



Дифференцированное решение о назначении первой линии химиотерапии диссеминированного рака толстой кишки

К. м. н. А.А. МЕЩЕРЯКОВ

Методы лечения диссеминированного рака толстой кишки (РТК) интенсивно развиваются. За последнее десятилетие медиана выживаемости больных увеличилась в четыре раза. Такие результаты достигнуты благодаря разработке целого спектра новых противоопухолевых препаратов, а также применению активной хирургической тактики. В статье представлены новые алгоритмы лечения больных диссеминированным РТК, которые позволили значительно повысить эффективность терапии.

За последние десять лет методы лечения метастатического рака толстой кишки (мРТК) коренным образом изменились. Совсем недавно при появлении отдаленных метастазов методом выбора была симптоматическая терапия, а ожидаемая продолжительность жизни больных составляла не более 6 месяцев. Сегодня нет никаких сомнений в рациональности применения целого ряда противоопухолевых препаратов, позволивших увеличить медиану продолжительности жизни до 24 месяцев. Первоочередной задачей при выборе тактики лечения является оценка возможности излечения пациента с отдаленными метастазами, прежде всего с помощью активной хирургической тактики. Переход от симптоматической терапии к активной тактике лечения мРТК, вплоть до полного излечения, отражает современные тенденции в терапии онкозаболеваний. Основой лечения мРТК остается лекарственная терапия. Первым достижением химиотерапии рака толстой кишки после внедрения в клиническую практику 5-фторурацила была оптимизация результатов его применения путем добавления лей-

коворина, а затем – разработка режимов длительных инфузий препарата в комбинации с лейковорином. Следующим этапом стало добавление иринотекана и оксалиплатина к 5-фторурацилу и лейковорину [1]. Использование все трех препаратов в лечении заболевания позволило добиться наилучших показателей выживаемости [2]. И наконец, внедрение ингибиторов EGFR и VEGF позволило разработать новые режимы биохимиотерапии. Кроме разработки новых классов препаратов для лечения рака толстой кишки, проведены клинические исследования по оптимизации их применения. Так, капецитабин показал одинаковую эффективность с 5-фторурацилом, а панитумумаб стал вторым препаратом в группе ингибиторов EGFR. Кумулятивная нейротоксичность оксалиплатина стала причиной разработки интермиттирующей схемы его применения [3, 4, 5] и использования препаратов, уменьшающих нейротоксичность [6, 7].

Тем не менее только активная хирургическая тактика способствует излечению больных. Так, удаление метастазов позволяет добить-

ся 5-летней общей выживаемости в 40% и 10-летней – в 26% [8].

Появление новых, в том числе мультидисциплинарных, подходов и новых лекарственных препаратов потребовало составления современного алгоритма лечения мРТК. Проведенные рандомизированные исследования, конференции, обсуждения экспертов в области лечения метастатического рака толстой кишки позволили создать практически единый алгоритм лечения мРТК.

Самым важным вопросом при определении оптимальной схемы первой линии химиотерапии является цель, к которой необходимо стремиться, а именно: потенциальное излечение больного, быстрое улучшение состояния, предотвращение прогрессирования болезни. Таким образом, во время консультации необходимо определить: есть ли у больного симптомы заболевания, имеет ли место небольшая масса опухоли и медленное (индолентное) течение, либо размеры опухоли значительные и течение заболевания агрессивное. Необходимо еще раз подчеркнуть, что в любой клинической ситуации актуален вопрос о резектабельности опухоли. При выборе тактики лечения обязательным является участие химиотерапевта и хирурга.

В настоящее время выделяют несколько групп больных метастатическим раком толстой кишки:

- 1) больные с резектабельными метастазами (удаление метастазов возможно без предварительной химиотерапии);
- 2) больные с условно-резектабельными метастазами (удаление ме-



тастазов возможно только после уменьшения их размеров);

3) больные с нерезектабельными метастазами и агрессивным течением заболевания (возможно быстрое ухудшение состояния больного при неэффективном лечении);

4) больные с нерезектабельными метастазами и индолентным течением заболевания.

Для лечения больных в каждой группе существует свой алгоритм. В первых трех группах, в том числе у больных с резектабельными метастазами, необходимо применение наиболее эффективных режимов химиотерапии. Лишь у больных с индолентным течением возможно использование монокимиотерапии. Наиболее эффективные режимы химиотерапии включают как минимум двухкомпонентные схемы лечения (иринотекан или оксалиплатин плюс фторпиримидины). Трехкомпонентная комбинация FOLFOXIRI (5-ФУ/лейковорин/оксалиплатин или иринотекан) является режимом выбора. Кроме того, режимы выбора включают комбинацию химиотерапии и биотерапии (бевацизумаб, цетуксимаб), показавшей большую эффективность в первой линии лечения по сравнению с двухкомпонентной химиотерапией.

Выбор одного из компонентов биотерапии остается неоднозначным. Исследование предиктивных маркеров (маркеров эффективности) позволило лишь выделить группу больных, у которых применение цетуксимаба нецелесообразно. В частности, при мутации гена KRAS в опухоли цетуксимаб практически неэффективен. Для бевацизумаба предиктивные маркеры пока не найдены. Складывается впечатление, что в группе больных без мутации KRAS применение цетуксимаба предпочтительней, а при мутации KRAS единственным биопрепаратом выбора остается бевацизумаб. Монокимиотерапия первой линии включает применение фторпиримидинов.

Химиотерапия у больных с резектабельными метастазами

Цель лечения больных данной группы – полное излечение. Возмож-

ность удаления метастазов обуславливает применение хирургической тактики на первом этапе. Действительно, до 25% больных при четырех и менее метастазах в печени излечиваются после хирургического вмешательства. Кроме того, риск прогрессирования заболевания во время химиотерапии обосновывает применение хирургической тактики на начальном этапе. Тем не менее у больных с резектабельными метастазами доказана эффективность неoadъювантной и адъювантной химиотерапии. В исследовании EORTC периоперативная химиотерапия по схеме FOLFOX4 (5-ФУ/лейковорин/оксалиплатин) статистически значимо улучшала 3-летнюю безрецидивную выживаемость на 9,2% [9].

Химиотерапия у больных с потенциально резектабельными метастазами

Цель лечения больных с потенциально резектабельными метастазами – достижение резектабельности опухоли у максимального количества пациентов. Несмотря на успешное «радикальное» лечение на первом этапе, высокая вероятность последующего прогрессирования болезни служит поводом для обсуждения целесообразности применения неполного арсенала лекарств. Необходимо отметить: только оптимальная тактика лечения, включающая применение максимально эффективных режимов лекарственной терапии без оглядки на возможность последующего лечения, позволяет добиться улучшения выживаемости больных.

Важным фактором в достижении наилучших результатов является оптимальное время проведения операции. Чем дольше проводится химиотерапия и чем больше линий химиотерапии, тем ниже выживаемость после резекции метастазов. Желание достичь полного клинического эффекта может приводить к прогрессированию заболевания после первично достигнутого эффекта. Как правило, резекцию метастазов желательно выполнять при достижении резектабельности. Для определения «хирургического окна» необходимо тесное

взаимодействие хирурга и химиотерапевта [10, 11, 12, 13].

Химиотерапия у больных с нерезектабельными метастазами и агрессивным течением заболевания

Цель лечения данной группы больных – предотвращение прогрессирования, когда шансы на успешное лечение могут быть упущены. Хорошо известно, что эффективность и токсичность лечения зависят от состояния пациента на момент начала терапии. Чем оно хуже и чем больше развившихся осложнений заболевания, тем чаще возникает необходимость коррекции доз цитостатиков, что, в свою очередь, сопровождается еще более существенным снижением эффективности лечения. Вероятность быстрого прогрессирования заставляет применять максимально эффективные режимы химиотерапии. При достижении эффекта схема лечения может быть модифицирована, в частности, в зависимости от токсичности.

Химиотерапия у больных с нерезектабельными метастазами и индолентным течением заболевания

Цель лечения больных с медленно прогрессирующими небольшими метастазами опухоли – максимально длительное предотвращение прогрессирования заболевания с сохранением хорошего качества жизни больных. В этих случаях применение монокимиотерапии фторпиримидинами является оптимальной первой линией лечения. Одновременное применение биотерапии также может рассматриваться, но не является стандартом лечения.

Таким образом, дифференцированное решение о назначении первой линии химиотерапии диссеминированного рака толстой кишки на сегодняшний день является ответственной и сложной задачей. Четкое понимание цели первой линии химиотерапии, тесное сотрудничество химиотерапевта с хирургом позволяют добиться оптимальных результатов лечения: увеличения 5-летней и 10-летней выживаемости определенной части больных. ☺

Литература
→ С. 70