

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Колоректальный рак (КРР) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний, отличающихся высоким уровнем летальности. Особую тревогу вызывает тот факт, что почти треть пациентов при первичном обращении к врачу уже имеют запущенные формы рака. Новым возможностям терапии КРР был посвящен сателлитный симпозиум, организованный компанией «Гриндекс» в рамках III Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 23–25 июня 2017 г.). Ведущие российские эксперты проанализировали современные стандарты лечения заболевания и обсудили перспективы повышения эффективности терапии пациентов с КРР.



Андрей Олегович Атрощенко – заведующий отделением колопроктологии Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения г. Москвы, действующий член Российского общества специалистов по онкологической колопроктологии (ОСОК) и Российского общества хирургов и гастроэнтерологов (RUSSGICOL), кандидат медицинских наук



Наталья Валериевна Доброва – старший научный сотрудник отделения комбинированных методов лечения и химиотерапии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, кандидат медицинских наук

Заведующий отделением колопроктологии Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения г. Москвы, действующий член Российского общества специалистов по онкологической колопроктологии (ОСОК) и Российского общества хирургов и гастроэнтерологов (RUSSGICOL), кандидат медицинских наук **Андрей Олегович Атрощенко** выступил с обзорным докладом, посвященным спорным вопросам в лечении КРР. Статистика КРР неумолима, отметил Андрей Олегович. Количество пациентов, обращающихся за помощью, постоянно растет. На сегодняшний день КРР – один из самых часто встречающихся видов онкологических заболеваний, сообщил спикер. Ежегодно в мире выявляется 1 361 000 новых случаев КРР, и почти половина больных умирают от этого заболевания (694 000 чел., 4-е место по смертности от онкозаболеваний, по данным GLOBOCAN, 2016). В России ситуация с заболеваемостью КРР соответствует общемировым тенденциям, однако показатели смертности несколько выше. Так, КРР занимает 3-е место по смертности среди мужчин, 2-е место среди женщин (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2014; рисунок 1). Все это диктует необходимость выработки правильных подходов к лечению этого непростого заболевания, подчеркнул докладчик.

По данным американской организации American Cancer Society, выживаемость пациентов с КРР находится в прямой зависимости от стадии заболевания на момент обращения больного в медицинское учреждение. У пациентов с 1-й стадией 5-летняя выживаемость достигает более 90% (данные для рака ободочной кишки), и лишь половина больных с 4-й стадией переживает этот срок. Для рака прямой кишки (РПК) этот показатель еще меньше – 12%. К сожалению, почти треть пациентов в России, обращающихся за медицинской помощью, приходят уже с опухолью на 4-й стадии, сообщил докладчик. Об этом свидетельствуют, в частности, данные Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина. Не стоит считать, отметил Андрей Олегович, что это является результатом плохого скрининга, диагностики и в целом состояния онкологической помощи в РФ, поскольку аналогичная ситуация наблюдается и в странах с достаточно высоким уровнем скрининговых программ. КРР – это опухоль, которая может расти как медленно и бессимптомно, так и быстро, активно метастазируя. В зависимости от биологии опухоли метастазы в печени и легких могут появляться уже на ранних стадиях. Данные Московского канцер-регистра отражают довольно высо-

кий процент ежегодно выявляемых больных с 3-й и 4-й стадиями, и эти цифры не сильно отличаются от среднероссийских и международных показателей. В качестве примера спикер привел данные по США: 30% пациентов имеют региональные метастазы, 20% – отдаленные метастазы. Несмотря на то что уровень медицинской помощи совершенно разный, показатели сопоставимы с российскими.

Основной задачей при лечении КРП является увеличение общей и безрецидивной выживаемости и времени до прогрессирования

Далее Андрей Олегович перешел к обсуждению вопросов тактики лечения. Существует множество различных подходов к лечению пациентов с разными формами рака прямой и ободочной кишки, отметил он. Например, при наличии обширной опухоли прямой кишки иногда требуется нестандартный подход к лечению. Если РПК сочетается с метастатическим поражением печени или легких, тактика лечения может разительно отличаться – можно начать с химиотерапии, лучевой терапии, использовать разные варианты. «Только мультидисциплинарная команда способна правильно выработать подходы к лечению», – подчеркнул эксперт. Если речь идет о раке ободочной кишки, подходы здесь также отличаются в зависимости от того, где локализуется опухоль – правые или левые отделы кишки, местнораспространенный рак; симптомная это опухоль или бессимптомная; сочетается ли она с метастатическим поражением отдаленных органов. Возможны поражение не только печени и легких, но и забрюшинных лимфоузлов, канцероматоз брюшины – и во всех этих ситуациях меняется тактика лечения.

Основным методом лечения КРП на данный момент является хирургическое лечение, однако это не означает, что именно ему следует отдавать предпочтение. «Это один из методов, которые позволяют добиться хороших отдаленных результатов, а его место в комплексном лечении КРП должно определяться мультидисциплинарной командой», – отметил Андрей Олегович.

Основной задачей при лечении КРП является увеличение общей и безрецидивной выживаемости и времени до прогрессирования (если речь идет о 4-й стадии). При диссеминированном КРП только операция с достижением полной циторедукции, т. е. с удалением всех очагов заболевания, позволяет улучшить отдаленные результаты. Лишь у небольшого процента больных диссеминированным КРП возможно выполнение на первом этапе одномоментной или поэтапной операции. Большинство пациентов, которые обраца-

ются к врачу, имеют отдаленные метастазы. При 4-й стадии добиться уменьшения объема опухолевой массы и перевести нерезектабельные (или погранично резектабельные) метастазы в резектабельные можно с помощью современных схем химиотерапии. Вот почему так важно сотрудничество хирурга-онколога и химиотерапевта, подчеркнул спикер.

Говоря о принципах хирургического лечения в коло-ректальной хирургии, сформулированных академиком М.И. Давыдовым, докладчик сообщил следующее. «Первый принцип – это онкологическая адекватность, т. е. минимальная трекция опухоли до перевязки сосудов. Лимфодиссекция должна проходить вдоль артериальных стволов, питающих удаляемый орган, лимфоваскулярный пакет должен быть удален единым блоком вместе с опухолью. Второй принцип – максимальная безопасность. Почему это важно для онкологических больных? Потому что эти больные, как правило, нуждаются в комбинированном и комплексном лечении. И любой промах в хирургическом лечении, любое осложнение могут отдалить начало лекарственной терапии, что повышает риск прогрессирования и ухудшает прогноз заболевания. Наконец, третий принцип – высокая функциональность. К счастью, современные возможности хирургии позволяют выполнять органосохраняющие и функциесохраняющие операции, без формирования пожизненных стом».

Тактика лечения, отметил Андрей Олегович, также зависит от формы рака – локализованная, местнораспро-

Рисунок 1. Статистика по КРП

- Ежегодно 1 361 000 случаев (3-е место среди мужчин и 2-е – у женщин)
- Умирает 694 000 (4-е место) – GLOBOCAN В России:
- Рак ободочной кишки – 37 384 заболевших (4-е место у мужчин и 3-е у женщин)
- Рак прямой кишки – 27 812 заболевших (5-е место у мужчин и 7-е – у женщин)
- Смертность – 3-е место у мужчин и 2-е – у женщин



Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2014

Рисунок 2. Радиомодификаторы

Гипертермия – радиосенсибилизация гипоксических клеток



Электронно-акцепторные соединения – метронидазол – радиосенсибилизация гипоксических клеток



Химиопрепараты – фторпиримидины (ингибиторы ТС), производные платины – блокада процессов репарации ДНК



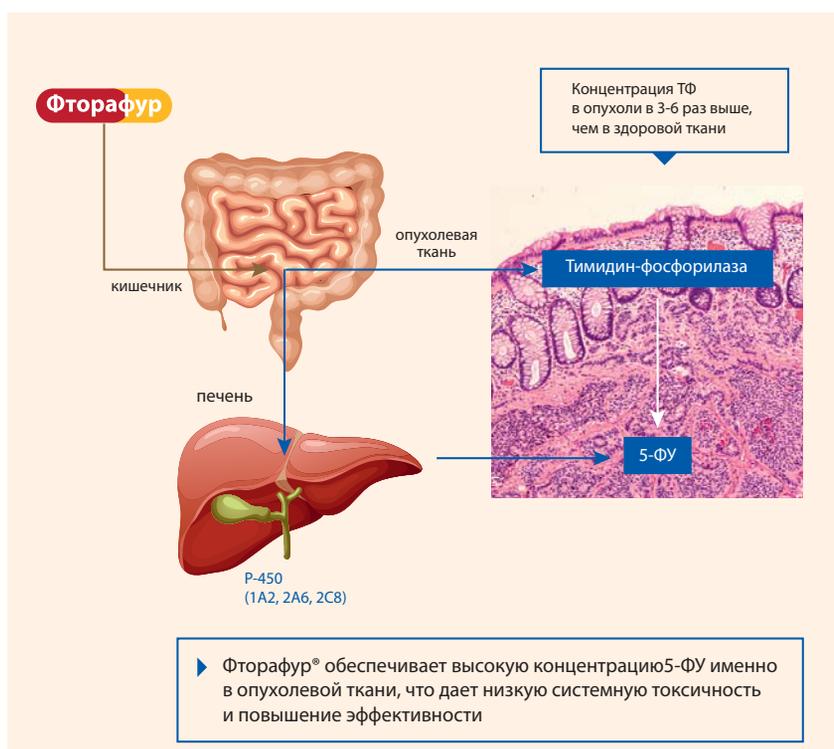
страненная или диссеминированная; при диссеминированной форме – симптомная или бессимптомная первичная опухоль; от локализации – прямая или ободочная кишка; от того, какие органы-мишени поражены метастазами; при метастазах в печень – моно- или билобарное поражение, солитарный, единичные или множественные очаги; от наличия канцероматоза брюшины, асцита, симптомов со стороны органов – мишеней метастазирования. Все это может изменить тактику и стратегию лечения пациентов.

Андрей Олегович коснулся также вопросов неоадьювантной терапии. По словам эксперта, предоперационная терапия необходима для улучшения локального контроля

и профилактики отдаленного метастазирования, уменьшения объема опухолевой массы и увеличения числа органосохраняющих операций. Более того, химиотерапия позволяет дифференцировать больных на пациентов с благоприятным прогнозом и неблагоприятным прогнозом. Пациенты с прогрессированием опухоли после химиотерапии попадают в группу с негативным прогно-

Предоперационная терапия необходима для улучшения локального контроля и профилактики отдаленного метастазирования, уменьшения объема опухолевой массы и увеличения числа органосохраняющих операций

Рисунок 3. Фармакокинетика и механизм действия фторафура



зом, это позволяет лучше контролировать пациентов в будущем и назначать им более эффективные схемы лекарственной терапии.

«В настоящее время ведутся исследования, связанные с назначением неоадьювантной лекарственной терапии больным с диссеминированными и запущенными формами рака ободочной кишки при бессимптомной первичной опухоли или отсутствии симптоматики со стороны первичной опухоли. Судя по предварительным данным, можно говорить об улучшении отдаленных результатов лечения». Большинство пациентов с РПК нуждается в неоадьювантной химиолучевой терапии. Если говорить о раке среднеампулярного отдела, необходимость проведения предоперационной химиолучевой терапии зависит от стадии заболевания и глубины поражения, а также от наличия опухолевых депозитов в жировой клетчатке, лимфатических и сосудистых структурах. Все это определяет тактику выбора и назначения неоадьювантной терапии с целью улучшения отдаленных результатов и локального контроля опухоли. Адьювантная лекарственная терапия используется для запущенных форм рака прямой и ободочной кишки, местнораспространенных и диссеминированных форм.

Обсуждая основные направления совершенствования результатов лечения КРР, эксперт отметил, что создание программ комплексного лечения, основанных на полирадиомодификации, т. е. на комбинации лучевой терапии с лекарственными препаратами и электронно-акцепторными соединениями, позволяет повысить эффективность лучевой терапии при неоадьювантном лечении, не

Рисунок 4. Неоадьювантная терапия при лечении рака прямой кишки

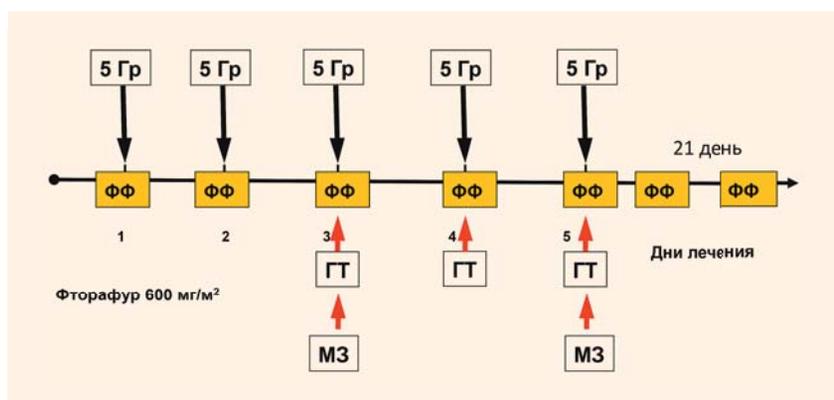


Рисунок 5. Фторафур в комбинации с LV и OX – TELVOX

Эффективность			
Показатель	TELVOX	FOLFOX	XELOX
Контроль роста опухоли, %	63	82	66
Стабилизация, %	30	32	29
Медина времени до прогрессирования, мес.	8,3	8,2	8,9
Переносимость			
Побочные эффекты III–IV степени	TELVOX (% курсов)	FOLFOX	XELOX
Нейтропения, %	0	42	6
Фебрильная нейтропения, %	0	4	1
Диарея, %	1,4	12	14
Периферическая сенсорная нейропатия, %	4,1	18	Нет данных
Тошнота/рвота, %	0,9	11,5	8

> Эффективность режима TELVOX в 1-й линии терапии мКРП соответствует аналогичным режимам с 5-ФУ и капецитабином, при этом редко вызывает тяжелые побочные эффекты

увеличивая очаговую дозу и общую лучевую нагрузку. Принципы полирадиомодификации были сформулированы в 1982 г. С.П. Ярмоненко, они подразумевают одновременное или последовательное использование нескольких радиомодифицирующих агентов с различными механизмами действия с целью повышения эффективности лучевой терапии. В основе создания полирадиомодификации лежат 3 основных механизма – радиосенсибилизация, хемосенсибилизация и синергизм. Эксперт перечислил известные в настоящее время радиомодифицирующие агенты и программы лучевой терапии (рисунок 2), отметив, что ряд лекарственных препаратов из группы фторпиримидинов являются катализаторами лучевой терапии и способны улучшать результаты лучевого воздействия при проведении неoadъювантной химиолучевой терапии.

Андрей Олегович рассказал о собственном опыте применения хорошо известного в онкологии препарата тегафур (Фторафур®), который представляет собой таблетированную форму 5-фторурацила (5-ФУ). Препарат Фторафур® применялся в программе полирадиомодификации у пациентов с РПК на базе клиники колопроктологии Московского клинического научного центра. Как отметил эксперт, таблетированные препараты 5-ФУ помогают снизить токсический эффект по сравнению с инфузионным введением. Лучевая терапия повышает экспрессию фермента тимидилат-фосфорилазы, в результате чего в ткани печени образуется активная форма лекарственного вещества, которая оказывает воздействие на опухоль. Еще одно свойство таблетированных препаратов 5-ФУ – это эффект хемосенсибилизации, т. е. повышение эффективности препарата при совместном применении с другими электронно-акцепторными соединениями. Подвергаясь метаболизму в опухолевой

ткани или в печени под действием фермента тимидин-фосфорилазы, препарат переходит в активную форму 5-ФУ (рисунок 3). Таким образом, снижается токсический системный эффект, что позволяет провести полирадиомодификацию большему количеству пациентов и минимизировать осложнения от проведения химиолучевой терапии.

«Общаясь с коллегами-химиотерапевтами, мы обсуждаем наш опыт ведения больных раком прямой и ободочной кишки, которые проходят лекарственную терапию. Поскольку Фторафур® имеет низкий профиль токсичности, многие из наших коллег назначают его в монорежиме в качестве поддерживающей терапии после полного курса полихимиотерапии у диссеминированных больных. Также препарат применяется в монорежиме у больных с выраженной сопутствующей патологией, когда назначение современной высокодозной схемы полихимиотерапии может привести к выраженным осложнениям. Назначение Фторафура позволяет значительно стабилизировать их состояние и увеличить время до прогрессирования», – сообщил эксперт.

Иллюстрируя вышесказанное, Андрей Олегович представил несколько схем применения препарата в комбинированном лечении пациентов с РПК в сочетании с коротким курсом лучевой терапии, локальной гипертермии и использованием электронно-акцепторных соединений, таких как метронидазол (рисунок 4). Полная регрессия на фоне применения Фторафура в неoadъювантной терапии была достигнута в небольшом проценте случаев (8%), однако контроль роста опухоли зафиксирован в 95%, общее снижение стадийности заболевания – в 68%, безрецидивная 5-летняя выживаемость – почти 75%, что является достаточно хорошими показателями эффективности терапии. Важно отметить хорошую

переносимость препарата: кожные осложнения III степени были отмечены в 23% случаев, гастроинтестинальные – в 25%, гематологические – в 1,5%, побочные эффекты IV степени токсичности наблюдались лишь у 3% больных. Преимуществом таблетированных форм 5-ФУ также является удобство приема, добавил эксперт.

При лечении КРР 3-й и 4-й стадии Фторафур® назначают в виде неоадьювантной терапии, в монорежиме с лучевой терапией, в адьювантной терапии с лейковорином. У пациентов с 4-й стадией в случаях, когда невозможно использовать более эффективные, но и более токсичные схемы, хорошо зарекомендовало себя применение Фторафура в комбинации с лейковорином или в сочетании с лейковорином и оксалиплатином. Возможности комбинированного лечения при 3-й стадии неоперабельного рака включают использование различных схем. Но если применение более сильных схем не подходит из-за профиля токсичности, то можно назначить Фторафур®, в т. ч. в составе предоперационной химиолучевой терапии и в адьювантном режиме в комбинации с лейковорином или в сочетании с лучевой терапией.

Результаты применения 5-ФУ и Фторафура в различных схемах (тегафур с ралтитрексидом, 5-ФУ и капецитабин) показывают практически одинаковые показатели контроля роста опухоли, но при этом тегафур является таблетированной формой, что помогает повысить качество проведения лекарственной терапии. Стоит заметить, что схема, включающая Фторафур®, отличается одним из самых низких профилей токсичности в отношении нейтропении, астении и диарейного синдрома.

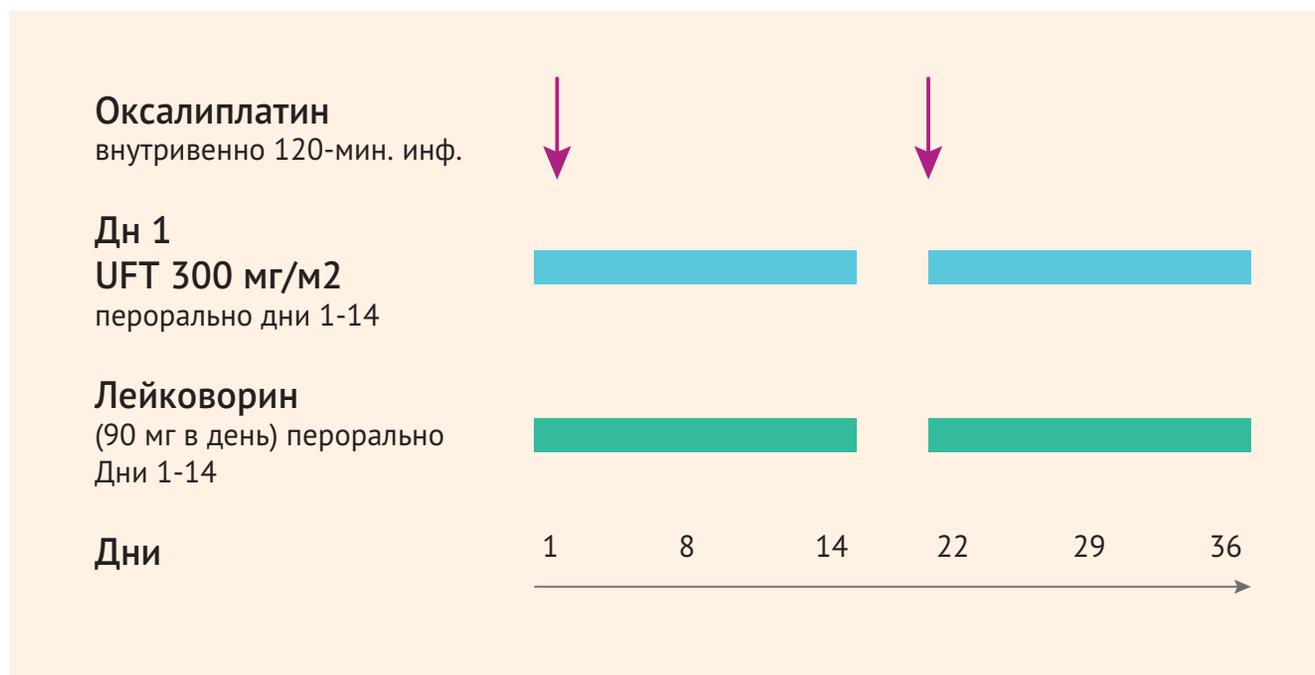
При лечении метастатического КРР Фторафур® может применяться в сочетании с различными препаратами как

в первой, так и во второй линии терапии. В первой линии тегафур в дозировке 750 мг/м² может использоваться в схеме TELVOX в сочетании с лейковорином и оксалиплатином в стандартных дозировках. Пероральный прием препарата позволяет повысить эффективность лечения и комплаентность пациентов. Сравнение схемы TELVOX с такими режимами, как FOLFOX и XELOX демонстрирует достаточно приемлемые показатели эффективности и переносимости терапии (рисунок 5). Это является важной опцией для пациентов с выраженной коморбидностью, поскольку схема с меньшей токсичностью помогает провести больше курсов и стабилизировать заболевание.

Андрей Олегович привел данные фармакоэкономического анализа применения Фторафура и капецитабина, которые показывают, что эти препараты сопоставимы при непрямом сравнении клинической эффективности и безопасности. Таким образом, Фторафур® можно использовать в тех же схемах, в которых используется препарат Кселода. Спикер акцентировал внимание на том, что в настоящее время оптимальных схем терапии диссеминированных форм КРР нет, поэтому эффективность лечения будет зависеть от выработки единой, наиболее эффективной для конкретного пациента стратегии мультидисциплинарной командой специалистов. Только такой подход, по мнению эксперта, позволит улучшить отдаленные результаты лечения. Андрей Олегович также привел несколько клинических примеров применения препарат Фторафур® у пациентов с КРР.

В заключение докладчик отметил, что при локализованном местном опухолевом процессе применение комбинированных и комплексных подходов позволяет снизить риск возникновения локорегиональных рецидивов

Рисунок 6. Режим ТЕГАFOX в I линии мКРР (64 пациента)



и повысить количество выполняемых органосохраняющих операций, а при местнораспространенном процессе – повысить резектабельность и увеличить процент циторедуктивных операций до R-0 резекции, а также снизить риск возникновения локорегиональных рецидивов. Завершая выступление, Андрей Олегович еще раз подчеркнул, что залогом успеха лечения больных с запущенными и метастатическими формами КРР является мультидисциплинарный подход.

Старший научный сотрудник отделения комбинированных методов лечения и химиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, кандидат медицинских наук **Наталья Валериевна Доброва** рассказала о результатах исследований пероральных фторпиримидинов в лекарственной терапии КРР.

Существующие на сегодняшний день пероральные фторпиримидины включают препараты, которые превращаются в 5-фторурацил (5-ФУ) после приема (капецитабин, тегафур), и препараты, содержащие тегафур и вещества, модулирующие его эффективность и токсичность (S-1, UFT). Метаболизм и механизм действия фторпиримидинов хорошо изучены. Как отметила Наталья Валериевна, в современной химиотерапии наблюдается тенденция к использованию комбинаций различных цитостатиков, что усиливает и модулирует их эффект.

Многие режимы первой линии химиотерапии КРР содержат 5-фторурацил, в т. ч. длительные инфузии 5-ФУ (46 ч, 24 ч):

FOLFOXIRI – лейковорин (ЛВ) + 5-ФУ + оксалиплатин + иринотекан;

FOLFOX – оксалиплатин + ЛВ + 5-ФУ (длительная инфузия);

FOLFIRI – иринотекан + ЛВ + 5-ФУ (длительная инфузия);

IFL – иринотекан + ЛВ + 5-ФУ;

FLOX – оксалиплатин + ЛВ + 5-ФУ.

Эффективность режимов с длительными инфузиями фторурацила достаточно высока и достигает 35–60%. Наталья Валериевна подчеркнула, что замена длительных инфузий 5-ФУ и лейковорина пероральными фторпиримидинами позволяет лучше контролировать токсичность терапии и проводить лечение в амбулаторных условиях.

Докладчик привела данные исследования, проведенного во Франции в 2004 г. (рисунки 7, 8). 64 пациентам с метастатическим КРР был назначен режим TEGAFOX: оксалиплатин 130 мг/м², UFT (тегафур/урацил) 300 мг/м² и лейковорин 90 мг в день. Оксалиплатин вводился внутривенно в 1-й день цикла, перорально пациенты принимали препараты UFT и лейковорин в течение 14 дней, циклы повторялись с 7-дневным интервалом. Полный эффект был отмечен у 1 пациента, частичный эффект – у 33% больных, общий эффект наблюдался в 34% случаев. Общая выживаемость у этих пациентов составила 18,2 мес., что коррелирует с результатами лечения при использовании других режимов в первой линии лекарственной терапии, согласно данным литературы.

В этом же исследовании изучался режим TEGAFIRI: 54 пациента получали иринотекан – 250 мг/м² в 1-й день

Рисунок 7. Сравнительное рандомизированное исследование III фазы CAPEOX против SOX в I линии мКРР (340 больных)

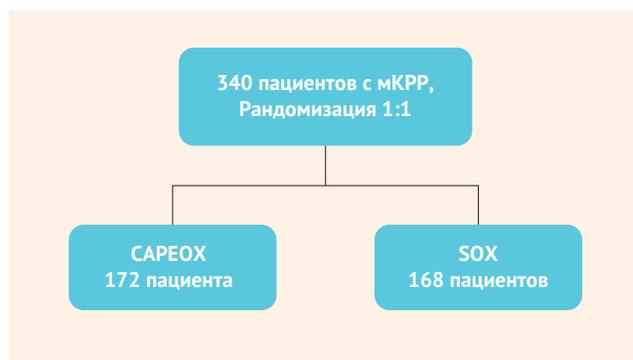


Рисунок 8. Результаты сравнительного исследования III фазы (CAPEOX vs SOX) в I линии мКРР (340 больных)

Режим	CAPEOX	SOX
мВБП, мес.	6,3	7,1
мОВ, мес.	18,4	19,0

Рисунок 9. Характеристика проявлений болезни

Метаастазы в печень + первичная опухоль	1
Метаастазы в печень + л/узлы	1
Метаастазы в печень + легкие + первичная опухоль	2
Метаастазы в печень + легкие + первичная опухоль	1

- У всех пациентов более чем 1 пораженный орган
- У 3 из 4 больных – множественные очаги в печени.
- Размер метастазов > 4 см – у 3 больных.

внутривенно, UFT – 250 мг/м² и лейковорин 90 мг в день перорально в течение 14 дней, интервал между циклами составил 7 дней. Результаты лечения, по оценке эксперта, были достаточно высокими и сравнимы с результатами режима TEGAFOX. Полную регрессию опухоли наблюдали у 1% пациентов, частичный эффект – у 31%, общий эффект составил 33%. Общая выживаемость составила 15,4 мес., что несколько ниже, чем при использовании режима TEGAFOX, но все же сопоставимо с данными литературы.

Интересными назвала Наталья Валериевна результаты исследования 3 фазы (рисунки 7, 8), в котором сравнивалась эффективность режимов CAPEOX (капецитабин + оксалиплатин) и SOX (S-1 + оксалиплатин) в первой линии терапии метастатического КРР. 340 больных были рандомизированы в соотношении 1:1, 172 пациента получили режим CAPEOX, а 168 – режим SOX по схеме:

в 1-й день оксалиплатин и в течение 14 дней препарат S-1, который содержит тегафур и 2 добавочных модулирующих препарата, с 7-дневным интервалом. Время до прогрессирования у больных в этом исследовании одинаково и сравнимо, общая выживаемость – 18 и 19 мес. (различия статистически недостоверно).

Еще один режим, о котором рассказала Наталья Валериевна, – SOX в комбинации с бевацизумабом. В это исследование¹ было включено 54 пациента с метастатическим КРР. Больные получали оксалиплатин 130 мг/м² и бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг в день 1 и S-1 в дозе 80 мг/м² в день в течение 14 дней, интервал между курсами – 7-дней. Частичный эффект был зафиксирован у 24 пациентов, стабилизация – у 22 больных, полный эффект – у 1 пациента. Таким образом, объективный ответ составил 47%, контроль над болезнью – 88,7%. Время до прогрессирования – 9 мес., медиана общей выживаемости – 22,5 мес. Побочные эффекты были предсказуемыми. У половины пациентов наблюдалась нейтропения (4-я степень была отмечена в 9% случаев), у трети больных – тромбоцитопения (глубокая – у 5%). Было зафиксировано незначительное повышение уровня печеночных ферментов, но тяжелых токсических реакций со стороны печени не было. Незначительная протеинурия наблюдалась в 37% случаев, что согласуется с литературными данными.

Адьювантная лекарственная терапия используется для запущенных форм рака прямой и ободочной кишки, местнораспространенных и диссеминированных форм

По мнению докладчика, заслуживают внимания результаты еще одной из недавних работ. Это исследование 2 фазы с участием 43 пациентов, в котором изучался режим TIROX: оксалиплатин в дозе 85 мг/м², иринотекан 150 мг/м² и S-1 80 мг/м² в день в течение 14 дней, с 7-дневным перерывом.

В настоящее время лечебные режимы из трех цитостатиков часто используются в связи с их высокой эффективностью и широкими возможностями для предупреждения и лечения побочных эффектов, отметила Наталья Валериевна. Полный эффект в этом исследовании был достигнут у 2 пациентов, частичный – у 27 (почти 63%), общий эффект – у 29 больных (67,5 %). Уменьшение размеров опухоли более чем на 50% было отмечено у половины больных. Стабилизация более 6 мес. наблюдалась еще у 12 чел. (28%). Таким образом, контроль над болезнью был достигнут у 41 пациента и составил 95%, что сопоставимо с данными, полученными в других исследованиях. Было прооперировано 5 пациентов: трем из них

выполнены резекции печени, двум – резекции легких. Длительность ремиссии у пациентов с полным эффектом составила 56 и 52 мес. Медиана времени до прогрессирования в общей группе – 10 мес., медиана общей выживаемости – 19 мес. Гематологическая токсичность III–IV степени наблюдалась у 45% пациентов (III – у 33,3% и IV – у 11,9%). Частота фебрильной нейтропении составила 9,5%, глубокой тромбоцитопении – 2,4%, диареи 3-й степени – 7%, стоматита 3-й степени – 2%.

Докладчик подробно представила предварительные результаты проводимого в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2016 г. пострегистрационного наблюдательного исследования по изучению эффективности комбинации тегафура (Фторафур®) с оксалиплатином и иринотеканом в первой линии терапии диссеминированным КРР. Первый вариант режима включал оксалиплатин в дозе 100 мг/м² и иринотекан 150 мг/м² – в 1-й день цикла, Фторафур® 1200 мг (по 400 мг 3 р/сут) и лейковорин (по 50 мг 3 р/сут) внутримышечно – в течение 14 дней, с 7-дневным интервалом.

Лечение получили 5 пациентов, средний возраст которых составил 50 лет. У 4 пациентов была первичная или рецидивная опухоль, множественные метастазы в печень и легкие (рисунок 9). Результаты лечения: частичная регрессия наблюдалась у 3 пациентов, стабилизация больше 6 мес. – у 2 больных. Контроль над болезнью у всех пациентов был достигнут. Пациент с рецидивом и метастазами в легкие был прооперирован после 9 курсов терапии. Последовательно проведены удаление рецидивной опухоли и резекция метастазов в легких. Безрецидивный период составил 1 год 6 мес. Время до прогрессирования у одного больного составило 14 мес., у второго – 8,5 мес., у двоих – 7 мес.

Далее этот режим был модифицирован и применялся в течение последнего года. Оксалиплатин и иринотекан вводились в 1-й и 15-й дни курса: оксалиплатин 75 мг/м² и иринотекан 125 мг/м²; Фторафур® 1200 мг с 1-й по 14-й день. Интервал между курсами составил 14 дней. Эксперт сообщила о результатах лечения на сегодняшний день. Большинство пациентов получили от 2 до 6 курсов лечения. У 5 больных достигнута частичная регрессия, 2 пациентам проведены радикальные операции после 5 курсов. При патоморфологическом исследовании операционного материала в опухоли обнаружен патоморфоз 3-й степени. У 3 больных наблюдается стабилизация процесса со значительным снижением опухолевых маркеров и уменьшением размеров метастазов в печени, 7 больных продолжают лечение, у 1 пациентки наступило прогрессирование. В настоящее время исследование продолжается, результаты планируется получить в 2018 году.

Подводя итог своего выступления, Наталья Валериевна подчеркнула, что применение пероральных фторпиримидинов в новых схемах и комбинациях существенно расширяет возможности лечения пациентов. 

¹ S-1 plus oxaliplatin versus capecitabine plus oxaliplatin for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated results from a phase 3 trial. Seung Tae Kim, Yong Sang Hong, Ho Yeong Lim. BMC Cancer. 2014; 14: 883. Published online 2014 Nov 26. doi: 10.1186/1471-2407-14-883.

² A multi-institutional feasibility study of S-1/oxaliplatin plus bevacizumab in patients with advanced/metastatic colorectal cancer: the HiSCO-02 prospective phase II study Manabu Shimomura,1 Katsunori Shinozaki, Takao Hinoi Published online 2016 Oct 18. doi: 10.1186/s40064-016-3491-8.

³ S-1 plus irinotecan and oxaliplatin for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a prospective phase II study and pharmacogenetic analysis. S Y Kim,1 Y S Hong,2 E K Shim,1. Br J Cancer. 2013 Sep 17; 109(6): 1420–1427. Published online 2013 Aug 20. doi: 10.1038/bjc.2013.479).