

ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ

*В.Г. Дубинина¹, Н.В. Марцинковская², О.В. Кузнецова¹***ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ВЫБОРЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ
МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**¹Одесский национальный медицинский университет²Одесский областной онкологический диспансер

Реферат. Для оценки эффективности и целесообразности таргетной терапии в лечении метастатического колоректального рака, а также снижения вероятности развития лекарственной резистентности к химиопрепаратам, назначаемым одновременно с таргетной терапией, нами предложен персонализированный подход к выбору лечения. Персонализированный подход к выбору метода лечения является одним из новых направлений в лечении ряда онкологических заболеваний. Персонализированный подход основан не на общепринятых данных о наибольшей эффективности и безопасности той или иной схемы химиотерапии или современной таргетной терапии, а зависит, прежде всего, от индивидуальных генетических особенностей пациента.

Ключевые слова: колоректальный рак, таргетная терапия, персонализированный подход

Колоректальный рак (КРР) в настоящее время остается одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний в Украине. Несмотря на то, что в последние годы значительно расширились возможности терапевтического лечения за счет появления новых цитостатических препаратов и более частого использования таргетной терапии, уровень смертности от колоректального рака остается стабильно высоким. В первую очередь, это обусловлено в нашей стране поздним обращением больных за специализированной помощью, а значит, и поздним выявлением злокачественной опухоли. Доля пациентов с I стадией составляет в Украине до 10 % от общего количества больных, у остальных имеет место II-IV стадия заболевания. По мнению некоторых авторов, колоректальный рак, как и рак молочной железы, нужно рассматривать и лечить как системное заболевание. Как известно, основным методом лечения системной патологии является лекарственная терапия, в данном случае – цитостатическая химиотерапия, а в последние годы также и таргетная терапия моноклональными антителами.

На сегодняшний день в мире сложилась определенная тактика ведения больных с метастатическим КРР (мКРР). Широкое внедрение в практику таргетной терапии и возросшие её возможности дают надежду онкологическим больным на то, что попадание новых препаратов в цель будет максимально точным. Выбор схемы лечения зависит от возраста больного, наличия коморбидности, а также ряда других факторов. Основной задачей в лечении метастатиче-

ского колоректального рака является увеличение общей выживаемости и контроль симптомов заболевания. Очень важным моментом остается оценка эффекта назначенной терапии и переоценка необходимости продолжения специального лечения, основанные на индивидуальных особенностях как пациента, так и течения его онкологического заболевания. Онколог, занимающийся лечением больного с мКРР, может иметь перед собой две цели: 1) назначить наиболее эффективную на сегодняшний день комбинацию цитостатиков и таргетной терапии с акцентом на максимальное продление жизни и повышение вероятности проведения паллиативного хирургического вмешательства (в том числе радиочастотной абляции); 2) продлить жизнь больному с максимально комфортным качеством жизни при условии назначения схем химиотерапевтического лечения с минимальной степенью токсичности. Для решения первой задачи можно использовать схемы химиотерапии FOLFOXIRI или FOLXIRI с цетуксимабом (при «диком» типе генов KRAS/BRAF), во 2-ой линии – FOLFOX/XELOX с бевацизумабом.

В случае другой схемы – максимально продлить жизнь пациента с минимальной токсичностью – в 1-ой линии могут быть использованы схемы химиотерапии с бевацизумабом с двухмесячным перерывом, у лиц старше 75 лет – бевацизумаб с капецитабином. Во 2-ой линии может быть использована опять химиотерапия с бевацизумабом или схемы химиотерапии с цетуксимабом или панитумумабом (при «диком» типе генов KRAS/BRAF).

Но решение как первой, так и второй задачи невозможно без обязательного выполнения каждому пациенту иммуно-гистохимического исследования (ИГХ) и определения молекулярно-генетического статуса опухоли. Тактика ведения пациента с мКРР, схема химиотерапии и вариант таргетной терапии зависит от наличия или отсутствия мутации белков KRAS и BRAF. Белок KRAS, представитель семейства белков RAS, представляет собой ГТФазу и является компонентом многих путей передачи сигнала. KRAS имеет изопрениловую группу на C-конце и обычно связан с клеточными мембранами. Белок BRAF – ключевой элемент пути RAS-RAF, обеспечивающий рост и существование клеток. Мутации в гене BRAF вызывают гиперактивацию этого сигнального пути, что может привести к чрезмерной пролиферации и

злокачественной трансформации клеток. NRAS кодирует белок семейства RAS. NRAS участвует в передаче пролиферативных сигналов от тирозинкиназных рецепторов к ядру. NRAS имеет «встроенную» ГТФ-азную активность, которая осуществляет негативную ауторегуляцию гена. В случае образования комплекса с ГТФ NRAS способен передавать сигналы к следующему участнику каскада – белку BRAF. Нормальный белок NRAS обладает способностью эффективно расщеплять ГТФ до ГДФ, при этом сигнальная функция NRAS утрачивается. До 15% меланом имеют мутацию в гене NRAS, которая нарушает ГТФазную функцию его продукта. В результате комплекс NRAS-ГТФ приобретает значительную стабильность, что приводит к безостановочной выработке пролиферативных стимулов. Мутации NRAS находятся в реципрокных взаимоотношениях с мутациями BRAF, т.е. практически никогда не сосуществуют в одной и той же трансформированной клетке.

Дальнейшее повышение результативности лечения пациентов, как с впервые выявленными злокачественными новообразованиями, так и при прогрессировании заболевания, связывают с применением препаратов направленного молекулярного действия, в частности, блокирующих неогенез в опухолях. В регуляции этого процесса (переход аваскулярной фазы роста новообразования в васкулярную) важнейшую роль играет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Как известно, VEGF имеет значение в развитии опухоль-ассоциированной супрессии у онкологических больных [1, 3, 7, 9].

Применение антиангиогенных препаратов, мишенью которых являются генетически стабильные эндотелиальные клетки, в принципе, должно в меньшей степени индуцировать лекарственную резистентность по сравнению с использованием химиопрепаратов, воздействующих на генетически нестабильные опухолевые клетки [6]. Считается, что антиангиогенная терапия может сопровождаться клиническим эффектом без проявлений кумулятивной токсичности, несмотря на развитие резистентности к химиотерапии [4].

Для оценки эффективности и целесообразности таргетной терапии в лечении распространенного колоректального рака, а также снижения вероятности развития лекарственной резистентности к химиопрепаратам, назначаемым одновременно с таргетной терапией, нами был предложен персонализированный подход к выбору лечения.

Прогноз пациента с мКРП зависит от ряда пациент-ассоциированных факторов (возраст, общее состояние, коморбидность), опухоль-ассоциированных факторов (распространенность процесса, динамика опухолевого роста, симптомы, локализация опухолевых очагов в печени или в других висцеральных органах), биохимических факторов (начальный уровень ракового эмбрионального антигена (РЭА), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), тромбоцитов, лейкоцитов, гемоглобина и щелочной фосфатазы (ЩФ)), а также молекулярных факторов (KRAS или NRAS мутация, BRAF мута-

ция). Значение некоторых молекулярных факторов еще не до конца изучено (BRAF мутация), тогда как наличие определенных факторов ассоциировано с неблагоприятным прогнозом (KRAS мутация). Таким образом, перечисленные выше факторы являются факторами неблагоприятного прогноза для колоректального рака и должны учитываться при разработке тактики ведения больного.

Благодаря применению бевацизумаба, в последние годы улучшены показатели результативности лекарственной терапии больных метастатическим колоректальным раком. На сегодняшний день не существует стандартов ведения пациентов с мКРП при прогрессировании заболевания после 1-ой линии лечения. Согласно рекомендаций National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2012 года, бевацизумаб во 2-й линии терапии может быть применен у пациентов, не получавших его ранее [8].

Теоретические предположения о целесообразности дальнейшего (после первого прогрессирования) проведения антиангиогенной терапии первоначально были подтверждены в крупных наблюдательных исследованиях. Так, в проспективном обсервационном исследовании BRiTE, в котором использование бевацизумаба контролировалось онкологами после прогрессирования болезни на фоне схемы лечения бевацизумабом [5], были проанализированы результаты лечения больных, получавших стандартную терапию первой линии в комбинации с бевацизумабом. При прогрессировании решение о дальнейшей тактике принималось лечащим врачом. При проведении второй линии лечения со сменой режима химиотерапии и продолжении бевацизумаба медиана общей выживаемости достигла 31,8 мес. Схожие данные были получены в ряде других исследований, и результаты представлены на ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2012 г. Рандомизированные исследования подтвердили, что продолжение бевацизумаба после первого прогрессирования, по сравнению с его отменой, привело к достоверному увеличению как общей выживаемости, так и выживаемости без прогрессирования болезни. Препарат оказался равно эффективным в комбинации как с оксалиплатин-, так и иринотекан-содержащими режимами.

Другими вариантами 2-й линии может быть использование различных химиотерапевтических препаратов или их комбинаций (не применявшихся ранее), а также химиотерапия в сочетании с таргетными препаратами, блокирующими EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) у пациентов, опухоли которых экспрессируют KRAS дикого типа [2].

В то время как резистентность к химиопрепаратам обусловлена специфичным для разных групп противоопухолевых препаратов изменением биологии опухолевых клеток, резистентность к бевацизумабу (если она имеет место) является результатом развития альтернативных механизмов регуляции ангиогенеза. Иными словами, резистентность к химиотерапии и бевацизумабу связаны с разными популя-

циями клеток и реализуются различными путями. В связи с чем бевацизумаб может быть потенциально эффективен и в случаях лекарственной резистентности опухоли. Согласно ряду проведенных исследований, применение ингибиторов ангиогенеза (в частности бевацизумаба) после прогрессирования заболевания может улучшить показатели выживаемости.

Вектибикс (панитумумаб) должен использоваться только в качестве монотерапии после неудачи применения химиотерапии (5-фторурацил, оксалиплатин и иринотекан). По данным ряда клинических исследований, панитумумаб не должен использоваться в сочетании с химиотерапией, поскольку риск от его использования, выраженность и частота токсических реакций, превышает его терапевтическую эффективность и практически не влияет на общую выживаемость пациента.

Персонализированный подход к выбору метода лечения является одним из новых направлений в лечении ряда онкологических заболеваний. Персонализированный подход основан не на общепринятых данных о наибольшей эффективности и безопасности той или иной схемы химиотерапии или современной таргетной терапии, а зависит, прежде всего, от индивидуальных генетических особенностей пациента. Персонализированная медицина обещает в будущем существенно улучшить качество и продолжительность жизни в ближайшие десятилетия по индивидуальному режиму лечения онкологических пациентов.

Для подтверждения значения, места и роли персонализированного метода в выборе тактики лечения пациентов с распространенным колоректальным раком мы предлагаем вашему вниманию на рассмотрение 2 клинических случая.

Клинический случай №1. Больной К., 1957 г.р., находится под наблюдением и на лечении в Одесском областном онкологическом диспансере с ноября 2007 г по настоящее время. Диагноз: рак нижне-ампулярного отдела прямой кишки pT₄N₂M₁ ст. IV, метастазы в печень, состояние после предоперационной ТГТ, операции (I.08), состояние после ПХТ, таргетной терапии. Клиническая группа II.

28.11.07 больному была произведена трансанальная биопсия опухоли (ПГЗ №12917-19: умеренно-дифференцированная аденокарцинома толстой кишки) и установлен диагноз – рак нижне-ампулярного отдела прямой кишки. С 03.12.07 по 14.12.07 пациент принял курс лучевой терапии на область опухоли прямой кишки и регионарные лимфоузлы, СОД по 40 Гр. 10.01.08 в ГКБ №10 была произведена операция – экстирпация прямой кишки по Кеню-Майлсу (ПГЗ №368-387: умереннодифференцированная аденокарцинома толстой кишки с прорастанием всех слоев стенки, в 9 лимфоузлах метастазы, в краях резекции опухолевого роста не обнаружено). При ревизии органов брюшной полости выявлены метастазы в печени, в дальнейшем в динамике подтверждены по данным компьютерной томографии органов брюшной полости от 22.01.08.

29.01.08 по 15.04.08 принял 6 курсов лечебной ПХТ по схеме FOLFOX-4 на фоне таргетной терапии (бевацизумаб). На фоне проведенного лечения у пациента отмечалась стабилизация процесса в течение 16 месяцев, до января 2009 г. принимал таргетную терапию (бевацизумаб). С учетом прогрессирования заболевания, с 14.09.09 по 27.11.09 больному было проведено 8 курсов лечебной ПХТ по схеме FOLFOX-4, без таргетной терапии. Отмечалась стабилизация процесса в течении 10 мес. С сентября 2010 г. – прогрессирование заболевания, по данным КТ-ОГК от 11.09.10, выявлены метастазы в левом легком, междолевой плевре справа, новые очаги в печени. С 15.09.10 по 02.12.10 было проведено 6 курсов лечебной ПХТ по схеме FOLFOX-4. Через 2 месяца, по данным КТ, выявлено прогрессирование заболевания в печени и легких, поражение лимфоузлов средостения. С 17.02.11 по 10.05.11 проведено 4 курса паллиативной ПХТ по схеме XELIRI. На фоне лечения отмечалась стабилизация процесса в течение 14 месяцев, в течение этого периода больной принимал таргетную терапию (бевацизумаб). С мая 2012 г. – прогрессирование заболевания с увеличением количества и размеров очагов в легких и печени. В связи с этим больной принимает по настоящее время фторпиримидины (фторафур, кселода) в метронном режиме. С июля 2013 г. вновь возобновлена таргетная терапия антиангиогенным препаратом – бевацизумаб. С учетом проведенного пациенту иммуно-гистохимического исследования, в схему специального лечения не был включен Цетуксимаб в связи с наличием мутации гена KRAS.

На основании рассмотренного первого клинического случая мы получили результаты, согласующиеся с литературными данными:

-продолжительная ингибция VEGF сопровождается стойкой регрессией опухоли;

-продолжение терапии бевацизумабом после первого прогрессирования приводит к достоверному увеличению как общей выживаемости, так и выживаемости без прогрессирования.

Клинический случай № 2. Больной Ч., 1956 г.р., находится под наблюдением и на лечении в Одесском областном онкологическом диспансере с сентября 2010 г. по настоящее время с диагнозом: рак толстой кишки pT₃N₀M₁, ст. IV, метастазы в печень (с IX.10), состояние после хирургического лечения (X.10, XI.10), ПХТ, радиохирургического лечения, таргетной терапии, увеличение метастазов печени (VII.11, III.12, V.13), состояние после ПХТ, таргетной терапии. Клиническая группа II.

06.09.10 была произведена паллиативная операция – резекция толстой кишки и нисходящего отдела ободочной кишки, резекция большого сальника, наложена цекостома и выявлены множественные метастазы в печени (ПГЗ № 35683 + ИГХ № 3686: умеренно-дифференцированная аденокарцинома кишечного типа с прорастанием всех слоев толстой кишки, с очагами некроза, дикий тип KRAS). С 28.09.10 по 16.02.11 больному было проведено 8 кур-

сов лечебной ПХТ по схеме FOLFOX+авастин. С 05.10.10 по 07.10.10 в «Ки-бер клиника Спиженко» (г. Киев) было произведено радиохирургическое лечение кибер-ножом на область метастатического поражения печени S4, S7, S8. 06.11.10 пациенту была произведена операция – лапаротомия, закрытие трансверзостомы, трансверзосигмоанастомоз, закрытие цекостомы. В течение 5 месяцев у больного отмечалась стабилизация процесса. С июля 2011 г. – прогрессирование заболевания (увеличение размеров и количества очагов в печени). В связи с этим с 19.07.11 по 09.09.11 больному было проведено 3 курса лечебной ПХТ по схеме FOLFIRI. На фоне проведенного лечения у больного отмечалась стабилизация процесса с тенденцией к положительной динамике. С 04.10.11 по 10.01.12 больному было проведено 6 курсов таргетной терапии – панитумумаб (Виктибикс). 14.03.12 больному была произведена операция – удаление послеоперационной грыжи, пластика передней брюшной стенки. 27.03.12 больной находился на лечении в «Кибер клиника Спиженко», где с помощью проведенного МРТ было выявлено прогрессирование заболевания (увеличение метастазов в печени). С 05.04.12 по 27.07.12 больному было проведено 6 курсов лечебной ПХТ по схеме XELIRI на фоне таргетной терапии (беваци-зумаб). В течение 6 месяцев после окончания курсов ПХТ больной принимал таргетную терапию (бевацизумаб). В мае 2013 г. – прогрессирование заболевания в печени, в связи с чем с 30.05.13 больной принимает курсы паллиативной монокимиотерапии (иринотекан) на фоне таргетной терапии (цетуксимаб).

На основании рассмотренного второго клинического случая мы получили результаты, согласующиеся с литературными данными:

-цетуксимаб, относящийся к группе ингибиторов EGFR, остается терапией выбора в первой линии лечения у пациентов с метастатическим колоректальным раком и диким типом мутации гена KRAS в сочетании с химиотерапией;

-цетуксимаб значительно увеличивает общую выживаемость и выживаемость до прогрессирования, а также увеличивает возможность радикальной резекции метастазов печени.

Таким образом,

1. Лечение пациента с метастатическим колоректальным раком должно быть персонализированным и основываться на опухоль- и пациент- ассоциированных факторах, так же как и на иммунно-гистохимических особенностях опухоли.

2. Последовательное назначение лекарственных препаратов из имеющегося арсенала цитостатиков, ингибиторов неоангиогенеза и эпидермального фактора роста, а также назначение поддерживающей терапии позволит достигнуть максимального терапевтического эффекта и увеличить общую выживаемость больного.

3. Использование персонализированного подхода к выбору метода лечения онкологического больного, а именно: к выбору препарата таргетной терапии, осно-

ванный на проведении иммуногистохимического исследования, определения уровня VEGF, EGFR, KRAS, напрямую коррелирует с эффективностью и экономической целесообразностью назначенной терапии.

На основании вышеизложенного считаем необходимым внедрение в обычную практику врача-онколога и химиотерапевта обязательного иммуногистохимического исследования для всех онкологических больных перед началом химиотерапии и/или таргетной терапии. Внедрение персонализированного подхода в выборе метода лечения приблизит в будущем сроки назначения наиболее подходящего по эффективности и безопасности вида системного или локального лечения пациента с колоректальным раком, что позволит значительно улучшить общие результаты лечения.

V.G. Dubinina, N.V. Marcinkowska, O.V. Kuznetsova

Personalized Approach in the Choice of Targeted Therapy for Metastatic Colorectal Cancer

To assess the effectiveness and appropriateness of targeted therapy in the treatment of metastatic colorectal cancer, and also reduce the likelihood of development of drug resistance to chemotherapy drugs, appointed simultaneously target therapy, we have proposed a personalized approach to choice of treatment. Personalized approach to choice of treatment method is one of the new directions in the treatment of some cancers. Personalized approach is not based on commonly accepted data about greatest efficiency, and security of this or that scheme of chemotherapy or modern targeted therapy, and depends primarily on individual genetic characteristics of the patient. (Arch. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 23, No. 1. – P. 103-107)

Key words: colorectal cancer, targeted therapy, personalized approach

В.Г. Дубініна, Н.В. Марцінковська, О.В. Кузнецова

Персоналізований підхід у виборі таргетної терапії метастатичного колоректального раку

Для оцінки ефективності і доцільності таргетної терапії в лікуванні метастатичного колоректального раку, а також зниження ймовірності розвитку лікарської резистентності до хіміопрепаратів, що призначається одночасно з таргетною терапією, нами запропоновано індивідуалізований підхід до вибору лікування. Персоналізований підхід до вибору методу лікування є одним з нових напрямків в лікуванні ряду онкологічних захворювань. Персоналізований підхід заснований не на загальноприйнятих даних про найбільшу ефективність і безпеку тієї чи іншої схеми хіміотерапії або сучасної таргетної терапії, а залежить насамперед від індивідуальних генетичних особливостей пацієнта. (Арх. клін. експ. мед. – 2014. – Т. 23, № 1. – С. 103-107)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Baeriswyl V.* The angiogenesis switch in carcinogenesis / V. Baeriswyl, G. Christofori // *Seminars in Cancer Biology.* – 2009. – Vol. 19. – P. 329-337.
2. *Cunningham D.* Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer / D. Cunningham, Y. Humblet, S. Siena, et al. // *New England Journal of Medicine.* – 2008. – Vol. 8. – P. 1160-1174.
3. *El-Arab L.R.E.* Metronomic chemotherapy in metastatic breast cancer: Impact on VEGF / L.R.E. El-Arab, M. Swellam, M.M. El-Mahdy // *Journal of the Egyptian National Cancer Institute.* – 2012. – Vol. 24. – p. 15-22.
4. *Giantonio B.J.* Target therapies: Goldie-Coldman and bevacizumab beyond disease progression / B.J. Giantonio // *National Review of Clinical Oncology.* – 2009. Vol. 6. – p. 311-312.
5. *Grothey A.* Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: Results from a large observational cohort study (BRiTE) / A. Grothey, M.M. Sugrue, D.M. Purdie, et al. // *Journal of Clinical Oncology.* – 2008. – Vol. 26. – P. 5326-5334.
6. *Han-Chung Wu.* Proteins expressed on tumor endothelial cells as potential targets for anti-angiogenic therapy / Wu Han-Chung, Li Pi-Chun. // *Journal of Cancer Molecules.* – 2008. – Vol. 4. – P. 17-22.
7. *Moghaddam M.S.* Significance of vascular endothelial growth factor in growth and peritoneal dissemination of ovarian cancer / M.S. Moghaddam, A. Amini, D.L. Morris, M.H. Pourgholami // *Cancer Metastasis Review.* – 2012. – Vol. 31. – P. 143-62.
8. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Colon cancer // Version 2. – 2012.
9. *Raja F.A.* Biomarkers in the development of anti-angiogenic therapies for ovarian cancer / F.A. Raja, J.M. Hook, J.A. Ledermann // *Cancer Treatment Review.* – 2012. – Vol. 38. – P. 662-672.

Надійшла до редакції: 15.12.2013