

УДК 616.345:616.351-006.6-073-085:615.28

А.Г. Кисличко, М.С. Рамазанова,
М.Ю. Попов, Е.А. Глушков

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

A.G. Kislichko, M.S. Ramazanova,
M.Y. Popov, E.A. Glushkov

TARGET THERAPY IN METASTATIC COLORECTAL CANCER

*Кировская государственная
медицинская академия*

Применение таргетной терапии в современной онкологии является важным достижением науки на этапе преодоления опухолевой резистентности, она не только позволяет достичь хороших результатов, но стимулирует поиск нового, еще более эффективного лекарственного препарата.

Ключевые слова: колоректальный рак, химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза.

The use of target therapy in modern oncology is an important achievement in science at the stage of overcoming tumor resistance, it not only allows you to achieve good results, but also stimulates the search for new and more effective drug.

Keywords: colorectal cancer, chemotherapy, anti-angiogenic agents.

Введение

В России в 2010 году было выявлено 32978 больных раком ободочной кишки, 25568 больных раком прямой кишки [1]. Рак толстой кишки занимает третье место в структуре смертности от злокачественных новообразований у мужчин и женщин.

В Российской Федерации на 2010 год заболеваемость (на 100000 населения) раком ободочной кишки составила: у мужчин 15,80, у женщин 12,66 случая [1]. Морфологическая верификация составляет 75,9%. Выявляемость на профосмотрах – 2,2%. Одногодичная летальность – 38,6%. Частота выявления рака ободочной кишки на поздних стадиях остается высокой и составляет для III стадии 37,2%, для IV – 30,5%, тогда как для I–II стадии – 27,0%. Больные с неустановленной стадией – 5,3%.

Для рака прямой кишки на 2010 год заболеваемость составила: у мужчин 14,55, у женщин – 8,88 случая на 100 тысяч человек населения [1]. Морфологическая верификация достигает 86,4%. На профосмотрах выявлено 8,3% случаев колоректального рака. Одногодичная летальность составила 33,5%. Распределение по стадиям: I–II – 36,6%; III – 32,7%; IV – 26,7%; не установлена – 3,9%. С разной частотой рак прямой кишки поражает различные её отделы: среднеампулярный – 23–33%; нижеампулярный – 21–29%; вышеампулярный – 22–25%; ректосигмоидный – 7–9%; поражение всей ампулы – 5–9%; анальный отдел – 1–6%.

Статистика по Кировской области представлена в табл. 1 [1].

Проблема заболевания колоректальным раком на сегодняшний день остается одной из наиболее актуальных проблем в современной онкологии. По данным ВОЗ 2010 года, в мире ежегодно регистрируется более 500 тыс. случаев колоректального рака. Примерно у 25% больных уже при первичном диагнозе обнаруживаются отдаленные метастазы.

Терминология

Опухолевый ангиогенез – регулируемый процесс формирования сети капилляров из эндотелиальных клеток, выстилающих мелкие сосуды. Непременным условием развития сосудистой сети является постоянная активная экспрессия факторов роста опухоли, достигшей размеров 1–2 мм. Ключевым фактором опухолевого ангиогенеза является фактор роста эндотелия (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), который связывается с рецепторами клеток эндотелия стенки кровеносных сосудов, в результате чего запускается каскад внутриклеточных реакций, стимулирующий пролиферацию эндотелиоцитов сосуда.

Таргетная (от англ. «target» – цель) терапия – точечное воздействие на определенные клеточные рецепторы или сигнальные пути, передающие информацию в ядро клетки [2]. Наиболее перспективными мишенями представляются рецепторы ростовых факторов – эпидермального фактора роста (EGFR) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), которые достаточно часто гиперэкспрессируются в опухолях [3].

Ингибиторы ангиогенеза – таргетные противоопухолевые препараты, представляющие из себя гуманизированные моноклональные антитела к VEGF. Принцип действия ингибиторов ангиогенеза заключается в инактивации VEGF путём его связывания с антителами, в результате происходит гибель незре-

лых беспорядочно расположенных капиллярных сетей и повышается эффективность цитостатических препаратов. В настоящее время три таких препарата зарегистрированы для лечения рака толстой кишки – цетуксимаб, панитумумаб и бевацизумаб [3].

Наибольшую известность среди антиангиогенных препаратов получил *бевацизумаб* – гуманизированное моноклональное антитело, способное связывать фактор роста эндотелия. Бевацизумаб демонстрирует клинический эффект преимущественно в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Единственным заболеванием, при котором данное антитело применяется в качестве монотерапии, является глиобластома [2]. Длительное время полужизни антител позволяет применять его раз в две недели (5 мг/кг). Тромбозы, артериальная гипертензия, перфорации полых органов, протеинурия и ухудшение заживления ран являются специфической токсичностью бевацизумаба. Поэтому во избежание осложнений настоятельно рекомендуется выдерживать интервал в 6 недель между последним введением препарата и плановым хирургическим вмешательством [3].

Ведущие схемы лечения метастатического колоректального рака:

- XELOX (капецитабин, оксалиплатин);
- FOLFOX (5-ФУ, лейковорин, оксалиплатин);
- FOLFIRI (5-ФУ, лейковорин, иринотекан);
- IFL (иринотекан, лейковорин, болюсно 5-фторурацил).

Цели и задачи исследования

1. Оценить выживаемость больных метастатическим колоректальным раком, получавших химиотерапию XELOX и XELOX в сочетании с бевацизумабом.
2. Оценить токсический профиль химиотерапии XELOX и XELOX в сочетании с бевацизумабом.

Материалы и методы

Исследование проведено кафедрой онкологии Кировской ГМА на базе Кировского областного клинического онкологического диспансера с 2008-го по 2010 год.

Было обследовано 66 пациентов с колоректальным раком: 56 мужчин и 10 женщин, средний возраст которых составлял 56,8 лет. У всех больных при гистологической верификации определялась аденокарцинома различной степени дифференцировки с различными по локализации метастазами (печень, легкие, лимфатические узлы, яичники, надпочечники).

Таблица

Абсолютное число первично-выявленных случаев колоректального рака, заболеваемость и смертность

N	2000 г.		2010 г.	
	Прямая	Ободочная	Прямая	Ободочная
Первично-выявленные	256	223	285	329
Заболеваемость	17,50	15,98	20,49	23,36
Смертность	14,40	11,81	14,67	14,95

чечники). ECOG Performance Status (общее состояние больного) оценивался как 0–2. Всех пациентов разделили на 2 группы. Первая группа (21 человек (31,8%)) получала схему XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² и капецитабин 2000 мг/м² в течение 14 дней) и бевацизумаб 5 мг/кг каждые 3 недели, вторая группа (45 человек (68,2%)) получала схему XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² и капецитабин 2000 мг/м² в течение 14 дней). Количество курсов химиотерапии варьировало от 4 до 9. Для оценки эффективности проводимой терапии каждые 9–12 недель лечения использовались рентгенологические методы обследования (рентгенография, компьютерная томография (КТ) и сонография).

Результаты и их обсуждение

У всех пациентов проводилась оценка выживаемости и нежелательных явлений. Одногодичная выживаемость в первой группе, получавшей XELOX и бевацизумаб, составила 80,9% (17), во второй группе, получившей только схему XELOX – 71,1% (32) ($t=0,5$). Нежелательные явления 1–2 степени в первой группе наблюдались у 71,4% (15), во второй – у 48,9% (22). В свою очередь, диарея как побочный эффект 3-й степени зарегистрирована у 4,7% (1), получавших XELOX и бевацизумаб.

Клинический пример. Пациент, 62 года, 30 ноября 2008 года поступил в хирургическое отделение больницы скорой медицинской помощи с явлениями острой кишечной непроходимости. При ревизии органов брюшной полости выявлены опухоль сигмовидной кишки и метастазы в печень. Выставлен диагноз: рак сигмовидной кишки T3N1M1, метастазы в печень. 30 ноября выполнена операция в объеме резекции сигмовидной кишки с выведением одноствольной колостомы. Послеоперационный период протекал без осложнений. Плановое гистологическое исследование показало умеренно-дифференцированную аденокарциному с инвазией мышечного слоя. Проведено 6 курсов химиотерапии по схеме XELOX продолжительностью 21 день (начало первого цикла через 32 дня после хирургического лечения) и бевацизумабом 7,5 мг/кг продолжи-

тельностью 21 день (всего 9 инфузий). 26 марта 2009 года выполнена операция – закрытие одноствольной колостомы, краевая резекция правой доли печени и имплантация артериального порта. Больному назначена химиотерапия по схеме FOLFOX в комбинации с бевацизумабом 5 мг/кг, с интрапортальным введением оксалиплатина (инфузия проводилась каждые 2 недели). Пациент получил 8 циклов FOLFOX, 18 инфузий бевацизумаба. Для динамического контрольного мониторинга проводилось КТ органов грудной и брюшной полостей. В результате проведенного лечения отмечена положительная динамика – полная резорбция очагов в печени на фоне терапии FOLFOX+бевацизумаб 5 мг/кг каждые 14 дней. Нежелательных явлений отмечено не было. Контрольное стандартное обследование, дополненное КТ органов брюшной полости, выявило положительную динамику (см. рис.).

В декабре 2010 года пациент стал отмечать слабость и одышку. При рентгенографии органов грудной клетки 14 декабря 2010 года были обнаружены метастазы в легкие, в печени метастазы не обнаружены. Схема FOLFOX была отменена 1 октября 2009 года. Бевацизумаб был отменен в декабре 2009 года (в течение 2 месяцев больной получал бевацизумаб в монотерапии). 1 февраля 2011 года пациент умер. Причина смерти – прогрессирование основного заболевания. Безрецидивный промежуток составил 19 месяцев. Продолжительность жизни пациента – 26 месяцев.

Выводы

1. Использование бевацизумаба и схемы XELOX при лечении метастатического колоректального рака позволяет увеличить одногодичную выживаемость на 9,8% по сравнению с применением только схемы XELOX. Значение критерия достоверности ($t=0,5$), возможно, указывает на необходимость увеличения числа наблюдений.

2. Нежелательные явления у больных, получавших лечение бевацизумабом и XELOX, выше, чем у больных, получавших терапию только XELOX, на 22,5%.

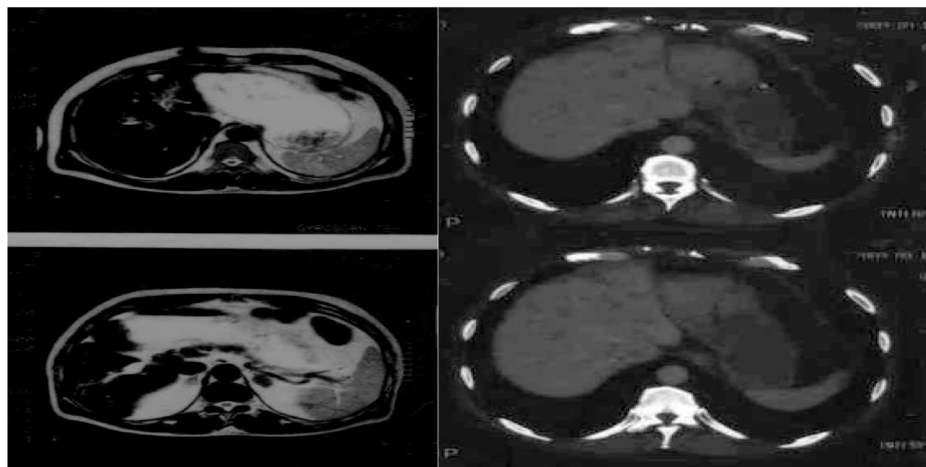


Рис. Полная резорбция метастазов в печени, КТ до лечения и через 5 циклов химиотерапии

Применение таргетной терапии в современной онкологии является важным достижением науки на этапе преодоления опухолевой резистентности, она не только позволяет достичь хороших результатов, но стимулирует поиск нового, еще более эффективного лекарственного препарата.

Список литературы

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). М., 2012. 260 с.
2. Имянитов Е.Н. Общие представления о таргетной терапии // Практическая онкология. 2010. Том 11. № 3. С. 123–130.
3. Трякин А.А. Таргетная терапия колоректального рака, рака желудка и поджелудочной железы // Практическая онкология. 2010. Том 11, № 3. С. 143–150.

Сведения об авторах

1. **Кисличко Анатолий Григорьевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии Кировской ГМА.
2. **Рамазанова Мадина Султановна** – к.м.н., ассистент кафедры онкологии Кировской ГМА, e-mail: ramazanovam@inbox.ru.
3. **Попов Михаил Юрьевич** – к.м.н., доцент кафедры онкологии Кировской ГМА.
4. **Глушков Евгений Александрович** – студент 6-го курса лечебного факультета, 602-я группа, e-mail: ujinwork@mail.ru.