

## Значимый прогресс в решении проблемы рака толстой кишки

А.М. ГАРИН

ФГБУ РОНЦ им. Блохина РАМН, Москва

С 1978 года заболеваемость раком толстой кишки (РТК) снижается в ряде стран Западной Европы, США, Канаде, Австралии, увеличивается в Китае, других странах Азии, в Южной Америке, Африке. (Center et al. 2009). В России прирост абсолютного числа заболевших с 2004 по 2009 год составил 11,3% для РОК и 9,9% для РПК. (Давыдов М.И., Аксель Е.М. 2011). Скрининг, ранняя диагностика, молекулярная биология, создание и использование таргетных лекарств – направления, развитие которых приведет к успешному контролю смертности от рака толстой кишки.

**Ключевые слова:** рак толстой кишки, прогресс в лечении

С 1978 года заболеваемость раком толстой кишки (РТК) снижается в ряде стран Западной Европы, США, Канаде, Австралии, увеличивается в Китае, других странах Азии, в Южной Америке, Африке. (Center et al. 2009). В России прирост абсолютного числа заболевших с 2004 по 2009 год составил 11,3% для РОК и 9,9% для РПК. (Давыдов М.И., Аксель Е.М. 2011).

Основным «инструментом» контроля заболеваемости РТК в этих странах является скрининг населения старше 50 лет. Колоноскопия оптическая и виртуальная, сигмоидоскопия позволяют выявлять полипы >1см и удалять их.

Охарактеризованы аденоматозные неопластические полипы – тубулярные, ворсинчатые и тубулярно – ворсинчатые, которые подлежат удалению и не неопластические полипы, не имеющие потенциала малигнизации, - гиперпластические, гамартомы, лимфоидные агрегаты, воспалительные. (Colluci 2003).

Риск малигнизации полипов коррелируется с их размером - <1см в 0,07%; 1 – 2 см – в 2%; > 2см – в 19%. (Odom et al 2005).

Тестирование населения на скрытую кровь в кале FOBТ, FIT позволяет выявлять полипы более 2 см (меньшие не кровоточат) и ранние формы рака. Таким образом, анализы на скрытую кровь, улучшая раннюю диагностику, уменьшают показатели смертности от РТК на 50%, но не влияют на заболеваемость. (Baxter et al. 2009).

Представляет пока исследовательский интерес изучение ДНК в эксфолиативном материале из опухолей или аденом. В образцах кала боль-

ных РТК обнаруживается панель из 15 мутированных генов (K – ras, p53, bat 26 и др.) в 91%; в кале пациентов с неопластическими полипами >1см – в 82%; у людей с нормальной колоноскопической картиной кишечника - в 7%. (Ahlquist et al. 2000. Sicklick et al. 2009).

К серьезным достижениям молекулярной онкологии относят расшифровку фазности канцерогенеза в толстой кишке и генной ответственности (их мутационных повреждений) за каждый из этапов становления спонтанного и наследственного рака. Молекулярные изменения служат основой для создания рациональной таргетной терапии всех форм опухолей и РТК в частности.

Прогресс хирургии РОК (метода, способного излечить больных) связан, главным образом, с повсеместным внедрением лапароскопической гемиколэктомии. В 90 – годах высказывалась озабоченность о показанности этого метода операции при РОК из – за неадекватности удаления лимфатических узлов, продолжительности операции, трудностей осмотра соседних органов, увеличения риска диссеминации. (Wexner et al. 1993).

В 2007 году завершено рандомизированное исследование COST с участием 872 больных РОК, подвергнутых либо открытой, либо эндоскопической операции.

По результатам исследования:

5 – летняя безрецидивная выживаемость составила 68,4% и 69,2%,  $p = 0,93$ ;

общая выживаемость составила 74,6% и 76,4%,  $p = 0,947$ ;

послеоперационный период был короче после эндоскопической операции, осложнения встречались с одинаковой частотой.

Основной вывод – лапароскопическая гемиколэктомия одинаково безопасна и эффективна, как и открытая операция при резектабельном РПК. (Fleshman et al. 2007).

Важным для стадирования и тактики лечения является удаление для последующего гистологического исследования не менее 12 лимфатических узлов, при изучении меньшего числа узлов операция считается не оптимальной. (Tekkis et al. 2006).

Тотальная Мезоректальная Эксцизия (ТМЕ) признана стандартом хирургического лечения рака прямой кишки. По данным многих онкологических центров после ТМЕ частота локорегиональных рецидивов снижается до 6,5%, при других операциях при РПК рецидивы регистрируются в диапазоне 14 – 40%. (Ridgway a. Darzi 2003).

Адьювантная терапия РТК III стадии по схемам FOLFOX, FLOX, XELOX улучшают показатели безрецидивной выживаемости на 7,5%, а 6 – летней общей выживаемости на 4,4% по сравнению с адьювантным режимом «фторурацил + лейковорин» (FULV). Режимы на основе иринотекана для адьювантной терапии не используются из-за большей токсичности. (Van Cutsem et al. 2009).

Для адьювантной терапии РТК III стадии у больных старше 70 лет используются режим FUFA или кселода (монотерапия).

При РТК II стадии ASCO рекомендует адьювантную химиотерапию при низкой дифференцировке опухолей, при T4, при перфорациях или непроходимости, при неадекватном исследовании лимфатических узлов. (Benson et al. 2004). Показано также, что делеция 18q является плохим прогностическим признаком, требующим адьюванта. (Westra et al. 2004).

Большинство исследователей считают, что предоперационная (неоадьювантная) химиолучевая терапия предпочтительней при РПК, чем послеоперационная адьювантная терапия, поскольку после нео чаще удается выполнить сфинктеросохраняющие операции. В Германском исследовании сравнивалась эффективность и толерантность пред- и послеоперационной химиолучевой терапии (FU 4 цикла + 50 Gy). Рецидивы возникли в 6% и 13%  $p = 0,006$ , токсичность III и IV степени соответственно в 4% и 12%. (Sauer et al. 2004).

Группа EORTC сравнила результаты предоперационной лучевой терапии и предоперационной химиолучевой терапии при РПК ( $n = 1011$ ). Локальные рецидивы возникли у 17% и 8%,  $p = 0,002$ . (Bosset et al. 2006).

Замена режима FULV на схемы с участием оха, ири, сар, Bv улучшили непосредственные и отдаленные результаты неоадьювантной терапии местно распространенного РПК. (Ghearhart a. Ahuja 2012).

РТК метастазирует изолированно в печень в 25% случаев. Нелеченые метастазы в печень абсолютно фатальны. Резекция метастазов в печень без химиотерапии приводит к 5 – летней выживаемости в 30%. (Seifert et al. 2000). Общая 5 – летняя выживаемость больных с метастазами РТК в печень после химиотерапии по одной из указанных схем (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, FOLFOX-FIRI) и последующей операции - 40%, медиана выживаемости 36 – 46 месяцев. (Adam 2004, Fal-lone et al. 2007. Taberno 2007).

В сообщении Folprecht et al. в 2010 было указано, что добавление цетуксимаба к активным режимам химиотерапии повышает результативность лечения при печеночных метастазах РТК до 57 – 68% и резектабельность до 60%.

Из химиотерапевтических препаратов для лечения метастатического рака толстой кишки используются основные препараты: фторурацил, капецитабин, оксалиплатин, иринотекан, могут применяться: томудекс, митомицин, тегафур, S-1; из таргетных препаратов: бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб, афлиберцепт, рографениб.

В 1 –ой линии терапии метастатического РТК назначаются комбинации FOLFOX4, FOLFOX6, XELOX, FULV иногда FOLFIRI. Эффект в диапазоне 39 – 49%, время до прогрессирования 8 – 9 месяцев, медиана выживаемости 14 – 20 месяцев. (Blanke et al 2011).

С недавнего времени применяется режим FOLFOX-FIRI. В рандомизированном исследовании сравнивался эффект во 2 – ой линии терапии режимов FOLFOX-FIRI и FOLFIRI: эффект 60% и 34%, время до прогрессирования 9,8 мес. и 6,9 мес., общая выживаемость 22,6 мес. и 16,7.мес. соответственно. (Falkone et al. 2007).

Назначаются и другие режимы на основе иринотекана - IFL, IROX, XELIRI.

В арсенале таргетной терапии метастатического РТК - бевацизумаб.

В исследовании Hurwitz et al. в 2004 были показаны следующие результаты: при сравнении режимов IFL и IFL+BV противоопухолевый эффект составил 35% и 45%,  $p = 0,004$ , время до прогрессирования - 6,2 мес. и 10,6 мес.,  $p = 0,001$ , общая выживаемость – 15,6 мес. и 20,3 мес. Соответственно.  $n = 813$ .

Увеличение времени до прогрессирования достигается и при сочетании FOLFOX/XELOX режимов с BV: HR=0.83, медиана безрецидивной

выживаемости в группах без BV - 8 мес., с BV – 9,4 мес.  $p = 0,0023$ .

BV эффективен и при добавлении к 2 – ой линии химиотерапии мРТК (на основе iri), общая выживаемость - 9,8 мес.(без BV) и 11,2 мес. (с BV). HR=0,82,  $p=0,006$ . (Andre et al. 2012).

Смена химиотерапии на основе FU, примененной вместе с BV, на другой режим на основе IRI и продолжении введения BV повысило общую выживаемость в сравнении с чисто химиотерапевтическим контролем, независимо от статуса k – ras. HR = 0.70 (Van Cutsem et al. 2012).

Цетуксимаб и панитумумаб продлевают время до прогрессирования у пациентов с мРТК в 1 – ой линии (HR 0,68,  $p = 0,002$  и HR 0,80  $p=0,002$ ) и 2 –ой линии терапии в комбинациях с режимами FOLFOX и FOLFIRI лишь у пациентов с диким геном Wild K- ras . (Van Cutsem et al. 2009, Siena et al. 2010, Peeters et al. 2010).

Афлиберцепт – новый гибридный таргетный препарат, состоящий из рецепторов VEGF 1 и 2 и человеческого IgG Fc, увеличивает продолжительность жизни многократно леченых больных в сравнении с плацебо HR = 0,82,  $p = 0,003$ . (Tab-

ernerо et al . 2011).

Новый мультикиназный ингибитор регорафениб (REGORAFENIB) в сентябре 2012 года разрешен FDA для лечения мРТК на основании международного исследования, выявившего достоверное повышение HR при общей (HR = 0.77) и безрецидивной выживаемости (HR = 0.50) у многократно леченых больных (после 3 и 4 линии терапии) в сравнении с получавшими плацебо. (Sobrero et al. 2012).

С 1975 по 2007 годы 5 – летняя выживаемость больных РТК в США повысилась с 50% до 65%. Больные с локальным РТК выявляются при первичной диагностике в 39% случаев, выживают 90%; пациенты с регионарным опухолевым вовлечением лимфатических узлов диагностируются в 37% случаев, 5 – летняя выживаемость - 70%; отдаленные метастазы обнаруживаются у 19% больных при первичной диагностике, выживают 12%.(Brenner et al. 2007).

Скрининг, ранняя диагностика, молекулярная биология, создание и использование таргетных лекарств – направления, развитие которых приведет и нашу страну к более успешному контролю смертности от рака толстой кишки.