

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-

полняется эмболизация портальной вены, а на втором – резекция печени и первичной опухоли. Однако это не приводит к увеличению медианы выживаемости, вероятно, в связи с тем, что это больные из неблагоприятной прогностической группы.

Назначение химиотерапии адъювантно у метастатических больных не дало увеличения медианы выживаемости.

При лечении распространенного рака ободочной кишки с наличием синхронных неоперабельных метастазов в печени основной рекомендацией является удаление первичного очага. Это позволяет избежать серьезных проблем, возникающих при прогрессировании опухолевого процесса на фоне лекарственного лечения, как-то: возникновение опухолевой обструкции, кровотечения или перфорации [4].

В случае бессимптомной первичной опухоли в кишке при наличии неоперабельных метастазов лечение целесообразно начинать с активной химио- и целевой терапии. Интенсивное лекарственное лечение в ряде случаев позволяет избежать излишней хирургической активности и может контролировать развитие заболевания у 5–20 % больных в течение многих месяцев и лет. В случае хорошего ответа в дальнейшем возможно выполнение радикального хирургического лечения. Р. Rouger привел свой личный опыт лечения этой когорты больных. Так, из 27 пациентов, которым была проведена первая линия химиотерапии, лишь трое нуждались в проведении хирургического пособия в связи с развитием осложнений, медиана выживаемости составила 22 месяца и достоверно не отличалась от медианы выживаемости у 32 больных, которым на первом этапе было проведено оперативное лечение [5]. В настоящее время во Франции проводится рандомизированное исследование FFC0306 на аналогичных пациентах.

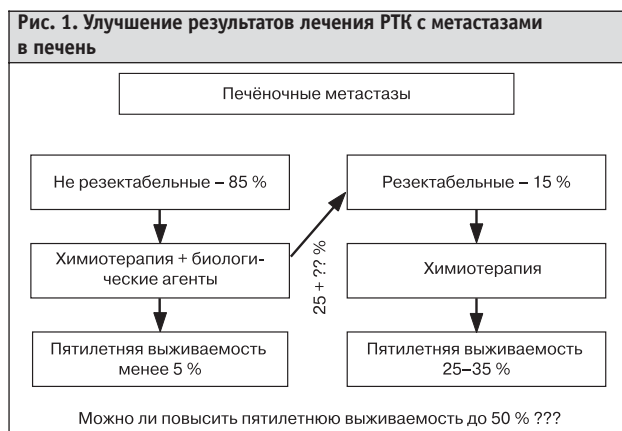
В исследовании CELIM в периоперационной химиотерапии стали использовать таргетные препараты.

Перспективной технологией является коагуляционная гипертермия метастазов (Radiofrequency, RF). Чрезкожно или интраоперационно в центр метастаза вводится электрод, связанный с радиочастотным генератором. Таким методом обычно лечат метастазы, не превышающие 1,5 см в диаметре [6, 7].

После удаления одиночных метастазов в печень 5-летняя выживаемость составляет 25 %. Цели улучшения результатов мультидисциплинарного подхода к лечению больных раком толстой кишки с метастазами в печень представлены на схеме (рис. 1).

Особенности лечения больных с нерезектабельными метастазами

Многие годы основным препаратом для лечения РТК считался фторурацил. Хотя с момента



синтеза FU прошло около 50 лет, этот препарат не потерял своего значения и в наши дни. Фторурацил способен вызвать объективное улучшение в среднем у 20 % больных. Медиана времени до прогрессирования – 4–5 месяцев, выживаемость – около 12 месяцев [8, 9].

Сегодня, после введения в практику иринотекана, оксалиплатина, цетуксимаба и антиангиогенного агента бевацизумаба, в первой линии терапии мРТК объективный ответ может достигать 50 %, время до прогрессирования – до года, а выживаемость – около двух лет у больных, получивших несколько линий терапии.

Эволюция лечения РТК и ее влияние на выживаемость отражено на диаграмме (рис. 2).

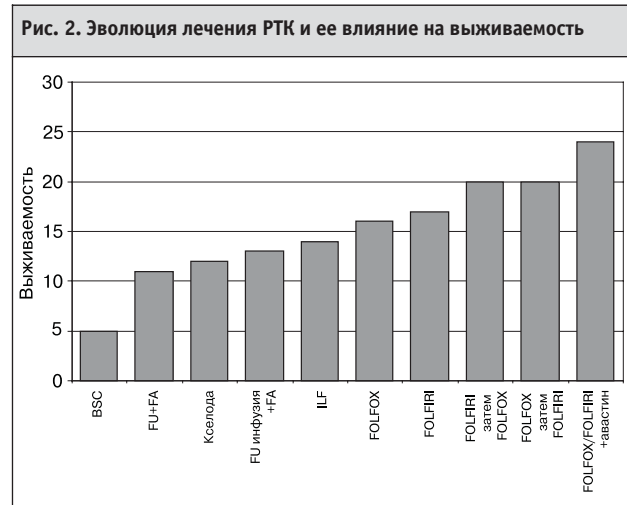
К сказанному следует добавить, что выживаемость зависит от числа используемых препаратов в первой линии терапии: при применении двух агентов она составляет 10–15, трех – 15–20, а более трех – 20–25 месяцев.

Несмотря на прогресс в лечении больных мРТК, ряд вопросов остается без ответа. К ним относятся: последовательность использования различных комбинаций; перемежающиеся или прерывистые режимы, ротация препаратов, время возобновления терапии и оптимальная длительность лечения. Оптимальная длительность химиотерапии является ключевым моментом, потому что влияет на качество жизни, токсичность, стоимость и потенциально на выживаемость.

Seymour et al. обобщил мнение онкологов о отношении длительности химиотерапии из 190 клиник Великобритании: 30 % врачей проводили лечение в течение трех месяцев, 50 % – шести месяцев и 20 % лечили до прогрессирования. Следует сказать, что это исследование завершено в 1997 г., когда использовали в основном FU, до применения новых более эффективных агентов, однако они в свою очередь обладают кумулятивной токсичностью.

Наибольший процент публикаций фокусирует внимание на оптимальной длительности химиотерапии в первой и второй линиях лечения. Опубликованы результаты лечения 354 пациентов из 42 английских центров, получавших в первой линии терапии режим Де Грамонта или томудекс в течение 12 недель [10]. В последующем больных рандомизировали в две группы: одни больные продолжали терапию, другие прекращали ее до прогрессирования заболевания. Различий в выживаемости и проценте пациентов, которым была назначена вторая линия химиотерапии, не отмечено, но токсичность была ниже у больных, которым лечение было остановлено.

Важным представляется исследование OPTIMOX1, проведенное группой GERCOR. Сравнива-



лись два режима FOLFOX4 (до прогрессирования болезни) с FOLFOX7 (более простая схема, использующая более высокие дозы оксалиплатина) в течение трех месяцев с дальнейшим перерывом оксалиплатина на 6 месяцев и возобновлением FOLFOX7 еще на три месяца. Лечение выполнено 620 пациентам. Не отмечено достоверных различий в объективном ответе (58,5 и 59,2 %), времени до прогрессирования (9 и 8,7 месяцев), а также выживаемости (19,3 и 21,2 месяца), хотя возобновление FOLFOX7 было ограничено 40 % больных [11]. Это исследование показало, что прекращение лечения оксалиплатином не сказывается на эффективности: было сделано заключение, что три месяца FOLFOX7 эквивалентно 6 месяцам лечения FOLFOX4.

В Lal R, Dickson J, Cunningham D, et al. изучали вторую линию терапии иринотеканом у больных, резистентных к фторпиримидинам и тому-дексу [12]. После 24 недель лечения иринотеканом больные были рандомизированы в две группы: одни продолжали терапию до прогрессирования, у других лечение прекращали. Не было отмечено статистически значимой разницы в обеих группах ни в выживаемости, ни во времени до прогрессирования, ни в качестве жизни.

Эти исследования поддерживают мнение онкологов, проповедующих точку зрения, что остановка лечения после достижения максимального ответа не влияет на сроки жизни и время до прогрессирования. Тем не менее, методологические проблемы, выявленные в этих исследованиях, не позволяют в настоящее время использовать такой подход как универсальный.

Входящие в последние годы в клиническую практику таргетные препараты (бевацизумаб, цетуксимаб) привнесли свои коррективы в тактику лечения больных мРТК. Бевацизумаб позволил увеличить сроки жизни больных РТК: так, прибавка в медиане выживаемости составила 6 месяцев [13, 14]. Препарат должен вводиться до прогрессирования, что связано с антиангиогенным механизмом действия и подтверждено клиническими исследованиями.

В настоящее время использование авастина дает возможность модифицировать химиотерапевтические режимы. Например, у больных, имеющих нейротоксичность, убирать из схемы оксалиплатин на период времени применения авастина. Сейчас проходит исследование TTD-2005. Пациентам в течение трех месяцев (6 циклов) проводится терапия по схеме XELOX + бевацизумаб, а затем больные рандомизируются в две группы: А – продолжение лечения бевацизумабом и Б – продолжение лечения бевацизумабом и капецитабином. Завершение исследования позволит ответить на вопрос о ценности авастина в комбинации

с кселодой и оценить влияние добавления фторпиримидинов к авастину на токсичность.

Цетуксимаб используется во второй и третьей линиях терапии, где длительность лечения составляет в среднем два-три месяца, и это несколько уменьшает ценность препарата, хотя при комбинации цетуксимаба с кампто длительность ответа равна 6 месяцам. Оба препарата используются до прогрессирования.

Схематично подход к лечению диссеминированного рака толстой кишки отражен на схеме (рис. 3).

Заключение

Рак толстой кишки – актуальная проблема из-за высокой заболеваемости и значительной смертности больных. Страны несут огромные экономические потери, связанные с лечением этой формы рака.

Практические рекомендации по лечению больных с резектабельными метастазами РТК

В подходе к лечению этой категории больных должен главенствовать мультидисциплинарный подход.

В лечении рака прямой кишки, в зависимости от степени распространения опухолевого процесса, активно должно использоваться предоперационное химиолучевое лечение с дальнейшей лекарственной терапией.

Когда метастазы рака ободочной кишки потенциально резектабельны, необходимо выполнение резекции кишки одномоментно или в два этапа с удалением метастазов. Для повышения резектабельности целесообразно проведение трехмесячного лекарственного лечения. Вопрос о целесообразности проведения адъювантной терапии у этой категории пациентов в настоящее время дискутируется.

При наличии небольшого (до 5) количества метастатических очагов размером до 3 см альтернативой хирургическому подходу может служить радиочастотная термоабляция.

Практические рекомендации по длительности лечения у больных с нерезектабельными метастазами РТК

Для пациентов с нерезектабельными и потенциально не курабельными метастазами рака толстой кишки показано проведение только паллиативной химиотерапии. Целью лечения служит достижение объективного эффекта или стабилизации опухолевого процесса, что ассоциируется с увеличением сроков жизни больных.

Классический путь: лечение больных до прогрессирования или развития непереносимой токсичности или отказа пациента от продолжения терапии. Добавление авастина в первую линию терапии в настоящее время также является стандартом. После прогрессирования больные получают вторую линию терапии иринотеканом с или без цетуксимаба.

Альтернативный путь лечения больных: в первой линии полихимиотерапии (FOLFOX или FOLFIRI) проводится лимитированное число циклов (обычно 6 курсов в течение трех месяцев) или до получения максимального эффекта. Целесообразно к химиотерапии добавить авастин. В дальнейшем следуют две альтернативы: наблюдение до прогрессирования или продолжение монохимиотерапии фторпиримидинами или фторпиримидины + авастин до прогрессирования. При подтверждении прогрессирования назначается вторая линия терапии или (при стабилизации более 6 месяцев) возврат к первой линии терапии.

Рис. 3. Длительность лечения мРТК



Литература

1. Mortality Database 1994–1997, WHO, 1999.
2. Давыдов М.Н., Аксель Е.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). М., 2002.
3. B. Nordlinger: treatment of patients with rectal cancer and synchronous respectable liver metastases. 171; 2006.
4. Temple et al. JCO 2004; Tebbut et al. Gut 2003.
5. P. Rouger, How to treat the patient with livermetastases synchronous to colon and rectal cancer; 174–174;2006.
6. Solbiati L., Lerace T., Goldberg S.N., et.al. Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases // Radiol. 1997, 202:205–210.
7. Rossi S., Di Stasi M., Buscarini E., et.al. Percutaneous RT interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer // Am.j.Roentgenol. 1997, 122:759–768.
8. Гарин А.М. Антиметаболиты. М., 1998.
9. Delap R.J. Antimetabolic agents .In Current cancer Therapeutics.

Eds.Kirkwood J.M., et.al 1996; pp. 50–65.

10. Maughan et al.: on behalf of the Medical Research Council Colorectal Cancer Group. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicenter random-ized trial // Lancet. 2003; 361:457–4.
11. Tournigand C et al. OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer. A GERCOR study // J Clin. Oncol. 2004; 2006;24:394–400.
12. B Lal R, Dickson J, Cunningham D, et al. A randomized trial comparing defined-duration with continuous irinotecan until disease progression in fluoropyrimidine and thymidylate synthase inhibitor-resistant advanced colorectal cancer // JCO 2004; 22:3023–31.
13. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer // New England journal of medicine. 2004; 350: 2335–42.
14. Kabbinnavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil and leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer // JCO. 2005; 23: 3706–12.

Возможности химиотерапии пожилых больных

Н.С. Бесова

По данным мировой статистики, одной из стойких демографических тенденций является увеличение средней продолжительности жизни населения планеты и рост удельного веса лиц пожилого (65 лет и старше) возраста.

Наблюдаемые демографические сдвиги заставляют уделять особое внимание разработке адекватных методов лечения заболеваний, характерных для данной возрастной группы, в число которых входят и онкологические. Как известно, значительную часть больных раком составляют лица пожилого возраста (65 лет и старше). Проведение химиотерапии пациентам данной возрастной группы сопряжено с повышенным риском развития осложнений, что является следствием физиологических изменений в организме, присущих пожилому возрасту. По определению Balducci и Extermann [1] старение – это прогрессивное полиорганное снижение функциональных резервов организма с соответствующим снижением толерантности к стрессам, в т. ч. и к химиотерапии. Клинические проявления процесса старения, как правило, наблюдаются после 70 лет.

Однако возрастные изменения индивидуальны. Изучение больных пожилого возраста показывает, что они являются неоднородной группой и значительно различаются по физическому, психическому и интеллектуальному статусу. Это обстоятельство свидетельствует о том, что выбор лечебной тактики должен в большей степени основываться не на хронологическом, а на биологическом возрасте, более точно отражающем индивидуальные особенности пациента. Ключевыми вопросами при выборе лечебной тактики являются следующие:

- каково влияние онкологического заболевания на продолжительность и качество жизни пожилого больного;
- способен ли пациент перенести химиотерапию;
- каково соотношение пользы и вреда от противоопухолевой терапии у конкретного индивидуума?

К сожалению, в настоящее время не существуют единых стандартизованных критериев отбора пожилых онкологических больных для химиотерапии. Шкалы, традиционно используемые в гериатрии, не адаптированы для онкологических заболеваний, а шкалы оценки функционального состояния больного, применяемые в онкологии, не учитывают возрастные изменения. Отсутствие четких критериев отбора при назначении химиотерапии пожилым больным заставляет врачей в большей степени ориентироваться на собственный опыт и немногочисленные данные международных исследований.

Попыткой решить эту проблему является иницированная Balducci и Extermann [1] Гериатрическая онкологическая программа, предлагающая использовать многофакторную гериатрическую шкалу оценки CGA (comprehensive geriatric assessment) для решения вопроса о назначении химиотерапии онкологическому больному пожилого возраста. Шкала скрининга включает следующие параметры:

- стадию и прогноз онкологического заболевания;
- функциональное состояние больного: оценку функционального статуса по шкале ВОЗ или Карнофского, а также по мультипараметрическим шкалам ADL (Activities Daily Living, Katz) и IDAL (Instrumental Activities of Daily Living, Lawton);
- оценку количества и тяжести сопутствующих заболеваний;
- когнитивный статус (оценка миниментального статуса по Folstein);
- эмоциональное состояние (гериатрическая шкала депрессий);
- социальный статус (помощь родственников и друзей, возможность организации наблюдения в целях своевременного выявления побочных эффектов химиотерапии, обеспечение постоянного контакта с врачом, возможность транспортировки больного в экстренных случаях);
- препараты сопутствующей терапии, их количество, показания к назначению, возможное взаимодействие с цитостатиками;
- питание больного (диета, соответствие веса и роста, динамика веса, уровень альбумина в сыворотке крови);
- наличие гериатрических синдромов (делириозный, депрессия, деменция, остеопороз, падения, недержание, неряшливость, когнитивные расстройства).

Шкала ADL позволяет оценить возможность пациента самостоятельно, без посторонней помощи обслуживать себя: принимать ванну, соблю-