Метастатический колоректальный рак: как увеличить выживаемость пациентов?

По итогам научно-практической конференции

Колоректальный рак (КРР) является третьим заболеванием по распространенности в структуре онкологической патологии. КРР на локальной, или регионарной, стадии в большинстве случав является излечимым; у 67-90% таких пациентов выживаемость без признаков заболевания превышает 5 лет. Однако приблизительно 25% пациентов с КРР впервые обращаются к врачу уже на метастатической стадии заболевания. В этом случае лечение обычно носит паллиативный характер. Целью такой терапии являются увеличение выживаемости пациентов, увеличение времени без признаков прогрессирования, уменьшение выраженности симптомов заболевания, снижение частоты побочных эффектов от проводимой терапии, а также оптимизация качества жизни пациентов. 17-18 июня в г. Киеве при содействии МЗ Украины и Национального института рака проходила II научно-практическая конференция с международным участием «Перспективы лечения колоректального рака».

В работе конференции приняли участие ведущие отечественные и зарубежные специалисты, которые представили современные протоколы лечения и обсудили новые возможности химиотерапии у пациентов с метастатическим КРР.

Доктор Mark Harrison из Центра рака Mount Vernon (г. Лондон, Великобритания) представил к обсуждению клинический случай из своей практики.

– В нашу клинику для выполнения эндоскопии поступил пациент 45 лет с жалобами на чувство усталости, головокружения; у больного отмечалось наличие железодефицитной анемии (по данным общего анализа крови, предоставленного семейным врачом пациента). На эндоскопическом исследовании у пациента выявлены полипы кишечника. Какова должна быть дальнейшая тактика ведения такого больного?

Пациенту выполнена правосторонняя гемиколэктомия без особенностей, произведено полное иссечение умеренно дифференцированной аденокарциномы; на патогистологическом исследовании обнаружена сосудистая инвазия, подтвержден диагноз аденокарциномы T3N2Mx. Для дальнейшего лечения больной был рандомизирован в клиническое исследование **SCOT (2008-2013)** в группу прохождения 8 циклов адъювантной (послеоперационной) химиотерапии по схеме XELOX (Кселода 2000 мг/м^2 2 р/сут + оксалиплатин прерывистым курсом по 260 мг/м^2 с 1-го по 14-й день лечения с последующим перерывом на 7 дней).

Эффективность данной схемы уже была подтверждена в предыдущем масштабном двойном слепом исследовании **NO16968 (XELOXA)**, проводившемся на базе 226 медицинских учреждений в 29 странах мира. В этом исследовании принимали участие 1886 пациентов с III стадией КРР, которым прежде не проводилась радио- и/или химиотерапия. Больных рандомизировали в группу лечения по схеме XELOX в течение 24 нед (Кселода 1000 мг/ м^2 2 р/сут с 1-го по 14-й день лечения + оксалиплатин 130 мг/м^2; n=944) либо группу лечения по схеме 5-фторурацил/лейковорин болюсно (n=942). Основным критерием эффективности являлась демонстрация превосходства схемы XELOX перед схемой 5-фторурацил/лейковорин по выживаемости без прогрессирования заболевания. Дополнительными критериями эффективности являлись общая выживаемость, профиль безопасности и удобство проведения терапии **(Haller et al. ESMO/ECCO, 2009)**.

Результаты данного исследования доказали, что у больных, принимавших адъювантную терапию по схеме XELOX, период без признаков заболевания был продолжительнее, чем у пациентов, получавших адъювантную химиотерапию по схеме 5-фторурацил/лейковорин. Показатель трехлетней выживаемости без признаков заболевания у больных, принимавших терапию по схеме XELOX, превосходил аналогичный показатель у пациентов, включенных в группу 5-фторурацил/лейковорин (71,0 против 67,0%; ОР 0,80; p=0,0045). Терапия по схеме XELOX хорошо переносилась: у пациентов, получавших лечение по этой схеме, отмечалось меньше жалоб на диарею, стоматит, а также случаев нейтропении/гранулоцитопении по сравнению с группой 5-фторурацил/лейковорин, однако в группе терапии по схеме XELOX было отмечено большее количество случаев тошноты и токсической нейропатии **(Schmoll et al., 2007)**.

Ожидаются результаты исследования **AVANT**, в котором принимали участие 3450 пациентов высокого риска с II и III стадиями КРР. Больных рандомизировали в группы лечения по схеме XELOX + Авастин 7 мг/кг в 1-й день каждые 3 нед в течение 24 нед с последующим курсом монотерапии Авастином 7 мг/кг еще в течение 24 нед, FOLFOX4 на 24 нед с последующим наблюдением в течение 24 нед либо FOLFOX4 + Авастин 5 мг/кг в 1-й день каждые 3 нед в течение 24 нед с последующим курсом монотерапии Авастином 7 мг/кг еще в течение 24 нед (препарат принимался в 1-й день каждые 3 нед).

Продолжается рандомизация в новое исследование **QASAR-2**, в котором планируют изучать эффективность и безопасность адъювантной терапии у пациентов с II и III стадиями КРР, перенесших тотальную резекцию опухоли. Всего планируют включить 2240 пациентов в группу монотерапии препаратом Кселода 1250 мг/м^2 2 р/сут с 1-го по 14-й день лечения с перерывом на 7 дней (8 циклов) либо в группу комбинации Кселода + Авастин по 7 мг/кг в 1-й день каждые 3 нед (16 циклов).

Возвращаясь к клиническому случаю, следует отметить, что после проведения больному 7-го цикла XELOX у него развилась тяжелая побочная реакция в виде периферической нейропатии, что привело к нетрудоспособности. Можно ли назначить этому больному монотерапию Кселодой на 8-й цикл лечения?

Еще через 24 мес пациент предъявил жалобы на выраженный болевой синдром в правом подреберье, жар и потливость. На компьютерной томографии отмечалось наличие поражения левой доли печени, которое могло указывать на абсцесс, однако с большей вероятностью можно сказать, что это метастаз, возможность резекции которого существенно ограничена. Больному назначена дальнейшая химиотерапия, однако прием оксалиплатина стал невозможен из-за побочного эффекта в виде периферической нейропатии. Какая же схема более показана такому пациенту – XELIRI или FOLFIRI? Сколько циклов следует назначить и возможно ли дополнительное назначение Авастина?

В исследовании AIO **(A.C. Reinacher-Schick, 2008)** сравнивали эффективность двух схем химиотерапии – XELOX + Авастин и XELIRI + Авастин – у 255 ранее не леченных пациентов с метастатическим КРР (средний возраст 65 лет, 67% мужчин). Больных рандомизировали в группы лечения по схеме Авастин 7,5 мг/кг в 1-й день каждые 3 нед + Кселода 1000 мг/м^2 2 р/сут с 1-го по 14-й день + оксалиплатин 130 мг/м^2 в 1-й день либо Авастин 7,5 мг/кг в 1-й день каждые 3 нед + Кселода 800 мг/м^2 2 р/сут с 1-го по 14-й день + иринотекан 200 мг/м^2 в 1-й день. Досрочно завершили исследование 198 пациентов: 34% – вследствие прогрессирования заболевания, 29% – из-за токсичности лечения, 20% – без объяснения причины. Наиболее частыми побочными эффектами в группах лечения XELOX + Авастин и XELIRI + Авастин соответственно были диарея (19 и 15%), ладонноподошвенный синдром (10 и 7%), периферическая нейропатия (23 и 0%). Опухолевый ответ на лечение был отмечен в 54 и 55% случаев соответственно, уровень опухолевого контроля составил 79 и 80%. Выживаемость без прогрессирования через 6 мес составила 78 и 84% соответственно. Таким образом, обе схемы химиотерапии показали свою эффективность и безопасность.

В анализируемом клиническом случае больному в большей мере подошла бы схема XELIRI + Авастин

в связи с полным отсутствием в этом случае такого побочного эффекта, как периферическая нейропатия, что достигается, по-видимому, уменьшением дозы Кселоды.

В исследовании **ACCORD13 (M. Ducreux et al., 2009)** оценивали эффективность схем XELIRI + Авастин и FOLFIRI + Авастин у 145 пациентов с ранее не леченным метастатическим КРР (возраст 18-75 лет, 35% пациентов старше 65 лет). Больных рандомизировали в группы 8 циклов по схеме XELIRI + Авастин (Кселода 800 мг/м^2 2 р/сут с 1-го по 14-й день + иринотекан 200 мг/м^2 в 1-й день + Авастин 7,5 мг/кг в 1-й день каждые 3 нед; n=72) либо 12 циклов по схеме FOLFIRI + Авастин (иринотекан 200 мг/м^2 в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м^2 + фолиевая кислота 400 мг/м^2 в 1-й день с последующим приемом 5-фторурацила в дозе 2400 мг/м^2 инфузионно в течение 46 ч + Авастин 5 мг/кг в 1-й день каждые 2 нед; n=73). Авастин пациенты продолжали получать даже в случае прогрессирования заболевания. Пациенты старше 65 лет принимали более низкую дозу Кселоды (800 мг/м^2 2 р/сут). Главной целью исследования было определить уровень выживаемости без прогрессирования заболевания в течение 6 мес. Результаты исследования, представленные на мировом конгрессе по гастроинтестинальному раку (2009), показали, что обе схемы лечения были в равной степени безопасны и эффективны. Таким образом, оба исследования – **AIO и ACCORD13** – продемонстрировали высокую эффективность и безопасность схемы лечения XELIRI + Авастин у пациентов с метастатическим КРР. Небольшое снижение дозы Кселоды, как правило, лучше переносится больными, что не отражается на эффективности лечения. Схожий профиль безопасности показали схемы XELOX и FOLFIRI в комбинации с Авастином. Возможность перорального приема Кселоды положительно влияет на приверженность пациентов к лечению и переносимость терапии.

После выявления метастаза пациент в анализируемом клиническом случае получил еще 4 цикла лечения по схеме XELIRI + Авастин, после чего на КТ было отмечено уменьшение размера метастаза на 50%; МРТ и УЗИ также показали хороший ответ на лечение. Больному выполнена резекция левой доли печени; послеоперационное восстановление было хорошим.

Е.В. Артамонова из Российского онкологического центра (г. Москва, РФ) представила современные возможности проведения химиотерапии у пациентов с неоперабельным метастатическим КРР.

– Ежегодно в мире регистрируется более 1 млн новых случаев КРР и 500 тыс. смертей от него, что позволяет считать данную патологию серьезной медицинской проблемой. В 2006 г. в Европе в структуре заболеваемости у мужчин КРР занимал третье место (12,8%), а у женщин – второе (13,1%) (J. Ferlay et al., 2007). Примерно у 35% пациентов в момент установления диагноза уже имеются

отдаленные метастазы, после выполнения радикальной резекции еще у 40-60% наступает диссеминация процесса на разных сроках после операции, а общая 5-летняя выживаемость больных метастатическим КРР не превышает 7-8%.

Современные протоколы химиотерапии метастатического КРР предусматривают использование иринотекана (ингибитор топоизомеразы I), оксалиплатина (производное платины) и 5-фторурацила и его производных (±лейковорин) в качестве терапии первой линии. Данные рандомизированных клинических исследований показали, что терапевтический ответ для схем с использованием этих препаратов у пациентов с метастатическим КРР составляет 31-56%, время до прогрессирования – 6,7-9 мес, а общая выживаемость – 14,8-21,5 мес **(C. Tournigand, T. Andre, 2004)**.

Grothey и соавт. (2004) провели метаанализ исследования III фазы, в котором изучалась эффективность второй линии терапии у пациентов с метастатическим КРР. Результаты метаанализа показали убедительную корреляцию выживаемости с количеством пациентов, получавших все три препарата. Так, если все три препарата принимали 10-30% больных, медиана общей выживаемости составляла 15-17 мес; если все три препарата принимали 60-70% больных, медиана общей выживаемости увеличивалась до 20 мес; в случае, когда 80% больных принимали все три препарата, медиана общей выживаемости достигала 22 мес (p<0,001). Авторы сделали вывод о целесообразности сочетания нескольких режимов, включающих различные комбинации препаратов, для улучшения выживаемости пациентов с метастатическим КРР.

Еще один аспект лечения опухолей толстой кишки связан с использованием таргетных препаратов. Важнейшим свойством любой опухоли является неоангиогенез – патологическое формирование сети капилляров из эндотелиальных клеток, выстилающих мелкие венулы. Опухоль небольшого размера (1-2 мм), как правило, неактивна, аваскулярна, однако вследствие процесса неоангиогенеза она увеличивается в размерах, улучшается ее последующая васкуляризация, и опухоль приобретает способность к метастазированию. По мере ее увеличения в размерах центральный участок попадает в условия гипоксии, что стимулирует выработку сосудистых факторов роста.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является ключевым звеном ангиогенеза и продуцируется на всех этапах роста и развития опухоли. Это первый фактор роста, который начинает продуцировать опухоль, и даже после возникновения дополнительных путей ангиогенеза выработка VEGF остается на прежнем уровне **(Hanrahan et al., 2003)**. Высокий уровень VEGF ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, повышенным риском развития рецидива опухоли и метастазирования у пациентов с различными онкологическими заболеваниями. Авастин (бевацизумаб) – это рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к VEGF, содержащие нормальный человеческий иммуноглобулин G (93%) и связывающиеся с VEGF участки, полученные из нейтрализованных мышиных антител (7%). Доклинические и клинические исследования показали, что бевацизумаб блокирует биологическое действие VEGF, препятствуя связыванию с рецепторами всех его изоформ (Presta et al., 1997). Воздействуя не столько на раковые клетки, сколько на сосудистую сеть новообразования, Авастин эффективен против любой солидной опухоли независимо от ее фенотипа. Среди ранних эффектов препарата можно отметить регрессию сосудов опухоли и нормализацию кровотока; отсроченные эффекты препарата проявляются угнетением формирования новых сосудов опухоли, что ведет к ее регрессии.

Kabbinavar и соавт. (2003) провели исследование, в котором сравнивали эффективность схемы 5-фторурацил/лейковорин + Авастин в дозе 5 или 10 мг/кг против 5-фторурацила/лейковорина + плацебо. Наибольшая частота объективного ответа, а также уровень общей выживаемости были достигнуты в группе 5-фторурацил/лейковорин + Авастин 5 мг/кг (соответственно 40% и 21,5 мес против 17% и 13,8 мес в группе 5-фторурацил/лейковорин + плацебо и 24% и 16,1 мес в группе 5-фторурацил/лейковорин + Авастин 10 мг/кг). В исследовании, проведенном **Hurwitz и соавт. (2004)**, показано, что добавление Авастина к стандартному лечению иринотеканом достоверно улучшало ответ на терапию, общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Так, в группе иринотекан + плацебо (n=402) частота объективного ответа составляла 34,8 против 44,8% в группе иринотекан + Авастин (n=411; p=0,004). Медиана выживаемости составила 15,6 против 20,3 мес (p=0,001), а выживаемость без прогрессирования опухоли – 6,2 и 10,6 мес соответственно (p=0,004). Таким образом, дополнительное назначение Авастина в первой линии терапии достоверно увеличивает медиану общей выживаемости у пациентов с метастатическим КРР на 30% (p<0,001). Включение этого препарата лишь незначительно увеличило частоту таких тяжелых побочных эффектов, как кровотечение и тромбоэмболия, однако значительно увеличило риск повышения артериального давления.

В исследовании **XELOX-1 (NO16966)** показано, что дополнительное назначение Авастина в первой линии терапии пациентам с нерезектабельным метастатическим КРР (n=1401) улучшает выживаемость и ответ на лечение по сравнению с только схемой XELOX, а схемы XELOX и FOLFOX были сопоставимы по уровням ответа на лечение и выживаемости пациентов (L. Saltz, 2006).

Дополнительное применение Авастина в качестве второй линии терапии также способствует улучшению выживаемости пациентов. В исследовании, проведенном **Giantonio и соавт. (2007)**, показано, что выживаемость пациентов из группы FOLFOX4 + Авастин увеличилась в среднем на 2,1 мес по сравнению с группой лечения по схеме FOLFOX4 (12,9 и 10,8 мес соответственно; p=0,0011). Результаты исследования **BRiTE (Grothey et al., 2008)** показали, что продолжение терапии Авастином после первого прогрессирования заболевания увеличивает общую выживаемость больных (ОР=0,49; p<0,001).

Таким образом, Авастин (бевацизумаб) продемонстрировал значительные терапевтические преимущества у пациентов с метастатическим КРР во всех линиях терапии. Это единственный препарат, дополнительное назначение которого к стандартным схемам лечения способствовало увеличению общей выживаемости у больных с метастатическим КРР. Авастин обладает гибким режимом дозирования, хорошо комбинируется как с двух-, так и с трехнедельными режимами химиотерапии, эффективен в общей популяции больных независимо от возраста и пола.

Подготовила ***Татьяна Спринсян***

НОВОСТИ

Революционное открытие в области лечения раковых опухолей, индуцированных микроРНК

Австралийские и американские ученые нашли способ уменьшить размер раковых опухолей определенных типов. Это открытие будет способствовать разработке новых методов лечения.

В исследовании австралийских ученых и их американских коллег была идентифицирована особая микроРНК (микроРНК 380), которая, как считают ученые, выключает «короля» опухолевых супрессоров – ген p53. Роль последнего так велика, что его называют «стражем генома». Чтобы клетка стала раковой, p53 должен либо мутировать, либо оказаться выключенным каким-либо другим способом.

Доктор Алекс Сворбрик (Alex Swarbrick) из Института медицинских исследований Гарвана (Garvan Institute of Medical Research) в г. Сиднее (Австралия), доктор Сьюзен Вудс (Susan Woods) из Квинслендского института медицинских исследований (Queensland Institute of Medical Research) в г. Брисбейне (Австралия) и доктор Андрей Гога (Andrei Goga) из Университета Калифорнии, (The University of California San Francisco) в г. Сан-Франциско (США) провели исследование, в ходе которого изучали нейробластому – онкологическое заболевание нервной системы, свойственное детскому возрасту, при котором у 99% пациентов отсутствуют мутации в гене p53.

Исследователи обнаружили, что нейробластома выключает p53 с помощью гиперпродукции микроРНК 380. После блокады этой микроРНК синтез p53 снизился, раковые клетки начали умирать, опухоль значительно уменьшилась в размерах. Результаты исследования были опубликованы в журнале Nature Medicine.

«Революционность этого открытия состоит в том, что впервые удалось заблокировать рост первичной опухоли простым способом доставки в организм ингибитора микроРНК, – говорит Алекс Сворбрик. – Мы вводили ингибитор микроРНК путем однократных инъекций 2 раза в неделю. Таким образом, микроРНК 380 – потенциальная терапевтическая мишень для всех зависящих от нее типов рака. Еще одна хорошая новость заключается в том, что этой микроРНК нет в нормальных клетках взрослого человека. Она активна в период развития эмбриона, когда клеткам нужно делиться очень быстро, но после этого, вероятно, она «выключается». Следовательно, блокируя ее, мы фактически возвращаем клетки в нормальное состояние. Пока неизвестно, почему микроРНК 30 снова «включается» при определенных типах рака. Помимо нейробластомы, мы часто видим ее в опухолях головного мозга и в меланомах, которые также не имеют мутаций в гене p53».

Когда «считывается» ген, в данном случае p53, создается его копия в виде РНК. В нормальной клетке такая считанная с p53 РНК несет инструкции для синтеза белка p53, который, в свою очередь, выполняет функцию супрессора опухолевого роста.

«Функция микроРНК – регулировать выработку белков, – объясняет Алекс Сворбрик. – В обсуждаемых раковых опухолях микроРНК связывается со считанной с гена p53 РНК, не позволяя ей вырабатывать белки. Это снижает количество белка p53 в клетке и позволяет опухоли расти. Понимание того, что определенные типы рака, по всей видимости, регулируются так же, как этот, открывает широкие перспективы для изучения методов их лечения».

Хотя исследование находится на ранней стадии, оно очень перспективно с точки зрения лечения нейробластом у детей младшего возраста, а также других раковых опухолей, индуцированных микроРНК.

www.medlinks.ru