

3. Калинин С. А. Лекарственная терапия гормонорезистентного РПЖ: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М.–2005. – С. 10–11.
4. Chatelain C., Fourcade R. O., Delshambre J. // Br. J. Urol. (suppl.). – 1997. – Vol. 80. – P. 283. – Abs. 1111.
5. Chodak G. W., Sharifi R., Rfsimis B., et al. // Urology. – 1995. – Vol. 46 (6). – P. 849–855.
6. Hanks G. E., Pajak T. F., Porter A., et al. // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 21. – P. 3972–3978.
7. Iversen P., Tyrrell C. J., Kaisary A. V., et al. // J. Urol. – 2000. – Vol. 164 (5). – P. 1579–1582.
8. Kolvenbag G. J., Nash A. // Prostate. – 1999. – Vol. 39. – P. 47.
9. Morote J., Orsola A., Planas J., et al. // J. Urol. – 2007. – Vol. 178 (4 Pt. 1). – P. 1290–1295.
10. McLeod D., Peter Iversen, William S., et al. // BJUI. – 2005. – Vol. 97. – P. 247–254.
11. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. // Eur. Urol. – 2011. – Vol. 59. – P. 572–583.
12. Messing E., Manola J., Sarosdy M., et al. // J. Urol. – 2003. – Vol. 169. – P. 396. – Abs. 1480.
13. Pavone-Macaluso M., de Voogt H. J., Viggiano G., et al. // J. Urol. – 1986. – Vol. 136 (3). – P. 624–631.
14. Pilepich M. V., Winter K., Lawton C. A., et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2005. – Vol. 61. – P. 1285–1290.
15. See W. A., Wirth M. P., McLeod D. G., et al. // J. Urol. – 2002. – Vol. 168. – P. 429–435.
17. Sieber P. R., Keiller D. L., Kahnoski R. J., et al. // J. Urol. – 2004. – Vol. 171. – P. 2272–2276.
18. Tyrrell C. J., Kaisary A. V., Iversen P., et al. // Eur. Urol. – 1998. – Vol. 33 (5). – P. 447–456.
19. Wirth M. P., See W. A., McLeod D., et al. // J. Urol. – 2004. – Vol. 172. – P. 1865–1870.
20. Tran C., Ouk S., Clegg N. J. // Science. – 2009. – Vol. 324 (5928). – P. 787–790.
21. Scher H. J., Beer T. M., Higano C. S. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27 (15 suppl.). – P. 5011.
22. de Bono J. S., Scher H. I., Montgomery R. B. // Clin. Cancer Res. – 2008. – Vol. 14 (19). – P. 6302–6309.
23. Scher H. J., Beer T. M., Higano C. S. // Lancet. – 2010. – Vol. 375 (9724). – P. 1437–1446.
24. Scher H. J., et al. Results from the phase 3 AFFIM study. Presented at ASCO-GU. 02 february 2012.
25. Taplin M. E., Regan M. M., Ko Y. J. // Clin. Cancer Res. – 2009. – Vol. 15 (22). – P. 7099–7105.
26. E. J., Halabi S., Dawson N. A. // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22 (6). – P. 1025–1033.
27. Dehm S. M., Schmidt L. J., Heemers H. V. // Cancer Res. – 2008. – Vol. 68 (13). – P. 5469–5477.
28. Hu R., Dunn T. A., Wei S. // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69 (1). – P. 16–22.
29. Montgomery R. B., Mostaghel E. A., Vessella R. // Cancer Res. – 2008. – Vol. 68 (11). – P. 4447–4454.

ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЛАТИНОСОДЕРЖАЩИХ СХЕМ ХИМИОТЕРАПИИ

А. Ю. Ненарокомов, Л. П. Шевелева

¹Кафедра онкологии с курсом онкологии и гематологии ФУВ ВолгГМУ,
²ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1»

Методы лечения метастатического рака толстой кишки (мРТК) в последние десятилетия претерпевают существенные изменения. Совсем еще недавно наличие отдаленных метастазов диктовало выбор симптоматической терапии при ожидаемой продолжительности жизни не более 6 месяцев. В настоящее время мало у кого вызывает сомнение целесообразность применения целого перечня схем противоопухолевой терапии. Изменение лечебной концепции позволило увеличить медиану продолжительности жизни до 2 лет [2, 3].

В этих условиях первоочередной задачей становится оценка возможности излечения пациента с диссеминированным раком на основе мультидисциплинарного подхода. Переход от симптоматической терапии к активной тактике лечения мРТК, включая полное излечение, является проявлением современных тенденций в лечении онкологических заболеваний [1, 2].

В современном, мультидисциплинарном, подходе к лечению онкологических больных ведущее место занимает лекарственная терапия. Пожалуй, важнейшим вопросом при определении оптимальной схемы химиотерапии, является цель, которую желает добиться специалист-онколог по отношению к больному. Таких целей может быть несколько: потенциальное излечение больного, улучшение его состояния, приостановка прогрессирования заболевания. При ответе на этот вопрос обязательным является тесное сотрудничество химиотерапевта и хирурга. В результате консультаций определяется наличие симптомов заболевания, наличие небольшой по массе опухоли с медленным (индолентным) течением или размеры опухоли значительные, а течение рака агрессивное. В каждой клинической ситуации важной является оценка резектабельности опухоли и ее метастазов.

По этому критерию можно выделить несколько категорий больных мРТК [2]:

1. *Больные с резектабельными метастазами.* Возможность хирургического удаления метастазов на первом этапе лечения с единичными (до 4) метастазами в печень в 25 % случаев позволяет достичь излечения, а использование периоперативной химиотерапии позволяет статистически значимо улучшить безрецидивную выживаемость.

2. *Больные с потенциально резектабельными метастазами.* Удаление метастазов у таких пациентов возможно после их редукции на фоне химиотерапии. Общим для них является высокий риск возврата болезни после «радикального» лечения. Оптимальная тактика лечения должна включать максимально эффективные режимы лечения, без оглядки на возможность дальнейшей терапии и адекватный выбор сроков выполнения операции. Желание достичь полного клинического эффекта может привести к прогрессированию заболевания уже на первом этапе. Чем дольше проводится химиотерапия и чем больше ее линий используется, тем ниже выживаемость после резекции метастазов.

3. *Больные с нерезектабельными метастазами и агрессивным течением.* Целью лечения этой категории больных является предотвращение прогрессирования заболевания. Вероятность быстрого развития опухоли изначально подразумевает применение максимально эффективных схем с возможностью их модификации в зависимости от динамики процесса.

4. *Больные индолентным раком с нерезектабельными метастазами.* Сочетание хирургического и лекарственного методов у таких пациентов позволяет максимально длительное время сдерживать прогрессирование рака с сохранением хорошего качества жизни. Оптимальным в таких случаях является назначение в качестве первой линии монокимиотерапии препаратами фторпиримидинового ряда с коррекцией режима при возникновении необходимости.

Опыт показывает, что последние две категории больных, как правило, являются наиболее сложными для их исходной идентификации. Таким образом, характер протекания заболевания может быть оценен позже, уже в процессе лечения. Это, в свою очередь, может служить обоснованием для тактики, когда перед хирургом ставится задача удаления первичного опухолевого очага с целью достижения максимальной циторедукции и превенции возможных нежелательных осложнений опухолевого процесса. В последующем этим

пациентам назначается паллиативная химиотерапия первой линии.

Наиболее частой причиной назначения паллиативного лечения больным колоректальным раком являются метастазы в печень. В колопроктологическом отделении Волгоградского областного клинического онкологического диспансера № 1 по поводу мРТК с метастазами в печень получали лечение 42 пациента в возрасте от 33 до 69 лет. Средний возраст больных составил (53 ± 11) года. Мужчин было 24 $[(57,1 \pm 6,5) \%$], женщин – 18 $[(42,9 \pm 6,5) \%$].

Рак слепой и ободочной кишки был выявлен у 27 $[(64,3 \pm 7,2) \%$] пациентов, рак прямой кишки – в 15 $[(34,7 \pm 7,2) \%$] наблюдениях. В подавляющем большинстве случаев, 40 из 42, диагноз мРТК был установлен до начала лечения. При этом наличие метастатического поражения печени устанавливалось на основании УЗИ органов брюшной полости, подтверждалось данными КТ. В ходе обследования оценивалось количество узловых образований в ткани печени, их расположение. В двух наблюдениях проведенный перечень обследования не позволил обнаружить вовлечение печеночной ткани в опухолевый процесс ввиду малого размера метастазов. Одиночные метастазы (от 1 до 4) выявлены в 12 $[(28,6 \pm 6,4) \%$] наблюдениях, множественные (от 5 до 8) – у 30 $[(71,4 \pm 6,4) \%$] пациентов. У 37 $[(88,1 \pm 5,0) \%$] больных отмечалось билобарное поражение.

В качестве первого этапа лечения пациентам проводилось оперативное лечение. Хирургическое пособие при раке ободочной кишки было представлено правосторонней гемиколэктомией в 6 наблюдениях, левосторонней – в 8, резекция поперечной ободочной и сигмовидной кишки выполнены по 4 раза.

При раке прямой кишки в 6 наблюдениях произведена брюшно-анальная резекция прямой кишки, в 4 – ее экстирпация, у 2 пациентов ввиду недостаточной неподготовленности кишечника мы вынуждены были ограничиться операцией типа Гартмана. Кроме того, при раке дистальной части сигмовидной кишки и раке ректосигмоидного перехода в 8 наблюдениях выполнена передняя резекция прямой кишки. Выполнение оперативных вмешательств выполнялось с соблюдением онкологических правил, техника оперирования не отличалась от таковой при локализованном или же местно-распространенном раке.

В целях повышения резектабельности опухолевого процесса и достижения степени онкологического радикализма R0 по классификации

Международного Противоракового Союза, у 12 [(28,6 ± 6,5) %] пациентов операция носила комбинированный характер: атипичная резекция печени произведена в 8 наблюдениях, экстирпация матки с придатками – в 2 случаях,

в стольких же случаях выполнена резекция мочевого пузыря.

В результате морфологического исследования удаленного материала стадии заболевания распределились следующим образом (табл. 1)

Таблица 1

Распределение больных мРТК по стадиям

Стадия заболевания	Количество пациентов
T3N0M1	6 [(14,3 ± 5,4) %]
T3N1M1	6 [(14,3 ± 5,4) %]
T3N2M1	2 [(4,8 ± 3,2) %]
T4N0M1	12 [(28,6 ± 6,4) %]
T4N1M1	6 [(14,3 ± 5,4) %]
T4N2M1	10 [(23,8 ± 6,6) %]
Всего	42

В послеоперационном периоде мы не наблюдали осложнений, лимитирующих назначение паллиативной химиотерапии. Лекарственное лечение начиналось нами через 4–6 недель после операции.

На основании случайного выбора все пациенты были распределены на две однородные группы по возрастному, половому составу и объему опухолевого поражения.

В первую группу вошло 20 больных, которым проводилось лечение по схеме: 5-фторурацил 450 мг/м в/в, 1–4-й день; лейковорин 100 мг

в/в, 1–4-й день; карбоплатин 5 АUC в/в, 4-й день; интервал между курсами составлял 4 недели.

Количество проведенных курсов каждому больному составило от 4 до 27.

Оставшимся 22 пациентам была предложена химиотерапия по схеме FOLFOXIV. По данной схеме выполнено от 3 до 37 курсов.

В процессе лечения нами сравнивались токсичность используемых схем лечения. Осложнений и реакций на проводимое лечение, требующих отказа от проводимой терапии или редукции дозы химиопрепаратов не было (табл. 2).

Таблица 2

Токсичность используемых схем химиотерапии в исследуемых группах

Вид проявления токсичности	5-ФУ + ЛВ + КАРБОПЛАТИН (n = 20)	FOLFOX 4 (n = 22)
Тошнота, рвота	18 [(90,0 ± 6,7) %]	5 [(22,7 ± 9,1) %] p < 0,05*
Лейкопения	8 [(40,0 ± 11,2) %]	6 [(27,3 ± 9,7) %] p > 0,05
Анемия	4 [(20,0 ± 9,1) %]	6 [(27,3 ± 9,7) %] p > 0,05
Стоматит	1 (5,0 %)	0
Периферическая нейропатия	0	3 [(13,6 ± 7,4) %]

* Различия статистически достоверные.

Из приведенной таблицы видно, что наиболее частой реакцией на проводимое лечение в группе с использованием карбоплатина были тошнота и рвота, которые купировались назначением антиэметиков и не повлекли за собой прерывания проводимого лечения. Специфическая реакция на введение оксалиплатина – периферическая сенсорная нейропатия у 3 больных – носила

приходящий характер и проявилась достаточно поздно, лишь после 5–8 курса химиотерапии.

Для оценки результатов проводимого лечения нами использовались такие критерии, как стабилизация опухолевого процесса, объективная эффективность (частичная или полная регрессия опухоли), время до прогрессирования и общая выживаемость (табл. 3).

Таблица 3

Эффективность используемых схем химиотерапии

Режим лечения	Стабилизация, %	Объективная эффективность*, %	Медиана до прогрессирования, мес.	Медиана выживаемости, мес.
5-ФУ + ЛВ + КАРБОПЛАТИН (n = 20)	50,0 ± 11,5	30,0 ± 10,5	8	22
FOLFOX4 (n = 22)	40,9 ± 9,5 P > 0,05	40,9 ± 9,5 P > 0,05	10	18

* Полная регрессия опухоли не достигнута ни у одного больного.

Используемые нами режимы лечения показали относительную идентичность проявленной эффективности. Общая результативность режима с карбоплатином составила 80,0 % с превалированием стабилизации размеров метастатических очагов.

Во втором лечебном режиме количество стабилизированных опухолей и число регрессий оказалось одинаковым. Небольшое преимущество второй схемы было нами отмечено

при использовании режима FOLFOXIV, хотя и в этом случае различия не достигли статистически значимых величин, что можно сказать и о продолжительности жизни больных, для сравнения которой в группах нами использован лог-ранг критерий с поправкой Йейтса ($z = 0,754$, $P = 0,451$).

Режим FOLFOXIV, как один из наиболее популярных в настоящее время при лечении мРТК, мы сравнили с данными литературы (табл. 4).

Таблица 4

Сравнение эффективности режима FOLFOXIV в различных исследованиях

Исследование	Объективный ответ, %	Медиана до прогрессирования, мес.	Медиана продолжительности жизни, мес.
N9741 [5]	45	8,9	22,2
G. Collucci [4]	34	7	15
R. Porschen [6]	54	8	18,8
Собственное исследование	40,9	10	18

Результаты полученного сравнения наглядно продемонстрировали близость полученных нами данных с данными аналогичных исследований зарубежных авторов.

Таким образом:

1. Комбинированное паллиативное лечение больных мРТК является современным общепринятым подходом к лечению этой тяжелой в тактическом плане категории пациентов, целесообразность которой в настоящее время не может быть подвергнута сомнению.

2. Современный арсенал химиотерапевтических средств дает достаточный выбор режимов проведения паллиативного лекарственного лечения больных мРТК.

3. Изученные нами платиносодержащие режимы химиотерапии на основе карбоплатина и оксалиплатина при раке толстой кишки дают удовлетворительные результаты, сравнимые с результатами международных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базин И. С. // Онкологическая колопроктология. – 2011. – № 3. – С. 28–40.
2. Мецераков А. А. // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 3. – С. 28–29.
3. Федянин М. Ю., Трякин А. А., Тюляндин С. А. // Онкологическая колопроктология. – 2012. – № 2. – С. 26–34.
4. Colucci G., Gebbia V., Paolett G., et al. // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23 (22). – P. 4866–4875.
5. Goldberg R. M., Sargent D. J., Morton R. F., et al. // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22 (suppl.). – P. 3621.
6. Porschen R., Arkenau H. T., Kubicka S., et al. // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 4217–4223.