, высокая агрессивность этих опухолей предопределяет плохой прогноз: двухлетняя выживаемость составляет менее 20% [25].

Судить о вероятности достижения лечебного эффекта химиотерапии возможно и по результатам радиоизотопного определения рецепторов соматостатина. Показано, что при высоком уровне накопления препарата эффективность химиотерапии не превышает 10% , а при негативных значениях – в 70% [32]. Эти комбинации являются основными и рекомендуются для повседневной практики.

В настоящее время активно изучаются режимы с включением иринотекана, препаратов таргетной группы, включая иматиниб, антиангиогенные препараты, ингибиторы тирозинкиназы и др. Результаты этих клинических исследований ожидаются в ближайшее время.

Для оценки эффекта лечения карциноидов необходимо использовать комплексный подход с изучением опухолевых маркеров, секреции гормонов, динамики опухоль-ассоциированных симптомов и оценки функции органов, вовлеченных в опухолевый процесс. Использование методов только лучевой диагностики недостаточно, так как развитие фиброза может затруднять интерпретацию данных.

Таким образом, выбор рациональной тактики лекарственного лечения карциноида основан в

первую очередь на современных методах морфологической диагностики опухоли и определении ее маркеров. Своевременное применение современных хирургических методов и лекарственной терапии позволяет значительно увеличить продолжительность и качество жизни больных.

Литература

1. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors // *Cancer*. 2003;97:934–959.
2. Barakat M.T., Meeran K., Bloom S.R. Neuroendocrine tumours // *Endocrin. Relat. Cancer*. 2004. Vol. 11. P. 1–18.
3. Kaltsas, G. A., Besser, G. M., Grossman, A. B. (2004). The Diagnosis and Medical Management of Advanced Neuroendocrine Tumors. *Endocr Rev* 25: 458–511.
4. Kulke M.H. Neuroendocrine tumours: clinical presentation and management of localized disease // *Cancer Treat. Rev*. 2003. Vol. 29. P. 363–370.
5. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Carcinoid tumors and fibrosis: a relation with little explanation // *Am J Gastroenterol* 2004;99:1–13.
6. Norton J.A., Fraker D.L., Alexander H.R. et al. Surgery to cure the Zollinger – Ellison syn-drome // *New Engl. J. Med*. 1999. Vol. 341. P. 635.
7. Modlin IM, Kidd M, Latich I. Current status of gastrointestinal carcinoids // *Gastroenterol-ogy*. 2005;128:1717–1751.
8. Plockinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours // *Neuroendocrinology*. 2005;80:394–424.
9. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: A plea for resection to increase survival // *J Am Coll Surg*. 2003;197:29–37.
10. Jamil A, Taylor-Robinson S, Millson C, et al. Orthotopic liver transplantation for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours – analysis of all UK patients. *Gut* 2001;49.
11. Drougas JG, Anthony LB, Blair TK, et al. Hepatic artery chemoembolization for management of patients with advanced metastatic carcinoid tumors // *Am J Surg*. 1998;175:408–412.
12. Saltz L., Trochanowski B., Buckley M. et al. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors // *Cancer*. 1993. Vol. 72. P. 244–248.
13. Bajetta E., Carnagi C., Ferrari L. et al. The role of somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic endocrine tumors // *Digest*. 1996. Vol. 57 (Suppl. 1). P. 72–77.
14. Eriksson B., Renstrup J., Iman H. et al. High dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumors: Clinical and biological effects // *Ann. Oncol*. 1997. Vol. 8. P. 1041–1044.
15. O'Toole D., Ducreux M., Bommelaer G. et al. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance // *Cancer*. 2000. Vol. 88 (4). P. 770–776.
16. Faiss S., Rath U., Mansmann U. et al. Ultra high dose lanreotide treatment in patients with metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours // *Digest*. 1999. Vol. 60. P. 469–476.
17. Bassi C, Falconi M, Lombardi D, et al. Prophylaxis of complications after pancreatic surgery: results of a multicenter trial in Italy. Italian Study Group. *Digestion* 1994; 55(suppl 1):41–47.
18. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors // *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:231–42.
19. Lamberts SW, van der Lely AJ, Hofland LJ. New somatostatin analogs: Will they fulfill old promises? // *Eur J Endocrinol*. 2002;146:701–705.
20. Krenning E. Radiotherapy in NET. An Educational Conference of the European Neuroendocrine Tumor Network «Current Status of the Diagnosis and Treatment of Hereditary and Sporadic Neuroendocrine Tumors of the Gastroenteropancreatic System», 2004.
21. Kaltsas G., Rockall A., Papadogias D. et al. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours // *Europ. J. Endocrinol*. 2004. Vol. 151. P. 5–27.
22. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP_tumors // *Digest*. 2000. Vol. 62 (Suppl. 1). P. 92–97.
23. Bajetta E, Zilembo N, Di Bartolomeo M, et al. Treatment of metastatic carcinoids and other neuroendocrine tumors with recombinant interferon-alpha-2a: A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. // *Cancer*. 1993;72:3099–3105.
24. Eriksson B., Oberg K. Interferon therapy of malignant endocrine pancreatic tumors // *Endocrine tumors of the pancreas: Recent Advances in Research and Management*, 1995. P. 451–460.
25. Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroen-

ocrine tumours // Ann. Oncol. 2001. Vol. 12 (Suppl. 2). P. 111–114.

26. Creutzfeldt W, Bartsch HH, Jacobaschke U, et al. Treatment of gastrointestinal endocrine tumours with interferon-alpha and octreotide // Acta Oncol. 1991; 30: 529–535.

27. Jensen R.T. and Doherty J.M. Carcinoid Tumors and the Carcinoid Syndrome // Cancer: Principles and Practice of Oncology on CD-ROM. 6 edition. 2000. Chapter 38.6.

28. Wiedenmann B, Pape UF. From basic to clinical research in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease – The clinician-scientist perspective // Neuroendocrinology. 2004;80(suppl 1):94–98.

29. Kvols L.K., Buck M. Chemotherapy of the metastatic carcinoid and islet cell tumors: a re-view // Amer. J. Med. 1987. Vol. 82. P. 77.

30. Moertel C.G., Lavin P.T., Hahn R.G. Phase II trial of doxorubicin for advanced islet cell carcinoma // Cancer. Treat. Rep. 1982. Vol. 66. P. 1567.

31. Moertel C.G., Lefkopoulo M., Lipsitz S. et al. Streptozotocin, doxorubicin, streptozotocin, fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet cell carcinoma // New Engl. J. Med. 1992. Vol. 326. P. 519.

32. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms // Cancer 1991;68:227–32.

Современная тактика комбинированного лечения метастатического рака толстой кишки

И.С. Базин

Введение

По данным Международного агентства по изучению рака, в 2002 г. в мире был зарегистрирован миллион больных с впервые выявленным раком толстой кишки (РТК) – 9,4 % от всех злокачественных опухолей. Женщины и мужчины болеют примерно одинаково часто (соотношение 1:1,2). Заболеваемость РТК стоит на четвертом месте после рака легкого, рака желудка и рака предстательной железы у мужчин и на третьем месте после рака молочной железы и рака шейки матки у женщин [1].

В России ежегодно регистрируется более 50 тыс. новых случаев рака толстой кишки (за 2003 г. – 50 698 первичных больных, из них 28 169 страдали раком ободочной кишки и 22 529 – раком прямой кишки, умерло 36 036 пациентов).

Отмечается рост заболеваемости в большинстве стран. Заболеваемость РТК в России с 1990 по 2000 гг. возросла у мужчин при раке ободочной кишки на 18,7 %, прямой – 16,2 %, а у женщин прирост составил 18,9 и 6,6 % соответственно. У 66,7 % больных раком ободочной кишки и у 57,4 % – раком прямой кишки зафиксированы III–IV стадии процесса [2].

Таким образом, более половины пациентов нуждаются в проведении лекарственного лечения на разных этапах течения болезни.

Лечение метастатического РТК

Лечение больных с резектабельными метастазами

Основным методом лечения метастатического РТК остается химиотерапия. Однако современная наука значительно продвинулась в этом направлении. За последние годы в арсенале онкологов появилось большое число новых химиопрепаратов, в стандарты лечения вводятся целевые лекарственные средства, используется радиочастотная термоабляция и совершенствуется хирургия у диссеминированных больных. В целом можно сказать, что в лечении метастатического рака толстой кишки используется мультидисциплинарный подход.

Особое место в ведении пациентов с метастатическим РТК (мРТК) занимает хирургия диссеминированных больных. Рассмотрим отдельно лечение больных с раком прямой и ободочной кишки.

При раке прямой кишки с синхронным поражением печени алгоритм лечебных процедур напрямую зависит от распространенности процесса. Так, при раке прямой кишки с резектабельными печеночными метастазами лечебные мероприятия состоят:

- T1-2 N0 M1: резекция прямой кишки без неoadъювантного лечения;
- T3 Nx M1: резекция прямой кишки без неoadъювантного лечения или
 - короткий курс лучевой терапии (5 x 5Гр) с последующей операцией или
 - лучевая терапия 45 Гр в течение 5 недель совместно с системной химиотерапией с последующей операцией;
- T3-4 Nx M1: если по краю резекции находят опухолевые клетки или расстояние от края резекции до опухоли менее 1 мм:
 - лучевая терапия 45 Гр в течение 5 недель совместно с системной химиотерапией с последующей операцией если возможно;
 - резекция метастазов в печени производится одномоментно с операцией на кишке, если это технически выполнимо или хирургия печеночных метастазов откладывается, а в интервале проводится химиотерапия.

В случае наличия больших метастазов в печени и небольшого рака прямой кишки на первом этапе проводится удаление метастазов с последующей резекцией кишки [3].

Достигнут консенсус, что, когда метастазы рака ободочной кишки потенциально резектабельны, необходимо выполнение резекции кишки одномоментно или в два этапа с удалением метастазов.

Наибольшее исследование у первичнорезектабельных больных сравнивало перооперационную терапию (три месяца до и после операции) FOLFOX4 и оперативное лечение у 364 пациентов. В настоящее время доказано, что проведение неoadъювантного лечения не повышает частоту осложнений и послеоперационной летальности при выполнении хирургического лечения, а также не приводит к тому, что ранее операбельные пациенты становятся неоперабельными из-за длительного предоперационного лечения. По предварительным данным, в группе с мультидисциплинарным подходом к лечению выживаемость выше.

Роль неoadъювантной терапии должна быть прояснена в течение ближайших двух лет, когда будут получены результаты исследования EORTC 40983, где изучается пред- и послеоперационная терапия у больных с операбельными метастазами в печень (6 курсов FOLFOX 4 до и столько же после операции).

Хирурги, занимающиеся хирургией печени, развивают новые технологии, способствующие увеличению процентного соотношения операбельных больных к неоперабельным. На первом этапе вы-