

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Colorectal
ONCOLOGY

*Некоторые аспекты
иммунотерапии
при раке
толстой кишки*

*Первый опыт применения
нового режима химиотерапии
на основе тройной комбинации
ириновекана + оксалиплатин +
5-фторурацил
в 1-й линии лекарственной
терапии метастатического
колоректального рака*

*Клиническое наблюдение
мультиорганной резекции
при местно-распространенном
раке левой половины
толстой кишки*

1

ТОМ 8
2018

Журнал «Онкологическая колопроктология» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

С 2011 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO и DOAJ.

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
колоректального рака

Е Ж Е К В А Р Т А Л Ь Н Ы Й Н А У Ч Н О - П Р А К Т И Ч Е С К И Й Р Е Ц Е Н З И Р У Е М Ы Й Ж У Р Н А Л

<http://ok.abvpress.ru>

Целью журнала является поддержка непрерывного медицинского образования специалистов, занимающихся вопросами диагностики и лечения колоректального рака, обобщение доступной информации в области онкопроктологии и публикация ее на русском языке, публикация и анализ результатов отечественных исследований в этой области.

В журнале обзревается наиболее важные научные события, публикуются выводы и постановления крупных конференций и съездов. Обобщенные современные данные по узким тематикам специальности предоставляются в разделе «Обзор литературы». Формат издания также предполагает публикацию клинических наблюдений редких форм заболеваний и применения нестандартных лечебных методик.

В журнале публикуются результаты как фундаментальных, так и клинических исследований, а также освещаются вопросы, связанные с работой врачей смежных специальностей, которые могут быть значимы для профессиональной подготовки кадров.

1
ТОМ 8
'18

О С Н О В А Н В 2 0 1 0 Г .

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу: 115478,
Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15
С.С. Гордееву
e-mail: info@oncoproct.ru

Редактор А.В. Лукина
Координатор В.Е. Бугаев
Корректор Н.А. Виленкина

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук
Служба подписки и распространения
И.В. Шуграева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций ПИ № ФС77-42284
от 08 октября 2010 г.*

**При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкологическая
колопроктология» обязательна.**

**Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.**

**В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.**

ISSN: 2220-3478 (Print)
ISSN: 2413-0583 (Online)

Онкологическая
колопроктология. 2018. Том 8.
№ 1. 1—

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2018

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 80011

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 3000 экз.

<http://ok.abvpress.ru/>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Барсуков Юрий Андреевич, д.м.н., профессор, обладатель гранта Президента РФ (2007 г.), лауреат премий Правительства РФ в области науки и техники (2004 и 2013 гг.), Почетный председатель Российского общества специалистов по колоректальному раку (РОСКР), с 2003 по 2013 г. заведующий хирургическим отделением № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Тамразов Расим Ильхамович, д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гордеев Сергей Сергеевич, к.м.н., хирург-онколог хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь РОСКР (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аглуллин Ильдар Рауфович, д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Казань, Россия)

Алиев Вячеслав Афандиевич, д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Аюпов Рустем Талгатович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (Уфа, Россия)

Башанкаев Бадма Николаевич, заместитель генерального директора по хирургии, GMS Clinics and Hospitals, ассистент кафедры хирургии института последипломного образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Геворкян Юрий Артушевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением общей онкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Герштейн Елена Сергеевна, д.б.н., профессор кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Денгына Наталья Владимировна, к.м.н., заведующая отделением лучевой терапии ГУЗ «Ульяновский областной клинический онкологический диспансер», доцент кафедры лучевой диагностики и онкологии ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)

Монсеев Фёдор Владимирович, д.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением № 1 ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Невольский Алексей Алексеевич, д.м.н., заместитель главного врача клинического радиологического сектора Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, профессор кафедры хирургических болезней Обнинского института атомной энергетики — филиала ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (Обнинск, Россия)

Перовщиков Алексей Григорьевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Правосудов Игорь Витальевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, вице-президент Международной ассоциации университетских колоректальных хирургов от стран Восточной Европы и России (Санкт-Петербург, Россия)

Ткачев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела радиационной онкологии и радиологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вице-президент Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов, член Европейского общества радиологов и онкологов (ESTRO), председатель секции лучевой терапии Московского научного общества рентгенологов и радиологов, лауреат премии Правительства Российской Федерации (Москва, Россия)

Федянин Михаил Юрьевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Чуприк-Малиновская Татьяна Петровна, д.м.н., заведующая отделением лучевой терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Баласникова Светлана Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отделения рентгенологии по патологиям желудочно-кишечного тракта, The Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания)

Гопадзе Илья Давидович, к.м.н., Научно-исследовательский институт клинической медицины, доктор медицины, академик Медицинской академии Грузии (Тбилиси, Грузия)

Гулиев Фуад Адалетович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики (Баку, Азербайджанская Республика)
Кохнюк Виктор Тихонович, д.м.н., заместитель директора по хирургии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск, Республика Беларусь)
Парваиз Амжад, профессор, директор Европейской школы роботической колоректальной хирургии (EARCS), руководитель отделения лапароскопической и роботической колоректальной хирургии клиники Champalimud Foundation (Лиссабон, Португалия), руководитель отделения колоректальной хирургии клиники Poole General Hospital (Пул, Великобритания)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Фуад Шамильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)
Бердов Борис Александрович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области клинического радиологического сектора Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)
Долгушин Борис Иванович, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института клинической онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (Москва, Россия)
Карачун Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
Рыбаков Евгений Геннадиевич, д.м.н., руководитель отдела онкопроктологии ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)
Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института клинической онкологии, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (Москва, Россия)
Хатьков Игорь Евгеньевич, д.м.н., директор ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член правления Российского общества эндоскопических хирургов, член Ассоциации хирургов-гепатологов России, член Европейской ассоциации эндоскопических хирургов (EAES), Европейского общества хирургов-онкологов (ESSO), Международного общества бариатрических хирургов (IFSO) (Москва, Россия)
Шельгин Юрий Анатольевич, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, президент Ассоциации колопроктологов России (Москва, Россия)

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкологическая колопроктология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным решением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, компьютерная томография (КТ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). **Количество цитируемых работ:** в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу ss.netoncology@gmail.ru с пометкой «Ответственному секретарю» с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

The journal "Colorectal Oncology" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses). In 2011, it was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with Cross-Ref; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.

Colorectal ONCOLOGY

THE JOURNAL
is intended for specialists
involved in the diagnosis and
treatment of colorectal cancer

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://ok.abvpress.ru>

The aim of the journal is to support the continuous medical education of specialists involved in the diagnosis and treatment of colorectal cancer, a synthesis of available information in the field of oncoproctology and publication in Russian, publication and analysis of results of domestic research in this area.

The journal surveyed the most important scientific events, publishes the conclusions and resolutions of major conferences and congresses. Summarized current data on narrower topics of the specialty are provided in the section "Literature Review". The format of the publication also involves the publication of clinical cases of rare forms of diseases and use of unconventional treatment methods.

The journal publishes results of fundamental and clinical research, and addresses issues related to the work of allied professions, which can be important for professional training.

FOUNDED IN 2010

1 VOL. 8
'18

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye Shosse,
Moscow, 115478. Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to S.S. Gordeev,
Build 15, 24 Kashirskoye Shosse,
Moscow, 115478
or e-mail: info@oncoproct.ru

Editor **A.V. Lukina**
Coordinating Editor **V.E. Bugayov**

Proofreader N.A. Vilenkina
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
A.G. Prilepskaya +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information*

Technologies, and Mass Media
ИИ № ФС77-42284 dated
08 October 2010.

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Onkologicheskaya
Koloproktologiya".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**

ISSN: 2220-3478 (Print)
ISSN: 2413-0583 (Online)

Onkologicheskaya Koloproktologiya.
2018. Vol. 8. No. 1. 1–

© PH "ABV-Press", 2018

Pressa Rossii catalogue index: 80011

Printed at the Mediacolor LLC

3,000 copies

<http://ok.abvpress.ru/>

CHIEF EDITOR

Barsukov Yuriy A., MD, PhD, Professor, Holder of the Grant of the President of the Russian Federation (2007), Laureate of the Russian Federation Government Prize in Science and Technology (2004 and 2013), Honorary Chairman of the Russian Colorectal Cancer Society (RCCS), since 2003 till 2013 – Head of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Tamrazov Rasim I., MD, PhD, Senior Researcher of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Gordeev Sergey S., MD, PhD, Surgeon-Oncologist of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Executive Secretary of RCCS (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Agliullin Ildar R., MD, PhD, Professor in the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine at the Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia)

Aliev Vyacheslav A., MD, PhD, Senior Researcher in the Surgical Department No. 3 (Colorectal Oncology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Artamonova Elena V., MD, PhD, Leading Researcher in the Department of Novel Antitumor Drugs at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ayupov Rustem T., MD, PhD, Deputy Chief Physician at the Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia)

Bashankaev Badma N., Deputy Director for Surgery at GMS Clinics and Hospitals; Assistant in the Department of Surgery at the Institute of Postgraduate Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gevorgyan Yuriy A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Oncology at the Rostov Research Institute of Oncology, Rosmedtechnologies (Rostov-on-Don, Russia)

Gershtein Elena S., PhD, Professor in the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics at A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Leading Researcher in the Laboratory of Clinical Biochemistry at the Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dengina Natalya V., MD, PhD, Head of the Radiotherapy Division at Ulyanovsk Regional Clinical Oncologic Dispensary; Associate Professor in the Department of Diagnostics Radiology and Oncology at the Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Moiseenko Fedor V., MD, PhD, Head of the Chemotherapy Division No. 1 at the Saint Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical Care (Oncology), Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Nevolskikh Aleksey A., MD, PhD, Deputy Chief Physician in the Clinical Radiology Department at A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; Professor in the Department of Surgery at the Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – a branch of the National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute) (Obninsk, Russia)

Perevoschikov Aleksandr G., MD, PhD, Professor, Leading Researcher in the Department of Human Tumors Pathological Anatomy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Pravosudov Igor V., MD, PhD, Professor, Leading Researcher in the Department of Coloproctology at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Vice-President of the International Society of University Colon and Rectal Surgeons from East European Countries and Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Principal Researcher in the Department of Radiation Oncology and the Department of Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Vice-President of the Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists; Member of the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), Chairman of the Section of Radiotherapy at Moscow Scientific Society of Roentgenologists and Radiologists, Laureate of the Russian Government Award (Moscow, Russia)

Fedyanin Mikhail Yu., MD, PhD, Senior Researcher in the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Chuprik-Malinovskaya Tatyana P., MD, PhD, Head of the Division of Radiation Therapy at the Central Clinical Hospital with Polyclinic, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

Balyasnikova Svetlana S., MD, PhD, Researcher in the Department of Gastrointestinal Radiology at the Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust (London, United Kingdom)

Gotsadze Ilya D., MD, PhD, Research Institute of Clinical Medicine, Academician of the Medical Academy of Georgia (Tbilisi, Georgia)

Guliev Fuad A., MD, PhD, Head of the Division of Oncologic Urology at the National Center of Oncology, Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan (Baku, Republic of Azerbaijan)

Kokhnyuk Victor T., MD, PhD, Deputy Director for Surgery at N.N. Alexandrov Republican Research and Clinical Center of Oncology and Medical Radiology (Minsk, Republic of Belarus)

Parvaiz Amjad, Professor, Director of the European Academy of Robotic Colorectal Surgery (EARCS), Head of the Laparoscopic and Robotic Colorectal Surgery Unit at the Champalimaud Clinical Centre (Lisbon, Portugal), Head of the Colorectal Surgery Unit at Poole General Hospital (Poole, United Kingdom)

EDITORIAL COUNCIL

Aliev Fuad Sh., MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Surgery at the Tumen State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tumen, Russia)

Berdov Boris A., MD, PhD, Professor, Head of the Division of Radiotherapy and Surgical Treatment of Abdominal Tumors at A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Dolgushin Boris I., MD, PhD, Professor, Director of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology; Deputy Director for the Scientific Work at the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Laureate of the Russian National Award in Science and Technology (Moscow, Russia)

Karachun Aleksey M., MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Department for Abdominal Oncology at N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Rybakov Evgeniy G., MD, PhD, Head of the Oncoproctology Department at A.N. Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tjulandin Sergey A., MD, PhD, Professor, Deputy Director for the Scientific Work at the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Laureate of the Russian National Award in Science and Technology (Moscow, Russia)

Khatkov Igor E., MD, PhD, Director of Moscow Research and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Head of the Department of Faculty Surgery No. 2 at A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Board Member of the Russian Society of Endoscopic Surgeons; Member of the Association of Hepatologists Surgeons of Russia; Member of the European Association of Endoscopic Surgeons (EAES), the European Society of Surgical Oncology (ESSO), International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) (Moscow, Russia)

Shelygin Yuri A., MD, PhD, Professor, Director of A.N. Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; President of the Russian Association of Coloproctologists (Moscow, Russia)

Содержание

От редакции	10
-------------------	----

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<i>М.В. Забелин, С.С. Гордеев, Л.О. Петров, А.А. Костин, С.Е. Варламова</i> Роль антиангиогенных препаратов в лечении больных метастатическим колоректальным раком	11
<i>М.Ю. Федянин, Х.Х.-М. Эльснукаева, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин</i> Некоторые аспекты иммунотерапии при раке толстой кишки.	19

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>А.М. Карачун, Е.А. Петрова, Г.И. Синенченко, Д.В. Самсонов, Ю.В. Пелипась</i> Сравнительный анализ качества жизни пациентов после лапароскопических и открытых вмешательств при раке верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки	28
<i>М.Ю. Федянин, Х.Х.-М. Эльснукаева, И.А. Покатаев, А.А. Трякин, А.А. Буланов, О.В. Сехина, Д.А. Чекини, Е.О. Игнатова, С.С. Гордеев, М.Д. Будурова, З. Мамедли, Д.В. Подлужный, Н.А. Козлов, С.А. Тюляндин</i> Эффективность оксалиплатинсодержащих режимов химиотерапии 1-й линии в зависимости от мутационного статуса гена <i>KRAS</i>	34
<i>Ю.А. Барсуков, О.А. Власов, С.С. Гордеев, А.Г. Перевощиков, В.Ф. Царюк, В.А. Алиев</i> Комбинированное лечение рака прямой кишки в сочетании с программой полирадиомодификации и показатели лечебного патоморфоза	42
<i>А.Д. Даренская, Н.В. Доброва</i> Первый опыт применения нового режима химиотерапии на основе тройной комбинации иринотекан + оксалиплатин + 5-фторурацил в 1-й линии лекарственной терапии метастатического колоректального рака	50

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

<i>М.Д. Будурова, М.М. Давыдов, В.А. Алиев, Б.Е. Полоцкий, Б.Б. Ахмедов</i> Клиническое наблюдение мультиорганной резекции при местно-распространенном раке левой половины толстой кишки	67
--	----

Contents

Editorial	10
-----------------	----

LITERATURE REVIEW

<i>M.V. Zabelin, S.S. Gordeev, L.O. Petrov, A.A. Kostin, S.E. Varlamova</i> Role of antiangiogenic agents in the treatment of metastatic colorectal cancer	11
<i>M.Yu. Fedyanin, Kh.Kh.-M. El'snukaeva, A.A. Tryakin, S.A. Tyulyandin</i> Some aspects of immunotherapy in colon cancer	19

ORIGINAL REPORT

<i>A.M. Karachun, E.A. Petrova, G.I. Sinenchenko, D.V. Samsonov, Y.V. Pelipas'</i> Comparative analysis of quality of life after laparoscopic and open procedures for upper and middle rectal cancer	28
<i>M.Yu. Fedyanin, Kh.Kh.-M. El'snukaeva, I.A. Pokataev, A.A. Tryakin, A.A. Bulanov, O.V. Sekhina, D.A. Chekini, E.O. Ignatova, S.S. Gordeev, M.D. Budurova, Z. Mamedli, D.V. Podluzhnyy, N.A. Kozlov, S.A. Tyulyandin</i> Efficacy of first-line oxaliplatin-based chemotherapy regimens depending on the <i>KRAS</i> mutation status	34
<i>Yu.A. Barsukov, O.A. Vlasov, S.S. Gordeev, A.G. Perevoschikov, V.F. Tsaryuk, V.A. Aliev</i> Polyradiomodification in combined treatment for rectal cancer and the role of therapeutic pathomorphosis	42
<i>A.D. Darenskaya, N.V. Dobrova</i> Triple combination of irinotecan + oxaliplatin + 5-fluorouracil as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: first experience with a new treatment regimen	50

CASE REPORT

<i>M.D. Budurova, M.M. Davydov, V.A. Aliev, B.E. Polotskiy, B.B. Akhmedov</i> Clinical case of multiorgan resection for locally advanced cancer of the left half of the colon	67
--	----

От редакции

Многоуважаемые коллеги!

Выход данного номера журнала приурочен к одному из крупнейших научных событий в отечественной онкологии в этом году – X Съезду онкологов и радиологов СНГ и стран Евразии. На этом мероприятии многие ведущие специалисты России и СНГ представят свои новейшие разработки и результаты актуальных клинических исследований. В том числе будут проведены 2 тематические секции, подготовленные при участии Российского общества специалистов по колоректальному раку. Все отобранные для выступления доклады имеют высокий научный уровень, и мы будем рады, если авторы соответствующих исследований в дальнейшем выберут наш журнал для публикации своих данных.

Подобранные в настоящем номере статьи посвящены в первую очередь различным аспектам химиотерапевтического лечения колоректального рака. Нашим читателям могут быть интересны как новые факты оптимального выбора уже зарегистрированных режимов лечения, так и новые разработки: иммунотерапия, благодаря использованию анти-PD1-антител постепенно внедряющаяся практически во все разделы онкологии, и альтернативный режим трехкомпонентной химиотерапии с использованием 5-фторурацила, оксалиплатина и иринотекана.

Как обычно, в конце журнала представлено интересное клиническое наблюдение с нестандартным построением хирургической тактики у больного местно-распространенным раком ободочной кишки.

Редакция благодарит читателей за интерес к нашему журналу. Надеемся увидеть вас на X Съезде онкологов и радиологов СНГ и стран Евразии.

*Искренне Ваша,
редакционная коллегия*

Роль антиангиогенных препаратов в лечении больных метастатическим колоректальным раком

М.В. Забелин¹, С.С. Гордеев², Л.О. Петров³, А.А. Костин⁴, С.Е. Варламова⁵

¹Федеральное медико-биологическое агентство России; Россия, 123182 Москва, Волоколамское шоссе, 30;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁵ФГБУ «Государственный научный центр РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»
ФМБА России; Россия, 123098 Москва, Живописная ул., 46

Контакты: Максим Васильевич Забелин maximzabelin@mail.ru

В статье приводится обзор современных данных литературы о применении антиангиогенных препаратов в лечении больных колоректальным раком. Рассматриваются как препараты, уже использующиеся в схемах терапии рака толстой кишки, так и ингибиторы VEGF, зарегистрированные для других показаний. Отдельно обсуждаются таргетные препараты со схожим механизмом действия, находящиеся на стадии клинических испытаний. Ингибиторы VEGF — одна из основных групп таргетных препаратов в лечении больных колоректальным раком, с приемлемым профилем токсичности, доступная к использованию как в сочетании с химиотерапией, так и в качестве поддерживающего лечения. Одним из преимуществ их использования является отсутствие зависимости от мутационного статуса пациента.

Ключевые слова: колоректальный рак, рак прямой кишки, таргетная терапия, ингибиторы VEGF

Для цитирования: Забелин М.В., Гордеев С.С., Петров Л.О. и др. Роль антиангиогенных препаратов в лечении больных метастатическим колоректальным раком. Онкологическая колопроктология 2018;8(1):11–8.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-1-11-18

Role of antiangiogenic agents in the treatment of metastatic colorectal cancer

M.V. Zabelin¹, S.S. Gordeev², L.O. Petrov³, A.A. Kostin⁴, S.E. Varlamova⁵

¹Federal Medical and Biological Agency of Russia; 30 Volokolamskoe Shosse, Moscow 123182, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center,
Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁴National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁵State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia;
46 Zhivopisnaya St., Moscow 123098, Russia

This review covers the latest data on antiangiogenic agents used in patients with colorectal cancer. In this article, we describe drugs that have already been included into therapy regimens for colorectal cancer and vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors that have been approved for other indications. Targeted drugs with a similar mechanism of action that are currently in clinical trials are discussed separately. VEGF-inhibitors are one of the main groups of targeted drugs for colorectal cancer with an acceptable toxicity profile, which can be used both in combination with chemotherapeutic agents and as maintenance treatment. Moreover, these drugs are not dependent on mutational status, which is a significant advantage.

Key words: colorectal cancer, rectal cancer, targeted therapy, VEGF inhibitors

For citation: Zabelin M.V., Gordeev S.S., Petrov L.O. et al. Role of antiangiogenic agents in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(1):11–8.

Введение

Для роста и метастазирования опухоли при колоректальном раке (КРР) необходим ангиогенез [1, 2]. Одним из основных участников данного процесса является фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), активация сигнального пути которого способствует процессу ангиогенеза, а также размножению, миграции, инвазии опухолевых клеток, ингибированию апоптоза. Дополнительный способ подавления неоангиогенеза состоит в ингибировании тирозинкиназных рецепторов, что приводит к блокированию сигнальных путей онкогенных белков и процессов неоангиогенеза [2]. Таким образом, воздействие на ангиогенез является одним из актуальных механизмов действия, которые следует рассматривать в контексте терапии КРР.

Эффективность и безопасность зарегистрированных антиангиогенных препаратов при лечении КРР

К зарегистрированным антиангиогенным препаратам относятся моноклональные антитела к рецепторам VEGF бевацизумаб, афлиберцепт и регорафениб.

Бевацизумаб — антиангиогенный препарат, блокирующий VEGF (изоформу А), что приводит к нормализации измененных сосудов опухоли, снижению плотности микрососудистого русла и ингибированию механизмов неоваскуляризации, что облегчает химиотерапевтическим препаратам доступ к опухоли [3–5].

В клиническом исследовании AVF 2107 добавление бевацизумаба к режиму IFL (иринотекан и 5-фторурацил/лейковорин) увеличивало частоту объективного эффекта у больных метастатическим КРР и время до прогрессирования заболевания, а также статистически значимо увеличивало медиану продолжительности жизни с 15,6 до 20,3 мес при отсутствии усиления нежелательных явлений [6]. В исследовании NO16966 у пациентов, получавших 1-ю линию терапии в режимах FOLFOX и CAPEOX (XELOX), при добавлении бевацизумаба наблюдалось увеличение медианы времени до прогрессирования [7], при этом в группе CAPEOX + бевацизумаб изменение было статистически значимым. Пациентов, получавших FOLFOX без бевацизумаба и с ним, подвергали лечению до прогрессирования заболевания, и дополнительно назначенный бевацизумаб не увеличивал частоту ответов на лечение.

В то же время в схемах адъювантного лечения больных раком толстой кишки II–III стадий бевацизумаб не показал эффективности. Так, в исследованиях NSABP и AVANT достоверного улучшения выживаемости в группах, где к основному режиму терапии добавляли бевацизумаб, не наблюдалось [8, 9].

В исследовании ML18147 продолжение использования бевацизумаба во 2-й линии лечения со сменой оксалиплатин- или иринотекансодержащих режимов химиотерапии обеспечивало достоверное повышение медианы общей выживаемости на 1,4 мес [10]. Таким

образом, целесообразно продолжение и возобновление приема бевацизумаба во 2-й линии терапии даже после прогрессирования на фоне использования препарата.

В исследовании, в котором сравнивались группы пациентов, получавших поддерживающую монотерапию капецитабином и комбинацию капецитабин + бевацизумаб, в группе с добавлением бевацизумаба отмечалось достоверное увеличение времени до прогрессирования, однако не отмечалось влияния на общую выживаемость. Тем не менее отмечался достоверный рост выживаемости без прогрессирования при отсутствии негативного влияния на качество жизни больных [11].

В клиническом исследовании, проводившемся в Ханты-Мансийском автономном округе, было выявлено значительное увеличение медианы выживаемости до прогрессирования в группе терапии по схеме FOLFOX-4 + бевацизумаб по сравнению с группой пациентов, принимавших только FOLFOX-4, по другим показателям наблюдалось лишь небольшое улучшение [12]. В рандомизированном исследовании на базе Казахского НИИ онкологии и радиологии для группы терапии по схеме XELIRI + бевацизумаб показатели качества жизни больных были несколько выше, чем в группе XELOX + бевацизумаб, однако не была приведена информация о достоверности данных различий [13]. В исследовании больных метастатическим КРР, у которых оказались неэффективными режимы терапии, включающие 5-фторурацил, оксалиплатин, иринотекан, бевацизумаб и моноклональные антитела к EGFR, рассматривали комбинацию S-1 (препарата, состоящего из тегафура — пролекарства 5-фторурацила, гимерацила и отерацила), лейковорина и бевацизумаба. У 58 % пациентов отмечалась стабилизация заболевания, у 7 % — частичный ответ. Комбинация продемонстрировала хорошую переносимость [14].

Также по результатам исследований выявлено, что бевацизумаб малоэффективен в монотерапии и неэффективен при включении в адъювантную терапию больных КРР, также со временем развивается резистентность опухоли к бевацизумабу, а ряд опухолей, вероятно, не чувствителен к данному препарату [4, 5].

Безопасность применения бевацизумаба. По результатам клинических исследований с участием бевацизумаба отмечались следующие нежелательные явления: артериальная гипертензия, тромбозы, нейтропения, слабость, перфорация полых органов и кровотечения (в частности, затрагивающие органы желудочно-кишечного тракта), замедленное заживление ран, протениурия, тошнота, рвота, анорексия, диарея, стоматит [2–5, 15].

Афлиберцепт — человеческий рекомбинантный белок, антиангиогенный препарат, действующий на несколько факторов одновременно: на все изоформы VEGF (А и В), а также на плацентарный фактор роста (PIGF) [16].

В монотерапии афлиберцепт не продемонстрировал достаточной эффективности [17]. По результатам клинического исследования III фазы VELOUR добавление афлиберцепта к режиму FOLFIRI во 2-й линии лечения улучшает показатели частоты достижения объективного эффекта, медианы времени до прогрессирования, медианы выживаемости [18]. Дальнейшее наблюдение выявило значительное преимущество сочетания афлиберцепта с режимом FOLFIRI по сравнению с группой плацебо + FOLFIRI: 30-месячная выживаемость в группе FOLFIRI + афлиберцепт в 2 раза превысила таковую в группе FOLFIRI + плацебо. При этом препарат был эффективен вне зависимости от того, был ли включен в 1-ю линию терапии бевацизумаб. В частном клиническом случае результаты данных исследований были подтверждены [16].

Безопасность применения афлиберцепта. В клинических исследованиях афлиберцепта наиболее часто отмечались следующие нежелательные явления: тошнота, диарея, астения, стоматит, артериальная гипертензия, протеинурия, нейтропения, головная боль [16, 18]. Токсичность афлиберцепта дополнительно изучалась в исследованиях ASQoP и AFEQT, была показана хорошая переносимость режима FOLFIRI + афлиберцепт [19].

Регорафениб — антиангиогенный препарат, ингибирующий тирозинкиназы VEGFR (VEGF-рецептора) II и III типа, рецептор к фактору роста, выделенному из тромбоцитов (PDGFR), Raf-киназу и c-kit, что приводит к угнетению ангиогенеза и прекращению пролиферации клеток опухоли [20].

По результатам клинического исследования CORRECT, включившего 2 группы больных метастатическим КРР, резистентных к стандартным схемам химиотерапии (прогрессирование заболевания отмечалось на фоне использования фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана, цетуксимаба/панитумаба при диком типе гена *KRAS*, бевацизумаба), было выявлено, что регорафениб по сравнению с плацебо продемонстрировал значительное увеличение общей выживаемости, медианы времени до прогрессирования и объективного эффекта вне зависимости от предшествующей терапии (схемы и числа линий) [21]. Не отмечалось различий в полученных результатах и в зависимости от наличия мутации в гене *KRAS*. Медиана общей выживаемости была достоверно выше в группе регорафениба по сравнению с плацебо — 6,4 мес против 5 мес ($p = 0,0052$).

Полученные результаты были подтверждены также в клиническом исследовании CONCUR — медиана выживаемости в группе регорафениба (8,8 мес) статистически значимо превысила таковую в группе плацебо (6,3 мес), отмечалось улучшение показателей выживаемости без прогрессирования и частоты контроля над заболеванием [22].

Безопасность применения регорафениба. При применении регорафениба наиболее часто наблюдались

следующие нежелательные явления: ладонно-подошвенный синдром, сыпь/шелушение кожи, слабость, снижение аппетита, артериальная гипертензия, диарея, гипербилирубинемия, инфекционные процессы (например, воспаление слизистой оболочки полости рта) [21, 22]. В целом отмечалось, что профиль безопасности регорафениба схож с профилями безопасности других препаратов данного класса [20].

Ингибиторы VEGF, не зарегистрированные для лечения КРР

В России зарегистрированы также некоторые препараты, активность которых изучалась в клинических исследованиях, но в терапии КРР они либо не нашли применения, либо нашли ограниченное применение.

Сунитиниб — ангиогенный препарат, ингибирующий ряд рецепторов: VEGFR, PDGFR (рецептор тромбоцитарного фактора роста), c-kit (рецепторы фактора стволовых клеток), а также Fms-подобную тирозинкиназу и др. [23].

В исследовании II фазы при добавлении к режиму FOLFOX-4 сунитиниба у больных метастатическим КРР, прогрессирующим на фоне стандартного лечения, не было выявлено значимого усиления объективного эффекта по сравнению с бевацизумабом [24]. По результатам клинического исследования III фазы добавление сунитиниба к режиму терапии FOLFIRI по сравнению с плацебо не привело к улучшению эффективности стандартной химиотерапии [25]. В исследовании стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта отмечены увеличение времени до прогрессирования по сравнению с группой плацебо, а также стабилизация заболевания [26].

Безопасность применения сунитиниба. В исследованиях отмечалась низкая токсичность сунитиниба [24, 25].

Сорафениб — мультикиназный ингибитор неангиогенеза, ингибирующий Raf-киназу, VEGFR II и III типа, PDGFR и c-kit [27].

В исследовании II фазы RESPECT было продемонстрировано, что добавление сорафениба к режиму FOLFOX-6 по сравнению с плацебо не приводит к улучшению эффективности химиотерапии 1-й линии [28]. Добавление сорафениба даже снижало показатель общей выживаемости больных, ранее принимавших бевацизумаб [15].

Рамуцирумаб — препарат человеческих моноклональных антител к рецептору VEGFR2 [29], одобренный в США в том числе для лечения КРР.

В клиническом исследовании RAISE оценивали эффективность режимов терапии по схемам FOLFIRI + рамуцирумаб и FOLFIRI + плацебо во 2-й линии лечения больных метастатическим КРР. Отмечалось, что медиана общей выживаемости в группе с добавлением рамуцирумаба к FOLFIRI была достоверно выше, частота общих ответов статистически значимо не отличалась от таковой в группе FOLFIRI + плацебо [30].

Безопасность применения рамуцирумаба. Нежелательные явления, которые отмечались в клиническом исследовании и, вероятно, были связаны с рамуцирумабом, включали нейтропению, артериальную гипертензию, диарею, слабость [30].

Эффективность и безопасность антиангиогенных препаратов, проходящих клинические исследования

На данный момент ряд препаратов, ингибирующих ангиогенез, проходят клинические исследования.

Робатумумаб — антагонист IGF-1R, ингибирующий рецепторы VEGF опухоли и тем самым опосредованно тормозящий ангиогенез.

В рандомизированном исследовании II фазы изучали применение робатумумаба у больных КРР, рефрактерных к стандартной химиотерапии [31]. Исследование проводили в 2 периода (П1 и П2). Пациенты были рандомизированы в отношении 3: 1 в лечебные группы R/R и C/R, которые получали соответственно 1 цикл робатумумаба в дозе 0,3 мг/кг массы тела либо ≥ 1 циклов химиотерапии 2-й линии в П1, а затем в любом из случаев робатумумаб в дозе 10 мг/кг 2 раза в неделю в П2. Первичной конечной точкой была доля пациентов в группе R/R, у которых среднее снижение от исходного значения (на момент начала исследования) стандартизированного уровня накопления фтордезоксиглюкозы по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, было $>20\%$ через 12–14 дней после приема препарата в П2. Вторичные конечные точки включали критерии оценки ответа при солидных опухолях (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST), которые определяли ответ опухоли на лечение и фармакодинамические показатели целевого участия. Среди 41 пациента, у которых оценивали первичную конечную точку, у 7 (17 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) 7–32) значение стандартизированного уровня накопления фтордезоксиглюкозы было $>20\%$. У 50 пациентов, которых лечили робатумумабом, оценивали ответ опухоли по RECIST; среди них у 6 (12 %) заболевание стабилизировалось на ≥ 7 недель в П2. Наиболее частыми нежелательными явлениями были усталость/астения, тошнота, анорексия и желудочно-кишечные расстройства. Несколько пациентов с устойчивым к химиотерапии КРР продемонстрировали пользу от приема робатумумаба.

MNRP1685A обладает потенциальной противоопухолевой активностью за счет предотвращения соединения рецепторов NRP1 и VEGF-2, потенциально ингибирует VEGF-сигнальный путь и ангиогенез.

В исследовании I фазы пациентам с солидными опухолями на поздней стадии вводили MNRP1685A внутривенно каждые 3 нед, используя схему повышения дозы 3 + 3 в 7 когортах. У 24 (69 %) из 35 пациентов отмечались нежелательные явления, связанные с инфузией препарата в день введения MNRP1685A.

При предварительном введении дексаметазона инфузии MNRP1685A хорошо переносились, при этом основными симптомами при введении препарата были зуд и сыпь. Вне дня инфузии наиболее частыми (≥ 2 случаев) нежелательными явлениями, связанными с приемом препарата, были слабость (17 %), зуд (9 %), миалгия (6 %), тромбоцитопения (6 %) (все нежелательные явления были I–II степени). Связанные с приемом MNRP1685A нежелательные явления $\geq$ III степени тяжести были представлены 1 случаем дозозависимого кровотечения III степени тяжести в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и 1 случаем тромбоцитопении III степени тяжести [32].

В исследовании Ib фазы пациентам с рефрактерными к лечению солидными опухолями вводили возрастающие дозы MNRP1685A (7,5; 15; 24 и 36 мг/кг массы тела) совместно с бевацизумабом в дозе 15 мг/кг каждые 3 нед в группе А ($n = 14$). Группа В ($n = 10$) получала MNRP1685A в дозах 12 и 16 мг/кг совместно с бевацизумабом 10 мг/кг (каждые 2 нед) и паклитаксолом 90 мг/м² поверхности тела (1 раз в неделю 3 из 4 нед). Задачей исследования было определение безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и максимально переносимой дозы MNRP1685A. Инфузионные реакции (88 % случаев) и транзиторная тромбоцитопения (67 %) представляют собой наиболее частые нежелательные явления, связанные с приемом MNRP1685A. Связанная с приемом препарата протеинурия II–III степени тяжести проявилась у 13 (54 %) пациентов. Также у $>20\%$ пациентов отмечались нейтропения, алоpecia, дисфония, слабость и тошнота. При этом нейтропения обнаружилась только в группе В. Нежелательные явления $\geq$ III степени тяжести, связанные с приемом исследуемого препарата, у ≥ 3 пациентов включали нейтропению (группа В), протеинурию и тромбоцитопению. Были выявлены 2 подтвержденных и 2 неподтвержденных частичных ответа на лечение [33].

Профили безопасности всех исследуемых препаратов соответствовали таковым для каждого отдельно взятого вещества, но высокий уровень протеинурии по сравнению с ожидаемым сделал нецелесообразным дальнейшее исследование комбинации MNRP1685A с бевацизумабом. Хотя, по некоторым данным, MNRP1685A в сочетании с анти-VEGF-терапией, вероятно, может усиливать антиангиогенный эффект последней.

IMC-18F1 (икрукумаб) избирательно блокирует VEGFR-1.

В исследовании I фазы изучали применение икрукумаба в лечении пациентов с солидными злокачественными опухолями поздней стадии. Пациентам вводили внутривенно икрукумаб 1 раз в неделю по 2, 3, 6 и 12 мг/кг массы тела, 1 раз в 2 нед 15 мг/кг (группы 1–5), 1 раз в 3 нед 20 мг/кг (группа 6). Пациенты получали икрукумаб до обнаружения признаков прогрессирования заболевания или других критериев исключения. В исследовании участвовали 26 пациентов.

Икрукумаб был безопасен и не имел дозозависимой токсичности при введении 1 раз в неделю в дозе 2–12 мг/кг и при введении 1 раз в 2 нед в дозе 15 мг/кг. Наиболее частыми нежелательными явлениями в данных группах были усталость, тошнота, периферический отек, анемия, одышка и рвота. Два случая развития дозозависимой токсичности (анемия и гипонатриемия) наблюдались в группе 6, после чего набор в данную группу был остановлен. Ни один пациент не продемонстрировал иммуногенной реакции. В целом икрукумаб показал нелинейную фармакокинетику в дозах >6 мг/кг. Шесть (23,1 %) пациентов достигли стабилизации заболевания со средней продолжительностью 11,1 (10,3–18,7) нед [34].

В рандомизированном исследовании фазы II изучали эффективность комбинации модифицированного режима FOLFOX-6 с рамуцирумабом или икрукумабом в качестве терапии 2-й линии у больных метастатическим КРР после прогрессирования заболевания на фоне иринотекансодержащих режимов химиотерапии. Пациенты были рандомизированы в группы, в которых принимали только модифицированную терапию по схеме FOLFOX-6 (mFOLFOX-6) или mFOLFOX-6 в комбинации с рамуцирумабом в дозе 8 мг/кг внутривенно или терапию по схеме mFOLFOX-6 в комбинации с икрукумабом в дозе 15 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед. Рандомизация была стратифицирована по предшествующей терапии бевацизумабом. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования заболевания, вторичные конечные точки включали общую выживаемость, реакцию опухоли на лечение, безопасность и фармакокинетику. Были рандомизированы 158 пациентов, но терапию получили только 153 (49 пациентов в группе mFOLFOX-6, 52 пациента в группе рамуцирумаб + mFOLFOX-6, 52 пациента в группе икрукумаб + mFOLFOX-6). Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 18,4 нед при терапии по схеме mFOLFOX-6, 21,4 нед при терапии по схеме рамуцирумаб + mFOLFOX-6 и 15,9 нед при терапии по схеме икрукумаб + mFOLFOX-6. Средняя выживаемость составила 53,6 нед в группе mFOLFOX-6, 41,7 нед в группе рамуцирумаб + mFOLFOX-6 и 42 нед в группе икрукумаб + mFOLFOX-6. Наиболее частыми побочными эффектами в группе рамуцирумаб + mFOLFOX-6 были усталость, тошнота и периферическая сенсорная невропатия. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе икрукумаб + mFOLFOX-6 были усталость, диарея и периферическая сенсорная нейропатия. Таким образом, в исследовании данной популяции комбинированная терапия по схеме mFOLFOX-6 + рамуцирумаб или икрукумаб не вызвала улучшения в показателях выживаемости без прогрессирования [35].

Требананиб — антиангиогенный препарат, белок, нейтрализующий взаимодействие ангиопоэтина-1 и ангиопоэтина-2 с Tie2-рецепторами.

В исследовании II фазы 144 пациента с прогрессирующим метастатическим КРР в течение 6 мес после 1-й линии химиотерапии были рандомизированы (группы А/В, $n = 95/49$ соответственно) для добавления требананиба или плацебо. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания в группах А и В составила 3,5 и 5,2 мес соответственно (отношение рисков (ОР) 1,23; 95 % ДИ 0,81–1,86; $p = 0,33$), а медиана общей выживаемости — 11,9 и 8,8 мес (ОР 0,90; 95 % ДИ 0,53–1,54; $p = 0,70$). Частота объективных ответов составила 14 и 0 % в группах А и В соответственно [36]. В исследовании не была достигнута основная конечная цель — различия в выживаемости без прогрессирования не были достоверны. При этом отмечалась приемлемая токсичность комбинации режима FOLFIRI с требананибом.

RO5520985 — препарат биспецифичных антител к ANG-2 и VEGF-A.

В двойном слепом рандомизированном исследовании II фазы применения вануцизумаба совместно с терапией FOLFOX в сравнении с терапией по схеме бевацизумаб + FOLFOX у больных метастатическим КРР, ранее не получавших лечение, были рандомизированы 192 пациента. Все больные получали модифицированную терапию FOLFOX-6 (mFOLFOX-6) и затем были рандомизированы в отношении 1:1. Пациенты 1-й группы получали вануцизумаб внутривенно 1 раз в 2 нед, пациенты 2-й группы — бевацизумаб 1 раз в 2 нед. Первичной конечной точкой исследования была оценка выживаемости без прогрессирования заболевания. Ключевыми критериями отбора были пациенты с неоперабельным метастатическим КРР, не подвергавшиеся до этого лечению, с нормальными функциями органов, а также без острой хирургической патологии в течение последних 6 мес. Были рандомизированы 192 пациента (группы А/В, $n = 95/97$ соответственно) в 39 центрах 7 стран. Средний период наблюдения составлял 17,6 (2,8–20,7) мес. В популяции исходно рандомизированных пациентов ($n = 189$; группы А/В, $n = 94/95$ соответственно) медиана выживаемости без прогрессирования заболевания в группах А и В составила 11,3 и 11 мес соответственно (стратифицированное ОР 1,00; 95 % ДИ 0,64–1,58; $p = 0,985$), показатель объективного ответа — 52,1 и 57,9 %. Частота развития нежелательных явлений $\geq$ III степени была сопоставимой: 83,9 и 82,1 % в группах А и В соответственно. Нежелательные явления включали гипертонию (37,6 и 18,9 % в группах А и В соответственно), кровотечения (2,2 и 1,1 %), тромбоэмболические осложнения (венозные — 6,5 и 2,1 %, артериальные — 1,1 и 3,2 %) и желудочно-кишечные перфорации, включая желудочно-кишечную фистулу и абсцесс брюшной полости (10,6 и 8,4 %). Таким образом, комбинация вануцизумаба с терапией по схеме FOLFOX не улучшала показатель выживаемости без прогрессирования заболевания и была связана с большим риском гипертонии по сравнению с группой бевацизумаб + mFOLFOX-6.

Выводы

Таким образом, ингибиторы VEGF — одна из основных групп таргетных препаратов для лечения больных метастатическим КРР, применение которых возможно вне за-

висимости от молекулярно-генетических особенностей опухоли. Кроме того, данная группа препаратов имеет наибольшее число агентов, зарегистрированных для лечения рака толстой кишки, и продолжает активно развиваться.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федянин М., Трякин А., Тюляндин С. Таргетные препараты в терапии рака толстой кишки. Эффективная фармакотерапия 2012;(36):30–7. [Fedyanin M., Tryakin A., Tyulyandin S. Targeted drugs in the treatment of colon cancer. *Effektivnaya farmakoterapiya* = *Effective Pharmacotherapy* 2012;(36):30–7. (In Russ.)].
2. Кузнецова О., Хадашева З., Смирнова И. Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов и тирозинкиназных рецепторов как направление антиангиогенной терапии опухолей. Вестник Чеченского государственного университета 2016;(4):60–6. [Kuznetsova O., Khadasheva Z., Smirnova I. Inhibitors of vascular endothelial growth factor and tyrosine kinase receptors in antiangiogenic therapy of tumors. *Vestnik Chechenskogo gosudarstvennogo universiteta* = *Bulletin of the Chechen State University* 2016;(4):60–6. (In Russ.)].
3. Якушева Т.А., Когония Л., Федотов А. и др. Авастин в лечении метастатического колоректального рака. Российский биотерапевтический журнал 2010;9(4):35–8. [Yakusheva T.A., Kogoniya L., Fedotov A. et al. Avastin in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = *Russian biotherapeutic journal* 2010;9(4):35–8. (In Russ.)].
4. Трякин А.А. Таргетная терапия колоректального рака, рака желудка и поджелудочной железы. Практическая онкология 2010;11(3):143. [Tryakin A.A. Targeted therapy for colorectal cancer, gastric, and pancreatic cancer. *Prakticheskaya onkologiya* = *Practical Oncology* 2010;11(3):143. (In Russ.)].
5. Переводчикова Н. Таргетные препараты и их место в современной терапии опухолевых заболеваний. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2009;2(4):367–73. [Perevodchikova N. Targeted drugs and their role in cancer treatment. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = *Clinical Oncohematology. Fundamental Research and Clinical Practice* 2009;2(4):367–73. (In Russ.)].
6. Grothey A., Hedrick E.E., Mass R.D. et al. Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107. *J Clin Oncol* 2008;26(2):183–9. PMID: 18182660. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.8099.
7. Saltz L., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: updated efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(18 Suppl): 4028.
8. De Gramont A., Van Cutsem E., Schmoll H.-J. et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(12):1225–33. PMID: 23168362. DOI: 10.1016/S1470–2045(12)70509-0.
9. Allegra C.J., Yothers G., O'Connell M.J. et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol* 2011;29(1):11–6. PMID: 20940184. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.0855.
10. Bennouna J., Sastre J., Arnold D. et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):29–37. PMID: 23168366. DOI: 10.1016/S1470–2045(12)70477-1.
11. Simkens L.H., van Tinteren H., May A. et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015;385(9980):1843–52. PMID: 25862517. DOI: 10.1016/S0140–6736(14)62004-3.
12. Феоктистова П., Загинайко А., Карасева В. и др. Таргетная терапия метастатического колоректального рака. Здравоохранение Югры: опыт и инновации 2016;(спецвыпуск):76–84. [Feoktistova P., Zaginayko A., Karaseva V. et al. Targeted therapy for metastatic colorectal cancer. *Zdravookhranenie Yugry: opyt i innovatsii* = *Health Care in Ugra: Experience and Innovation* 2016;(special issue): 76–84. (In Russ.)].
13. Смагулова К. Оценка качества жизни при лечении метастатического рака толстой и прямой кишки. Успехи современной науки 2017;1(6):81–3. [Smagulova K. Assessing the quality of life during therapy for metastatic colorectal cancer. *Uspekhi sovremennoy nauki* = *Modern Science Success* 2017;1(6):81–3. (In Russ.)].
14. Yamaguchi K., Taniguchi H., Komori A. et al. A single-arm phase II trial of combined chemotherapy with S-1, oral leucovorin, and bevacizumab in heavily pre-treated patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2015;(15):601. DOI: 10.1186/s12885-015-1606-1.
15. Воронцова К., Черноглазова Е., Вышинская Г. Таргетные препараты во второй линии противоопухолевой терапии диссеминированного колоректального рака. Медицинский совет 2015;(8):91–2. [Vorontsova K., Chernoglazova E., Vyshinskaya G. Targeted drugs in second-line therapy for disseminated colorectal cancer. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council* 2015;(8):91–2. (In Russ.)].
16. Лихова Е.А., Юкальчук Д., Пономаренко Д. и др. Клинический опыт применения препарата афлиберцепт во второй линии терапии метастатического колоректального рака. Эффективная фармакотерапия 2017;(20):38–40. [Likhova E.A., Yukalchuk D., Ponomarenko D. et al. Clinical experience with aflibercept in second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Effektivnaya farmakoterapiya* = *Effective Pharmacotherapy* 2017;(20):38–40. (In Russ.)].
17. Tang P.A., Moore M.J. Aflibercept in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: latest findings and interpretations. *Therap Adv Gastroenterol* 2013;6(6):459–73. DOI: 10.1177/1756283X13502637.
18. Tabernero J., Van Cutsem E., Lakomy R. et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer* 2014;50(2):320–31. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.09.013.
19. Bordonaro R., Frassineti G.L., Ciuffreda L. et al. Ziv-aflibercept (Z) in combination with FOLFIRI for second-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Interim safety

- data from the global Afibercept Safety and Quality-of-Life Program (ASQoP and AFEQT) in patients age 65 or older. *J Clin Oncol* 2015;32(suppl): 545. DOI: 10.1200/jco.2014.32.3_suppl.545.
20. Секачева М.И. Регорафениб: новый препарат для лечения метастатического колоректального рака. Злокачественные опухоли 2016;2(18):72–80. [Sekacheva M.I. Regorafenib: a new drug for treatment of metastatic colorectal cancer. *Zlokachestvennyye opukholy* = Malignant Tumors 2016;2(18):72–80. (In Russ.)].
21. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863): 303–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(12) 61900-X.
22. Li J., Qin S., Xu R. et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):619–29. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7.
23. Chow L.Q., Eckhardt S.G. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2007;25(7):884–96. PMID: 17327610. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.3602.
24. Saltz L.B., Rosen L.S., Marshall J.L. et al. Phase II trial of sunitinib in patients with metastatic colorectal cancer after failure of standard therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4793–9. PMID: 17947727. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.8637.
25. Carrato A., Swieboda-Sadlej A., Staszewska-Skurczynska M. et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus either sunitinib or placebo in metastatic colorectal cancer: a randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31(10):1341–7. PMID: 23358972. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.1930.
26. George S., Blay J., Casali P. et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009;45(11):1959–68. PMID: 19282169. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.02.011.
27. Wilhelm S., Carter C., Lynch M. et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5(10):835–44. PMID: 17016424. DOI: 10.1038/nrd2130.
28. Tabernero J., Garcia-Carbonero R., Cassidy J. et al. Sorafenib in combination with oxaliplatin, leucovorin, and fluorouracil (modified FOLFOX6) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the RESPECT trial. *Clin Cancer Res* 2013;19(9):2541–50. PMID: 23532888. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0107.
29. Krupitskaya Y., Wakelee H.A. Ramucirumab, a fully human mAb to the transmembrane signaling tyrosine kinase VEGFR-2 for the potential treatment of cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10(6):597–605. PMID: 19513949.
30. Tabernero J., Yoshino T., Cohn A.L. et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(5):499–508. PMID: 25877855. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.
31. Lin E.H., Lenz H.J., Saleh M.N. et al. A randomized, phase II study of the anti-insulin-like growth factor receptor type 1 (IGF-1R) monoclonal antibody robatumumab (SCH 717454) in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer* 2014;3(4):988–97. PMID: 24905030. DOI: 10.1002/cam4.263.
32. Weekes C.D., Beeram M., Tolcher A.W. et al. A phase I study of the human monoclonal anti-NRP1 antibody MNRP1685A in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 2014;32(4):653–60. PMID: 24604265. DOI: 10.1007/s10637-014-0071-z.
33. Patnaik A., LoRusso P.M., Messersmith W.A. et al. A phase Ib study evaluating MNRP1685A, a fully human anti-NRP1 monoclonal antibody, in combination with bevacizumab and paclitaxel in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(5):951–60. PMID: 24633809. DOI: 10.1007/s00280-014-2426-8.
34. LoRusso P.M., Krishnamurthi S., Youssoufian H. et al. Icrucumab, a fully human monoclonal antibody against the vascular endothelial growth factor receptor-1, in the treatment of patients with advanced solid malignancies: a Phase I study. *Invest New Drugs* 2014;32(2):303–11. PMID: 23903897. DOI: 10.1007/s10637-013-9998-8.
35. Moore M., Gill S., Asmis T. et al. Randomized phase II study of modified FOLFOX-6 in combination with ramucirumab or icrucumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after disease progression on first-line irinotecan-based therapy. *Ann Oncol* 2016;27(12):2216–24. PMID: 27733377. DOI: 10.1093/annonc/mdw412.
36. Peeters M., Strickland A., Lichinitser M. et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of trebananib (AMG 386) in combination with FOLFIRI in patients with previously treated metastatic colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 2013;108(3):503–11. PMID: 23361051. DOI: 10.1038/bjc.2012.594.

Вклад авторов

М.В. Забелин: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
С.С. Гордеев: разработка плана статьи, научное редактирование;
Л.О. Петров: обзор публикаций по теме статьи;
А.А. Костин: обзор публикаций по теме статьи;
С.Е. Варламова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

M.V. Zabelin: article writing, reviewing of publications of the article's theme;
S.S. Gordeev: developing the article's plan, scientific editing;
L.O. Petrov: reviewing of publications of the article's theme;
A.A. Kostin: reviewing of publications of the article's theme;
S.E. Varlamova: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов

А.А. Костин: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

ORCID of authors

A.A. Kostin: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 12.12.2017. **Принята к публикации:** 13.02.2018

Article received: 12.12.2017. **Accepted for publication:** 13.02.2018

Некоторые аспекты иммунотерапии при раке толстой кишки

М.Ю. Федянин, Х.Х.-М. Эльснукеева, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

Рак толстой кишки является примером опухоли, резистентной к иммунотерапевтическим подходам, тем не менее за последние несколько лет удалось выделить подгруппу пациентов, отвечающих на применение анти-PD-1-моноклональных антител. Это побудило молекулярных биологов, иммунологов и клинических онкологов вновь вернуться к теме иммунотерапии при данной патологии. К настоящему времени накопилось достаточное число работ, посвященных этой теме, что позволило нам подготовить обзор литературы, целью которого явилось обозначить основные направления иммунологии при раке толстой кишки: оценку прогностической значимости опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, эффективность применения ингибиторов иммунных чекпоинтов, биспецифических моноклональных антител и противоопухолевых вакцин, пути перевода невоспалительного фенотипа опухоли в воспалительный.

Ключевые слова: иммунотерапия, рак толстой кишки, анти-PD-1-моноклональные антитела, ниволумаб, пембролизумаб, микросателлитная нестабильность, противоопухолевые вакцины

Для цитирования: Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.Х.-М., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Некоторые аспекты иммунотерапии при раке толстой кишки. Онкологическая колопроктология 2018;8(1):19–27.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-1-19-27

Some aspects of immunotherapy in colon cancer

M. Yu. Fedyanin, Kh.Kh.-M. El'snukaeva, A.A. Tryakin, S.A. Tyulyandin

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Colon cancer is known to be resistant to immunotherapy; however, during the last few years, researchers managed to identify a subgroup of patients that response to anti-PD-1 therapy. This encouraged molecular biologists, immunologists, and clinical oncologists to reconsider the role of immunotherapy for colon cancer. A substantial number of studies devoted to this problem have been published so far, which allowed us to prepare a literature review. This review covers the main trends in immunotherapy of colon cancer, including prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes, efficacy of immune checkpoint inhibitors, bispecific monoclonal antibodies, and antitumor vaccines, as well as transformation of non-inflammatory cancer phenotype into the inflammatory one.

Key words: immunotherapy, colon cancer, anti-PD-1 monoclonal antibodies, nivolumab, pembrolizumab, microsatellite instability, antitumor vaccines

For citation: Fedyanin M. Yu., El'snukaeva Kh.Kh.-M., Tryakin A.A., Tyulyandin S.A. Some aspects of immunotherapy in colon cancer. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(1):19–27.

Введение

Иммунотерапия в онкологии — противоопухолевая стратегия, основанная на применении компонентов иммунной системы для борьбы со злокачественными клетками. Данная стратегия показала свою эффективность при различных опухолях, в первую очередь при меланоме и раке почки. Однако до настоящего времени иммунотерапия не рассматривалась всерьез в качестве опции при лечении пациентов с раком толстой кишки (РТК). В настоящем обзоре литературы мы коснемся некоторых аспектов применения данного подхода в лечении больных РТК.

Лимфоциты, инфильтрирующие опухоль

При анализе результатов лечения больных РТК II–III стадий группа пациентов без прогрессирования характеризовалась наличием в опухолевом материале высокой плотности опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) (CD3⁺, CD8⁺, CD45RO⁺ Т-клеток памяти). Более того, пациенты, у которых ОИЛ определялись и в центре и по периферии новообразования, имели более высокие показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) независимо от степени инвазии опухолью стенки кишки и поражения метастазами регионарных лимфатических

узлов (ЛУ). В случае же низкой плотности $CD3^+$ и $CD45RO^+$ -Т-регуляторных лимфоцитов в обеих зонах опухоли (в центре и по периферии) показатели выживаемости приближались к таковым, как при метастатической болезни [1]. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях, подтвердив обратную корреляцию между плотностью $CD8^+$ и $CD45RO^+$ -Т-лимфоцитов и степенью инвазии опухоли. Тем самым большинство авторов пришли к выводу, что наличие в опухоли инфильтрации $CD8^+$ и $CD45RO^+$ -Т-регуляторными лимфоцитами является благоприятным фактором прогноза при резектабельных стадиях РТК [2, 3]. Ряд исследователей показали, что инфильтрация опухоли FOXP3⁺-Т-регуляторными лимфоцитами является также фактором благоприятного прогноза как при ранних стадиях, так и при метастатической стадии болезни [4–7]. С другой стороны, в работах F.A. Sinigore и соавт., а также М. Samus и соавт. не нашлось подтверждения благоприятного воздействия инфильтрации опухоли Т-регуляторными лимфоцитами на показатели выживаемости больных. Однако и отрицательного влияния данного подтипа лимфоцитов на прогноз, как при других опухолях, при РТК выявить не удалось [8]. Возможным объяснением такого расхождения может быть влияние микробиома просвета кишки, представители которого оказывают провоспалительный и проангиогенный эффекты, определяют септические условия развития опухоли и усиливают опухолевый рост путем активации в клетках таких транскрипционных факторов, как NF- κ B и STAT3. Поэтому, подавляя воспалительные изменения, вызванные бактериями просвета кишки, ОИЛ могут оказывать противоопухолевый эффект [9, 10].

Один из подтипов РТК характеризуется выраженной инфильтрацией опухоли лимфоцитами — опухоль с нарушениями механизмов репарации неспаренных оснований ДНК. В клетках с недостаточностью данной системы репарации отмечена более высокая частота мутаций в сравнении с нормальными клетками. Генетическим биомаркером описанных нарушений репаративной системы является микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI). Нарушения в системе репарации неспаренных оснований ДНК приводят к образованию мутаций со сдвигом рамки считывания, что характеризуется ранним появлением стоп-кодона и инактивацией гена [11]. В нескольких работах отмечена выраженная ассоциация между наличием MSI и выявлением ОИЛ [12–14]. Авторы большинства работ рассматривают данные проявления воспалительного ответа на распознавание иммунной системой неоантигенов опухолевых клеток, которые являются отражением накопления мутаций при данном подтипе РТК [15]. На стадии раннего рака данный подтип опухолей характеризуется благоприятным прогнозом [16]. Наилучший прогноз отмечается при сочетании MSI с инфильтрацией опухоли $CD8^+$ -Т-регу-

ляторными лимфоцитами [17]. Для опухолей с MSI характерна высокая внутриопухолевая плотность Т-регуляторных клеток, что также может обуславливать благоприятный прогноз заболевания при ранних стадиях [18]. Однако при развитии метастатического процесса данный подтип заболевания приобретает крайне неблагоприятное течение, что может быть обусловлено также накоплением мутаций с агрессивным фенотипом и резистентностью к стандартной противоопухолевой терапии, в частности клонов клеток с мутацией в гене *BRAF*. Последний ассоциирован с гиперметилированием MLH-1 (69 %) и фенотипом, связанным с метилированием CpG-островков ДНК (CIMP) [19–21]. При этом ОИЛ могут переходить в состояние анергии и терять свою противоопухолевую активность [22, 23].

Интересно отметить, что опухолевые клетки с MSI защищаются от воздействия иммунной системы повышенной экспрессией лигандов иммунных чекпойнтов (PD-L1, CTLA-4, LAG-3 и IDO), при этом данные лиганды экспрессируются не на опухолевых клетках, а на миелоидных клетках по фронту инвазии опухоли [24]. Такой характер экспрессии лигандов к иммунным чекпойнтам, возможно, говорит о существовании других сложных иммунологических путей и о том, что сам PD-L1 следует рассматривать в качестве иммунологического маркера, а не просто компонента комплекса PD-1/PD-L1 [25].

Исследователи также обнаружили, что цитотоксические ($CD8^+$) Т-лимфоциты с экспрессией PD-1 выявляются не только в первичной опухоли и метастатически измененных ЛУ, но и в ЛУ, не пораженных метастазами РТК [26]. В то же время при опухолях с высоким уровнем MSI (high level microsatellite instability, MSI-H) лиганды к PD-1 выявляются также в опухоли и в метастазах РТК в ЛУ, но не в неизмененных ЛУ, т. е. $CD8^+$ -Т-лимфоциты в ЛУ остаются функционально активными, однако функция этих клеток в опухоли подавлена на различных уровнях, что проявляется в эксперименте низким уровнем перфорина с сохранением клетками способности экспрессировать гранзим В [27]. Представленным работам несколько противоречат результаты исследования R.A. Drieser и соавт., которые оценили наличие и значимость экспрессии PD-1/PD-L1 в 1491 образце РТК с помощью тканевого микрочипирования. В данной работе PD-L1 чаще экспрессировался в микросателлитно-стабильных опухолях (microsatellite stable, MSS): 37 % против 29 % при опухолях с MSI-H. Более того, MSS-опухоли чаще были инфильтрированы PD-1(–) $CD8^+$ -Т-лимфоцитами. Пациенты именно с таким фенотипом опухоли имели более благоприятный прогноз, включавший меньшую степень инвазии (показатель Т), отсутствие метастазов в ЛУ (N0), низкую степень злокачественности и отсутствие сосудистой инвазии. В 42 образцах PD-L1-положительных опухолей исследователи также показали высокую экспрессию гена интерферона (*IFN-g*)

[28]. Такую неоднозначность в результатах можно объяснить различием в оценке степени экспрессии PD-L1. Ведь до сих пор нет четкого консенсуса в отношении как качества диагностических антител, так и порогового значения экспрессии, выше которого опухоль признается PD-L1-положительной [29].

Ингибиторы иммунных чекпойнтов

Предклинические эксперименты с ингибиторами PD-1 при РТК внушали определенный энтузиазм. Y. Iwai и соавт. внутривенно вводили мышам с нормальным или с «выключенным» PD-1 (PD-1^{-/-}) клетки РТК, что приводило к развитию сингенных моделей опухоли. У мышей без экспрессии PD-1 диссеминация опухолевых клеток в легких была значимо ниже, чем среди животных с экспрессией PD-1. При введении ингибиторов PD-1 наблюдался аналогичный эффект [30]. В другом исследовании применение антител к PD-1, PD-L1 и CTLA-4 в похожих сингенных опухолевых моделях сопровождалось достижением противоопухолевого эффекта у 25, 33 и 50 % мышей соответственно. Совместная же блокада CTLA-4 и PD-1 или PD-L1 проявляла аддитивный эффект и характеризовалась противоопухолевым действием у 75 % мышей, а добавление к двойной блокаде еще и опухолевой вакцины GVAX приводило к полной эрадикации опухолей у животных [31]. Однако результаты дальнейших клинических исследований разочаровали: в I фазе клинического исследования ниволумаба (препарат моноклональных антител к PD-1 на лимфоцитах) ни у одного из 19 включенных в исследование больных химиорефрактерным метастатическим РТК не было зарегистрированного объективного эффекта [32]. Аналогично в исследовании антител уже к PD-L1 на опухолевых клетках BMS-936559, в которое были включены 18 больных метастатическим РТК, не было выявлено противоопухолевого эффекта [33]. В исследовании I фазы с препаратом анти-PD-L1-антител атезолизумабом отмечен 1 объективный ответ среди 4 пациентов с РТК [34].

При молекулярном анализе образцов РТК единичных больных, ответивших на терапию анти-PD-L1-антителами, была выявлена MSI [35]. Напомним, что при II стадии РТК MSI выявляется в 22 % случаев, при III — в 12 %, при IV — в 2–4 % [36]. Учитывая полученные данные, было инициировано исследование с препаратом анти-PD-1-антител пембролизумабом у 2 групп больных химиорефрактерным раком различных локализаций: с MSI-H- и с MSS-опухолями. Всего в исследование включили 41 пациента с метастатическими химиорефрактерными MSI-H-опухолями (из них 10 больных РТК) и 21 — с метастатическими химиорефрактерными MSS-опухолями. Среди 10 пациентов с РТК и MSI-H у 40 % был отмечен объективный эффект на терапии пембролизумабом, еще у 50 % — стабилизация. Среди больных с MSS-опухолями ни у одного не был получен объективный эффект и только у 2 (11 %) зарегистри-

рована стабилизация. Интересно отметить, что частота объективных эффектов в опухолях с MSI-H, но с локализацией не в толстой кишке также была высокой и составила 71 % (5 из 7 случаев) [37]. Эти результаты послужили причиной инициации исследования II и III фазы с пембролизумабом (NCT02460198 [38] и NCT02563002 [39]) у пациентов с метастатическим РТК и MSI, в дальнейшем ставшего предпосылкой к одобрению FDA в 2017 г. применения пембролизумаба и ниволумаба при метастатических опухолях с MSI-H любой локализации. Также идет набор в исследование II фазы с препаратом анти-PD-L1-антител дурвалумабом в схожей популяции больных (NCT02227667) [40].

Комбинация нескольких ингибиторов иммунных чекпойнтов оказывается несколько более эффективным подходом в онкологии, в частности при меланоме [41]. В 2016 г. были доложены промежуточные результаты исследования I/II фазы по сравнению эффективности и токсичности монотерапии ниволумабом и комбинации ниволумаба и ипилимумаба у 100 пациентов с метастатическим РТК и MSI-H и 20 — с MSS. В группе MSI-H 17 % больных имели в опухоли мутацию в гене *BRAF*, в группе MSS ни одного наблюдения с мутацией в гене *BRAF* не описано. У 35,7 % (25 из 70 случаев) пациентов в группе MSI-H был зарегистрирован объективный эффект при монотерапии ниволумабом и у 33 % (9 из 30 случаев) — при комбинированной иммунотерапии (ниволумаб в дозе 3 мг/кг массы тела + ипилимумаб в дозе 1 мг/кг). Среди больных с MSS объективный эффект на монотерапию ниволумабом не наблюдался, в группе комбинированной терапии (ниволумаб в дозе 1 мг/кг массы тела + ипилимумаб в дозе 3 мг/кг) зарегистрирован лишь у 1 пациента из 10. Особенностью исследования являлось отсутствие сравнительного аспекта, поэтому невозможно сказать, какой подход был эффективнее. Тем не менее было отмечено, что показатели 4-месячной ВБП в группе с ниволумабом и в группе комбинированной терапии при MSI-H составили 55 и 80 % соответственно [42]. Обновленные результаты исследования были доложены в январе 2018 г. на конференции ASCO-GI. Уже 119 пациентам с MSI-H проведена терапия по схеме ниволумаб 3 мг/кг массы тела + ипилимумаб 1 мг/кг 1 раз в 3 нед, 4 введения, затем монотерапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг 1 раз в 2 нед. У 24 % больных выявлялась мутация в гене *BRAF*, еще у 37 % — мутации в генах *RAS*, у 55 % пациентов экспрессия PD-L1 составляла <1 %, синдром Линча диагностирован у 29 %. Частота объективных эффектов составила 55 %, контроль болезни достигнут в 80 % случаев. При этом комбинация была эффективна независимо от мутационного статуса опухоли, наличия синдрома Линча и уровня экспрессии PD-L1. Годовые ВБП и ОВ составили 71 и 85 % соответственно. Частота осложнений III–IV степени составила 32 % (диарея, слабость, повышение уровня трансаминаз печени, прурит, сыпь), 13 % пациентов прекратили лечение

в связи с токсичностью [43]. В группу монотерапии ниволумабом (3 мг/кг 1 раз в 2 нед) включили 74 пациента. Частота объективных эффектов составила 32 %, медиана ВБП — 6,6 мес, годовые ВБП и ОВ — 41 и 68 % соответственно. Среди пациентов, у которых был зарегистрирован объективный эффект, при медиане наблюдения в 21 мес никто не умер. Также отмечено, что при получении пациентами ≤ 2 видов терапии частота объективных эффектов, показатели годовых ВБП и ОВ были выше: 52, 52 и 81 % соответственно. Частота осложнений III–IV степени составила 20 % (диарея, слабость, повышение уровня липазы печени, прурит), 8 % больных прекратили лечение в связи с токсичностью [44].

Еще один вариант комбинированного подхода в иммунотерапии — сочетание анти-PD-1-моноклональных антител и блокирования других коингибиторных рецепторов — TIM3, LAG-3, D7-H3. Предклинические эксперименты показали синергизм между эффектом анти-PD-1-антител и LAG-3-блокадой, приводящий к полной регрессии опухоли на мышиных моделях РТК [45]. На февраль 2018 г. зарегистрировано только 1 активное исследование по применению ниволумаба в комбинации с анти-LAG-3-антителами при РТК [46].

Учитывая, что анти-PD1/PD-L1-блокада эффективна у небольшого числа больных, не прекращаются попытки перевода так называемого невоспалительного фенотипа опухоли в воспалительный. С этой целью в эксперименте комбинируют анти-PD1/PD-L1-антитела с таргетными препаратами, химиопрепаратами, радиотерапевтическим воздействием, опухолевыми вакцинами.

Ингибиторы иммунных чекпойнтов практически неэффективны, если в опухоли отсутствуют ОИЛ. Применение опухолевых антигенспецифичных вакцин может приводить к появлению ОИЛ, что, возможно, сделает опухоль чувствительной к анти-PD1/PD-L1-воздействию. Применение вакцины GWAX предоперационно при резектабельном раке поджелудочной железы привело к усилению миграции Т-лимфоцитов в опухоль и формированию внутриопухолевых лимфоидных агрегатов [47], а комбинация вакцины GVAX и антител к PD-1 привела к улучшению выживаемости сингенных моделей рака поджелудочной железы у мышей [47]. В 2017 г. начался набор в исследование эффективности комбинации GVAX и пембролизумаба (анти-PD-1-антитела) при метастатическом РТК и MSS [48].

Воздействие на ангиогенез, в частности моноклональными антителами к фактору роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), может проявлять синергизм с анти-PD-1-ингибиторами в отношении противоопухолевого эффекта [44], это было показано и на мышиных моделях РТК с высоким уровнем VEGF-A, но такая комбинация приводила к уменьшению в опухоли доли CD8⁺-Т-лимфоцитов, экспрессирующих иммунные чекпойнты [49]. Однако

значимого усиления эффективности анти-PD-L1-антител в клиническом исследовании получено не было: комбинация атезолизумаба с бевацизумабом у 10 больных MSI-положительным РТК привела к подтвержденному объективному эффекту у 30 % пациентов, к стабилизации — у 60 % [50].

В предклинических экспериментах изучено, каким образом применение химиопрепаратов изменяет микроокружение опухоли. К примеру, гемцитабин может увеличивать презентацию опухолевых антигенов, что приводит к повышению пролиферации и цитотоксической активности CD8⁺-Т-лимфоцитов [51]. На моделях РТК применение гемцитабина приводило к уменьшению содержания в опухоли миелоидных супрессорных клеток и восстанавливало чувствительность клеток к интерферону [52].

Фторурацил также приводил к уменьшению содержания в опухоли миелоидных супрессорных клеток, при этом данный эффект был более выражен, чем при применении гемцитабина. Это приводило к экспрессии интерферона-гамма CD8⁺-ИОЛ и, как следствие, к увеличению противоопухолевого эффекта в иммунокомпетентных мышиных моделях [53].

Введение оксалиплатина в эксперименте усиливало созревание дендритных клеток и приводило к активации их функций, но подавляло экспрессию PD-L1 и PD-L2 [54]. Возможно, это объясняет отсутствие эффекта от комбинации атезолизумаба с химиотерапией по схеме FOLFOX. Производители атезолизумаба первыми провели исследование комбинации анти-PD-L1-антител с препаратом анти-VEGF-антител бевацизумабом у химиорефрактерных больных метастатическим РТК и комбинации бевацизумаба и режима химиотерапии FOLFOX (оксалиплатин, лейковорин, фторурацил) в 1-й линии терапии независимо от состояния системы репарации неспаренных оснований. Однако результаты были отрицательными: из 14 пациентов, получавших терапию бевацизумабом и атезолизумабом, только у 1 (8 %) был зарегистрирован неподтвержденный объективный ответ, а в 1-й линии терапии на комбинации бевацизумаба, атезолизумаба и химиотерапии FOLFOX отмечено 48 % объективных ответов (11 из 23 больных) [55]. Напомним, что частота объективных ответов в 1-й линии терапии комбинацией FOLFOX + бевацизумаб также составила 45 % [56].

При изучении активности МЕК-ингибиторов была отмечена их способность усиливать экспрессию компонентов главного комплекса гистосовместимости I типа (major histocompatibility complex I, МНС I) на опухолевых клетках и инфильтрацию опухоли Т-лимфоцитами, повышать анти-PDL1-активность препаратов [57]. В клиническом эксперименте комбинация МЕК-ингибитора кобиметиниба и препарата анти-PD-L1-антител атезолизумаба у 23 больных метастатическим РТК с мутацией в гене *KRAS* у 22 из них в 17 % (4 из 23) случаев показала объективный эффект, нежелательные

явления III–IV степени отмечены у 35 % пациентов. При этом у 3 из 4 больных, ответивших на лечение, имелась MSS-опухоль [58]. В настоящее время зарегистрировано исследование III фазы (COTEZO IMblaze370) по сравнению эффективности комбинации кобиметиниба с атезолизумабом и регорафенибом у больных химиорефрактерным РТК независимо от статуса генов *RAS* и наличия MSI-H [59]. Также проводится исследование Ib/II фазы с другим MEK-ингибитором – биниметинибом в комбинации с ниволумабом или ниволумабом и ипилимумабом у больных РТК с MSS и мутацией в генах *RAS* [60].

Считается, что усилить презентацию опухолевых антигенов лимфоцитам можно с помощью локальных методов терапии, например стереотаксической лучевой терапии или радиочастотной абляции [61]. В 2016 г. были представлены результаты лечения препаратом анти-PD-1-антител (пембролизумабом) после применения данных методов при метастатическом РТК с MSS: 11 пациентам провели лучевую терапию, 15 – радиочастотную абляцию, и только у 1 из пациентов, получивших предшествующую лучевую терапию, был подтвержден объективный эффект при применении пембролизумаба [62]. В настоящее время в Японии проводится исследование эффективности комбинации химиолучевой терапии с последующими 5 введениями ниволумаба у больных местно-распространенным раком прямой кишки [63].

Биспецифические моноклональные антитела

Еще одним механизмом преодоления невоспалительного фенотипа MSS-опухолей толстой кишки является применение биспецифических моноклональных антител. В качестве положительного примера можно привести результаты исследования I фазы препарата CEA-TCB. Одна часть такого антитела связывается с молекулой раково-эмбрионального антигена (РЭА), другая – с рецептором CD3-T-лимфоцитов. В исследование включали химиорефрактерных пациентов с различными опухолями, положительными по РЭА, в большинстве случаев это были больные РТК. Тридцати одному пациенту проводили монотерапию CEA-TCB, 36 пациентам – терапию комбинацией CEA-TCB с атезолизумабом. В 97 % случаев опухоли были MSS-положительными. Объективный эффект и контроль болезни в группе монотерапии зарегистрированы у 6 и 45 % пациентов соответственно, в группе комбинации – у 18 и 82 %. У 5 больных была зарегистрирована дозозимитирующая токсичность, включающая одышку, диарею, гипоксию, колит, дыхательную недостаточность, которые в большинстве своем являлись проявлениями провоспалительного действия исследуемого препарата [64].

Вакцины

Отдельного рассмотрения требуют другие иммунотерапевтические подходы. Одним из подходов, давно

применяемых в иммунотерапии, является представление опухолевых антигенов непосредственно антигенпрезентирующим клеткам. Данную опцию изучали и у больных РТК. Применяли аутологичные лизаты опухолевых клеток в комбинации с иммунными компонентами (жировые эмульсии, бактерии, вирусы и т. п.). Использовали облученные опухолевые клетки, генетически модифицированные клетки, способные продуцировать цитокины (интерлейкин-2, интерлейкин-12 или GM-CSF), опухольопосредованные белки теплового шока к опухольассоциированным антигенам (tumor-associated antigens, TAA), модифицированные вирусы, способные экспрессировать гены TAA, TAA-опосредованные пептиды, аутологичные антигенпродуцирующие клетки, «нагруженные» опухольспецифическими пептидами или трансфецированные с опухольассоциированными нуклеиновыми кислотами, а также непрямую иммунизацию посредством химиоиммунотерапии или иммунолучевой терапии [65]. Большинство проведенных работ представлено исследованиями I–II фазы, которые показывают удовлетворительную переносимость и биологические иммунные эффекты, однако минимальную противоопухолевую активность, особенно при метастатическом раке.

Более обнадеживающие результаты получены в адьювантном режиме при резектабельных стадиях болезни. Так, в наиболее крупном проспективном рандомизированном исследовании провели сравнение эффективности вакцинации аутологичными клетками РТК в комбинации с вакциной BCG против плацебо. Всего в исследование были включены 412 больных РТК с II–III стадиями заболевания. Однако значимого улучшения показателей ВБП и ОВ получено не было. В то же время среди пациентов, у которых была достигнута сенситизация (по данным кожного теста гиперчувствительности), отмечался выигрыш в выживаемости [66]. Аналогично в другом исследовании, включившем 254 больных РТК с II–III стадиями заболевания, улучшение выживаемости было отмечено только в группе с доказанной сенситизацией [67]. Метаанализ результатов 6 исследований ($n = 1375$) по применению аутологичных опухолевых вакцин в адьювантном режиме при РТК на всей группе пациентов показал при минимальных побочных явлениях улучшение ВБП, но не ОВ. Однако при отдельном анализе больных с III стадией болезни (2 исследования, $n = 167$) отмечено значимое улучшение показателей ОВ (отношение рисков 0,76; 95 % доверительный интервал 0,61–0,96) [68].

Истинную эффективность применения вакцин при метастатическом РТК оценить сложно, так как в большинстве своем эти работы проводились без рандомизации и включали небольшое число больных. Тем не менее анализ результатов 43 ($n = 656$) исследований показал, что объективный эффект был достигнут только в 1,68 % случаев, клиническое улучшение отмечено у 28,6 % больных при применении аутологичных

вакцин, 31,7 % — пептидных вакцин, 28,2 % — вакцин на основе вирусных векторов, 22,4 % — при применении вакцин на основе дендритных клеток [69].

Применение онколитических вирусов рассматривается в качестве еще одного иммунотерапевтического подхода. Данные модифицированные вирусные агенты селективно разрушают опухолевые клетки, а значит, приводят к высвобождению большого числа опухолевых антигенов и, как следствие, развитию иммунного ответа [70]. При сравнении с историческим контролем применение данного подхода (аутологичные опухолевые клетки, инфицированные вирусом болезни Ньюкасла) в небольшом исследовании II фазы 1996 г. привело к снижению риска прогрессирования на 26 %, однако ОВ больных не различалась [71].

В настоящее время проводятся 2 исследования среди больных РТК с мутацией в генах *RAS* по применению комбинаций FOLFIRI или FOLFOX с бевацизумабом и реолизинном, препаратом вируса, способного реплицироваться только в опухолевых клетках с активированным *RAS*-сигнальным путем. Исследования были инициированы в 2011 и 2012 гг. соответственно, но никаких данных по-прежнему не представлено [72, 73].

Эффективность вируса оспы канареек (ALVAC) — CEA, сконструированного таким образом, что он способен экспрессировать РЭА и костимуляторную молекулу B7.1, в комбинации с химиотерапией была оценена у 118 больных злокачественными опухолями, положительными по РЭА. Лечение оказалось малотоксичным, а объективный эффект был зарегистрирован у 40 % пациентов, контроль болезни — у 80 % [74]. Применение и более сложных конструкций, например вирус-

ных вакцин, экспрессирующих костимуляторные молекулы (B7.1, LFA3, ICAM1, TRICOM) и РЭА или CAP1 (CEA-derived peptide-1) или его модифицированный дериват (CAP1-D) и HLA-A(*)02.01-связывающие мотивы, хотя и приводило к некоторому снижению уровня РЭА в плазме крови, но не обладало противоопухолевым эффектом при РТК [75, 76].

Аналогично применение иммунотерапевтических агентов, основанных на связывании другого антигена — MUC-1, также оказалось неэффективным при РТК [77].

Таким образом, применение вакцин при метастатическом РТК в качестве самостоятельного метода лечения является неактуальным, тогда как в качестве профилактической терапии при отсутствии проявлений болезни после радикального хирургического лечения данный метод может рассматриваться для дальнейших исследований в определенных подгруппах пациентов.

Заключение

Достижения иммунотерапии в онкологии за последние несколько десятилетий впечатляют. Учитывая ограничения по объему для обзорных статей, мы не касались аспектов адоптивной иммунотерапии, методов воздействий на сигнальный путь JAK-STAT, перспективы применения генномодифицированных продуктов по типу CAR-T-терапии при солидных опухолях. Тем не менее еще 5 лет назад мы и не задумывались о написании статей по эффективному применению иммунотерапии при РТК. Таким образом, даже описанные исследования показывают перспективы применения иммунотерапевтических агентов при данном заболевании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Galon J., Costes A., Sanchez-Cabo F. et al. Type, density and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006;313(5795):1960–4. PMID: 17008531. DOI: 10.1126/science.1129139.
2. Mlecnik B., Tosolini M., Kirilovsky A. et al. Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction. *J Clin Oncol* 2011;29(6):610–8. PMID: 21245428. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.5425.
3. Pagys F., Kirilovsky A., Mlecnik B. et al. In situ cytotoxic and memory T-cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(35):5944–51. PMID: 19858404. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6147.
4. Salama P., Phillips M., Grieff F. et al. Tumor-infiltrating FOXP3⁺ T-regulatory cells show strong prognostic significance in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(2):186–92. PMID: 19064967. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.7229.
5. Correale P., Rotundo M.S., Del Vecchio M.T. et al. Regulatory (FoxP3⁺) T-cell tumor infiltration is a favorable prognostic factor in advanced colon cancer patients undergoing chemo or chemoinmunotherapy. *J Immunother* 2010;33(4):435–41. PMID: 20386463. DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181d32f01.
6. Frey D.M., Droezer R.A., Viehl C.T. et al. High frequency of tumor-infiltrating FOXP3⁺ regulatory T cells predicts improved survival in mismatch repair-proficient colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 2010;126(11):2635–43. PMID: 19856313. DOI: 10.1002/ijc.24989.
7. Noshko K., Baba Y., Tanaka N. et al. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. *J Pathol* 2010;222(4):350–66. PMID: 20927778. DOI: 10.1002/path.2774.
8. Sinicrope F.A., Rego R.L., Ansell S.M. et al. Intraepithelial effector(CD3⁺)/regulatory(FoxP3⁺) T-cell ratio predicts a clinical outcome of human colon carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137(4):1270–9. PMID: 19577568. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.053.
9. Ladoire S., Martin F., Ghiringhelli F. Prognostic role of FOXP3⁺ regulatory T-cells infiltrating human carcinomas: the paradox of colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2011;60(7):909–18. PMID: 21644034. DOI: 10.1007/s00262-011-1046-y.
10. Camus M., Tosolini M., Mlecnik B. et al. Coordination of intratumoral immune

- reaction and human colorectal cancer recurrence. *Cancer Res* 2009;69(6):2685–93. PMID: 19258510. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2654.
11. Boland C.R., Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2073–87. PMID: 20420947. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.064.
12. Kim H., Jen J., Vogelstein B., Hamilton S.R. Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences. *Am J Pathol* 1994;145(1):148–56. PMID: 8030745. PMCID: PMC1887287.
13. Dolcetti R., Viel A., Doglioni C. et al. High prevalence of activated intra-epithelial cytotoxic T lymphocytes and increased neoplastic cell apoptosis in colorectal carcinomas with microsatellite instability. *Am J Pathol* 1999; 154(6):1805–13. PMID: 10362805. DOI: 10.1016/S0002-9440(10) 65436-3.
14. Smyrk T.C., Watson P., Kaul K., Lynch H.T. Tumor-infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal carcinoma. *Cancer* 2001;91(12):2417–22.
15. Giannakis M., Mu X.J., Shukla S.A. et al. Genomic correlates of immune-cell infiltrates in colorectal carcinoma. *Cell Rep* 2016;15(4):857–65. PMID: 2714984. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.03.075.
16. Gryfe R., Kim H., Hsieh E.T. et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342(2):69–77. PMID: 10631274. DOI: 10.1056/NEJM200001133420201.
17. Guidoboni M., Gafa R., Viel A. et al. Microsatellite instability and high content of activated cytotoxic lymphocytes identify colon cancer patients with a favorable prognosis. *Am J Pathol* 2001;159(1): 297–304. PMID: 11438476. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61695-1.
18. Michel S., Benner A., Tariverdian M. et al. High density of FOXP3-positive T-cells infiltrating colorectal cancers with microsatellite instability. *Br J Cancer* 2008;99(11):1867–73. PMID: 18985040. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604756.
19. De la Chapelle A., Hampel H. Clinical relevance of microsatellite instability in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3380–7. PMID: 20516444. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.0652.
20. Piton N., Borriani F., Bolognese A. et al. *KRAS* and *BRAF* mutation detection: is immunohistochemistry a possible alternative to molecular biology in colorectal cancer? *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:753903. PMID: 25983749. DOI: 10.1155/2015/753903.
21. Dienstmann R., Vermeulen L., Guinney J. et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2017;17(2):79–92. DOI: 10.1038/nrc.2016.126.
22. Zinselmeyer B.H., Heydari S., Sacristan C. et al. PD-1 promotes immune exhaustion by inducing antiviral T-cell motility paralysis. *J Exp Med* 2013;210(4):757–74. DOI: 10.1084/jem.20121416.
23. De Guillebon E., Roussille P., Frouin E., Tougeron D. Anti program death-1/anti program deathligand 1 in digestive cancers. *World J Gastrointest Oncol* 2015;7(8):95–101. DOI: 10.4251/wjgo.v7.i8.95.
24. Llosa N.J., Cruise M., Tam A. et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov* 2015;5(1):43–51. PMID: 25358689. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863.
25. Fusi A., Festino L., Botti G. et al. PD-L1 expression as a potential predictive biomarker. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1285–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00307-1.
26. Wu X., Zhang H., Xing Q. et al. PD-1(+) CD8(+) T-cells are exhausted in tumours and functional in draining lymph nodes of colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2014;111(7):1391–9. DOI: 10.1038/bjc.2014.416.
27. Gatalica Z., Snyder C.L., Yeatts K. et al. Programmed death 1(PD-1) lymphocytes and ligand (PD-L1) in colorectal cancer and their relationship to microsatellite instability status. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 15):3625.
28. Droezer R.A., Hirt C., Viehl C.T. et al. Clinical impact of programmed cell death ligand 1 expression in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(9):2233–42. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.02.015.
29. Fusi A., Festino L., Botti G. et al. PD-L1 expression as a potential predictive biomarker. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1285–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00307-1.
30. Iwai Y., Terawaki S., Honjo T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T-cells. *Int Immunol* 2005;17(2):133–44. PMID: 15611321. DOI: 10.1093/intimm/dxh194.
31. Duraiswamy J., Kaluza K.M., Freeman G.J., Coukos G. Dual blockade of PD-1 and CTLA-4 combined with tumor vaccine effectively restores T-cell rejection function in tumors. *Cancer Res* 2013;73(12):3591–603. PMID: 23633484. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4100.
32. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2443–54. PMID: 22658127. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690.
33. Brahmer J.R., Tykodi S.S., Chow L.Q. M. et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2455–65. PMID: 22658128. DOI: 10.1056/NEJMoa1200694.
34. Herbst R.S., Soria J.-C., Kowanetz M. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515(7528):563–7. PMID: 25428504. DOI: 10.1038/nature14011.
35. Lipson E.J., Sharfman W.H., Drake C.G. et al. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. *Clin Cancer Res* 2013;19(2):462–8. PMID: 23169436. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2625.
36. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюлядин С.А. Роль микросателлитной нестабильности при раке толстой кишки. *Онкологическая колопроктология* 2012;(3):19–25. [Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Tyulyandin S.A. The role of microsatellite instability in colon cancer. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2012;(3):19–25. (In Russ.)].
37. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509–20. PMID: 26028255. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596.
38. Study of pembrolizumab (MK-3475) as monotherapy in participants with previously-treated locally advanced unresectable or metastatic colorectal cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02460198>.
39. Study of pembrolizumab (MK-3475) vs. standard therapy in participants with microsatellite instability-high(MSI-H) or mismatch repair deficient(dMMR) sage IV colorectal carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02563002>.
40. Evaluate the efficacy of MEDI4736 in immunological subsets of advanced colorectal cancer. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02227667>.
41. Larkin J., Hodi F.S., Wolchok J.D. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(13):23–34. PMID: 26398076. DOI: 10.1056/NEJMc1509660.
42. Overman S.K., McDermott R.S., Leach J. et al. A study of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in recurrent and

- metastatic colon cancer (CheckMate 142). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl): 3501.
43. Andre T., Lonardi S., Wong M. et al. Nivolumab + ipilimumab combination in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): first report of the full cohort from CheckMate-142. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl 4S):553.
44. Overman M.J., Bergamo F., McDermott R. S. et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): long-term survival according to prior line of treatment from CheckMate-142. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl 4S): 554.
45. Woo S.-R., Turnis M.E., Goldberg M.V. et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res* 2012;72(4):917–27. PMID: 22186141. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1620.
46. An investigational immunotherapy study of nivolumab and nivolumab in combination with other anti-cancer drugs in colon cancer that has come back or has spread. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02563002>.
47. Soares K.C., Rucki A.A., Wu A.A. et al. PD-1/PD-L1 blockade together with vaccine therapy facilitates effector T-cell infiltration into pancreatic tumors. *J Immunother* 2015;(3891):1–11. PMID: 25415283. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000062.
48. Phase 2 study of GVAX (with CY) and pembrolizumab in MMR-p advanced colorectal cancer. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02981524>.
49. Voron T., Colussi O., Marcheteau E. et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8⁺ T-cells in tumors. *J Exp Med* 2015;212(2): 139–48. PMID: 25601652. DOI: 10.1084/jem.20140559
50. Hochster H.S., Bendell J.C., Cleary J.M. et al. Efficacy and safety of atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) in a phase Ib study of microsatellite instability (MSI) – high metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2017; 35(Suppl 4S): 673.
51. Nowak A.K., Lake R.A., Marzo A.L. et al. Induction of tumor cell apoptosis *in vivo* increases tumor antigen cross-presentation, cross-priming rather than cross-tolerizing host tumor-specific CD8 T-cells. *J Immunol* 2003;170(10): 4905–13. PMID: 12734333
52. Mundy-Bosse B.L., Lesinski G.B., Jaime-Ramirez A.C. et al. Myeloid-derived suppressor cell inhibition of the IFN response in tumor-bearing mice. *Cancer Res* 2011;71(15):5101–10. PMID: 21680779. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2670.
53. Vincent J., Mignot G., Chalmin F. et al. 5-Fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T-cell-dependent antitumor immunity. *Cancer Res* 2010;70(8):3052–61. PMID: 20388795. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3690.
54. Lesterhuis W.J., Punt C.J., Hato S.V. et al. Platinum-based drugs disrupt STAT6-mediated suppression of immune responses against cancer in humans and mice. *J Clin Invest* 2011;121(8):3100–8. PMID: 21765211. PMID: PMC3148725 DOI: 10.1172/JCI43656.
55. Bendell J.C., Powderly J.D., Lieu C.H. et al. Safety and efficacy of MPDL3280A (anti-PDL1) in combination with bevacizumab (bev) and/or FOLFOX in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *ASCO Meet Abstr* 2015;(33):704.
56. Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F. et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(1):23–30. PMID: 14665611. DOI: 10.1200/JCO.2004.09.046.
57. Ebert P.J., Cheung J., Yang Y. et al. MAP kinase inhibition promotes T-cell and anti-tumor activity in combination with PD-L1 checkpoint blockade. *Immunity* 2016;44(3):609–21. PMID: 26944201. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.01.024.
58. Bendell J.C., Kim T.W., Goh B.C. et al. Clinical activity and safety of cobimetinib (cobi) and atezolizumab in colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol* 2016; 34(Suppl):3502.
59. A study to investigate efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy versus regorafenib in participants with metastatic colorectal adenocarcinoma (COTEO IMblaze370). Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02788279>.
60. Study of binimetinib + nivolumab plus or minus ipilimumab in patients with previously treated microsatellite-stable (MSS) metastatic colorectal cancer with RAS mutation. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT03271047>.
61. Postow M.A., Callahan M.K., Barker C.A. et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012;366(10):925–31. PMID: 22397654. DOI: 10.1056/NEJMoa1112824.
62. Segal N.H., Kemeny N.E., Cercek A. et al. Non-randomized phase II study to assess the efficacy of pembrolizumab (Pem) plus radiotherapy (RT) or ablation in mismatch repair proficient (pMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl): 3539.
63. Study to nivolumab following preoperative chemoradiotherapy. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02948348>.
64. Taberero J., Melero I., Ros W. et al. Phase Ia and Ib studies of the novel carcinoembryonic antigen (CEA) T-cell bispecific (CEA CD3 TCB) antibody as a single agent and in combination with atezolizumab: preliminary efficacy and safety in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl): 3002.
65. Correale P., Botta C., Ciliberto D. et al. Immunotherapy of colorectal cancer: new perspectives after a long path. *Immunotherapy* 2016;8(11):1281–92. PMID: 27993089. DOI: 10.2217/imt-2016-0089.
66. Harris J.E., Ryan L., Hoover H.C.Jr. et al. Adjuvant active specific immunotherapy for stage II and III colon cancer with an autologous tumor cell vaccine: Eastern Cooperative Oncology Group Study E5283. *J Clin. Oncol* 2000;18(1):148–57. PMID: 10623705. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.1.148.
67. Hanna M.G. Jr., Hoover H.C. Jr., Vermorken J.B. et al. Adjuvant active specific immunotherapy of stage II and stage III colon cancer with an autologous tumor cell vaccine: first randomized phase III trials show promise. *Vaccine* 2001;19(17–19):2576–82. PMID: 11257395.
68. Rao B., Han M., Wang L. et al. Clinical outcomes of active specific immunotherapy in advanced colorectal cancer and suspected minimal residual colorectal cancer: a meta-analysis and system review. *J Transl Med* 2011;9:17. PMID: 21272332. DOI: 10.1186/1479-5876-9-17.
69. Pol J., Kroemer G., Galluzzi L. First oncolytic virus approved for melanoma immunotherapy. *Oncoimmunology* 2015;5(1):e1115641. PMID: 26942095. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1115641.
70. Ockert D., Schirmacher V., Beck N. et al. Newcastle disease virus-infected intact autologous tumor cell vaccine for adjuvant active specific immunotherapy of resected colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res* 1996;2(1):21–8. PMID: 9816085.
71. Kaufman H.L., Lenz H.J., Marshall J. et al. Combination chemotherapy and ALVAC-CEA/B7.1 vaccine in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14(15):4843–9. PMID: 18676757. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0276.
72. Reolysin in combination with FOLFOX6 and bevacizumab or FOLFOX6 and

- bevacizumab alone in metastatic colorectal cancer. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01622543>.
73. Study of REOLYSIN® in combination with FOLFIRI and bevacizumab in FOLFIRI naive patients with *KRAS* mutant metastatic colorectal cancer. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01274624>.
74. Moingeon P. Recombinant cancer vaccines based on viral vectors. *Dev Biol (Basel)* 2004;116:117–22. PMID: 15603188.
75. Marshall J. Carcinoembryonic antigen-based vaccines. *Semin Oncol* 2003;30(3 Suppl 8):30–6. PMID: 12881810.
76. Correale P., Botta C., Ciliberto D. et al. Immunotherapy of colorectal cancer: new perspectives after a long path. *Immunotherapy* 2016;8(11):1281–92. PMID: 27993089. DOI: 10.2217/imt-2016-0089.
77. Xiang B., Snook A.E., Magee M.S., Waldman S.A. Colorectal cancer immunotherapy. *Disc Med* 2013;15(84):301–8. PMID: 23725603.

Вклад авторов

М.Ю. Федянин: концепция обзора, сбор и анализ данных литературы, написание статьи;

Х.Х.-М. Эльснукеева: сбор данных литературы;

А.А. Трякин, С.А. Тюляндин: научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

M.Yu. Fedyanin: concept of review, collecting and analysis of literature data, article writing;

Kh.Kh.-M. El'snukaeva: collecting of literature data;

A.A. Tryakin, S.A. Tyulyandin: scientific editing of the article.

ORCID авторов

М.Ю. Федянин: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

А.А. Трякин: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

С.А. Тюляндин: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

ORCID of authors

M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

S.A. Tyulyandin: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 12.12.2017. **Принята к публикации:** 13.02.2018

Article received: 12.12.2017. **Accepted for publication:** 13.02.2018

Сравнительный анализ качества жизни пациентов после лапароскопических и открытых вмешательств при раке верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки

А.М. Карачун^{1,2,3}, Е.А. Петрова¹, Г.И. Синенченко², Д.В. Самсонов^{1,2}, Ю.В. Пелипас¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;

Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;

Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Алексей Михайлович Карачун dr.a.karachun@gmail.com

Введение. В последнее десятилетие лапароскопические технологии активно и повсеместно внедряются в хирургию рака прямой кишки, однако проведенные рандомизированные исследования не продемонстрировали убедительных различий между лапароскопическими и открытыми вмешательствами. Одним из основных преимуществ, которые ожидаются при выполнении видеоэндоскопических операций, является улучшение качества жизни пациентов.

Цель исследования — проспективное изучение качества жизни больных раком прямой кишки, оперированных в объеме низкой передней резекции прямой кишки, в зависимости от вида оперативного доступа (открытый или лапароскопический).

Материалы и методы. В исследование были включены 30 пациентов: 20 — после лапароскопических вмешательств и 10 — после открытых. Использованы актуальные версии общего опросника EORTC QLQ-C30 и специального модуля для колоректальных больных EORTC QLQ-CR29, заполнявшиеся за сутки до операции, а также на 3-и, 7-е и 60-е сутки после операции.

Результаты. В первые 7 сут после лапароскопических вмешательств пациенты реже страдали дизурическими расстройствами ($p = 0,047$), у них были менее выражены болевой синдром ($p = 0,0005$) и метеоризм ($p = 0,007$), чем у пациентов после открытых операций. Через 60 дней после хирургического лечения больные, оперированные лапароскопически, были чаще довольны своим внешним видом ($p = 0,047$), реже испытывали тревожность ($p = 0,007$) и дискомфорт в области послеоперационных ран ($p = 0,079$).

Выводы. Подтверждено, что лапароскопическая хирургия рака прямой кишки достоверно улучшает качество жизни больных в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: онкология, рак прямой кишки, тотальная мезоректумэктомия, лапароскопические операции, качество жизни

Для цитирования: Карачун А.М., Петрова Е.А., Синенченко Г.И. и др. Сравнительный анализ качества жизни пациентов после лапароскопических и открытых вмешательств при раке верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки. Онкологическая колопроктология 2018;8(1):28–33.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-1-28-33

Comparative analysis of quality of life after laparoscopic and open procedures for upper and middle rectal cancer

A.M. Karachun^{1,2,3}, E.A. Petrova¹, G.I. Sinenchenko², D.V. Samsonov^{1,2}, Yu.V. Pelipas¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia

Background. In the last decades laparoscopic technologies have been actively implemented for rectal cancer surgery, however randomized control trials have not demonstrated overt advantages of laparoscopic technique comparing to open surgery. The improvement of quality of life is expected to be one of advantages of laparoscopic approach.

Objective: a prospective study of the dependence of the quality of life on the type of operative access (open or laparoscopic) in patients with rectal cancer after low anterior resection of the rectum.

Materials and methods. There were 30 patients in the study: 20 of them were operated laparoscopically and 10 were underwent open surgery. The current versions of the general questionnaire EORTC QLQ-C30 and the special module for patients with colorectal cancer EORTC QLQ-CR29 were used in the study, that were filled on the day before the surgery and also on days 3, 7 and 60 after the surgery.

Results. In the first 7 days after laparoscopic operations patients had less frequent dysuric dysfunctions ($p = 0.047$), less pain syndrome ($p = 0.0005$) and flatulence ($p = 0.007$) comparing to open operations. At 60 days after surgery patients that were operated laparoscopically

were satisfied by their appearance more often ($p = 0.047$) than patients after open surgery, more rarely had anxiety ($p = 0.007$) and discomfort in the area of postoperative wounds ($p = 0.079$).

Conclusion. It has been proven that laparoscopic surgery of rectal cancer evidently improves quality of life in postoperative period.

Key words: oncology, rectal cancer, mesorectum excision, laparoscopic surgery, quality of life

For citation: Karachun A.M., Petrova E.A., Sinenchenko G.I. et al. Comparative analysis of quality of life after laparoscopic and open procedures for upper and middle rectal cancer. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(1):28–33.

Введение

С тех пор как в хирургию рака прямой кишки была внедрена концепция тотальной мезоректумэктомии, показатели безрецидивной и общей выживаемости значительно улучшились. После улучшения общей онкологической выживаемости и снижения частоты местных рецидивов следующей задачей стало улучшение послеоперационного качества жизни больных, что послужило одним из предикторов бурного развития малоинвазивной хирургии [1].

Результаты большинства исследований показали, что лапароскопическая техника позволяет снизить травматичность доступа, уменьшить болевой синдром, ускорить послеоперационную активизацию пациентов, что в комплексе способствует уменьшению сроков госпитализации [2–5]. Кроме того, в ряде исследований был отмечен более низкий уровень мочеполювых расстройств после лапароскопических вмешательств, что обычно объясняется улучшенной визуализацией при выполнении таких операций, позволяющих сохранить тазовые вегетативные нервные сплетения [6].

На сегодняшний день доступны результаты нескольких рандомизированных исследований, затронувших сравнительную оценку качества жизни больных раком прямой кишки, перенесших лапароскопические и открытые вмешательства [7–9], но они часто были противоречивыми, а некоторые отличались отсутствием статистической достоверности. В связи с отсутствием достоверных данных о преимуществах лапароскопического доступа нами было проведено собственное исследование, посвященное оценке качества жизни пациентов, перенесших лапароскопические низкие передние резекции прямой кишки.

Материалы и методы

В 2014–2016 гг. в хирургическом отделении абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России было проведено проспективное исследование с целью сравнительной оценки влияния вида хирургического доступа (открытый, лапароскопический) на качество жизни больных раком прямой кишки в послеоперационном периоде. В исследование были включены 30 пациентов с впервые установленным и гистологически подтвержденным диагнозом аденокарциномы среднеампулярного отдела прямой кишки cT3N1–2M0 (с локализацией

нижнего полюса опухоли в 5–10 см от зубчатой линии) и функциональным статусом 0–1 по шкале ECOG, давших согласие на участие в исследовании. Всем пациентам диагноз рака прямой кишки был установлен на основании проводившегося комплексного обследования, включавшего обязательные пальцевое ректальное исследование, колоноскопию, патоморфологическое исследование биоптатов опухоли, магнитно-резонансную томографию таза, компьютерную томографию груди и живота с внутривенным усилением. Стадирование опухолевого процесса выполняли с использованием классификации злокачественных опухолей TNM в 7-й редакции (2009) [10]. Все больные, включенные в исследование, получили комбинированное лечение: им был проведен курс предоперационной пролонгированной химиолучевой терапии на область малого таза в суммарной очаговой дозе 49,0–52,4 Гр на фоне радиосенсибилизации 5-фторурацилом, а через 12 нед после завершения химиолучевой терапии пациенты подверглись хирургическому лечению в объеме низкой передней резекции прямой кишки с выполнением тотальной мезоректумэктомии из лапароскопического ($n = 20$) или открытого ($n = 10$) доступа.

Для оценки качества жизни больных применяли анкетирование с использованием валидизированных русскоязычных опросников Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment Cancer, EORTC). В соответствии с рекомендациями EORTC Group была использована комбинация общего опросника EORTC QLQ-C30 v. 3.0 и специального модуля для больных колоректальным раком EORTC QLQ-CR29 v. 2.1. Каждая из анкет содержала функциональную и симптоматическую шкалы, результаты ответов отражались в баллах. При оценке функционального статуса большее число баллов соответствовало лучшему качеству жизни, в симптоматической шкале — наоборот. Первый раз комбинацию анкет пациенты обеих групп заполняли за сутки до операции, далее на 3-и, 7-е и 60-е сутки после операции.

При сравнительном анализе пациентов по индексу массы тела, возрасту, сопутствующей соматической патологии, стадии и уровню расположения опухоли группы оказались однородны по всем признакам ($p > 0,05$).

Для сравнения влияния методов лечения (в группах) по нормально распределенным данным использовали критерии ANOVA (однофакторный дисперсионный

анализ). Для данных, распределение которых отличалось от нормального, использовали U-критерий Манна–Уитни.

Результаты

Опросу были подвергнуты 30 пациентов: 20 больных, оперированных лапароскопически (группа I), и 10 больных после открытых операций (группа II). Клинические характеристики пациентов отражены в таблице.

Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование
Clinical characteristics of patients included in the study

Показатель Parameter	Группа I (лапароскопической хирургии) Group I (laparoscopic surgery)	Группа II (открытой хирургии) Group II (open surgery)
Пол, n: Gender, n:		
мужской male	13	7
женский female	7	3
Возраст, лет Age, years	59,2 ± 5,5	60,4 ± 7,7
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	26,30 ± 8,30	26,09 ± 9,35

При многофакторном анализе качества жизни больных с использованием опросника EORTC QLQ-C30 статистически значимое различие было отмечено только по показателю EF (эмоциональный статус пациентов) симптоматической шкалы. За день до операции у больных I группы среднее значение показателя EF было ниже, чем у пациентов II группы ($65,8 \pm 7,2$ балла против $82,0 \pm 5,2$ балла соответственно), при этом результаты опроса через 2 мес после операции показали обратную динамику: показатель EF после лапароскопических вмешательств стал значительно выше, чем у больных, перенесших открытые операции: $84,78 \pm 4,03$ балла против $67,3 \pm 8,6$ балла соответственно ($p = 0,007$). Иными словами, у пациентов лапароскопической группы перед оперативными вмешательствами чувство страха было выражено сильнее, а через 2 мес наблюдалась обратная картина: эмоциональное состояние пациентов I группы значительно улучшилось, а у больных II группы уровень переживаний остался прежним (рис. 1).

По остальным параметрам анкеты EORTC QLQ-C30 качество жизни больных статистически значимо не различалось.

При многофакторном анализе качества жизни больных с использованием дополнительного модуля EORTC

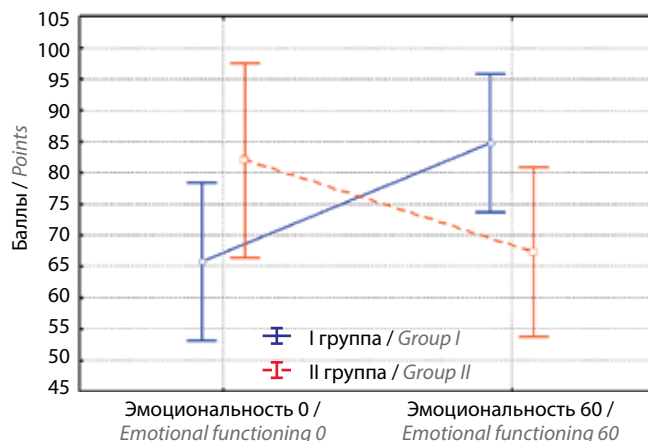


Рис. 1. Эмоциональный статус (EF) пациентов I и II групп до (EF 0) и после (EF 60) хирургического лечения

Fig. 1. Emotional functioning (EF) in patients from groups I and II before (EF 0) and after (EF 60) surgical treatment

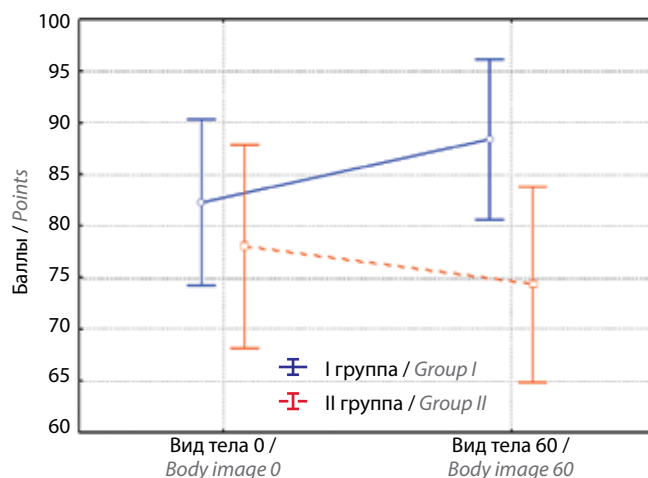


Рис. 2. Удовлетворенность внешним видом (BI) пациентов I и II групп до (BI 0) и после (BI на 60-е сутки) хирургического лечения

Fig. 2. Satisfaction with body image (BI) in patients from groups I and II before (BI 0) and after (BI on day 60) surgical treatment

QLQ-CR29 статистически значимые различия были отмечены при оценке по обоим шкалам. Так, при оценке по показателю BI (удовлетворенность видом своего тела) функциональной шкалы было констатировано, что через 2 мес после лапароскопических вмешательств больные были достоверно чаще довольны своим внешним видом, чем пациенты из группы открытой хирургии: $88,39 \pm 3,01$ балла против $74,33 \pm 5,80$ балла соответственно ($p = 0,05$) (рис. 2).

При оценке по симптоматической шкале было отмечено, что больные из группы открытой хирургии после операции чаще страдали дизурическими дисфункциями: среднее значение показателя дизурических расстройств (DY) на 3-и сутки после операции во II группе составило $37,67 \pm 9,25$ балла, что оказалось значимо выше, чем в группе I — $11,00 \pm 3,77$ балла ($p = 0,047$). Рис. 3 демонстрирует, что за день до операции и на

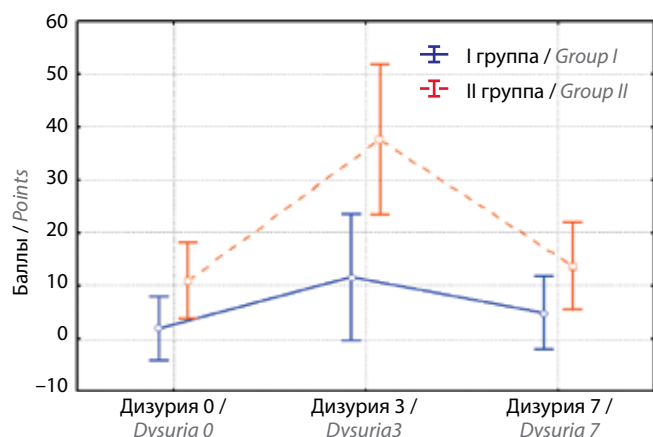


Рис. 3. Дизурические расстройства (DY) у пациентов I и II групп до (DY 0) и после (DY на 3-и и 7-е сутки) хирургического лечения

Fig. 3. Dysuric disorders (DY) in patients from groups I and II before (DY 0) and after (DY on days 3 and 7) surgical treatment

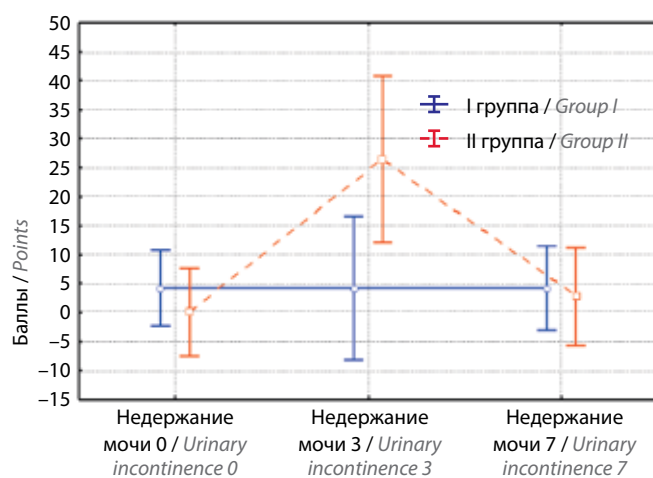


Рис. 4. Недержание мочи (UI) у больных I и II групп до (UI 0) и после (UI на 3-и и 7-е сутки) хирургического лечения

Fig. 4. Urinary incontinence (UI) in patients from groups I and II before (UI 0) and after (UI on days 3 and 7) surgical treatment

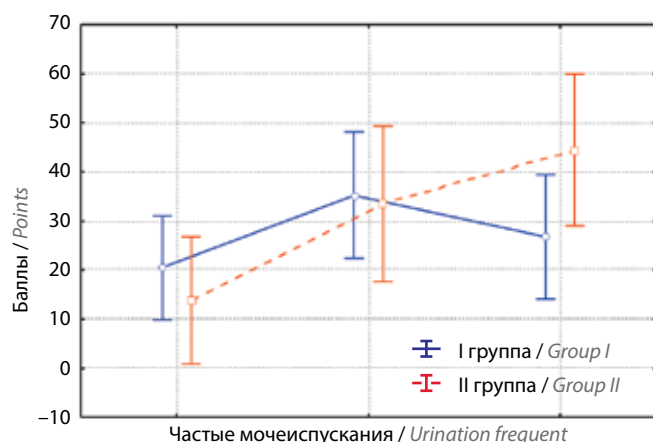


Рис. 5. Частые мочеиспускания (UF) у пациентов I и II групп до (UF 0) и после (UF на 3-и и 7-е сутки) хирургического лечения

Fig. 5. Urination frequent (UF) in patients from groups I and II before (UF 0) and after (UF on days 3 and 7) surgical treatment

7-е сутки после операции показатели DY были сопоставимы в группах, в то время как на 3-и сутки дизурические расстройства преобладали во II группе. Кроме того, на 3-и сутки после открытых операций у больных значимо возрастал показатель UI (недержание мочи) — в среднем до $26,50 \pm 9,09$ балла ($p = 0,0003$), в то время как после лапароскопических вмешательств он составлял $3,94 \pm 3,94$ балла и соответствовал предоперационным значениям для этой категории пациентов. Рис. 4 демонстрирует, что показатели UI за сутки до операции и на 7-е сутки после операции были сопоставимы в группах, но на 3-и сутки после операции недержание мочи больше беспокоило больных, перенесших открытые вмешательства.

При анализе показателя UF (частые мочеиспускания) было выявлено, что на 7-е сутки после оперативного вмешательства частота мочеиспусканий резко возросла во II группе ($44,50 \pm 7,55$ балла) и значимо снижалась в I группе ($26,78 \pm 6,18$ балла) ($p = 0,006$). Иными словами, пациенты, перенесшие лапароскопические и открытые вмешательства, на 3-и сутки после операции в одинаковой степени страдали частыми мочеиспусканиями, но у больных из группы лапароскопической хирургии к 7-м суткам после операции данный симптом в большей степени был нивелирован, а у пациентов из группы открытой хирургии оставался на прежнем уровне (рис. 5).

Кроме того, при анализе модуля EORTC QLQ-CR29, в отличие от основного опросника EORTC QLQ-C30, между группами была выявлено статистически значимое различие в выраженности болевого симптома в ближайшем послеоперационном периоде (показатель симптоматической шкалы). В группе лапароскопической хирургии больные меньше жаловались на боль, чем в группе открытой хирургии, и различия оказались наиболее выраженными на 3-и сутки после

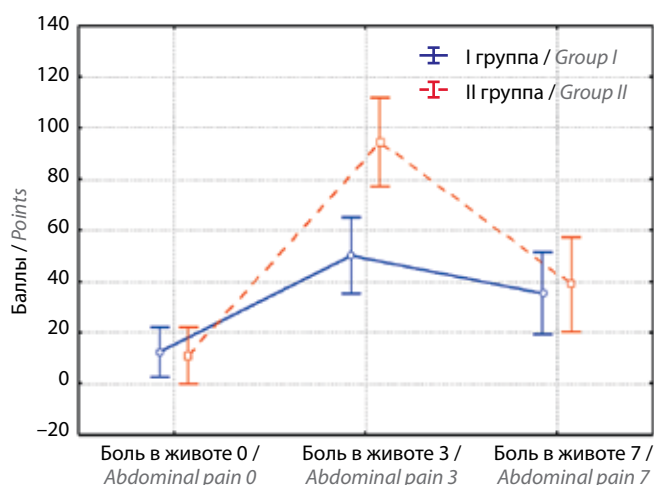


Рис. 6. Показатель боли в животе (AP) у пациентов I и II групп до (AP 0) и после (AP на 3-и и 7-е сутки) хирургического лечения

Fig. 6. Abdominal pain (AP) in patients from groups I and II before (AP 0) and after (AP on days 3 and 7) surgical treatment

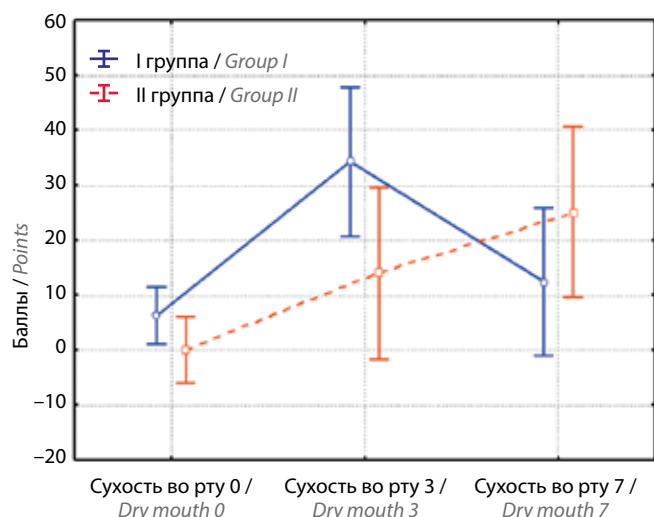


Рис. 7. Выраженность сухости во рту (DM) у пациентов I и II групп до (DM 0) и после (DM на 3-и и 7-е сутки) хирургического лечения

Fig. 7. Severity of dry mouth (DM) in patients from groups I and II before (DM 0) and after (DM on days 3 and 7) surgical treatment

операции ($p = 0,0005$) (рис. 6). Также в раннем послеоперационном периоде пациенты из группы открытой хирургии значимо чаще жаловались на боли в ягодичной области ($p = 0,013$) и метеоризм ($p = 0,007$). У пациентов из лапароскопической группы при анализе симптоматической шкалы часто отмечались жалобы на сухость во рту (показатель DM) ($p = 0,028$) (рис. 7). По остальным параметрам EORTC QLQ-CR29 качество жизни пациентов статистически значимо не различалось.

Обсуждение

Сторонники лапароскопической техники оправдывают ее применение улучшением качества жизни

больных. По данным литературы, после лапароскопических вмешательств регистрируются более низкий уровень дизурических расстройств, уменьшение болевого синдрома, раннее восстановление функции кишечника, ускорение послеоперационной реабилитации пациентов.

Настоящее исследование показало, что в раннем послеоперационном периоде после лапароскопических низких передних резекций прямой кишки пациенты реже страдали дизурическими дисфункциями ($p = 0,047$) и отмечали менее выраженный болевой синдром ($p = 0,0005$) и метеоризм ($p = 0,007$), чем после открытых операций. Через 60 дней после вмешательства больные, оперированные лапароскопически, чаще были довольны своим внешним видом ($p = 0,047$) и реже испытывали дискомфорт в области послеоперационной раны ($p = 0,079$), а пациенты-мужчины более полно восстанавливали уровень предоперационной сексуальной активности ($p = 0,041$). У пациентов лапароскопической группы перед операцией тревожность была выражена сильнее, чем у оперированных открытым доступом, но через 2 мес уровень переживаний у больных из группы открытой хирургии оставался на прежнем уровне, а у пациентов из лапароскопической группы значительно снизился ($p = 0,007$).

Выводы

Таким образом, при соблюдении онкологической адекватности и безопасности лапароскопический доступ оперативного вмешательства у больных раком средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки способен значительно улучшить послеоперационное качество жизни данной категории пациентов, что оправдывает широкое внедрение и дальнейшее развитие данной малоинвазивной хирургической технологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dulskas A., Miliuskas P., Tikusis R. et al. The functional results of radical rectal cancer surgery: review of the literature. Acta Chir Belg 2016;116(1):1–10. DOI: 10.108000015458.2015.1136482. PMID: 27385133.
- Van der Pas M.H., Haglind E., Cuesta M.A. et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14(3):210–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70016-0. PMID: 23395398.
- McKay G. D., Morgan M.J., Wong S.K. et al. Improved short-term outcomes of laparoscopic versus open resection for colon and rectal cancer in an area health service: a multicenter study. Dis Colon Rectum 2012;55(1):42–50. DOI: 10.1097/DCR.0b013e318239341f. PMID: 22156866.
- Chen K., Cao G., Chen B. et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis of classic randomized controlled trials and high-quality Nonrandomized Studies in the last 5 years. Int J Surg 2017;(39):1–10. DOI: 10.1016/j.ijsu. 2016.12.123. PMID: 28087370.
- Vennix S., Pelzers L., Bouvy N. et al. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014;15(4):301–4. DOI: 10.1002/14651858.CD005200.pub3. PMID: 24737031.
- Asoglu O., Matlim T., Karanlik H. et al. Impact of laparoscopic surgery on bladder and sexual function after total mesorectal excision for rectal cancer. Surg Endosc 2009;23(2):296–303. DOI: 10.1007/s00464-008-9870-7. PMID: 18398647.
- Bonjer H.J., Deijen C.L., Abis G.A. et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. Surg Endosc 2015;29(2):334–48. DOI: 10.1056/NEJMc1505367. PMID: 26154803.
- Jeong S.Y., Park J.W., Nam B.H. et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomized controlled trial. Lancet Oncol 2014;15(7):767–74.

DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70205-0.
PMID: 24837215.

9. Kennedy R.H., Francis E.A., Wharton R. et al. Multicenter randomized controlled trial of conventional versus laparoscopic surgery for colorectal cancer within an

enhanced recovery programme: EnROL.
J Clin Oncol 2014;32(17):1804–11.
DOI: 10.1200/JCO.2013.54.3694.
PMID: 24799480.

10. TNM: классификация злокачественных опухолей. 7-е изд. Под ред.

L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. М.: Логосфера, 2011. 304 с. [TNM: classification of malignant tumors. 7th edn. Eds.: L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. Moscow: Logosfera, 2011. 304 p. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.М. Карачун: дизайн исследования;
Е.А. Петрова: написание текста рукописи;
Г.И. Синенченко: обзор публикаций по теме статьи с оценкой их актуальности;
Ю.В. Пелипас: получение данных для анализа;
Д.В. Самсонов: анализ полученных данных.

Authors' contributions

A.M. Karachun: research design;
E.A. Petrova: article writing;
G.I. Sinenchenko: reviewing of publications of the article's theme with an assessment of their relevance;
Yu.V. Pelipas': obtaining data for analysis;
D.V. Samsonov: analysis of the obtained data.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 12.12.2017. **Принята к публикации:** 25.03.2018

Article received: 12.12.2017. **Accepted for publication:** 25.03.2018

Эффективность оксалиплатинсодержащих режимов химиотерапии 1-й линии в зависимости от мутационного статуса гена KRAS

М.Ю. Федянин, Х.Х.-М. Эльснукеева, И.А. Покатаев, А.А. Трякин, А.А. Буланов, О.В. Сехина, Д.А. Чекини, Е.О. Игнатова, С.С. Гордеев, М.Д. Будурова, З. Мамедли, Д.В. Подлужный, Н.А. Козлов, С.А. Тюляндин
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinm@mail.ru

Цель исследования — изучить эффективность режимов FOLFOX и XELOX у больных метастатическим раком толстой кишки (РТК) в зависимости от мутационного статуса гена KRAS и локализации первичной опухоли.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ проспективно ведущейся базы больных метастатическим РТК. Были отобраны пациенты с известным мутационным статусом гена KRAS, получавшие химиотерапию режимами FOLFOX или XELOX без таргетных препаратов. В качестве основных критериев эффективности рассматривали выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость.

Результаты. Критериям отбора соответствовали 157 пациентов. При «диком» типе гена KRAS режим FOLFOX был более эффективным: медиана ВБП составила 10 мес против 8 мес в группе с режимом XELOX (отношение рисков (ОР) = 0,7; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,4–1,2; $p = 0,1$). При этом значимых различий в медиане продолжительности жизни получено не было: 37 и 38 мес соответственно (ОР = 1,1; 95 % ДИ 0,6–2,1; $p = 0,6$). При мутации в гене KRAS также сохранялась тенденция к большей эффективности режима FOLFOX: медиана ВБП составила 9 мес против 5 мес в группе с режимом XELOX (ОР = 0,6; 95 % ДИ 0,3–1,2; $p = 0,1$; p по Бреслоу = 0,04). При этом различий в медиане продолжительности жизни получено не было: 33 и 23 мес соответственно (ОР = 0,8; 95 % ДИ 0,4–1,6; $p = 0,5$).

Выводы. Не подтверждена взаимосвязь мутационного статуса гена KRAS и ответа на тот или иной режим химиотерапии. В то же время выявлено, что применение режима FOLFOX ассоциировано с большей частотой достижения объективного эффекта и более высокой медианой ВБП в сравнении со схемой XELOX в 1-й линии терапии больных метастатическим РТК.

Ключевые слова: рак толстой кишки, мутация в гене KRAS, химиотерапия, оксалиплатин

Для цитирования: Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.Х.-М., Покатаев И.А. и др. Эффективность оксалиплатинсодержащих режимов химиотерапии 1-й линии в зависимости от мутационного статуса гена KRAS. Онкологическая колопроктология 2018;8(1):34–41.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-1-34-41

Efficacy of first-line oxaliplatin-based chemotherapy regimens depending on the KRAS mutation status

M. Yu. Fedyanin, Kh.Kh.-M. El'snukaeva, I.A. Pokataev, A.A. Tryakin, A.A. Bulanov, O.V. Sekhina, D.A. Chekini, E.O. Ignatova, S.S. Gordeev, M.D. Budurova, Z. Mamedli, D.V. Podluzhnyy, N.A. Kozlov, S.A. Tyulyandin

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to determine the efficacy of 2 oxaliplatin-based chemotherapy regimens (FOLFOX and XELOX) for metastatic colorectal cancer (CRC) depending on the KRAS mutation status and primary tumor location.

Materials and methods. We performed retrospective analysis of the data on patients with metastatic CRC taken from a prospective database. We included patients with known KRAS mutation status that received either FOLFOX or XELOX without targeted drugs. Progression-free survival (PFS) was used as a main criterion in estimating treatment efficacy.

Results. The inclusion criteria were met by 157 patients. The FOLFOX regimen was more effective in patients with wild-type KRAS CRC: median PFS was 10 months versus 8 months in the XELOX group (hazard ratio (HR) = 0.7; 95 % confidence interval (CI) 0.4–1.2; $p = 0.1$). However, we observed no significant differences in median life expectancy between these groups: it was 37 and 38 months respectively (HR = 1.1; 95 % CI 0.6–2.1; $p = 0.6$). Similar trends were observed in patients bearing KRAS mutations: median PFS in the FOLFOX group was 9 months vs 5 months in the XELOX group (HR = 0.6; 95 % CI 0.3–1.2; $p = 0.1$; p value by Breslow – Day test = 0.04). No differences in median life expectancy between these groups were observed: 33 and 23 months respectively (HR = 0.8; 95 % CI 0.4–1.6; $p = 0.5$).

Conclusion. We failed to find an association between the KRAS mutation status and response to a particular chemotherapy regimen. We found that patients with metastatic CRC receiving the FOLFOX regimen were more likely to achieve objective responses and demonstrated higher median PFS than patients on the XELOX regimen.

Key words: colon cancer, KRAS gene mutations, chemotherapy, oxaliplatin

For citation: Fedyanin M. Yu., El'snukaeva Kh.Kh.-M., Pokataev I. A. et al. Efficacy of first-line oxaliplatin-based chemotherapy regimens depending on the KRAS mutation status. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(1):34–41.

Введение

За последние годы в лечении диссеминированного рака толстой кишки достигнут значительный прогресс. Средняя продолжительность жизни больных увеличилась с 4–6 мес при проведении симптоматической терапии первоначально до 12 мес при использовании различных режимов, включающих 5-фторурацил, 18–20 мес – при назначении комбинаций с включением иринотекана и оксалиплатина и 20–24 мес – в случае присоединения к химиотерапии (ХТ) таргетных препаратов [1]. В определенных подгруппах пациентов («дикий» тип генов *RAS*, локализация опухоли в левой половине толстой кишки) возможно достижение медианы продолжительности жизни в 30 мес при условии получения большинством больных таргетных препаратов в 2 линиях терапии [2]. В то же время по результатам исследования CALGB/SWOG 80405 отмечено влияние локализации первичной опухоли не только на прогноз болезни, но и на эффективность комбинации ХТ с тем или иным таргетным препаратом. Так, даже при «диком» типе гена *KRAS* добавление цетуксимаба к ХТ в 1-й линии было эффективнее бевацизумаба только при локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки (медиана продолжительности жизни составила 36 мес против 31,4 мес соответственно), тогда как при поражении опухолью правых отделов кишки роль цетуксимаба была не столь однозначна: 16,7 мес против 24,2 мес в группе с бевацизумабом. Не отмечено зависимости между чувствительностью опухоли к тому или иному режиму ХТ (FOLFOX или FOLFIRI) и локализацией первичной опухоли [3]. При этом анти-EGFR-антитела по неизвестной пока причине улучшают отдаленные результаты лишь при сочетании с режимами на основе инфузионного 5-фторурацила (FOLFOX, FOLFIRI), но не струйного [4] или

капецитабина (XELOX) [5]. Тем не менее в литературе встречаются спорные данные по вопросу, одинаково ли эффективны режимы FOLFOX и XELOX в зависимости от мутационного статуса гена *KRAS* и локализации первичной опухоли. Так, Т. Buchler и соавт., проведя ретроспективное сравнение 1-й линии терапии по схемам FOLFOX + бевацизумаб и XELOX + бевацизумаб при метастатическом раке толстой кишки, выявили их неодинаковую эффективность в зависимости от мутационного статуса гена *KRAS* у пациентов [6].

Цель настоящего исследования – выяснить, имеются ли различия в эффективности режимов FOLFOX и XELOX в зависимости от мутационного статуса гена *KRAS* у пациентов и локализации первичной опухоли.

Материалы и методы

Критериями включения пациентов в исследование явились известный мутационный статус гена *KRAS* и 1-я линия терапии по схеме XELOX или FOLFOX (режимы ХТ представлены в табл. 1) без таргетных препаратов.

В качестве основных критериев эффективности рассматривались выживаемость без прогрессирования (ВБП), рассчитывавшаяся с момента начала ХТ до прогрессирования заболевания и/или смерти пациента по любой причине или даты его последнего наблюдения, и общая выживаемость (ОВ), рассчитывавшаяся с момента начала ХТ до даты смерти пациента по любой причине или даты его последнего наблюдения. Ситуацию, когда пациент не умер и при этом не имел прогрессирования заболевания, рассматривали как цензурированное событие. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Сравнение групп больных по выживаемости проводили с помощью *log-rank*-теста и по методу Бреслоу. Для сравнения групп

Таблица 1. Режимы химиотерапии

Table 1. Chemotherapy regimens

Схема терапии Treatment regimen	Препараты Chemotherapeutic agents	Применение Administration
mFOLFOX6	Оксалиплатин 85 мг/м ² поверхности тела внутривенно капельно в 1-й день, лейковорин 400 мг/м ² внутривенно капельно в 1-й день, 5-фторурацил 400 мг/м ² внутривенно струйно в 1-й день, 5-фторурацил 2400 мг/м ² внутривенно 46-часовая инфузия Oxaliplatin 85 mg/m ² body surface given as an intravenous drip infusion on day 1; leucovorin 400 mg/m ² given as an intravenous drip infusion on day 1; 5-fluorouracil 400 mg/m ² given as an intravenous stream infusion on day 1; 5-fluorouracil 2400 mg/m ² given as a 46-hour continuous intravenous infusion	Один раз в 2 нед Once every 2 weeks
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м ² внутривенно капельно в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м ² /сут внутрь с 1-го по 14-й день Oxaliplatin 130 mg/m ² given as an intravenous drip infusion on day 1; capecitabine 2000 mg/m ² /day intravenously from day 1 until day 14	Один раз в 3 нед Once every 3 weeks

больных по частоте встречаемости признаков, представленных непараметрическими (номинальными) переменными, применяли тест χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, при небольших выборках (≤ 5 пациентов) использовали метод Фишера. Сравнение групп больных по факторам, представленным численными переменными, проводили в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовали t -критерий Стьюдента, при неправильном распределении независимых признаков — тест Манна–Уитни. Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ SPSS® Statistics v. 20 (IBM, США).

Результаты

Вышеперечисленным критериям соответствовали 157 пациентов, которые получали лечение в отделении клинической фармакологии и ХТ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2005 по 2015 г. Характеристики пациентов в зависимости от режима ХТ и статуса гена *KRAS* представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, среди больных с «диким» типом гена *KRAS*, получавших режим FOLFOX, первичная опухоль чаще локализовалась в правых отделах ободочной кишки, уровень СА 19–9 перед началом 1-й линии ХТ чаще был известен. По остальным показателям группы были полностью сопоставимы.

Проведен анализ ВБП (рис. 1) и ОВ (рис. 2). Отмечено, что режим FOLFOX был более эффективным при «диком» типе гена *KRAS*: медиана ВБП составила 10 мес против 8 мес в группе с режимом XELOX (отношение рисков (ОР) = 0,7; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,4–1,2; $p = 0,1$), объективный эффект также чаще достигался при режиме FOLFOX: 43,8 % против 22,6 % ($p = 0,08$). При этом значимых различий в медиане продолжительности жизни получено не было: 37 и 38 мес соответственно (ОР = 1,1; 95 % ДИ 0,6–2,1; $p = 0,6$).

При изучении влияния режима ХТ на выживаемость в зависимости от локализации первичной опухоли отмечено, что медиана ВБП была выше среди пациентов, получавших режим FOLFOX, при локализации опухоли в левых отделах толстой кишки. Различий в ОВ по-прежнему получено не было (табл. 3).

При сравнении характеристик больных с мутацией в гене *KRAS* (см. табл. 2) выявлено, что в группе с режимом FOLFOX несколько большее число больных имели IV стадию на момент диагностирования заболевания, реже назначалась адъювантная ХТ, чаще выявлялось изолированное поражение печени метастазами, но это не повлияло на частоту выполнения операций по поводу удаления метастазов.

Проведен анализ ВБП среди пациентов с мутацией в гене *KRAS* (рис. 3) в 1-й линии ХТ и ОВ в зависимости от режима ХТ (рис. 4). Сохранялась тенденция к большей эффективности режима FOLFOX: медиана ВБП составила 9 мес против 5 мес в группе с режимом

XELOX (ОР = 0,6; 95 % ДИ 0,3–1,2; $p = 0,1$, p по Бреслоу = 0,04), объективный эффект также чаще достигался при режиме FOLFOX: 53,8 % против 15 % ($p < 0,01$). При этом различий в медиане продолжительности жизни получено не было: 33 и 23 мес соответственно (ОР = 0,8; 95 % ДИ 0,4–1,6; $p = 0,5$).

При изучении влияния режима ХТ на выживаемость в зависимости от локализации первичной опухоли отмечено, что режим FOLFOX, как и при «диком» типе гена *KRAS*, наиболее эффективен в отношении ВБП при локализации опухоли в левых отделах толстой кишки. Различий в ОВ по-прежнему получено не было (табл. 4).

Обсуждение

Проведенный нами ретроспективный анализ проспективно ведущейся базы пациентов показал, что применение режима FOLFOX по сравнению со схемой XELOX ассоциировано с большей частотой достижения объективного эффекта и более высокой медианой ВБП в 1-й линии ХТ независимо от мутационного статуса гена *KRAS*, но при условии локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки. Это не противоречит, а дополняет результаты исследования Т. Buchler и соавт., которые также ретроспективно сравнили эффективность терапии 1-й линии по схемам FOLFOX + бевацизумаб или XELOX + бевацизумаб и отметили отсутствие различий в ОВ при наличии у пациентов мутации гена *KRAS* (медианы ОВ 31,5 и 28,4 мес соответственно, $p = 0,3$), однако обнаружили тенденцию к преимуществу режима FOLFOX в отношении ВБП (медианы ВБП 12,7 и 10 мес соответственно, $p = 0,08$). В то же время при «диком» типе гена *KRAS* была обратная ситуация: режим XELOX демонстрировал тенденцию к улучшению ОВ (медианы ОВ 31,3 и 38,8 мес соответственно, $p = 0,09$), но различий в отношении ВБП не наблюдалось (медианы ВБП 10,8 и 11,1 мес соответственно, $p = 0,59$). Во всей же популяции больных эффективность режимов FOLFOX + бевацизумаб и XELOX + бевацизумаб в отношении ВБП и ОВ не различалась. Однако следует отметить, что в группе FOLFOX число больных с синхронными метастазами (M1) и низким функциональным статусом было значимо больше [6].

Таким образом, можно сказать, что режим FOLFOX «подтягивает» выживаемость больных неблагоприятной прогностической группы до уровня выживаемости пациентов из группы благоприятного прогноза, получавших режим XELOX. Этому можно найти подтверждение и в результатах проспективного исследования TREE-1 [7].

В этом контексте интересно рассмотреть и результаты исследования NO16966, в котором больные получали режимы FOLFOX или XELOX с добавлением или без добавления бевацизумаба (7,5 мг/кг каждые 2 нед). Комбинация с бевацизумабом привела к достоверному

Таблица 2. Характеристики включенных в исследование пациентов

Table 2. Patient characteristics

Показатель Parameter	«Дикий» тип гена <i>KRAS</i> Patients with wild-type <i>KRAS</i> gene		<i>p</i>	Мутация в гене <i>KRAS</i> Patients with <i>KRAS</i> gene mutations		<i>p</i>
	Терапия по схеме XELOX (<i>n</i> = 55) XELOX regimen (<i>n</i> = 55)	Терапия по схеме FOLFOX (<i>n</i> = 36) FOLFOX regimen (<i>n</i> = 36)		Терапия по схеме XELOX (<i>n</i> = 32) XELOX regimen (<i>n</i> = 32)	Терапия по схеме FOLFOX (<i>n</i> = 33) FOLFOX regimen (<i>n</i> = 33)	
Средний возраст, лет (минимум–максимум, σ) Mean age, years (minimum–maximum, σ)	56 (31–75, 10)	59 (38–76, 10)	0,1	58 (30–73, 11)	61 (31–79, 11)	0,1
Мужской пол, <i>n</i> /%	25/45,5	17/47,2	0,9	8/25,0	16/48,5	0,09
Локализация первичной опухоли, <i>n</i> /%: Primary tumor location, <i>n</i> /%:						
правые отделы толстой кишки right colon	7/12,7	13/36,1	0,02	8/25,0	6/18,2	0,5
левые отделы толстой кишки left colon	27/49,1	14/38,9		12/37,5	17/51,5	
прямая кишка rectum	21/38,2	9/25,0		12/37,5	10/30,3	
Степень дифференцировки опухоли, <i>n</i> /%: Tumour differentiation grade, <i>n</i> /%:						
низкая low	9/17,3	6/17,0	0,5	1/3,3	3/9,1	0,7
умеренная intermediate	31/59,6	20/57,1		24/80,0	25/75,8	
высокая high	5/9,6	1/2,9		2/6,7	3/9,1	
неизвестна unknown	7/13,5	9/25,0		3/10,0	2/6,1	
Стадия, <i>n</i> /%: Stage, <i>n</i> /%:						
I	5/9,1	0	0,06	0	0	<0,01
II	12/21,8	6/16,7		9/28,1	6/18,2	
III	12/21,8	3/8,3		14/43,8	6/18,2	
IV	25/45,5	26/72,2		7/21,9	20/60,6	
неизвестна unknown	1/1,8	1/2,8		2/6,2	1/3,0	
Удаление первичной опухоли в анамнезе, <i>n</i> /%	48/88,9	28/77,8	0,1	30/96,8	27/84,4	0,09
Аджьювантная химиотерапия, <i>n</i> /%	10/18,2	6/16,7	0,9	10/31,2	3/9,1	0,03
Уровень раково-эмбрионального антигена на момент начала 1-й линии терапии, <i>n</i> /%: Serum level of oncofetal antigen upon initiation of first-line chemotherapy, <i>n</i> /%:						
<5 нг/мл <5 ng/mL	2/3,6	6/16,7	0,06	2/6,2	0	0,2
≥5 нг/мл ≥5 ng/mL	13/23,6	18/50,0		12/37,5	20/60,6	
неизвестен unknown	40/72,8	12/33,3		18/56,3	13/39,4	
Уровень СА 19–9 на момент начала 1-й линии терапии, <i>n</i> /%: Serum level of CA 19–9 upon initiation of first-line chemotherapy, <i>n</i> /%:						
<37 Ед/мл <37 U/mL	5/9,0	14/38,9	<0,01	6/18,7	9/27,3	0,6
≥37 Ед/мл ≥37 U/mL	10/18,2	10/27,8		7/21,9	10/30,3	
неизвестен unknown	40/72,8	12/33,3		19/59,4	14/42,4	

Окончание таблицы 2.

End of the table 2.

Показатель Parameter	«Дикий» тип гена <i>KRAS</i> Patients with wild-type <i>KRAS</i> gene		<i>p</i>	Мутация в гене <i>KRAS</i> Patients with <i>KRAS</i> gene mutations		<i>p</i>
	Терапия по схеме XELOX (<i>n</i> = 55) XELOX regimen (<i>n</i> = 55)	Терапия по схеме FOLFOX (<i>n</i> = 36) FOLFOX regimen (<i>n</i> = 36)		Терапия по схеме XELOX (<i>n</i> = 32) XELOX regimen (<i>n</i> = 32)	Терапия по схеме FOLFOX (<i>n</i> = 33) FOLFOX regimen (<i>n</i> = 33)	
Число органов, пораженных метастазами, <i>n</i> / %: Number of organs affected by metastases, <i>n</i> / %:						
1	32/58,2	22/61,1	0,8	14/43,8	18/54,5	0,4
≥2	23/41,8	14/38,9		18/56,2	15/45,5	
Метастазы в печень, <i>n</i> / % Liver metastases, <i>n</i> / %	34/61,8	21/58,3	0,7	15/46,9	22/66,7	0,1
Метастазы в легкие, <i>n</i> / % Lung metastases, <i>n</i> / %	10/18,2	7/19,4 %	0,9	15/46,9	11/33,3	0,3
Метастазы в лимфатические узлы средостения, <i>n</i> / % Mediastinal lymph node metastases, <i>n</i> / %	4/7,3	0	0,1	4/12,5	2/6,1	0,4
Метастазы в забрюшинные лимфатические узлы, <i>n</i> / % Retroperitoneal lymph node metastases, <i>n</i> / %	10/18,2	6/16,7	0,9	6/18,8	2/6,1	0,1
Метастазы по брюшине, <i>n</i> / % Peritoneal metastases, <i>n</i> / %	5/9,1	6/16,7	0,3	8/25,0	4/12,1	0,2

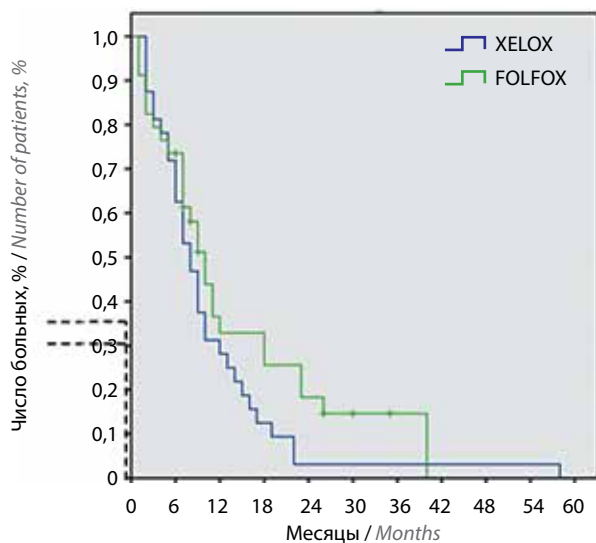


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования больных раком толстой кишки с «диким» типом гена *KRAS* в зависимости от режима 1-й линии химиотерапии

Fig. 1. Progression-free survival in patients with wild-type *KRAS* colorectal cancer depending on the first-line chemotherapy regimen

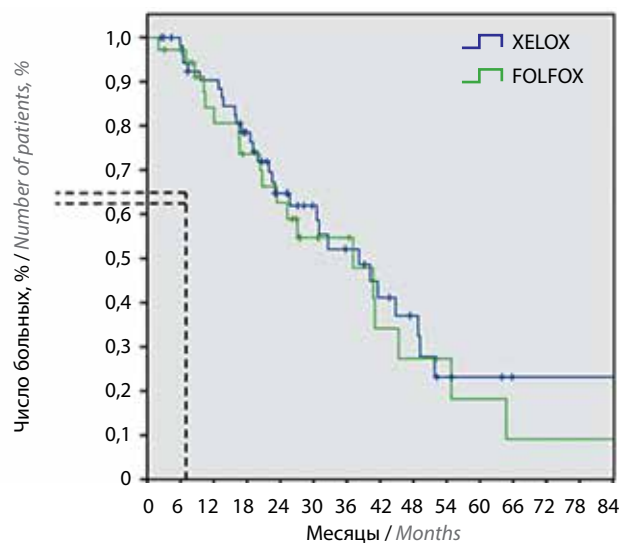


Рис. 2. Общая выживаемость больных раком толстой кишки с «диким» типом гена *KRAS* в зависимости от режима 1-й линии химиотерапии

Fig. 2. Overall survival in patients with wild-type *KRAS* colorectal cancer depending on the first-line chemotherapy regimen

увеличению медианы ВБП с 8 до 9,4 мес (ОР = 0,83; 97,5 % ДИ 0,72–0,95; $p = 0,0023$) [8]. Подгрупповой анализ показал, что достоверный выигрыш наблюдался только от добавления бевацизумаба к режиму XELOX, тогда как у пациентов, получавших FOLFOX, различия в ВБП не достигли статистической значимости. В дан-

ном исследовании отмечено, что у 50 % пациентов приходилось завершать терапию по причинам, не связанным с прогрессированием болезни. В группе больных, которым удалось провести лечение до прогрессирования, добавление бевацизумаба привело к увеличению медианы ВБП независимо от режима терапии [9].

Таблица 3. Сравнение выживаемости больных раком толстой кишки с «диким» типом гена *KRAS* в зависимости от режима оксалиплатин-содержащей химиотерапии и локализации первичной опухоли

Table 3. Comparison of survival in patients with wild-type *KRAS* colorectal cancer depending on the oxaliplatin-based chemotherapy regimen and primary tumor location

Локализация первичной опухоли Primary tumor location	Режим 1-й линии химиотерапии First-line chemotherapy regimen	Медиана, мес Median, months	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval		p	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)
			нижняя граница lower limit	верхняя граница upper limit		
Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival						
Правые отделы толстой кишки Right colon	XELOX	7,0	5,9	8,1	0,7	0,8 (0,3—2,3)
	FOLFOX	7,0	2,5	11,5		
	Все пациенты All patients	7,0	5,9	8,0		
Левые отделы толстой кишки Left colon	XELOX	8,0	6,0	9,9	0,08	0,6 (0,3—1,1)
	FOLFOX	11,0	7,1	14,9		
	Все пациенты All patients	9,0	7,4	10,6		
Общая выживаемость Overall survival						
Правые отделы толстой кишки Right colon	XELOX	15,8	3,5	28,2	0,6	0,8 (0,2—2,4)
	FOLFOX	20,4	8,2	32,3		
	Все пациенты All patients	20,4	9,1	31,6		
Левые отделы толстой кишки Left colon	XELOX	40,2	23,6	56,8	0,9	1,0 (0,5—2,0)
	FOLFOX	40,8	35,2	46,4		
	Все пациенты All patients	40,8	35,8	45,7		

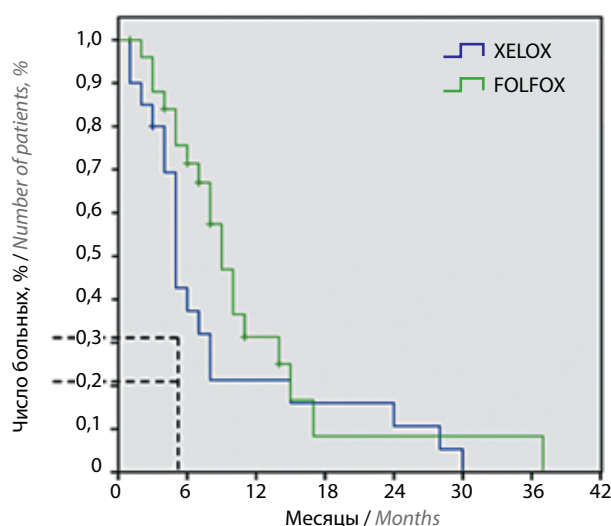


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования больных раком толстой кишки с мутацией в гене *KRAS* в зависимости от режима 1-й линии химиотерапии

Fig. 3. Progression-free survival in patients with *KRAS*-mutant colorectal cancer depending on the first-line chemotherapy regimen

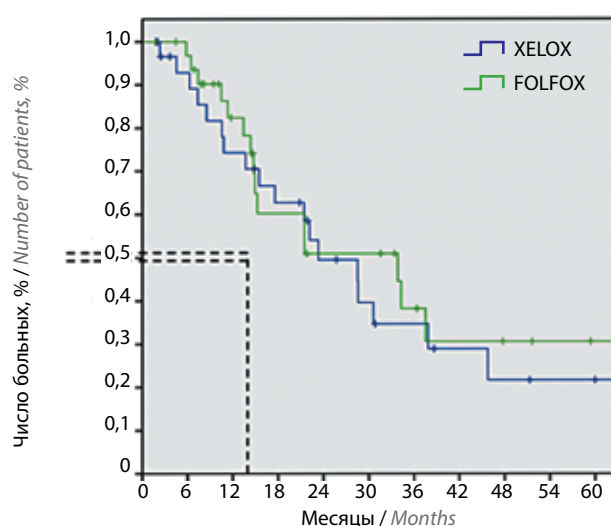


Рис. 4. Общая выживаемость больных раком толстой кишки с мутацией в гене *KRAS* в зависимости от режима 1-й линии химиотерапии

Fig. 4. Overall survival in patients with *KRAS*-mutant colorectal cancer depending on the first-line chemotherapy regimen

Таблица 4. Сравнение выживаемости больных раком толстой кишки с мутацией в гене *KRAS* в зависимости от режима оксалиплатинсодержащей химиотерапии и локализации первичной опухоли

Table 4. Comparison of survival in patients with *KRAS*-mutant colorectal cancer depending on the oxaliplatin-based chemotherapy regimen and primary tumor location

Локализация первичной опухоли Primary tumor location	Режим 1-й линии химиотерапии First-line chemotherapy regimen	Медиана, мес Median, months	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval		<i>p</i>	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)
			нижняя граница lower limit	верхняя граница upper limit		
Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival						
Правые отделы толстой кишки Right colon	XELOX	4,0	1,2	6,8	0,4	0,6 (0,2—2,1)
	FOLFOX	9,0	1,2	16,8		
	<i>Все пациенты</i> <i>All patients</i>	5,0	2,4	7,6		
Левые отделы толстой кишки Left colon	XELOX	5,0	3,7	6,3	0,3	0,7 (0,3—1,5)
	FOLFOX	9,0	6,7	11,3		
	<i>Все пациенты</i> <i>All patients</i>	8,0	6,8	9,2		
Общая выживаемость Overall survival						
Правые отделы толстой кишки Right colon	XELOX	10,8	10,3	11,3	0,9	1,0 (0,2—4,9)
	FOLFOX	13,4	4,7	22,1		
	<i>Все пациенты</i> <i>All patients</i>	13,4	7,8	18,9		
Левые отделы толстой кишки Left colon	XELOX	28,6	24,9	32,2	0,6	0,8 (0,4—1,8)
	FOLFOX	34,3	13,2	55,3		
	<i>Все пациенты</i> <i>All patients</i>	33,8	26,9	40,7		

Выводы

Мы не подтвердили взаимосвязи мутационного статуса гена *KRAS* и ответа на тот или иной режим ХТ. В то же время выявлено, что применение режима FOLFOX ассо-

циировано с большей частотой достижения объективного эффекта и более высокой медианой ВБП в сравнении со схемой XELOX, но лишь в группе больных с локализацией первичной опухоли в левых отделах толстой кишки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chau I., Cunningham D. Treatment in advanced colorectal cancer: what, when and how? Br J Cancer 2009;100(11):1704–19. PMID: 19436303. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605061.
2. Khattak M.A., Martin H., Davidson A., Phillips M. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Colorectal Cancer 2015;14(2):81–90. PMID: 25666296. DOI: 10.1016/j.clcc.2014.12.011.
3. Venook A.P., Niedzwiecki D., Innocenti F. et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). J Clin Oncol 2016;34(suppl 15):3504. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3504.
4. Tveit K.M., Guren T., Glimelius B. et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of meta-
- static colorectal cancer: the NORDIC-VII study. J Clin Oncol 2012;30(15):1755–62. PMID: 22473155. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0915.
5. Maughan T.S., Adams R.A., Smith C.G. et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet 2011;377(9783):2103–14. PMID: 21641636. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60613-2.
6. Buchler T., Pavlik T., Melichar B. et al. Bevacizumab with 5-fluorouracil,

leucovorin, and oxaliplatin versus bevacizumab with capecitabine and oxaliplatin for metastatic colorectal carcinoma: results of a large registry-based cohort analysis. BMC Cancer 2014;(14):323. PMID: 24884897.

DOI: 10.1186/1471-2407-14-323.

7. Hochster H.S., Hart L.L., Ramana-
than R.K., et al. Safety and efficacy
of oxaliplatin and fluoropyrimidine regi-

mens with or without bevacizumab as first-
line treatment of metastatic colorectal
cancer: results of the TREE Study. J Clin
Oncol. 2008 Jul 20;26(21):3523–9.

8. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al.
Bevacizumab in combination with
oxaliplatin-based chemotherapy as first-
line therapy in metastatic colorectal can-
cer: a randomized phase III study. J Clin
Oncol 2008;26(12):2013–9.

PMID: 18421054.

DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9930.

9. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al.
Bevacizumab (Bev) in combination with
XELOX or FOLFOX4: efficacy results
from XELOX-1/NO16966, a randomized
phase III trial in the first-line treatment
of metastatic colorectal cancer (MCRC).
ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers
Symposium. Abstr. 238.

Вклад авторов

М.Ю. Федянин: концепция исследования, анализ результатов, сбор данных, лечение больных, написание статьи;
Х.Х.-М. Эльснукеева: сбор данных, лечение больных;

И.А. Покатаев, А.А. Трякин, А.А. Буланов, О.В. Сехина, Д.А. Чекини, Е.О. Игнатова, М.Д. Будурова, З. Ма-
медли, Д.В. Подлужный: лечение больных;

С.С. Гордеев: лечение больных, научное редактирование рукописи;

Н.А. Козлов: морфологическая оценка опухолевого материала;

С.А. Тюляндин: анализ результатов, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

M.Yu. Fedyanin: research concept, analysis of results, data collecting, treatment of patients, article writing;

Kh.Kh.-M. El'snukaeva: data collecting, treatment of patients;

I.A. Pokatayev, A.A. Tryakin, A.A. Bulanov, O.V. Sekhina, D.A. Chekini, E.O. Ignatova, M.D. Budurova, Z. Mamedli,
D.V. Podluzhnyy: treatment of patients;

S.S. Gordeev: treatment of patients, scientific editing of the article;

N.A. Kozlov: morphological evaluation of tumor material;

S.A. Tyulyandin: analysis of results, scientific editing of the article.

ORCID авторов

М.Ю. Федянин: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

И.А. Покатаев: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

А.А. Трякин: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

С.С. Гордеев: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

С.А. Тюляндин: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

ORCID of authors

M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

I.A. Pokatayev: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

S.A. Tyulyandin: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 12.12.2017. **Принята к публикации:** 13.02.2018

Article received: 12.12.2017. **Accepted for publication:** 13.02.2018

Комбинированное лечение рака прямой кишки в сочетании с программой полирадиомодификации и показатели лечебного патоморфоза

Ю.А. Барсуков, О.А. Власов, С.С. Гордеев, А.Г. Перевошиков, В.Ф. Царюк, В.А. Алиев
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Олег Александрович Власов vlasoff@mail.ru

Цель исследования — оценка отдаленных результатов комбинированного метода лечения больных раком прямой кишки в сочетании с программой полирадиомодификации в зависимости от показателей лечебного патоморфоза.

Материалы и методы. В исследование включен 241 пациент, получивший комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации резектабельного рака прямой кишки; все пациенты имели T2–3N0–2M0 стадии заболевания и гистологическую форму «аденокарцинома различной степени дифференцировки». Все больные получили курс предоперационной лучевой терапии по схеме 5×5 Гр в сочетании с химиотерапией капецитабином и применением метронидазола в составе полимерной композиции 10 г/м^2 per rectum в 3-й и 5-й дни. Дополнительно части пациентов проводили локальную гипертермию. Всего использовали 4 варианта лечения с полирадиомодификацией. Оценивали частоту рецидивов, метастазов, безрецидивную выживаемость в зависимости от степени лечебного патоморфоза и стадии заболевания.

Результаты. Медиана наблюдения составила 48,5 мес. Рецидив отмечен только у 1 пациента с лечебным патоморфозом III степени. Отдаленные метастазы были диагностированы у 35 (19,7 %) из 178 больных с лечебным патоморфозом 0–II степени, а при лечебном патоморфозе III–IV степени — у 4 (6,3 %) из 63 пациентов; различие статистически достоверно ($p = 0,01$). При этом у больных с патоморфозом IV степени отдаленных метастазов не выявлено. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у больных раком прямой кишки стадий T2–3N1–2M0 была достоверно выше при достижении лечебного патоморфоза III–IV степени по сравнению с патоморфозом 0–II степени: 95,7 % против 56,7 % ($p = 0,00422$).

Выводы. Разработанная программа лечения позволяет обеспечить высокий локальный контроль заболевания. У пациентов с лечебным патоморфозом III–IV степени отмечается достоверное снижение частоты развития метастазов и улучшение безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: рак прямой кишки, комбинированное лечение, полирадиомодификация, лечебный патоморфоз, отдаленные результаты лечения

Для цитирования: Барсуков Ю.А., Власов О.А., Гордеев С.С. и др. Комбинированное лечение рака прямой кишки в сочетании с программой полирадиомодификации и показатели лечебного патоморфоза. Онкологическая колопроктология 2018;8(1):42–9.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-1-42-49

Polyradiomodification in combined treatment for rectal cancer and the role of therapeutic pathomorphosis

Yu.A. Barsukov, O.A. Vlasov, S.S. Gordeev, A.G. Perevoschikov, V.F. Tsaryuk, V.A. Aliiev
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to evaluate the long-term outcomes of combined treatment with polyradiomodification in patients with rectal cancer depending on the grade of therapeutic pathomorphosis.

Materials and methods. The study included 241 patients that received combined treatment with polyradiomodification for T2–3N0–2M0 resectable rectal adenocarcinoma of varying degree of differentiation. All patients received a course of preoperative radiation therapy (5×5 Gy) combined with capecitabine and metronidazole (in a polymer composition at a dose of 10 g/m^2 per rectum) on days 3 and 5. Some patients additionally underwent local hyperthermia. Four different polyradiomodification regimens were used. We assessed the frequency of relapses, metastases, and relapse-free survival depending on the grade of therapeutic pathomorphosis and cancer stage.

Results. Median follow-up time was 48.5 months. One patient with stage III therapeutic pathomorphosis had relapse. Distant metastases were diagnosed in 35 (19.7 %) out of 178 participants with grade 0–II therapeutic pathomorphosis and 4 (6.3 %) out of 63 participants with grade III therapeutic pathomorphosis; the difference between these groups was statistically significant ($p = 0.01$). No metastases were observed in patients with grade IV therapeutic pathomorphosis. Among patients with T2–3N1–2M0 rectal cancer, the five-year relapse-free survival was higher in the group with grade III–IV therapeutic pathomorphosis compared to the group with grade 0–II pathomorphosis: 95.7 % versus 56.7 % ($p = 0.00422$).

Conclusion. Our treatment strategy ensures good local disease control. Patients with grade III–IV therapeutic pathomorphosis have significantly lower frequency of relapses and metastases and better relapse-free survival.

Key words: rectal cancer, combined treatment, polyradiomodification, therapeutic pathomorphosis, long-term outcomes

For citation: Barsukov Yu.A., Vlasov O.A., Gordeev S.S. et al. Polyradiomodification in combined treatment for rectal cancer and the role of therapeutic pathomorphosis. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(1):42–9.

Одним из наиболее важных показателей, определяющих эффективность предоперационного химиолучевого лечения злокачественных опухолей, является лечебный патоморфоз опухолей. Стремление к достижению максимального патоморфологического ответа (III и IV степени) обусловлено его взаимосвязью с отдаленными результатами терапии [1, 2]. По данным разных авторов, частота полных патоморфологических ответов колеблется от 10 до 25 % [3–7], что связано, скорее всего, с применением различных вариантов неoadъювантной лучевой и химиолучевой терапии. По данным метаанализа М. Маас и соавт. [8], в ходе 5-летнего наблюдения за пациентами, у которых был достигнут полный патоморфологический ответ, установлено достоверное увеличение безрецидивной выживаемости (БРВ) с 65,6 до 83,3 % и общей выживаемости с 76,4 до 87,6 %, а также снижение частоты возникновения локальных рецидивов с 9,7 до 2,8 %. Улучшение отдаленных результатов в отношении уменьшения частоты местных рецидивов чаще достигается у пациентов с высокими показателями лечебного патоморфоза [9].

Цель исследования — изучить отдаленные результаты комбинированного метода лечения в сочетании с программой полирадиомодификации в зависимости от показателей лечебного патоморфоза.

Материалы и методы

В исследование включен 241 пациент, получивший комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации резектабельного рака прямой кишки; все пациенты имели T2–3N0–2M0 стадии заболевания и гистологическую форму «аденокарцинома различной степени дифференцировки». Программа полирадиомодификации в сочетании с предоперационной крупнофракционной лучевой терапией в режиме «коротких» курсов с разовой очаговой дозы 5 Гр до суммарной очаговой дозы 25 Гр была разработана в отделении онкопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России в 2004 г.

Используемые варианты полирадиомодификации варьировали в зависимости от доз метронидазола и капецитабина, наличия локальной СВЧ-гипертермии и сроков выполнения оперативных вмешательств.

Программа полирадиомодификации **Kc5 + M3** была применена у 86 пациентов и включала 5-дневный

прием капецитабина в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м² и внутримектальное введение биополимерной композиции с метронидазолом 10 г/м² (в 3-й и 5-й дни курса лучевой терапии) с выполнением оперативного вмешательства через 2–3 нед.

Программа полирадиомодификации **Kc5 + M3 + ГТ** была применена у 73 пациентов и включала 5-дневный прием капецитабина в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м², 3-кратное применение локальной СВЧ-гипертермии (в 3-й, 4-й и 5-й дни курса лучевой терапии) и 2-кратное внутримектальное введение биополимерной композиции с метронидазолом 10 г/м² (в 3-й и 5-й дни курса лучевой терапии) с выполнением оперативного вмешательства через 2–3 нед.

Программа полирадиомодификации **Kc14 + M3** была использована у 30 пациентов и включала 14-дневный прием капецитабина в лечебной дозе 2 г/м² и 2-кратное внутримектальное введение биополимерной композиции с метронидазолом 10 г/м² (в 3-й и 5-й дни курса лучевой терапии) с последующим оперативным вмешательством через 4–6 нед.

Программа полирадиомодификации **Kc14 + M3 + ГТ** была использована у 52 пациентов и включала 14-дневный прием капецитабина в лечебной дозе 2 г/м², 3-кратное применение локальной СВЧ-гипертермии (в 3-й, 4-й и 5-й дни курса лучевой терапии) и 2-кратное внутримектальное введение биополимерной композиции с метронидазолом 10 г/м² (в 3-й и 5-й дни курса лучевой терапии) с последующим оперативным вмешательством через 4–6 нед.

Двухкомпонентную программу полирадиомодификации применяли у больных с верхнеампулярной локализацией рака или при наличии опухолевого стеноза, что не позволяло проводить сеансы локальной СВЧ-гипертермии. В остальных случаях применяли все 3 радиомодификатора.

Оценку лечебного повреждения опухоли провели в соответствии с критериями лучевого патоморфоза злокачественных новообразований, предложенными Г.А. Лавниковой и соавт. [10] и О. Dworak и соавт. [11]. Оценивали частоту достижения лечебного патоморфоза при использовании различных программ лечения, частоту рецидивов и метастазов, БРВ у пациентов с лечебным патоморфозом различной степени.

Выживаемость анализировали с использованием метода Каплана–Мейера. Для сравнения уровней выживаемости использовали *log-rank*-тест. БРВ считали от момента включения пациента в исследование

до даты смерти или прогрессирования заболевания. Статистическую достоверность различий (p) значений признаков в группах оценивали с помощью теста χ^2 ; для малых выборок рассчитывали непараметрический точный критерий Фишера. Во всех случаях применяли 95 % доверительный интервал и двустороннее значение p . Различия сравниваемых величин считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристики пациентов, получивших комбинированное лечение с программой полирадиомодификации, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристики больных, получивших комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации ($n = 241$)

Table 1. Characteristics of patients that received combined treatment with polyradiomodification ($n = 241$)

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n/%: Gender, n/%:	
мужской male	127/52,7
женский female	114/47,3
Морфологическое строение опухоли, n/%: Tumor morphological structure, n/%:	
высокодифференцированная аденокарцинома well differentiated adenocarcinoma	15/6,2
умеренно дифференцированная аденокарцинома moderately differentiated adenocarcinoma	219/90,9
низкодифференцированная аденокарцинома poorly differentiated adenocarcinoma	3/1,2
слизистая аденокарцинома mucosal adenocarcinoma	4/1,7
Расстояние от переходной складки в см, n/%: Distance from the transitory fold, cm, n/%:	
3,0–6,0	79/32,8
6,1–10,0	104/43,1
10,1–15,0	58/24,1
Размер опухоли, диапазон, см Tumor size, range, cm	2,5–8,0
медиана, см median, cm	4,8
Стадия опухолевого процесса, n/%: Tumor stage, n/%:	
T2–3N0M0	145/60,2
T2–3N1–2M0	96/39,8
Продолжительность наблюдения, медиана, мес Mean follow-up time, months	48,5

Распределение пациентов по группам в зависимости от используемой программы полирадиомодификации представлено в табл. 2.

Таблица 2. Варианты программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения рака прямой кишки ($n = 241$)

Table 2. Variants of polyradiomodification regimens in combined treatment for rectal cancer ($n = 241$)

Вариант программы полирадиомодификации Polyradiomodification regimen	Число пациентов, n/% Number of patients, n/%
Kc5 + M3 Cc5 + MZ	86/35,7
Kc5 + M3 + ГТ Cc5 + MZ + HT	73/30,3
Kc14 + M3 Cc14 + MZ	30/12,4
Kc14 + M3 + ГТ Cc14 + MZ + HT	52/21,6

Примечание. Kc5 – 5-дневный прием капецитабина в радиосенсибилизирующей дозе; Kc14 – 14-дневный прием капецитабина в лечебной дозе; M3 – биополимерная композиция с метронидазолом 10 г/м²; ГТ – 3-кратная локальная СВЧ-гипертермия.
Note. Cc5 – 5-day course of capecitabine in radiosensitizing dose; Cc14 – 14-day course of capecitabine in therapeutic dose; MZ – biopolymer composition with metronidazole 10 g/m²; HT – 3 sessions of local microwave hyperthermia.

Показатели лечебного патоморфоза изучены у всех включенных в исследование пациентов (табл. 3).

Таблица 3. Показатели лечебного патоморфоза у больных раком прямой кишки, получивших комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации ($n = 241$)

Table 3. Therapeutic pathomorphosis in patients with rectal cancer that received combined treatment with polyradiomodification ($n = 241$)

Степень лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Число случаев, n/% Number of cases, n/%
0 (нет патоморфоза) 0 (no pathomorphosis)	6/2,5
I	73/30,3
II	99/41,1
III	45/18,7
IV	18/7,4
III–IV	63/26,1

Как видно из представленных данных, невыраженные показатели лечебного патоморфоза (патоморфоз 0–II степени) выявлены у 178 (73,9 %) из 241 пациента. Преобладание столь низких показателей лечебного патоморфоза связано с небольшим сроком до начала выполнения оперативного вмешательства (2–3 нед). С удлинением срока до начала выполнения оперативного вмешательства (4–6 нед) показатели лечебного патоморфоза в опухолях возрастали. Так, лечебный патоморфоз III степени диагностирован у 43 (18,7 %) больных, IV степени – у 18 (7,4), а в сумме лечебный

патоморфоз III–IV степени диагностирован у 63 (26,1 %) больных, т. е. у каждого 4-го пациента.

Взаимосвязь показателей лечебного патоморфоза с частотой рецидивов рака у включенных в исследование пациентов представлена в табл. 4.

Таблица 4. Частота возникновения рецидивов рака в зависимости от показателей лечебного патоморфоза при комбинированном лечении с применением программы полирадиомодификации

Таблица 4. Frequency of relapses depending on the grade of therapeutic pathomorphosis in patients that received combined treatment with polyradiomodification

Степень лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Число случаев рецидивирования, n/% Frequency of relapses, n/%
0–II (n = 178)	0
III (n = 45)	1/2,2
IV (n = 18)	0
III–IV (n = 63)	1/1,6

При анализе частоты возникновения рецидивов рака при комбинированном лечении рака прямой кишки с применением программы полирадиомодификации в зависимости от показателей лечебного патоморфоза выявлен лишь 1 (2,2 %) рецидив при лечебном патоморфозе III степени, а из 178 пациентов с патоморфозом 0–II степени не выявлено ни одного рецидива рака. Эти данные свидетельствуют о том, что используемая методика полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения даже при наличии у 178 (73,9 %) из 241 пациента невыраженных показателей лечебного патоморфоза (патоморфоза 0–II степени) позволяет обеспечить выраженный локальный контроль заболевания.

Частота возникновения отдаленных метастазов в зависимости от показателей лечебного патоморфоза представлена в табл. 5.

Таблица 5. Частота возникновения отдаленных метастазов в зависимости от показателей лечебного патоморфоза при комбинированном лечении с применением программы полирадиомодификации

Table 5. Frequency of distant metastases depending on the grade of therapeutic pathomorphosis in patients that received combined treatment with polyradiomodification

Степень лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Число случаев отдаленного метастазирования, n/% Frequency of distant metastases, n/%
0–II (n = 178)	35/19,7
III (n = 45)	4/8,9
IV (n = 18)	0
III–IV (n = 63)	4/6,3

Отдаленные метастазы были диагностированы у 35 (19,7 %) из 178 больных с лечебным патоморфозом 0–II степени, а при патоморфозе III степени – у 4 (8,9 %) из 45 пациентов; различия имеют тенденцию к достоверности ($p = 0,09$). При патоморфозе IV степени отдаленных метастазов не выявлено. При суммировании показателей лечебного патоморфоза III–IV степени метастазы выявлены у 4 (6,3 %) из 63 пациентов, что достоверно ($p = 0,01$) меньше по сравнению с показателями лечебного патоморфоза у 178 пациентов с патоморфозом 0–II степени, у 35 (19,7 %) из которых диагностированы отдаленные метастазы. Полученные данные позволяют утверждать, что для снижения частоты отдаленных метастазов рака прямой кишки при комбинированном лечении с использованием программы полирадиомодификации необходимо добиваться увеличения выраженных показателей лечебного патоморфоза (патоморфоза III–IV степени).

Взаимосвязь показателей лечебного патоморфоза с показателями БРВ представлена на рис. 1.

Как видно из представленного графика, при сравнении пациентов с лечебным патоморфозом III степени и пациентов, имевших невысокие показатели (0–II степень) лечебного патоморфоза, по показателям БРВ не получено достоверных различий. При лечебном патоморфозе IV степени ни у одного из 18 пациентов в условиях проведения программы полирадиомодификации не выявлено рецидивов или метастазов рака, в связи с чем подсчет БРВ представляется невозможным. При суммировании показателей лечебного патоморфоза III–IV степени получено улучшение БРВ

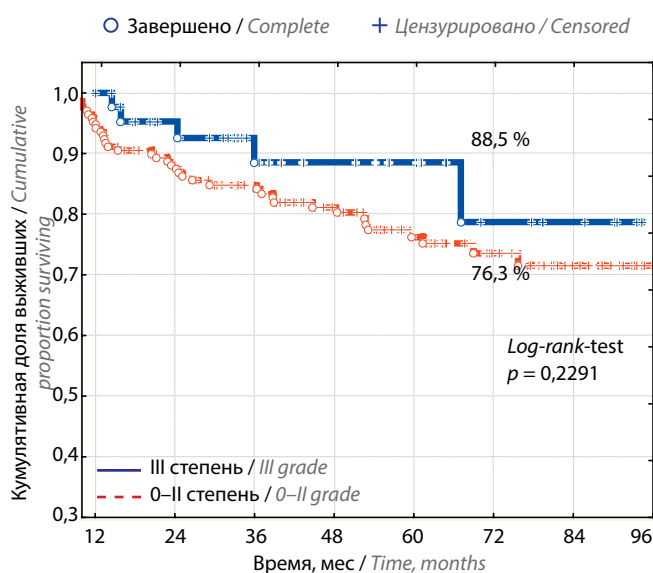


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость пациентов с лечебным патоморфозом 0–II и III степени, получивших комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации (определение по методу Kaplan–Meier)

Fig. 1. Kaplan–Meier survival curves for relapse-free survival in patients with grade 0–II and grade III therapeutic pathomorphosis that received combined treatment with polyradiomodification

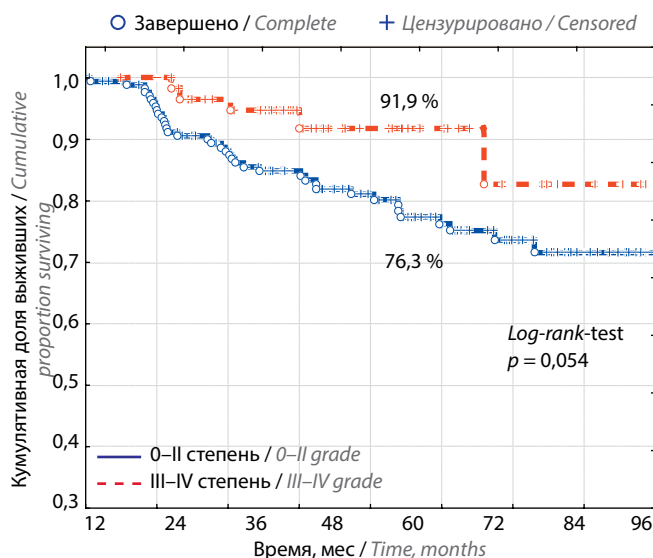


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов с лечебным патоморфозом 0–II и III–IV степени, получивших комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации (определение по методу Kaplan–Meier)

Fig. 2. Kaplan–Meier survival curves for relapse-free survival in patients with grade 0–II and grade III–IV therapeutic pathomorphosis that received combined treatment with polyradiomodification

с высокой тенденцией к достоверности различий ($p = 0,054$) по сравнению с пациентами, у которых выявлены начальные показатели (0–II степень) лечебного патоморфоза (рис. 2).

Полученные данные свидетельствуют о прямой зависимости показателей БРВ от степени выраженности лечебного патоморфоза. Поэтому перспективным направлением в дальнейшем улучшении отдаленных результатов комбинированного метода лечения является изыскание способов максимального повреждения опухолевой ткани и увеличения частоты достижения лечебного патоморфоза III–IV степени путем поиска новых эффективных радиомодифицирующих агентов в программе полирадиомодификации.

Эффективность комбинированного метода лечения у больных раком стадий T2–3N0M0 в зависимости от показателей лечебного патоморфоза представлена в табл. 6.

Как видно из представленной таблицы, при комбинированном лечении рака прямой кишки с использованием программы полирадиомодификации достигается выраженный локальный контроль заболевания: рецидивы рака выявлены лишь у 1 больного с лечебным патоморфозом III степени. При анализе частоты метастазов обращает на себя внимание отсутствие отдаленных метастазов при лечебном патоморфозе IV степени. При остальных показателях лечебного патоморфоза частота метастазов колеблется от 10,4 (при патоморфозе 0–II степени) до 9,5 % (при патоморфозе III степени). При патоморфозе III–IV степени частота метастазов снижается до 6,7 %, однако без достоверных различий по сравнению с патоморфозом 0–II степени ($p = 0,5337$).

Таблица 6. Частота возникновения рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки T2–3N0M0 стадий в зависимости от показателей лечебного патоморфоза при комбинированном лечении с применением программы полирадиомодификации

Table 6. Frequency of relapses and distant metastases depending on the grade of therapeutic pathomorphosis in patients with T2–3N0M0 rectal cancer that received combined treatment with polyradiomodification

Стадия лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Число случаев рецидивирования, n/% Frequency of relapses, n/%	Число случаев отдаленного метастазирования, n/% Frequency of distant metastases, n/%
0–II (n = 115)	0	12/10,4
III (n = 21)	1/4,8	2/9,5
IV (n = 9)	0	0
III–IV (n = 30)	1/3,3	2/6,7

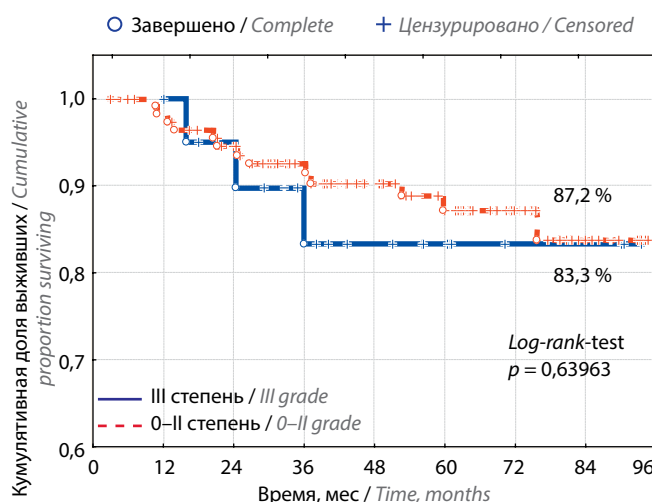


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов с лечебным патоморфозом 0–II и III степени, получивших комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации по поводу рака прямой кишки стадий T2–3N0M0 (определение по методу Kaplan–Meier)

Fig. 3. Kaplan–Meier survival curves for relapse-free survival in patients with grade 0–II and grade III therapeutic pathomorphosis that received combined treatment with polyradiomodification for T2–3N0M0 rectal cancer

Показатели БРВ при раке стадий T2–3N0M0 между группами пациентов, имевших лечебный патоморфоз 0–II и III степени, представлены на рис. 3.

Как видно из представленного рисунка, не выявлено достоверных различий при стадиях заболевания T2–3N0M0 между показателями БРВ при лечебном патоморфозе 0–II и III степени.

Не получено достоверных различий при данных стадиях заболевания при показателях лечебного патоморфоза 0–II и III–IV степени (рис. 4).

Результаты, полученные у пациентов с более запущенным опухолевым процессом T2–3N1–2M0 при комбинированном лечении с применением программы полирадиомодификации, отражены в табл. 7.

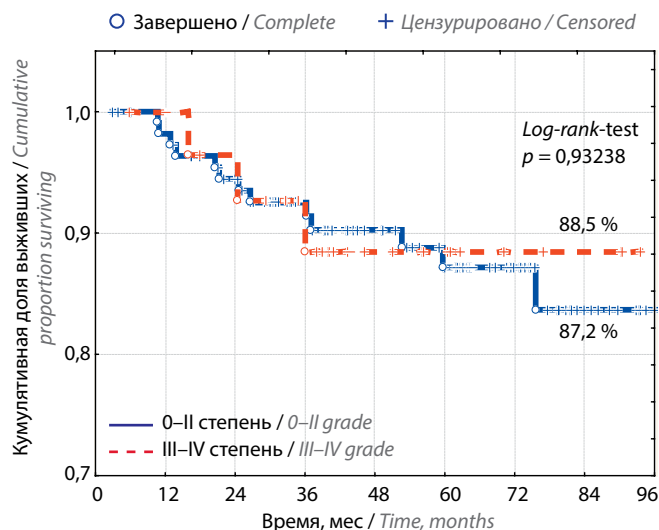


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость пациентов с лечебным патоморфозом 0–II и III–IV степени, получивших комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации по поводу рака прямой кишки стадий T2–3N0M0 (определение по методу Kaplan–Meier)

Fig. 4. Kaplan–Meier survival curves for relapse-free survival in patients with grade 0–II and grade III–IV therapeutic pathomorphosis that received combined treatment with polyradiomodification for T2–3N0M0 rectal cancer

Таблица 7. Частота возникновения рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком стадий T2–3N1–2M0 в зависимости от показателей лечебного патоморфоза при комбинированном лечении с применением программы полирадиомодификации

Table 7. Frequency of relapses and distant metastases depending on the grade of therapeutic pathomorphosis in patients with T2–3N1–2M0 rectal cancer that received combined treatment with polyradiomodification

Стадия лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Число случаев рецидивирования, n/% Frequency of relapses, n/%	Число случаев отдаленного метастазирования, n/% Frequency of distant metastases, n/%
0–II (n = 63)	0	23/36,5
III (n = 24)	0	2/8,3
IV (n = 9)	0	0
III–IV (n = 33)	0	2/6,1

Как видно из представленных данных, при стадиях T2–3N1–2M0 не выявлено ни одного рецидива рака при лечебном патоморфозе любой степени, что свидетельствует о высокой эффективности используемой программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения рака прямой кишки.

При анализе частоты отдаленных метастазов при лечебном патоморфозе III степени удалось добиться достоверного ($p = 0,0088$) их уменьшения в 4,4 раза (36,5 % против 8,3 %) по сравнению с пациентами, у которых показатели лечебного патоморфоза диагностированы на уровне 0–II степени. При лечебном патоморфозе IV степени отдаленные метастазы не выявлены ни у одного пациента. У пациентов с показате-

лями лечебного патоморфоза III–IV степени частота отдаленных метастазов достоверно ($p = 0,0012$) снижена в 6 раз (с 36,5 до 6,1 %). Представленные данные позволяют утверждать, что с увеличением частоты достижения патоморфоза III–IV степени удается добиться снижения частоты отдаленных метастазов.

Показатели БРВ при стадиях заболевания T2–3N1–2M0 между группами с лечебным патоморфозом 0–II и III степени представлены на рис. 5.

Как видно из представленного рисунка, при стадиях заболевания T2–3N1–2M0 выявлены достоверные ($p = 0,01784$) различия между показателями БРВ у пациентов с лечебным патоморфозом 0–II и III степени.

Достоверные различия ($p = 0,00422$) по показателям БРВ получены при данных стадиях заболевания между пациентами, имеющими показатели патоморфоза 0–II и III–IV степени (рис. 6).

Выводы

Таким образом, применение комбинированного лечения рака прямой кишки в сочетании с программой полирадиомодификации позволяет достигнуть показателей лечебного патоморфоза III степени у 18,7 % пациентов, IV степени – у 7,4 % и у 26,1 % суммарно. Следует отметить, что эти показатели выше или на уровне наиболее высоких результатов, опубликованных в литературе. В исследовании D. Pettersson и соавт. полный лечебный патоморфоз после короткого курса в сочетании с химиотерапией и отсроченным хирургическим лечением был достигнут у 11,8 % больных, в исследовании S. Faria и соавт. – у 10 % [12, 13].

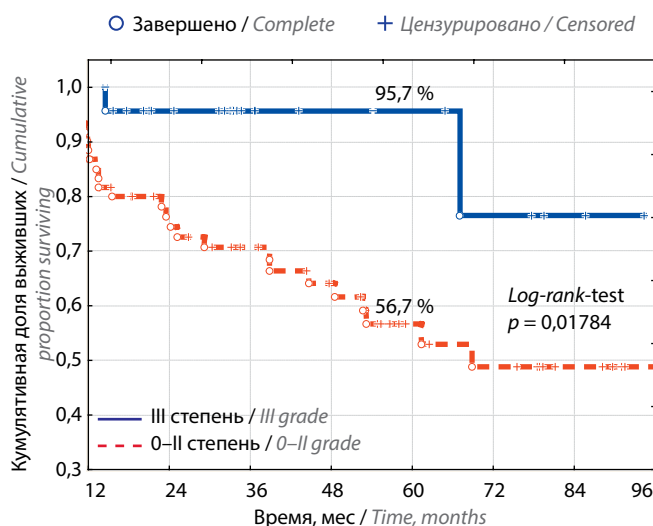


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость пациентов с лечебным патоморфозом 0–II и III степени, получивших комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации по поводу рака прямой кишки стадий T2–3N1–2M0 (определение по методу Kaplan–Meier)

Fig. 5. Kaplan–Meier survival curves for relapse-free survival in patients with grade 0–II and grade III therapeutic pathomorphosis that received combined treatment with polyradiomodification for T2–3N1–2M0 rectal cancer

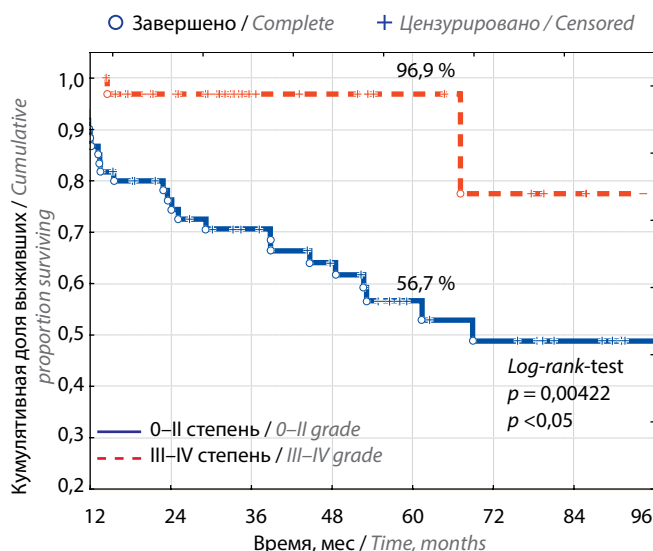


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость пациентов с лечебным патоморфозом 0–II и III–IV степени, получивших комбинированное лечение в сочетании с программой полирадиомодификации по поводу рака прямой кишки стадий T2–3N1–2M0 (определение по методу Kaplan–Meier)

Fig. 6. Kaplan–Meier survival curves for relapse-free survival in patients with grade 0–II and grade III–IV therapeutic pathomorphosis that received combined treatment with polyradiomodification for T2–3N1–2M0 rectal cancer

При сопоставлении показателей лечебного патоморфоза с частотой возникновения локорегионарных рецидивов установлено, что при использовании программы полирадиомодификации в сочетании с лучевой терапией достигается выраженный локальный контроль над заболеванием, который не зависит от показателей лечебного патоморфоза.

При анализе частоты отдаленных метастазов установлено, что наибольшая частота метастазов рака (19,7 %) выявляется при патоморфозе 0–II степени. При патоморфозе III степени частота отдаленных метастазов снизилась до 8,9 % с тенденцией к достоверности ($p = 0,09$), а при патоморфозе IV степени отдаленных метастазов не было выявлено ни у одного пациента. При суммировании показателей лечебного патоморфоза III–IV степени из 63 пациентов метастазы были выявлены у 4 (6,3 %), что достоверно ($p = 0,0012$) меньше по сравнению с показателями лечебного патоморфоза у 178 пациентов, из которых у 35 (19,7 %) больных с лечебным патоморфозом 0–II степени диагностированы отдаленные метастазы. Эти данные указывают на то, что при применении программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения достигается максимальная профилактика локорегионарных рецидивов рака, а достоверного снижения частоты возникновения отдаленных метастазов удастся добиться только при достижении лечебного патоморфоза III и IV степени.

При сопоставлении показателей БРВ в зависимости от степени лечебного патоморфоза не выявлено достоверных различий при стадиях T2–3N0M0, однако обнаружены достоверные различия показателей БРВ в зависимости от степени патоморфоза при стадиях T2–3N1–2M0.

Дальнейшее улучшение отдаленных результатов лечения возможно при совершенствовании программ полирадиомодификации в направлении поиска и внедрения новых эффективных радиосенсибилизирующих препаратов с целью увеличения показателей лечебного патоморфоза III–IV степени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Janjan N.A., Crane C., Feig B.W. et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24(2):107–12. PMID: 11319280.
- Marijnen C.A., Kapiteijn E., van de Velde C.J. et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20(3):817–25. PMID: 11821466. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.3.817.
- Bosset J.-F., Collette L., Calais G. et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(11):1114–23. PMID: 16971718. DOI: 10.1056/NEJMoa060829.
- Gerard J.-P., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–T4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24 (28):4620–5. PMID: 17008704. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.7629.
- O'Neill B.D. P., Brown G., Heald R.J. et al. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Lancet Oncol* 2007;8(7):625–33. PMID: 17613424. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70202-4.
- Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731–40. PMID: 15496622. DOI: 10.1056/NEJMoa040694.
- Capirci C., Valentini V., Cionini L. et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(1):99–107. PMID: 18407433. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.019.
- Maas M., Nelemans P.J., Valentini V. et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11 (9):835–44. PMID: 20692872. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8.
- Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Николаев А.В. и др. Предоперационная термолучевая терапия в комбинированном лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки. *Вопросы онкологии* 1999;45(6):665–9. [Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Nikolaev A.V. et al. Preoperative thermoradiotherapy in combined treatment for cancer of the ampullary portion of the rectum. *Voprosy onkologii* =

- Problems in Oncology 1999;45(6):665–9. (In Russ.)].
10. Лавникова Г.А., Гош Т.Е., Талалаева А.В. Гистологический метод количественной оценки степени лучевого повреждения опухоли. Медицинская радиология и радиационная безопасность 1977;(3):6–9. [Lavnikova G.A., Gosh T.E., Talalaeva A.V. Histological method for quantitative assessment of radiation damage to the tumor. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety 1977;(3):6–9. (In Russ.)].
 11. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. Int J Colorect Dis 1997;12(1):19–23. PMID: 9112145.
 12. Pettersson D., Lorinc E., Holm T. et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. Br J Surg 2015;102(8):972–8;discussion 8. PMID: 26095256. DOI: 10.1002/bjs.9811.
 13. Faria S., Kopek N., Hijal T. et al. Phase II trial of short-course radiotherapy followed by delayed surgery for locoregionally advanced rectal cancer. Colorectal Dis 2014;16(2):O66–70. PMID: 24148225. DOI: 10.1111/codi.12466

Вклад авторов

Ю.А. Барсуков: разработка дизайна исследования, набор клинического материала;
О.А. Власов: получение данных для анализа, статистическая обработка, написание и оформление рукописи;
С.С. Гордеев: научное редактирование рукописи;
В.Ф. Царюк: обзор публикаций по теме статьи;
А.Г. Перевошиков: изучение лечебного патоморфоза в опухоли;
В.А. Алиев: набор клинического материала.

Authors' contributions

Yu.A. Barsukov: developing the research design, collecting of the clinical material;
O.A. Vlasov: obtaining data for analysis, statistical processing of obtained data, article writing and formatting;
S.S. Gordeev: scientific edition of the article;
V.F. Tsaryuk: reviewing of publications of the article's theme;
A.G. Perevoschikov: studying of therapeutic pathomorphosis in a tumor;
V.A. Aliev: collecting of the clinical material.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 19.02.2018. **Принята к публикации:** 26.03.2018

Article received: 19.02.2018. **Accepted for publication:** 26.03.2018

Первый опыт применения нового режима химиотерапии на основе тройной комбинации иринотекан + оксалиплатин + 5-фторурацил в 1-й линии лекарственной терапии метастатического колоректального рака

А.Д. Даренская, Н.В. Доброва

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Анна Дмитриевна Даренская darenskaya@bk.ru

Введение. Несмотря на то что в последние десятилетия в лечении метастатического колоректального рака (мКРР) достигнуты существенные успехи, отдаленные результаты остаются неудовлетворительными. По этой причине разработка новых режимов лечения мКРР в 1-й линии является крайне важной и актуальной задачей современной онкологии.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность нового режима химиотерапии на основе тройной комбинации иринотекан (Iri) + оксалиплатин (Оха) + 5-фторурацил (5-FU) в 1-й линии лекарственной терапии мКРР.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены больные мКРР, ранее не получавшие лекарственного лечения по поводу диссеминированного опухолевого процесса. В рамках настоящего исследования для всех пациентов с мКРР в качестве 1-й линии лекарственного лечения был применен новый, разработанный на базе отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России режим химиотерапии на основе тройной комбинации Iri (100 мг/м² поверхности тела внутривенно (в/в) капельно, 90-минутная инфузия на 1-е и 15-е сутки) + Оха (65 мг/м² поверхности тела в/в капельно, 2-часовая инфузия на 1-е и 15-е сутки) + 5-FU (200 мг/м²/сут, 14-дневная в/в инфузия). Интервал — 2 нед. Начало очередного курса — с 29-го дня.

Результаты. При множественных крупных висцеральных метастазах контроль над болезнью (полная регрессия + частичная регрессия + стабилизация болезни в течение ≥ 6 мес) осуществлен в 95 % случаев. Частота объективного ответа (полная регрессия + частичная регрессия) составила 85 %. Медиана выживаемости без прогрессирования достигла $10,8 \pm 2,13$ мес (95 % доверительный интервал 6,62–14,98). При медиане длительности наблюдения за 20 больными от начала 1-й линии лекарственной терапии $17,3 \pm 2,54$ мес (95 % доверительный интервал 12,31–22,29) медиана общей выживаемости не достигнута. Однолетняя общая выживаемость составила 88,9 %. В процессе лечения наблюдалась токсичность, характерная для Iri, Оха и 5-FU, в большинстве случаев не превышающая I–II степени. Токсичность III степени наблюдалась в основном в виде нейтропении (14 % курсов). Токсичности IV степени, а также эпизодов фебрильной нейтропении не зарегистрировано. Случаев прекращения лечения в связи с неприемлемой токсичностью не отмечено.

Выводы. Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность и безопасность нового режима химиотерапии 1-й линии на основе тройной комбинации Iri + Оха + 5-FU у пациентов с мКРР с неблагоприятными характеристиками болезни.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, химиотерапия, иринотекан, оксалиплатин, длительная инфузия 5-фторурацила, 1-я линия лекарственной терапии, химиотерапия на основе тройной комбинации

Для цитирования: Даренская А.Д., Доброва Н.В. Первый опыт применения нового режима химиотерапии на основе тройной комбинации иринотекан + оксалиплатин + 5-фторурацил в 1-й линии лекарственной терапии метастатического колоректального рака. Онкологическая колопроктология 2018;8(1):50–66.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-1-50-66

Triple combination of irinotecan + oxaliplatin + 5-fluorouracil as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: first experience with a new treatment regimen

A.D. Darenskaya, N.V. Dobrova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Background. Despite the fact that treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) has undergone major advances in recent decades, long-term results remain unsatisfactory. Therefore, the development of new first-line therapeutic regimens for mCRC is an important challenge in current oncology.

Objective: to assess the efficacy and safety of a novel therapeutic regimen containing irinotecan (Iri) + oxaliplatin (Oxa) + 5-fluorouracil (5-FU) in the first-line treatment of mCRC.

Materials and methods. This prospective study included patients with mCRC that have never received therapy for disseminated tumors. All study participants were treated with a new first-line therapeutic regimen, developed by the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia. This regimen includes a combination of Iri (100 mg/m² body surface given as a 90-minute intravenous (IV) infusion on days 1 and 15) + Oxa (65 mg/m² surface given as a 120-minute IV infusion on days 1 and 15) + 5-FU (200 mg/m²/day, 14-days continuous IV infusion), than the patients had a treatment-free interval of 2 weeks followed by a new course starting from day 29.

Results. In patients with multiple large visceral metastases, disease control (complete regression + partial regression + disease stabilization for >6 months) was achieved in 95 % of cases. The objective response rate (complete regression + partial regression) was 85 %. Median progression-free survival reached 10.8 ± 2.13 months (95 % confidence interval 6.62–14.98). Median overall survival in 20 patients has not yet been reached at a median follow-up time of 17.3 ± 2.54 months (95 % confidence interval 12.31–22.29). One-year overall survival was 88.9 %. During the study, we observed toxic effects typical of Iri, Oxa and 5-FU; in most of the cases, it was grade 1–2 toxicity. Grade 3 toxicity manifested primarily as neutropenia (14 % of courses). Neither grade 4 toxicity, nor episodes of febrile neutropenia were observed. None of the patients had to discontinue treatment due to unacceptable toxic effects.

Conclusion. Our findings suggest high efficacy and safety of the new first-line triple-combination therapy with Iri + Oxa + 5-FU in patients with mCRC and unfavourable disease characteristics.

Key words: metastatic colorectal cancer, chemotherapy, irinotecan, oxaliplatin, long-term continuous infusion of 5-fluorouracil, first-line chemotherapy, triple-combination therapeutic regimen

For citation: Darenskaya A.D., Dobrova N.V. Triple combination of irinotecan + oxaliplatin + 5-fluorouracil as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: first experience with a new treatment regimen. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(1):50–66.

Введение

В России среди больных с впервые установленным диагнозом колоректального рака (КРР) удельная доля пациентов с IV стадией заболевания составляет 23,7–27,6 %. В разные сроки после радикального удаления первичной опухоли метастазы выявляются почти у 50 % больных [1–3]. Таким образом, большинство пациентов с диагнозом КРР нуждаются в проведении системного противоопухолевого лечения по поводу диссеминированного процесса.

На протяжении 40 лет единственным стандартом лекарственного лечения больных метастатическим колоректальным раком (мКРР) и единственной возможностью для данной категории больных была монотерапия 5-фторурацилом (5-FU), позволившая увеличить медиану общей выживаемости (ОВ) пациентов с 4–6 мес при проведении симптоматической терапии до 11–14 мес [4–10].

За последние годы в клинической онкологии достигнут значительный прогресс в лечении больных КРР [2, 6, 11]. Сохранил лечебные позиции 5-FU в комбинации с лейковорином (LV) или без него, получили развитие новые режимы лечения с использованием оксалиплатина (Оха) [12–16], иринотекана (Ири) [17, 18], ралтитрексида [19–24], капецитабина [2, 25–28], модифицировались схемы и режимы химиотерапии (ХТ) [7, 29]. Появились новые препараты таргетного действия, увеличилась доля выполнения циторедуктивных оперативных вмешательств.

Расширение спектра современных эффективных цитостатиков и использование новых лечебных режимов сделали возможным проведение нескольких линий терапии, что позволило существенно (до 20 мес) увеличить продолжительность жизни больных [7, 30, 31].

Невозможность проведения 2-й линии ХТ почти у 50 % больных с прогрессированием заболевания (ПЗ) после 1-й линии ХТ с включением современных двухкомпонентных схем привела исследователей к мысли о назначении трехкомпонентных режимов ХТ, которые включали бы все активные компоненты в 1-й линии лечения больных мКРР [32–38].

Несмотря на то что в последние десятилетия достигнут значительный прогресс в ХТ и хирургическом лечении мКРР, и алгоритмы лечения больных изменились, в том числе благодаря использованию мультидисциплинарного подхода, достижения 1-й линии противоопухолевой терапии остаются неудовлетворительными, а отдаленные результаты – недостаточными. Так, пятилетняя ОВ больных мКРР находится на прежнем уровне (0–10 %). Кроме того, следует отметить, что при оценке развития клинических исследований мКРР заметны преобладающий интерес ко 2–3-й линии ХТ и малое число работ по разработке более эффективной 1-й линии. Поэтому поиск новых эффективных препаратов и разработка новых режимов лечения мКРР в 1-й линии, без сомнения, остаются крайне важными и актуальными задачами современной клинической онкологии.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности нового режима ХТ на основе тройной комбинации Ири + Оха + длительная инфузия 5-FU в 1-й линии лекарственной терапии мКРР.

Материалы и методы

В настоящее проспективное клиническое исследование были включены пациенты с мКРР, ранее не получавшие лекарственного лечения по поводу

диссеминированного опухолевого процесса, с морфологически верифицированным диагнозом аденокарциномы толстой кишки.

Основными критериями включения пациентов в исследование являлись:

- морфологически верифицированный диагноз аденокарциномы толстой кишки;
 - наличие отдаленных метастазов (диссеминированный опухолевый процесс);
 - отсутствие в анамнезе лекарственного лечения по поводу диссеминированного опухолевого процесса. Было допустимо участие пациентов, которые в прошлом получали адъювантную или неоадъювантную ХТ по поводу КРР, а также пациентов с ПЗ более чем через 6 мес после окончания адъювантной ХТ по поводу операбельного рака толстой кишки;
 - наличие по меньшей мере 1 измеряемого опухолевого очага диаметром не менее 1 см (при использовании компьютерной томографии с толщиной среза не более 5 мм) (согласно критериям оценки ответа солидных опухолей на терапию (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST) версии 1.1);
 - возраст ≥ 18 лет;
 - общее состояние пациента (функциональный статус) по шкале Восточной объединенной группы онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) от 0 до 2 баллов;
 - возможность обеспечить адекватный венозный доступ (подкожный венозный порт, венозный катетер);
 - согласие пациента на участие в исследовании;
 - согласие способных к деторождению женщин и мужчин, имеющих способных к деторождению партнеров, использовать надежные методы контрацепции в течение всего периода исследования.
- Критерии не включения пациентов в исследование:
- предшествующее лекарственное лечение по поводу мКРР;
 - наличие резектабельных метастазов КРР;
 - ПЗ во время или в течение 6 мес после окончания адъювантной ХТ по поводу операбельного рака толстой кишки;
 - наличие в анамнезе иного злокачественного новообразования, способного повлиять на соблюдение требований протокола или интерпретацию результатов;
 - обширные хирургические вмешательства в течение 28 сут до включения в исследование или в процессе исследования;
 - лучевая терапия в течение 21 сут до включения в исследование;
 - наличие инфекций в активной форме на момент включения в исследование;
 - сопутствующие тяжелые неконтролируемые соматические заболевания, которые могли бы повлиять на запланированную терапию;

• состояния, ограничивающие способность пациента к выполнению процедур исследования (психоневрологические заболевания и др.);

- нарушение функции костного мозга:
 - общее число лейкоцитов ≤ 2500 /мкл ($\leq 2,5 \times 10^9$ /л);
 - абсолютное число нейтрофилов ≤ 1500 /мкл ($\leq 1,5 \times 10^9$ /л);
 - число тромбоцитов $\leq 100\,000$ /мкл ($\leq 100 \times 10^9$ /л);
 - концентрация гемоглобина ≤ 9 г/дл;
 - нарушение функции почек (уровень креатинина более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН) или вычисленный по формуле Кокрофта—Голта клиренс креатинина < 60 мл/мин);
 - нарушение функции печени:
 - уровень аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы более чем в 2,5 раза выше ВГН (более чем в 5 раз — при наличии у пациента метастатического поражения печени);
 - уровень щелочной фосфатазы более чем в 2,5 раза выше ВГН (более чем в 5 раз — при наличии метастатического поражения печени; более чем в 7 раз — у пациентов, у которых имеются очаги заболевания в костях);
 - уровень общего билирубина более чем в 1,5 раза выше ВГН (более чем в 2,5 раза — при наличии синдрома Жильбера);
 - любое из следующих отклонений в параметрах свертываемости крови (за исключением пациентов, получающих антикоагуляционную терапию):
 - частичное тромбопластиновое время более чем в 1,5 раза выше ВГН;
 - международное нормализованное отношение более чем в 1,5 раза выше ВГН;
 - протромбиновое время более чем в 1,5 раза выше ВГН;
 - ожидаемая продолжительность жизни < 6 мес;
 - одновременное участие в другом клиническом исследовании с применением экспериментального противоопухолевого препарата;
 - тяжелые аллергические и иммунологические реакции в прошлом;
 - наличие клинических признаков метастазов рака толстой кишки в головной мозг и/или его оболочки;
 - беременность (положительный результат теста на беременность) или кормление грудью.
- В рамках настоящего проспективного клинического исследования для всех пациентов с мКРР в качестве 1-й линии лекарственного лечения был применен новый, разработанный на базе отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России режим ХТ на основе тройной комбинации Iri + Оха + 5-FU по следующей схеме:
- Iri 100 мг/м² поверхности тела, внутривенно капельно, 90-минутная инфузия на 1-е и 15-е сутки;

- Оха 65 мг/м² поверхности тела, внутривенно капельно, 2-часовая инфузия на 1-е и 15-е сутки;
- 5-FU 200 мг/м²/сут, непрерывная 14-дневная внутривенная инфузия.

Интервал — 2 нед. Начало очередного курса — с 29-го дня.

Обязательным условием проведения внутривенных инфузий 5-FU являлся доступ к центральной вене. С этой целью пациентам выполняли имплантацию подкожного венозного порта. Длительность инфузии 5-FU в нашем исследовании составляла 14 дней, что достигалось путем использования помп (№ 2) со скоростью 2 мл/час, рассчитанных на непрерывную инфузию в течение 7 дней (через 7 дней устанавливали новую помпу).

Пациенты имели возможность продолжать участвовать в исследовании до возникновения 1 из указанных ниже событий:

- достижение возможности проведения хирургического этапа лечения метастазов КРР (при хорошем ответе на противоопухолевую терапию 1-й линии);
- ПЗ (увеличение размеров опухолевых очагов по критериям RECIST и/или появление ≥ 1 нового очага) (патологический перелом костей, компрессия спинного мозга, оперативное вмешательство и/или паллиативная лучевая терапия на область пораженных костей также относились к событиям, определяющим ПЗ);
- клиническое ПЗ (ухудшение общего состояния пациента по шкале ECOG и др.);
- появление непереносимой степени токсичности;
- обострение имевшегося у пациента хронического заболевания, требующее неотложных мероприятий;
- прием пациентом терапии, запрещенной протоколом настоящего клинического исследования;
- отзыв пациентом своего согласия на участие в исследовании (в том числе по причине нежелания самого пациента продолжать лечение при продолжающемся росте опухолевых маркеров: раково-эмбрионального антигена (РЭА) и СА 19-9);
- нарушение комплаентности (пропуск ≥ 1 введенных химиопрепаратов);
- беременность участницы исследования.

Проводили оценку непосредственных и отдаленных результатов лечения и безопасности применения нового режима 1-й линии лекарственной терапии мКРР.

Объективную оценку эффективности лечения больных мКРР выполняли в соответствии с критериями RECIST [39] каждые 2 мес на основании данных комплексного контрольного обследования. При возможности дополнительного контроля эффективности терапии по динамике опухолевых маркеров РЭА и СА 19-9 (в случае их исходного повышения) уровень данных маркеров оценивали каждые 1–2 курса (в зависимости от динамики заболевания). При появлении новых жалоб или усилении симптомов основного за-

болевания, а также других признаков, косвенно указывающих на ПЗ, обследование больных проводили внепланово.

Изолированное повышение уровней опухолевых маркеров РЭА и СА 19-9 (при отсутствии клинических или объективных признаков ПЗ) как ПЗ не расценивали, отмена терапии в этом случае могла осуществляться только по усмотрению лечащего врача или при нежелании самого пациента продолжать лечение при продолжающемся росте уровней маркеров. Увеличение размеров метастазов при одновременном снижении их плотности расценивали не как ПЗ, а как проявление эффекта терапии.

Оценку степени выраженности нежелательных явлений (НЯ), возникающих в процессе лекарственной терапии, осуществляли в соответствии со стандартной шкалой токсичности NCI CTCAE (National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events) версии 4.0 (2009).

Пациентам с условно резектабельными множественными метастазами КРР больших размеров, локализованными в печени, при хорошем ответе на противоопухолевую терапию 1-й линии при удовлетворительном общем состоянии проводили хирургическое лечение. Основной целью оперативного вмешательства было полное удаление всех метастатических очагов (выполнение R₀-резекции метастазов в печени в плане комбинированного лечения на фоне эффективной противоопухолевой терапии 1-й линии) при сохранении достаточного объема оставшейся функционирующей паренхимы печени. При подозрении на вовлечение в опухолевый процесс соседних органов и тканей выполняли их резекцию. Всем больным с целью повышения радикальности хирургического вмешательства проводили интраоперационное ультразвуковое исследование. Объем хирургического вмешательства определяли с учетом распространенности болезни на момент операции и данных компьютерной томографии до начала лечения. Классификация операций основывалась на сегментарном строении печени и проводилась в соответствии с терминологией, принятой Международной ассоциацией гепатопанкреатобилиарных хирургов в 2000 г. в Брисбене [40].

Для анализа эффективности ХТ оценена выраженность лечебного патоморфоза в соответствии с классификацией Г.А. Лавниковой и Е.Ф. Лушниковой [41]. Степень лечебного патоморфоза определяли в каждом опухолевом узле; при множественном метастатическом поражении печени рассчитывали средний процент повреждений в опухоли. Важным морфологическим критерием радикальности хирургического вмешательства являлась оценка состояния края резекции печени согласно классификации, принятой Американским объединенным комитетом по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) [42]. Тактику ведения больных после резекции печени по поводу

метастазов КРР определяли в зависимости от первичной распространенности болезни, непосредственного ответа на ХТ, степени выраженности лечебного патоморфоза в каждом опухолевом узле.

Сбор и первичную обработку материала осуществляли с использованием базы данных Microsoft Office Excel 2013. Для статистической обработки все данные о пациентах и результаты лечения перед внесением в базу были стандартизованы с помощью специально разработанного кодификатора. Рассчитывали среднее значение показателей, стандартную ошибку среднего, а также их медианы. Статистический анализ и графическое оформление полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью известных статистических методов при использовании пакета программ SPSS Statistics 13.0 и 21.0. Медиану времени до соответствующего события рассчитывали с двусторонними 95 % доверительными интервалами (ДИ). Результаты сравнения больных, характеристик опухолей, распространенности заболевания и статистическую достоверность различий (p) значений признаков в группах оценивали с помощью теста χ^2 ; для малых выборок рассчитывали непараметрический точный критерий Фишера. Различия между показателями считали статистически достоверными при $p < 0,05$ (95 % точности). Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Расчет выживаемости больных и построение кривых выживаемости выполняли по методу Каплана—Мейера. Достоверность различий в ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) между группами рассчитывали с помощью $\log$ -rank-теста.

Результаты

В настоящее проспективное клиническое исследование включены 20 больных мКРР, ранее не получавших лекарственного лечения по поводу диссеминированного опухолевого процесса, с морфологически верифицированным диагнозом аденокарциномы толстой кишки и получивших в рамках настоящего исследования в качестве 1-й линии лекарственного лечения новый, разработанный на базе отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России режим ХТ на основе тройной комбинации Iri + Oxa + 5-FU. Детальные клинко-морфологические характеристики больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Эффективность режима лекарственного лечения на основе тройной комбинации Iri + Oxa + 5-FU. Оценка эффективности режима ХТ на основе тройной комбинации Iri + Oxa + 5-FU проведена у всех 20 больных мКРР. Результаты лечения представлены в табл. 2.

Таблица 1. Клинко-морфологические характеристики больных метастатическим колоректальным раком, получивших в 1-й линии лекарственного лечения режим химиотерапии на основе тройной комбинации иринотекан + оксалиплатин + 5-фторурацил ($n = 20$)

Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients receiving a combination of irinotecan + oxaliplatin + 5-fluorouracil as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer ($n = 20$)

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, лет: Age, years:	
средний mean	59,9 ± 7,4
медиана median	60,5 ± 7,4
диапазон range	43–73
Возраст, n/%: Age, n/%:	
≤60	10/50
>60	10/50
Пол, n/%: Gender, n/%:	
мужской male	10/50
женский female	10/50
Морфологическая (гистологическая) верификация диагноза до начала лечения, n/% Morphological (histological) verification of the diagnosis prior to treatment initiation, n/%	20/100
Удаленная первичная опухоль, n/% Removed primary tumor, n/%	13/65
Локализация первичной опухоли, n/%: Location of the primary tumor, n/%:	
прямая кишка rectum	8/40
ободочная кишка colon	11/55
первично-множественный синхронный рак толстой кишки multiple primary synchronous colon cancer	1/5
Состояние первичной опухоли (pT) в соответствии с классификацией TNM, n/%: Pathologic primary tumor stage (pT category) according to TNM classification, n/%:	
T _{in situ}	—
T ₁	—
T ₂	1/5
T ₃	11/55
T ₄	4/20
T _x	4/20
Статус лимфатических узлов (pN) в соответствии с классификацией TNM, n/%: Pathologic nodal stage (pN category) according to TNM classification, n/%:	
N ₀	5/25
N ₁	2/10
N ₂	8/40
N _x	5/25
Наличие отдаленных метастазов (M) на момент включения в исследование, n/%: Presence of distant metastases (M) upon enrollment into the study, n/%:	
M ₀	0
M ₁	20/100

Окончание таблицы 1.

End of the table 1.

Показатель Parameter	Значение Value	Показатель Parameter	Значение Value
Гистологическая форма и степень дифференцировки (G) опухоли, n/%: Tumor histological type and degree of differentiation (G), n/%:		Локализация отдаленных метастазов на момент включения в исследование, n/%: Location of distant metastases upon enrollment into the study, n/%:	
высокодифференцированная аденокарцинома (G1) well differentiated adenocarcinoma (G1)	2/10	легкие (изолированное поражение) lungs (isolated lesion)	2/10
умеренно дифференцированная аденокарцинома (G2) moderately differentiated adenocarcinoma (G2)	13/65	печень (изолированное поражение) liver (isolated lesion)	10/50
низкодифференцированная аденокарцинома (G3) poorly differentiated adenocarcinoma (G3)	2/10	печень + метастатическое поражение других органов liver + metastases to other organs	8/40
муцинозная аденокарцинома/аденокарцинома с признаками слизееобразования mucinous adenocarcinoma/adenocarcinoma with mucinous features	1/5	Число зон отдаленного метастазирования, n/%: Number of distant metastatic foci, n/%:	
аденокарцинома без уточнения степени дифференцировки adenocarcinoma with unknown degree of differentiation	2/10	1	12/60
Статус RAS опухоли, n/%: RAS mutation status of the tumor, n/%:		2	4/20
«дикий» wild type	7/35	≥3	4/20
«мутированный» mutant	12/60	Максимальный размер метастазов в печени до начала 1-й линии химиотерапии в см, n/%: Maximum size of liver metastases prior to initiation of first-line chemotherapy, (cm), n/%:	
не определен (из-за небольшого размера опухолевого образца) was not assessed (due to the small size of the tumor sample)	1/5	<5	3/15
Предшествующее (до включения в исследование) лечение по поводу первичной опухоли, n/%: Previous (before enrollment into the study) treatment for primary tumor, n/%:		5–10	9/45
предоперационный курс лучевой терапии с дистанционной СВЧ-гипертермией + операция preoperative course of radiotherapy with remote microwave hyperthermia + surgery	1/5	10,1–15,0	3/15
радикальная операция radical surgery	11/55	>15	3/15
операция + адъювантная химиотерапия surgery + adjuvant chemotherapy	1/5	Радикальная операция по поводу отдаленных метастазов колоректального рака, n/%: Radical surgery for distant colorectal cancer metastases, n/%:	
Выявление отдаленных метастазов колоректального рака, n/%: Identification of distant colorectal cancer metastases, n/%:		проводилась was performed	3/15
синхронное (одновременно с первичной опухолью) synchronous (simultaneously with primary tumor)	17/85	не проводилась was not performed	17/85
метахронное (спустя ≥3 мес после оперативного вмешательства на первичной опухоли), n/% metachronous (≥3 months after the surgery for primary tumor)	3/15	Адъювантная терапия после радикальной операции по поводу метастазов колоректального рака, n/%: Adjuvant therapy after radical surgery for distant colorectal cancer metastases, n/%:	
Время от момента выполнения радикальной операции по поводу колоректального рака до появления отдаленных метастазов, мес: Time interval between radical surgery for colorectal cancer and the appearance of distant metastases, months:		проводилась was performed	1/5
среднее mean	29,87 ± 6,64	не проводилась was not performed	19/95
сроки выявления метастазов time of detecting metastases	19,9–38,7	Реиндукция химиотерапии, n/%: Reinduction chemotherapy, n/%:	
		проводилась was performed	1/5
		не проводилась was not performed	19/95
		Исходный (до начала 1-й линии терапии) уровень раково-эмбрионального антигена в нг/мл, n/%: Initial (prior to first-line therapy initiation) level of oncofetal antigen, antigen (ng/mL), n/%:	
		норма (<5) normal (<5)	3/15
		5–100	7/35
		101–1000	5/25
		1001–10000	5/25
		Исходный уровень СА 19-9 в Ед/мл, n/%: Initial level of CA 19-9 (U/mL), n/%:	
		норма (<37) normal (<37)	5/25
		37–100	4/20
		101–1000	6/30
		1001–10000	4/20
		>10000	1/5

Таблица 2. Эффективность режима химиотерапии на основе тройной комбинации иринотекан + оксалиплатин + 5-фторурацил в 1-й линии лекарственного лечения больных метастатическим колоректальным раком ($n = 20$)

Table 2. Efficacy of the first-line therapeutic regimen containing irinotecan + oxaliplatin + 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal cancer ($n = 20$)

Показатель Parameter	Значение Value
Полная регрессия (пациент жив >3 лет), $n/\%$ Complete regression (patient survived >3 years), $n/\%$	2/10
Частичная регрессия, $n/\%$ Partial regression, $n/\%$	15/75
Частота объективного ответа (полная регрессия + частичная регрессия), $n/\%$ Objective response rate (complete regression + partial regression), $n/\%$	17/85
Стабилизация болезни >6 мес, $n/\%$ Disease stabilization for >6 months, $n/\%$	2/10
Контроль над болезнью (полная регрессия + частичная регрессия + стабилизация болезни ≥ 6 мес), $n/\%$ Disease control (complete regression + partial regression + disease stabilization for ≥ 6 months), $n/\%$	19/95
Стабилизация болезни <6 мес, $n/\%$ Disease stabilization for <6 months, $n/\%$	1/5
Прогрессирование заболевания, $n/\%$ Disease progression, $n/\%$	0
Медиана времени до прогрессирования, мес Median time to progression, months	$10,80 \pm 2,13$ (95% ДИ 6,62–14,98) (от 3 до 34,3 мес) 10.80 ± 2.13 (95% CI 6.62–14.98) (range: 3–34.3 months)
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	не достигнута not reached
Однолетняя общая выживаемость, % One-year overall survival, %	88,9
Медиана длительности наблюдения, мес Median follow-up time, months	$17,30 \pm 2,54$ (95% ДИ 12,31–22,29) 17.30 ± 2.54 (95% CI 12.31–22.29)
Средний срок наблюдения, мес Mean follow-up time, months	$25,85 \pm 2,89$ (95% ДИ 20,18–31,51) (от 8 до 35,8 мес) 25.85 ± 2.89 (95% CI 20.18–31.51) (range: 8–35.8 months)

Примечание. ДИ – доверительный интервал.
Note. CI – confidence interval.

Частота достижения полной регрессии (ПР) и частичной регрессии (ЧР) составила 85 % ($n = 17$). Длительная (≥ 6 мес) стабилизация болезни (СБ) достигнута у 2 (10 %) пациентов, причем у 1 из них отмечено уменьшение размеров контрольных очагов на 25,2 %

по критериям RECIST. Контроль над болезнью (ПР + ЧР + СБ ≥ 6 мес) осуществлен в 95 % случаев ($n = 19$). Неэффективным лечение оказалось только у 1 (5 %) пациента: на фоне достигнутой стабилизации отмечено ПЗ в течение 6 мес от начала лечения. Ни у одного из 20 пациентов не было зарегистрировано рефрактерности к проводимой терапии (раннего ПЗ, зафиксированного при первом контрольном обследовании в течение 2 мес от начала лечения).

Медиана ВБП составила $10,80 \pm 2,13$ мес (рис. 1а). При медиане длительности наблюдения за 20 больными от начала 1-й линии ХТ $17,30 \pm 2,54$ мес (95 % ДИ 12,31–22,29) и среднем сроке наблюдения $25,85 \pm 2,89$ мес (95 % ДИ 20,18–31,51) (от 8 до 35,8 мес) медиана ОВ не достигнута, так как на момент проведения статистического анализа 13 (65 %) из 20 пациентов живы, продолжают лечение и наблюдение, 3 (23,1 %) из них без признаков болезни. Однолетняя ОВ составила 88,9 % (рис. 1б). Два (10 %) пациента, наблюдавшиеся <1 года

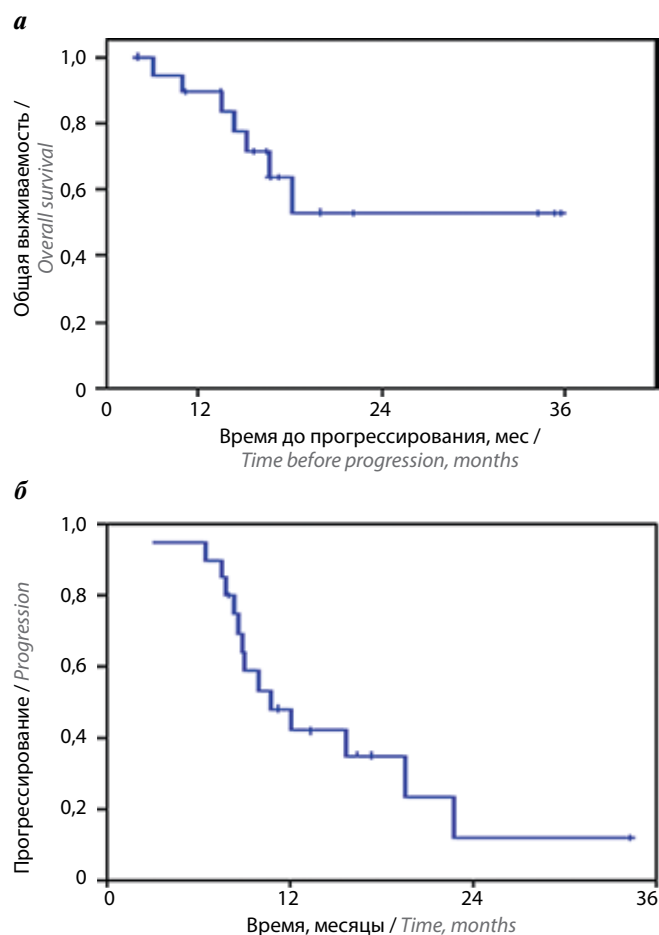


Рис. 1. Кривые выживаемости без прогрессирования (а) и общей выживаемости (б) больных метастатическим колоректальным раком, получивших в 1-й линии лекарственного лечения режим химиотерапии на основе тройной комбинации иринотекан + оксалиплатин + 5-фторурацил

Fig. 1. Survival curves for progression-free (a) and overall (b) survival in patients receiving a combination of irinotecan + oxaliplatin + 5-fluorouracil as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer

(8,0–11,2 мес) с момента начала 1-й линии ХТ на основе тройной комбинации препаратов, были исключены из анализа данных однолетней ОВ.

У всех больных с исходно повышенными уровнями опухолевых маркеров РЭА и СА 19-9 успех проводимой ХТ 1-й линии на основе тройной комбинации препаратов сопровождался маркерным эффектом в 100 % случаев. Из 17 больных с исходно повышенным уровнем РЭА (от 7,04 до 6905 нг/мл) нормализация уровня маркера на фоне лечения отмечена у 9 (52,9 %) пациентов, значительное (>50 %) снижение – у 8 (47,1 %). Из 15 больных с исходно повышенным уровнем СА 19-9 (от 42,07 до 14929 Ед/мл) нормализация уровня маркера на фоне лечения отмечена у 9 (60 %) пациентов, значительное (>50 %) снижение – у 6 (40 %). Уже после 2 курсов ХТ нормализация и значительное (на 50 % и более) снижение уровня РЭА были отмечены у 15 (88,2 %) из 17 пациентов, значительное снижение уровня СА 19-9 – у 14 (93,3 %) из 15. Таким образом, можно сделать вывод о том, что при исходно повышенных уровнях РЭА и СА 19-9 их динамика достоверно отражает эффективность лечения.

Причинами завершения ХТ в данном режиме явились следующие события: ПЗ – у 12 (60 %) пациентов; переход на поддерживающую терапию (капецитабин + бевацизумаб) после проведения 5–15 курсов ХТ на основе тройной комбинации препаратов – в 3 случаях; перевод 1 пациента под динамическое наблюдение в связи с сохранением достигнутого эффекта в течение длительного времени (14 мес); ПР множественных метастазов в легких на фоне ХТ – у 1 пациентки (рис. 2–5); радикальное оперативное вмешательство по поводу множественных исходно нерезектабельных метастазов КРР больших размеров, локализованных в печени, в результате достигнутого объективного эффекта на фоне 1-й линии ХТ с использованием тройной комбинации препаратов – у 3 пациентов (15 % – среди всех 20 пациентов, 30 % – среди пациентов с изолированным метастатическим поражением печени). Длительность ХТ в вышеуказанном режиме на момент выполнения радикальных операций составила 5, 7 и 8 мес (5, 7 и 8 курсов ХТ соответственно). При морфологическом исследовании операционного материала у всех 3 пациентов выявлены признаки лечебного патоморфоза и отсутствие опухолевых клеток в крае резекции (R_0 -резекция печени) (рис. 6–8).

Двум пациентам на фоне проведения 1-й линии ХТ на основе тройной комбинации препаратов в плане комбинированного лечения были выполнены циторедуктивные операции. Длительность ХТ на момент их выполнения составила 11 и 5 мес (11 и 5 курсов ХТ соответственно). После выполнения циторедуктивных операций оба пациента продолжали лечение на основе тройной комбинации химиопрепаратов до ПЗ (таким образом, один из них получил еще 3 курса ХТ с последующим динамическим наблюдением, а дру-

гой – 5 курсов ХТ с последующим динамическим наблюдением).

Безопасность режима лекарственного лечения на основе тройной комбинации Iri + Оха + 5-FU. Оценка безопасности 1-й линии ХТ на основе тройной комбинации Iri + Оха + 5-FU выполнена у всех 20 больных мКРР. Суммарно проведены 172 курса ХТ. Среднее число курсов – $8,30 \pm 2,25$ (диапазон 2–15), медиана числа курсов, проведенных 1 пациенту, – $8,0 \pm 3,3$.

Частоту побочных эффектов рассчитывали относительно суммарного числа проведенных курсов ХТ ($n = 172$) (табл. 3) и общего числа пациентов ($n = 20$).

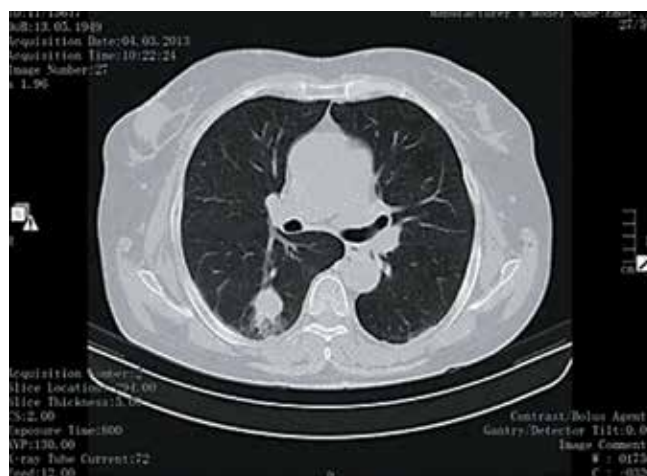


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки до начала 1-й линии химиотерапии: в субплевральном отделе S6 нижней доли справа выявляется фокус размером $2,5 \times 2,2$ см на фоне перифокальных изменений легочной ткани в виде мелких перибронхиальных очагов

Fig. 2. Chest computed tomography scan prior to initiation of first-line therapy: a 2.5×2.2 cm focus is detected in the subpleural portion of the right S6 along with perifocal changes in lung tissue presented as small peribronchial foci



Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки до начала 1-й линии химиотерапии: в отделах S9 и S10 нижней доли правого и левого легких по ходу бронховаскулярного пучка выявляются фокусы размерами $2,3 \times 2,0$ и $3,4 \times 2,6$ см соответственно

Fig. 3. Chest computed tomography scan prior to initiation of first-line therapy: two foci (2.3×2.0 cm and 3.4×2.6 cm) are detected in the right and left S9 and S10 along the bronchovascular bundle

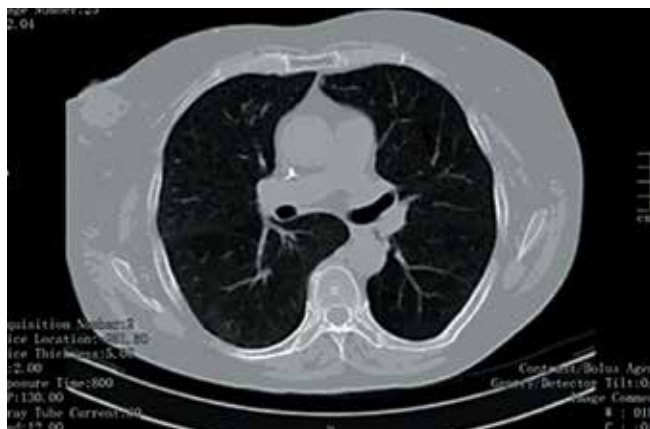


Рис. 4. Компьютерная томограмма органов грудной клетки после 8 курсов химиотерапии: патологических изменений не обнаружено

Fig. 4. Chest computed tomography scan after 8 courses of chemotherapy: no pathological changes



Рис. 5. Повторная компьютерная томограмма органов грудной клетки после 8 курсов химиотерапии: патологических изменений не обнаружено

Fig. 5. Repeated chest computed tomography scan after 8 courses of chemotherapy: no pathological changes

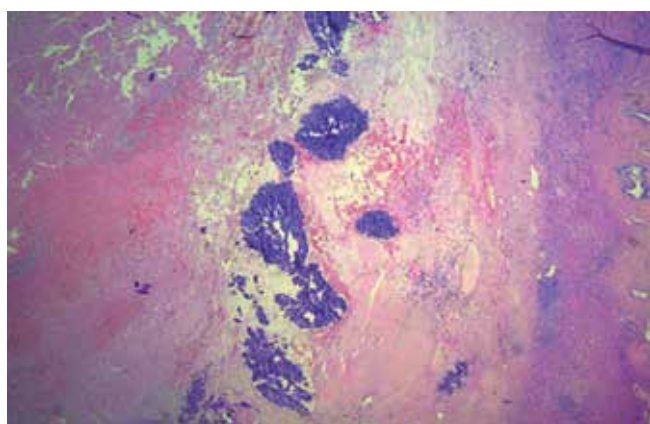


Рис. 6. Полный лечебный патоморфоз в метастазах атипичного карциноида в печени. Тотальный некроз, полное исчезновение клеточных элементов опухолевой ткани (окраска гематоксилином и эозином, $\times 25$)

Fig. 6. Complete therapeutic pathomorphosis in liver metastases of atypical carcinoid. Total necrosis and complete disappearance of tumor cells (hematoxylin and eosin staining, $\times 25$)

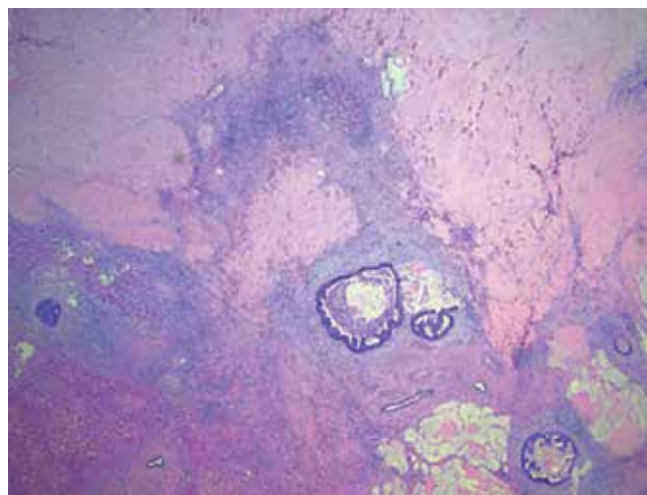


Рис. 7. Лечебный патоморфоз III степени в метастазах атипичного карциноида в печени. Преобладание некроза и склероза, единичные структуры опухоли (окраска гематоксилином и эозином, $\times 25$)

Fig. 7. Grade III therapeutic pathomorphosis in liver metastases of atypical carcinoid. Primarily necrosis and sclerosis with single tumor cells (hematoxylin and eosin staining, $\times 25$)

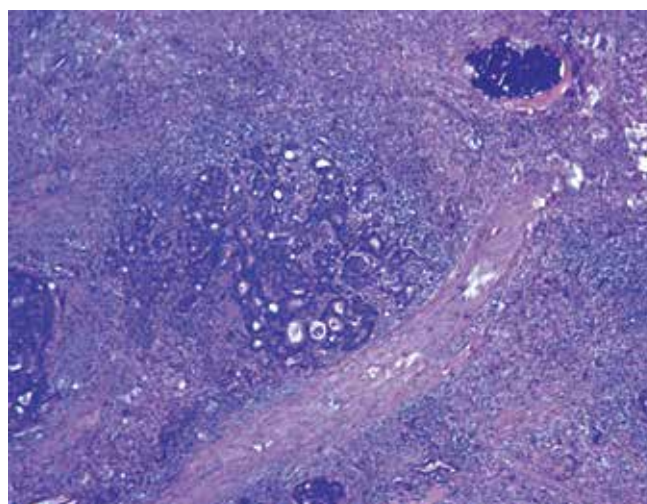


Рис. 8. Лечебный патоморфоз I степени в метастазах атипичного карциноида в печени. Дистрофия отдельных клеток, очаги фиброза, склероза (окраска гематоксилином и эозином, $\times 25$)

Fig. 8. Grade I therapeutic pathomorphosis in liver metastases of atypical carcinoid. Degeneration of individual tumor cells with foci of fibrosis and sclerosis (hematoxylin and eosin staining, $\times 25$)

При использовании данного режима ХТ наблюдалась токсичность, характерная для Iri, Оха и 5-FU, в подавляющем большинстве случаев не превышающая I–II степени. Наиболее часто встречаемые НЯ — лейкопения, анемия, тромбоцитопения, нейтропения, повышение уровней аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы — были непродолжительными, клинически незначимыми, в основном в пределах I степени, не влияли на интенсивность проводимого лечения, не требовали модифицирования данного режима ХТ и не снижали качество жизни пациентов. Токсичность

Таблица 3. Характеристика основных видов токсичности у больных метастатическим колоректальным раком, получивших в 1-й линии лекарственного лечения режим химиотерапии на основе тройной комбинации иринотекан + оксалиплатин + 5-фторурацил

Table 3. Main toxic effects in patients receiving a combination of irinotecan + oxaliplatin + 5-fluorouracil as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer

Вид токсичности Toxic effect	Степень выраженности, n/%* Severity, n/%*			
	I	II	III	IV
Лейкопения Leukopenia	58/33,7	27/15,7	3/1,7	0
Анемия Anemia	42/24,4	6/3,5	2/1,2	0
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	55/32,0	2/1,2	0	0
Нейтропения Neutropenia	50/29,1	51/29,6	24/14,0	0
Повышение уровня аспартата-минотрансферазы Elevated aspartate aminotransferase	36/20,9	3/1,7	1/0,6	0
Повышение уровня аланина-минотрансферазы Elevated alanine aminotransferase	14/8,1	6/3,5	2/1,2	0
Гипербилирубинемия Hyperbilirubinemia	7/4,1	0	0	0
Повышение уровня щелочной фосфатазы Elevated alkaline phosphatase	37/21,5	11/6,4	6/3,5	0
Повышение уровня лактатдегидрогеназы Elevated lactate dehydrogenase	5/2,9	0	0	0
Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы Elevated gamma-glutamyltransferase	1/0,6	3/1,7	5/2,9	0
Тошнота Nausea	16/9,3	6/3,5	0	0
Рвота Vomiting	4/2,3	1/0,6	0	0
Диарея Diarrhea	8/4,7	5/2,9	2/1,2	0
Периферическая сенсорная нейропатия Peripheral sensory neuropathy	13/7,6	6/3,5	0	0
Алопеция Alopecia	10/5,8	8/4,7	0	0

*Отношение числа эпизодов токсичности к общему числу курсов химиотерапии (n = 172).

*Ratio of the number of toxicity episodes to the total number of chemotherapy courses (n = 172).

II степени выражалась преимущественно в виде лейкопении и нейтропении, токсичность III степени — в виде нейтропении (на 14 % курсов). Токсичности IV степени при введении химиопрепаратов в 1-й и 15-й дни, а также эпизодов фебрильной нейтропении не зарегистрировано. Основными видами негематологической токсичности были периферическая сенсорная нейропатия, диарея, тошнота и рвота, в подавляющем большинстве случаев не превышающие II степени. Других побочных эффектов, связанных с Iri, Оха или 5-FU (стоматита, ладонно-подошвенного синдрома, анорексии и др.), зарегистрировано не было. Случаев прекращения ХТ в связи с неприемлемой токсичностью не отмечено.

Модификации режима детально представлены в табл. 4, из которой видно, что существенных отклонений от проводимого режима ХТ не было. Модифицирование режима отражало стратегию персонализации и оптимизации ХТ при метастазах КРР.

Обсуждение

Долгое время стандартом лечения мКРР являлись двухкомпонентные режимы ХТ с включением фторпиримидинов и Оха (или Iri). Расширение спектра современных эффективных цитостатиков и использование новых лечебных режимов сделали возможным проведение нескольких линий терапии, что позволило существенно (до 20 мес) увеличить продолжительность жизни больных [7, 30, 31]. Невозможность проведения 2-й линии ХТ почти у 50 % пациентов с ПЗ после 1-й линии с включением современных двухкомпонентных схем привела исследователей к мысли о назначении трехкомпонентных режимов ХТ, которые включали бы все активные компоненты уже в 1-й линии лечения больных мКРР [32–38].

В настоящее время достаточно хорошо изучена и широко используется в 1-й линии ХТ мКРР трехкомпонентная схема FOLFOXIRI (Iri 165 мг/м², Оха 85 мг/м², LV 200 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, 5-FU 3,2 г/м² в виде 46-часовой инфузии каждые 2 нед) [34, 43]. Так, в рандомизированном исследовании III фазы The Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO) с медианой наблюдения 18,4 мес [34, 44] индукционная 6-месячная ХТ с использованием режима FOLFOXIRI по сравнению с ХТ режимом FOLFIRI продемонстрировала статистически значимое увеличение частоты объективного ответа (60 % против 34 %, $p < 0,0001$), частоты выполнения радикальных R₀-резекций метастазов (15 % против 6 %, $p = 0,033$ — среди всех 244 пациентов; 36 % против 12 %, $p = 0,017$ — среди пациентов с метастазами только в печени), медианы ВБП (9,8 мес против 6,8 мес, $p < 0,001$) и ОВ (23,4 мес против 16,7 мес, $p = 0,026$) у больных мКРР. Пятилетняя выживаемость в группе FOLFOXIRI составила 15 % против 8 % в группе FOLFIRI. Однако этот выигрыш сопровождался существенным увеличением

Таблица 4. Частота и причины модифицирования режима 1-й линии химиотерапии на основе тройной комбинации иринотекан + оксалиплатин + 5-фторурацил
Table 4. Frequency and reasons for modifying the first-line regimen containing irinotecan + oxaliplatin + 5-fluorouracil

Вид модификации Type of modification	Причина модифицирования режима терапии Reason for regimen modification	Число эпизодов модификации Number of modification episodes
Задержка терапии на 7–19 дней без редукции доз химиопрепаратов Delay of therapy for 7–19 days without reducing the doses of chemotherapeutic agents	Нейтропения II степени Grade 2 neutropenia	4
	Нейтропения III степени Grade 3 neutropenia	4
	Нейтропения II степени + тромбоцитопения I степени Grade 2 neutropenia + grade 1 thrombocytopenia	1
	Нейтропения III степени + тромбоцитопения II степени Grade 3 neutropenia + grade 2 thrombocytopenia	1
	Нейтропения IV степени, терапия колониестимулирующими факторами и антибактериальная терапия (при введении химиопрепаратов в 1-й, 8-й и 15-й дни) Grade 4 neutropenia, therapy with colony-stimulating factors, and antibacterial therapy (along with administration of chemotherapeutic agents on the days 1, 8 and 15)	1
	Длительная тромбоцитопения I степени + диагностирование инфекционного процесса Chronic grade 1 thrombocytopenia, infection	1
	Нейтропения II степени + тромбоцитопения I степени + признаки острой респираторной вирусной инфекции Grade 2 neutropenia + grade 1 thrombocytopenia + symptoms of acute respiratory viral infection	1
	Тромбоз глубоких вен нижних конечностей Deep vein thrombosis of the lower extremities	1
	Признаки мочевого инфекции, антибактериальная терапия Signs of urinary tract infection, antibacterial therapy	1
	Признаки пищевой аллергии Symptoms of food allergy	1
Редукция дозы 5-фторурацила на 25 % 25 % reduction of 5-fluorouracil dose	Контрольное обследование и консультации различных специалистов Follow-up examination and consultation by various experts	10
	Социальные причины Social reasons	6
	Диарея II степени Grade 2 diarrhea Повышение уровня печеночных ферментов Increased levels of serum liver enzymes	По 1 эпизоду; у 1 пациента One episode of each effect in 1 patient

Продолжение таблицы 4.
Continuation of the table 4.

Вид модификации Type of modification	Причина модифицирования режима терапии Reason for regimen modification	Число эпизодов модификации Number of modification episodes
Редукция дозы иринотекана на 25 % 25 % reduction of irinotecan dose	Диарея III степени Grade 3 diarrhea	1
Одновременная редукция доз иринотекана и 5-фторурацила на 25 % Simultaneous 25 % reduction of both irinotecan and 5-fluorouracil doses	Длительная нейтропения II степени Chronic grade 2 neutropenia	1
Одновременная редукция доз иринотекана и 5-фторурацила на 25 % и задержка очередного курса терапии на 11 дней Simultaneous 25 % reduction of both irinotecan and 5-fluorouracil doses and an 11-day delay before starting the next treatment cycle	Диарея II степени Grade 2 diarrhea	1
Первоначальная редукция доз иринотекана и оксалиплатина на 25 % Initial 25 % reduction of irinotecan and oxaliplatin doses	Нейтропения III степени + диарея II степени Grade 3 neutropenia + grade 2 diarrhea	1
Одновременная редукция доз всех химиопрепаратов на 25 % и задержка очередного курса терапии на 15–49 дней Simultaneous 25 % dose reduction of all chemotherapeutic agents and a 15–49-day delay before starting the next treatment cycle	Исходно повышенный (в 10 раз выше ВГН) уровень печеночных ферментов, обусловленный тотальным метастатическим поражением печени Initially increased levels of serum liver enzymes (10 times greater than the URL) due to advanced metastatic lesions in the liver	1
Отмена инфузии 5-фторурацила на 2-й неделе терапии + отмена 15-го дня терапии Omission of 5-fluorouracil infusion on week 2 + omission of day 15 dose	Диарея III степени, тошнота и рвота II степени с признаками дегидратации и водно-электролитными нарушениями Grade 2 diarrhea, nausea, and grade 2 vomiting with symptoms of dehydration and water and electrolyte disorders	1
Отмена инфузии 5-фторурацила на 2-й неделе терапии + отмена 15-го дня терапии Omission of 5-fluorouracil infusion on week 2 + omission of day 15 dose	Длительная нейтропения III степени Chronic grade 3 neutropenia	1
Отмена инфузии 5-фторурацила на 2-й неделе терапии + отмена 15-го дня терапии Omission of 5-fluorouracil infusion on week 2 + omission of day 15 dose	Местное воспаление в зоне имплантированного подкожного венозного порта, удаление и повторная имплантация подкожного венозного порта Local inflammation in the area around the implanted subcutaneous venous port, which required its removal and re-implantation	1
Отмена инфузии 5-фторурацила на 2-й неделе терапии + отмена 15-го дня терапии Omission of 5-fluorouracil infusion on week 2 + omission of day 15 dose	Нейтропения III степени + тромбоцитопения I степени Grade 3 neutropenia + grade 1 thrombocytopenia	1
Отмена инфузии 5-фторурацила на 2-й неделе терапии + отмена 15-го дня терапии Omission of 5-fluorouracil infusion on week 2 + omission of day 15 dose	Диарея III степени инфекционного характера с повышением температуры тела (выделение из кала токсинов А и В Clostridium difficile) Grade 2 infectious diarrhea with fever (toxins A and B of Clostridium difficile were detected in stool)	1
Отмена инфузии 5-фторурацила на 2-й неделе терапии + отмена 15-го дня терапии Omission of 5-fluorouracil infusion on week 2 + omission of day 15 dose	Реакция гепатита C+ (резкое усиление цитолиза) (уровень печеночных ферментов в 5–10 раз выше ВГН, повышение уровня вирусной нагрузки в 2 раза) ± нейтропения III степени Hepatitis C-related reactions (sharp increase in cytotoxicity) (levels of serum liver enzymes are 5–10 times greater than the URL, a 2-fold increase in viral load) ± grade 3 neutropenia	Два эпизода у 1 пациента Two episodes in 1 patient

Окончание таблицы 4.
End of the table 4.

Вид модификации Type of modification	Причина модифицирования режима терапии Reason for regimen modification	Число эпизодов модификации Number of modification episodes
Отмена иринотекана (как гепатотоксичного препарата) Cessation of irinotecan (hepatotoxic drug)	Повторные эпизоды повышения уровня печеночных ферментов на фоне начала проведения химиотерапии Repeated episodes of increased liver enzymes in response to chemotherapy initiation	Один эпизод у пациента с реакцией гепатита C+ (см. выше) One episode in a patient with hepatitis C-related reactions (see above)
Отмена инфузии 5-фторурацила на 2-й неделе терапии с последующей редукцией его дозы на 25 % Omission of 5-fluorouracil infusion on week 2 with a subsequent 25 % reduction of its dose	Нейтропения III степени Grade 3 neutropenia	1
Отмена оксалиплатина Cessation of oxaliplatin	Периферическая сенсорная нейропатия II степени Grade 2 peripheral sensory neuropathy	1
Добавление 8-го дня терапии Addition of day 8 to the regimen	Аллергическая реакция Allergic reaction	2
Интервал в лекарственном лечении 32/63/75 дней Treatment-free interval for 32/63/75 days	Повышение уровней опухолевых маркеров (раково-эмбрионального антигена и СА 19-9) при стабилизации заболевания по данным инструментальных методов обследования Increased levels of tumor markers (oncofetal antigen and CA 19-9) along with disease stabilization according to the results of instrumental examinations	1
Проведение химиотерапии с поддержкой гранулоцитарного колонистимулирующего фактора (нейпомакс в дозе 300 мкг 1 раз в сутки подкожно) с целью профилактики нейтропении и сохранения интенсивности лечения Chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor (neipomax at a dose of 300 mg per day subcutaneously) to prevent neutropenia and maintain treatment intensity	Проведение оперативного лечения по поводу метастазов колоректального рака (в плане комбинированного лечения) Surgical treatment of colorectal cancer metastases (as a component of combined treatment)	3
	Нейтропения III степени Grade 3 neutropenia	1

Примечание. ВГН — верхняя граница нормы.
Note. URL — upper reference limit.

частоты серьезных НЯ. Так, периферическую сенсорную нейропатию II–III степени зарегистрировали у 0 % пациентов в группе FOLFIRI и у 19 % – в группе FOLFOXIRI ($p = 0,0001$), а нейтропению III–IV степени – у 28 и 50 % пациентов соответственно ($p = 0,0006$). Частоты фебрильной нейтропении (5 % против 3 %) и диареи III–IV степени (20 % против 12 %) существенно не различались. Продолжительность лечения в группах была почти одинакова (11 мес и 10 мес соответственно). Полученные данные лимитируют применение режима FOLFOXIRI в рутинной клинической практике [34].

В режиме FOLFOXIRI 5-FU может быть заменен на капецитабин – пероральный препарат из группы фторпиримидинов со схожей эффективностью. Проведено много исследований, которые продемонстрировали целесообразность комбинации Оха + Iri + капецитабин (режим XELOXIRI) и установили рекомендованные дозы для препаратов. Результаты пилотного исследования по изучению режима XELOXIRI (ECCO 2007) (Iri 165 мг/м² и Оха 85 мг/м² в 1-й день, капецитабин 2–3 г/м² с 1-го по 7-й дни, повторение курса каждые 2 нед) при мКРП оказались вполне обнадеживающими. Общий ответ составил 70 %, однако он достигнут ценой высокого уровня токсичности III–IV степени. Дозолимитирующей оказалась диарея (23 % случаев). Отмечались и другие виды токсичности: нейтропения (27 %), фебрильная нейтропения (8 %), тромбоцитопения (7 %), нейротоксичность (3 %). В связи с этим результатом в настоящее время рекомендованная доза капецитабина для данной схемы составляет 2000 мг/м² поверхности тела пациента [45].

Целью исследования E. Vasile и соавт. [37] была оценка эффективности режима XELOXIRI. Тридцать шесть больных неоперабельным мКРП получали Iri 165 мг/м² и Оха 85 мг/м² в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м² с 1-го по 7-й дни, курс повторялся каждые 2 нед. Нейтропения и диарея наблюдались у 30 % пациентов. Зарегистрированы 2 случая ПР и 22 случая ЧР (частота объективного ответа – 67 %). Это позволило выполнить R₀-резекцию печени 6 (17 %) больным с исходно нерезектабельными метастазами. При медиане наблюдения 17,7 мес медианы ВБП и ОВ составили 10,1 и 17,9 мес соответственно. Показано, что замена 5-FU на капецитабин в комбинации с Оха и Iri не снижает эффективность режима. У 33 % больных данный режим сопровождался нейтропенией и диареей III–IV степени. Учитывая высокую частоту развития тяжелой диареи, авторы исследования сделали вывод о том, что изучаемый режим XELOXIRI не должен рассматриваться как альтернатива режиму FOLFOXIRI, хотя прямого сравнения и не проводилось.

Таким образом, повышение эффективности лечения больных мКРП при использовании в 1-й линии трехкомпонентных схем сопровождается высокой токсичностью (III–IV степени), такой как нейтропе-

ния и диарея, которые иногда даже приводят к гибели пациентов.

В то же время проведенное нами исследование продемонстрировало высокую эффективность и безопасность нового, разработанного нами режима 1-й линии ХТ на основе тройной комбинации Iri + Оха + 5-FU у пациентов с мКРП с неблагоприятными характеристиками болезни. При множественных крупных висцеральных метастазах контроль над болезнью (ПР + ЧР + СБ ≥ 6 мес) был осуществлен в 95 % случаев. Частота объективного ответа (ПР + ЧР) составила 85 %. Разработанный режим 1-й линии ХТ позволил достичь высоких показателей выживаемости: медиана ВБП достигла $10,80 \pm 2,13$ мес. При медиане длительности наблюдения за 20 больными от начала 1-й линии терапии $17,30 \pm 2,54$ мес (95 % ДИ 12,31–22,29) и среднем сроке наблюдения $25,85 \pm 2,89$ мес (95 % ДИ 20,18–31,51) медиана ОВ не достигнута, так как на момент проведения статистического анализа 13 (65 %) из 20 пациентов живы, продолжают лечение и наблюдение, причем 3 (23,1 %) из них без признаков болезни. Однолетняя ОВ составила 88,9 %. За основу мы выбрали однолетний срок, поскольку медиана длительности наблюдения от начала терапии составила $17,30 \pm 2,54$ мес и использование больших значений было бы некорректно. Два (10 %) пациента, наблюдавшиеся <1 года (8,0–11,2 мес) с момента начала 1-й линии ХТ, были исключены из анализа данных однолетней ОВ.

Успех проводимой ХТ в 100 % случаев сопровождался маркерным эффектом, а именно нормализацией или значительным (>50 %) снижением уровня опухолевых маркеров РЭА и СА 19-9; при этом их динамика достоверно отражала эффективность лечения.

Режим ХТ на основе тройной комбинации характеризовался хорошей переносимостью при низкой частоте НЯ, случаев редукции дозы и перерывов в терапии. Наиболее часто встречались НЯ I степени, которые были непродолжительными и не влияли на интенсивность лечения: лейкопения (33,7 %), анемия (24,4 %), тромбоцитопения (32 %), нейтропения (29,1 %), повышение уровней аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы (8,1, 20,9 и 21,5 % соответственно). Токсичность II и III степени наблюдалась в основном в виде нейтропении (29,6 и 14 % соответственно). Токсичности IV степени при введении химиопрепаратов в 1-й и 15-й дни не зарегистрировано. Были отмечены следующие виды негематологической токсичности: периферическая сенсорная нейропатия I–II степени (11,1 %), диарея I–II степени (7,6 %), тошнота I–II степени (12,8 %) и рвота I–II степени (2,9 %). Существенных отклонений от проводимого режима ХТ не было. Случаев прекращения лечения в связи с неприемлемой токсичностью не зарегистрировано.

Высокая эффективность и безопасность режима ХТ на основе тройной комбинации препаратов позволяют

рекомендовать его для использования в широкой клинической практике.

Ввиду высокой (85 %) частоты быстрого и значительного ответа опухоли на химиотерапию с использованием комбинации Iri + Oxa + 5-FU данный режим может быть рекомендован для больных с изначально нерезектабельными или условно резектабельными метастазами КРР с целью уменьшения размеров метастазов и возможного выполнения в последующем радикальной операции (R_0 -резекции метастазов), а безопасность данного режима позволяет применять его у больных с неблагоприятными характеристиками болезни.

В настоящем проспективном исследовании у значительной части больных мКРР после 1-й линии химиотерапии помимо оценки клинической эффективности изучена степень лечебного патоморфоза в каждом опу-

холевом узле (в случае выполнения в плане комплексного лечения радикальных операций по поводу метастазов). Выраженность лечебного патоморфоза определила тактику дальнейшего ведения и лечения больных.

Выводы

Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность и безопасность нового, разработанного на базе отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России режима ХТ на основе тройной комбинации Iri + Oxa + 5-FU у пациентов с мКРР с неблагоприятными характеристиками болезни. Данный режим внедрен в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2015. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Ros-sii, 2015. 250 p. (In Russ.)].
2. Манзюк Л.В., Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. и др. Фторафур – первый пероральный фторпиримидин в терапии метастатического колоректального рака. Современная онкология 2001;3(4):32–4. [Manzyuk L.V., Perevodchikova N.I., Gorbunova V.A. et al. Ftorafur: the first oral ftorpirimidinam in the treatment of metastatic colorectal cancer. Sovremennaya onkologiya = Current Oncology 2001;3(4):32–4. (In Russ.)].
3. Семенов Н.Н. Комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печень. Русский медицинский журнал 2002;(24):1109–11. [Semenov N.N. Combined treatment of liver metastases of colorectal cancer. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2002;(24):1109–11. (In Russ.)].
4. Мещеряков А.А. Роль афлиберцепта в лечении метастатического колоректального рака. Фарматека 2014;17(290):60–3. [Mescheryakov A.A. Role of aflibercept in the treatment of metastatic colorectal cancer. Farmateka = Pharmateca 2014;17(290):60–3. (In Russ.)].
5. Орел Н.Ф. Возможности использования паклитаксела, этопозиды, цисплатина, метотрексата и 5-фторурацила у больных солидными опухолями. Русский медицинский журнал 2004;(19):1101–7. [Orel N.F. Use of paclitaxel, etoposide, cisplatin, methotrexate and 5-fluorouracil in patients with solid tumors. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2004;(19):1101–7. (In Russ.)].
6. Тюляндин С.А., Трякин А.А., Федянин М.Ю. Химиотерапия больных распространенным раком толстой кишки. Современная онкология 2010;(2):18–24. [Tyulyandin S.A., Tryakin A.A., Fedyanin M.Yu. Chemotherapy in patients with advanced colon cancer. Sovremennaya onkologiya = Current Oncology 2010;(2):18–24. (In Russ.)].
7. Федянин М.Ю., Трякин А.А. Капецитабин и флуороурацил в лечении колоректального рака и рака желудка: анализ прямых сравнительных исследований. Клиническая онкология 2012;1:115–8. [Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A. Capecitabine and fluorouracil in the treatment of colorectal and gastric cancers: analysis of direct comparison studies. Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology 2012;1:115–8. (In Russ.)].
8. De Gramont A., Bosset J.F., Milan C. et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. J Clin Oncol 1997;15(2):808–15. PMID: 9053508. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.2.808.
9. Kohne C.-H., Wils J., Lorenz M. et al. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. J Clin Oncol 2003;21(20):3721–8. PMID: 12963704. DOI: 10.1200/JCO.2003.11.122.
10. Thirion P., Michielis S., Pignon J.P. et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an update meta-analysis. J Clin Oncol 2004;22(18):3766–75. PMID: 15365073. DOI: 10.1200/JCO.2004.03.104.
11. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Бесова Н.С. Современные достижения в клинической химиотерапии злокачественных опухолей. Российский биотерапевтический журнал 2003;2:15–26. [Gorbunova V.A., Orel N.F., Besova N.S. Recent advances in clinical chemotherapy of malignant tumors. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal 2003;2:15–26. (In Russ.)].
12. Доброва Н.В. Комбинация тегафура (фторафура), лейковорина и оксалиплатина (TELVOX) – новый эффективный режим 1-й линии химиотерапии при метастазах колоректального рака. Русский медицинский журнал 2011;1:18–24. [Dobrova N.V. Combination of tegafur (ftorafur), leucovorin and oxaliplatin (TELVOX): a new effective regimen for first-line treatment of colorectal

- cancer metastases. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2011;(1):18–24. (In Russ.).
13. Личиницер М.Р., Семенов Н.Н. Новые горизонты в применении оксалиплатина (элоксатина). *Фарматека* 2004;(18):21–5. [Lichinitser M.R., Semenov N.N. New horizons for oxaliplatin (eloxatine). *Farmateka = Pharmateca* 2004;(18):21–5. (In Russ.).]
14. Личиницер М.Р. Оксалиплатин (элоксатин): новые возможности лечения больных раком и лимфомой. *Международный журнал медицинской практики* 2001;(2):69–72. [Lichinitser M.R. Oxaliplatin (eloxatin): new treatment options for cancer and lymphoma patients. *Mezhdunarodnyy zhurnal meditsinskoj praktiki = International Journal of Medical Practice* 2001;(2):69–72. (In Russ.).]
15. Личиницер М.Р. Оксалиплатин (элоксатин): новые возможности лечения больных раком и лимфомой. *Провизор* 2001;(19):39–41. [Lichinitser M.R. Oxaliplatin (eloxatin): new treatment options for cancer and lymphoma patients. *Provizor = Pharmaceutist* 2001;(19):39–41. (In Russ.).]
16. Семенов Н.Н. Активность оксалиплатина (элоксатина) при платиночувствительных опухолях. *Фарматека* 2005;(18):63–5. [Semenov N.N. Activity of oxaliplatin (eloxatin) in platinum-sensitive tumors. *Farmateka = Pharmateca* 2005;(18):63–5. (In Russ.).]
17. Жукова Л.Г., Личиницер М.Р., Семенов Н.Н. и др. Исследование эффективности и безопасности схемы иринотекан + фторурацил + лейковорин в 1-й линии химиотерапии метастатического колоректального рака. *Фарматека* 2007;(18):84–6. [Zhukova L.G., Lichinitser M.R., Semenov N.N. et al. Efficacy and safety of a combination of irinotecan + fluorouracil + leucovorin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Farmateka = Pharmateca* 2007;(18):84–6. (In Russ.).]
18. Гуторов С.Л. Иринотекан в лечении рака толстой кишки. *Русский медицинский журнал* 2005;(13):884–7. [Gutorov S.L. Irinotecan in the treatment of colon cancer. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2005;(13):884–7. (In Russ.).]
19. Вахабова Ю.В., Семенов Н.Н., Доброва Н.В., Личиницер М.Р. Клиническое изучение комбинированного применения препаратов томудекс (ралтитрексид) и кселода (капецитабин) в 1-й линии лечения больных метастатическим колоректальным раком. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2008;(2):210–2. [Vakhabova Yu.V., Semenov N.N., Dobrova N.V., Lichinitser M.R. Clinical trial of combination of tomudex (raltitrexed) and xeloda (capecitabine) in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2008;(2):210–2. (In Russ.).]
20. Вахабова Ю.В., Доброва Н.В., Личиницер М.Р. Комбинация томудекс (ралтитрексид) и фторафур (тегафур) — новый эффективный режим химиотерапии при метастазах колоректального рака. В кн.: *Онкология: национальное руководство*. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 705–710. [Vakhabova Yu.V., Dobrova N.V., Lichinitser M.R. Combination of tomudex (raltitrexed) and fluorafur (tegafur): a new effective chemotherapy regimen for colorectal cancer metastases. In: *Oncology: national guidelines*. Ed. by V.I. Chissoy, M.I. Davydova. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. Pp. 705–710. (In Russ.).]
21. Доброва Н.В., Вахабова Ю.В., Личиницер М.Р. Химиотерапия 1-й линии при метастазах колоректального рака: томудекс и фторафур. *Медицинский вестник* 2008;35(462):22–3. [Dobrova N.V., Vakhabova Yu.V., Lichinitser M.R. First-line chemotherapy for colorectal cancer metastases: tomudex and fluorafur. *Meditsinskiy vestnik = Medical Bulletin* 2008;35(462):22–3. (In Russ.).]
22. Личиницер М.Р. Томудекс — новый эффективный противоопухолевый препарат. *Современная онкология* 2000;(4):126–31. [Lichinitser M.R. Tomudex: novel effective antitumor agent. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2000;(4):126–31. (In Russ.).]
23. Личиницер М.Р., Семенов Н.Н. Клиническое изучение режима томудекс + 5-фторурацил при метастазах колоректального рака. *Современная онкология* 2002;(3):142–4. [Lichinitser M.R., Semenov N.N. Clinical trial of a regimen with tomudex + 5-fluorouracil in colorectal cancer metastases. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2002;(3):142–4. (In Russ.).]
24. Семенов Н.Н., Вахабова Ю.В., Личиницер М.Р. Новые данные о применении томудекса при злокачественных опухолях. *Фарматека* 2005;(18):40–3. [Semenov N.N., Vakhabova Yu.V., Lichinitser M.R. New data on the use of tomudex in malignant tumors. *Farmateka = Pharmateca* 2005;(18):40–3. (In Russ.).]
25. Доброва Н.В. Применение кселоды в лечении метастатического колоректального рака. *Фарматека* 2010;(17):44–50. [Dobrova N.V. Xeloda in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Farmateka = Pharmateca* 2010;(17):44–50. (In Russ.).]
26. Доброва Н.В. Применение кселоды в лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком. *Онкология* 2011;(1):41–5. [Dobrova N.V. Xeloda in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Onkologiya = Oncology* 2011;(1):41–5. (In Russ.).]
27. Личиницер М.Р., Семенов Н.Н., Пашенко Н.В. Капецитабин (кселода) в лечении колоректального рака и рака молочной железы: новые возможности. *Фарматека* 2002;(12):17–20. [Lichinitser M.R., Semenov N.N., Paschenko N.V. Capecitabine (xeloda) in the treatment of colorectal and breast cancers: new opportunities. *Farmateka = Pharmateca* 2002;(12):17–20. (In Russ.).]
28. Федянин М.Ю., Трякин А.А. Капецитабин и фторурацил в лечении колоректального рака и рака желудка: анализ прямых сравнительных исследований. *Фарматека* 2011;(17):20–6. [Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A. Capecitabine and fluorouracil in the treatment of colorectal and gastric cancers: analysis of direct comparison studies. *Farmateka = Pharmateca* 2011;(17):20–6. (In Russ.).]
29. Семенов Н.Н. Митоминин С — новые возможности химиотерапии. *Фарматека* 2004;18:69–72. [Semenov N.N. Mitomycin C: new opportunities for chemotherapy. *Farmateka = Pharmateca* 2004;18:69–72. (In Russ.).]
30. Chau I., Cunningham D. Treatment in advanced colorectal cancer: what when and how? *Br J Cancer* 2009;100(11):1704–19. PMID: 19436303. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605061.
31. Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22(2):229–37. PMID: 14657227. DOI: 10.1200/JCO.2004.05.113.
32. Даренская А.Д., Доброва Н.В., Жукова Л.Г. и др. Клинический случай успешного лечения метастатического колоректального рака с достижением полного патоморфологического ответа (первая линия химиотерапии). *Фарматека* 2016;(8):93–9. [Darenskaya A.D., Dobrova N.V., Zhukova L.G. et al. Successful treatment of metastatic colorectal cancer with achieving complete pathological response (first-line chemotherapy): a case report. *Farmateka = Pharmateca* 2016;(8):93–9. (In Russ.).]
33. Даренская А.Д., Доброва Н.В. Новый режим первой линии химиотерапии метастатического колоректального рака. *Фарматека* 2014;(8):57–61. [Darenskaya A.D., Dobrova N.V. New regime of first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Farmateka = Pharmateca* 2014;(8):57–61. (In Russ.).]
34. Falcone A., Ricci S., Brunetti I. et al. Phase III trial of infusional fluorouracil,

- leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670–6. PMID: 17470860. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0928.
35. Gruenberger T., Bridgewater J.A., Chau I. et al. Randomized, phase II study of bevacizumab with mFOLFOX6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: resectability and safety in OLIVIA. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl 15):3619. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.3619.
36. Masi G., Loupakis F., Pollina L. et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009;249(3):420–5. PMID: 19247029. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31819a0486.
37. Vasilie E., Masi G., Fornaro L. et al. A multicenter phase II study of the combination of oxaliplatin, irinotecan and capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100(11):1720–4. PMID: 19436300. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605075.
38. Ychou M., Viret F., Kramar A. et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemoth Pharmacol* 2008;62(2):195–201. PMID: 17901955. DOI: 10.1007/s00280-007-0588-3.
39. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205–16. PMID: 10655437.
40. Belghiti J., Clavien P.A., Gadzijev S. et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB* 2000;(2):333–9.
41. Краевский Н.А., Смольяников А.В., Саркисов Д.С. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство для врачей в 2 томах. Под ред. Н.А. Краевского. М.: Медицина, 1993. С. 134–135. [Kraevskiy N.A., Smolyannikov A.V., Sarkisov D.S. Pathoanatomical diagnosis of human tumors. Guide for physicians. Ed. by N.A. Kraevskiy. Moscow: Meditsina, 1993. Pp. 134–135. (In Russ.)].
42. American Joint Committee on Cancer. Colon and rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th edn. New York: Springer, 2002. Pp. 113–124.
43. Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F. et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(1):23–30. PMID: 14665611. DOI: 10.1200/JCO.2004.09.046.
44. Masi G., Vasilie E., Loupakis F. et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(1):21–30. PMID: 21123833. DOI: 10.1093/jnci/djq456.
45. Bursi S., Masi G., Loupakis F. et al. Capecitabine (C), in combination with irinotecan (I) and oxaliplatin (O) (XELOXIRI) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCR): results of a pilot study by the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *ECCO* 2007;5(4):3063.

Вклад авторов

А.Д. Даренская, Н.В. Доброва: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.D. Darenskaya, N.V. Dobrova: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 12.12.2017. **Принята к публикации:** 13.02.2018

Article received: 12.12.2017. **Accepted for publication:** 13.02.2018

Клиническое наблюдение мультиорганной резекции при местно-распространенном раке левой половины толстой кишки

М.Д. Будурова, М.М. Давыдов, В.А. Алиев, Б.Е. Полоцкий, Б.Б. Ахмедов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Марина Дмитриевна Будурова m.budurova@rambler.ru

В статье рассматриваются тактика и результаты лечения местно-распространенного рака ободочной кишки. Обсуждается целесообразность выполнения мултивисцеральных резекций ободочной кишки. Представлен клинический случай пациента с местно-распространенным раком левой половины ободочной кишки, которому проведено комбинированное лечение.

Ключевые слова: местно-распространенный рак ободочной кишки, мултивисцеральные резекции толстой кишки, мультиорган-ные резекции ободочной кишки

Для цитирования: Будурова М.Д., Давыдов М.М., Алиев В.А. и др. Клиническое наблюдение мультиорганной резекции при местно-распространенном раке левой половины толстой кишки. Онкологическая колопроктология 2018;8(1):67–73.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-1-67-73

Clinical case of multiorgan resection for locally advanced cancer of the left half of the colon

M.D. Budurova, M.M. Davydov, V.A. Aliev, B.E. Polotskiy, B.B. Akhmedov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The article discusses the tactics and results of treatment of locally advanced colon cancer. We consider the reasonability of multivisceral colon resections in locally advanced colon cancer. The clinical case of locally advanced cancer of the left half of the colon, which got combined treatment, is presented.

Key words: locally advanced colon cancer, multivisceral resection, multi-organ resection of the colon

For citation: Budurova M.D., Davydov M.M., Aliev V.A. et al. Clinical case of multiorgan resection for locally advanced cancer of the left half of the colon. Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology 2018;8(1):67–73.

По данным литературы, в 31–63 % случаев при первичной постановке диагноза рака толстой кишки (РТК) выявляется местно-распространенный характер роста, и у 10–14 % таких пациентов возможна только паллиативная или симптоматическая помощь [1–5]. По данным других авторов, частота встречаемости местно-распространенного рака ободочной кишки составляет 5,5–16,7 % [6, 7].

С осложненным раком ободочной кишки чаще всего сталкиваются urgentные хирурги, при этом высока вероятность тактических ошибок с точки зрения определения резектабельности процесса, особенно в случаях местно-распространенного колоректального рака [8, 9]. Тактика лечения местно-распространенного РТК различна, и чаще всего она обусловлена необходимостью выполнения одномоментных мультиорган-ных резекций. Дифференцированный подход в такой

ситуации строится с учетом технической возможности удаления опухолевого конгломерата, наличия осложнений на момент выполнения операции, состояния кишечной стенки, состояния пациента, сопутствующей патологии. Мултивисцеральную резекцию в сочетании с расширенной лимфодиссекцией выполняют при местно-распространенном РТК без отдаленных метастазов [10]. Мультиорганной резекцией толстой кишки считается удаление или резекция не менее 1 другого органа в дополнение к резекции толстой кишки, пораженной опухолью [11]. Немаловажны опыт и квалификация оперирующего хирурга, а также возможности периоперационного ведения таких пациентов [1, 12–14].

Истинное врастание опухоли в окружающие органы (стадия T4b) у больных местно-распространенным раком ободочной кишки, которым выполняют

мультивисцеральные резекции, морфологически подтверждается только в 34,4–51,0 % случаев [1–3, 8, 12, 15].

Местно-распространенный РТК в качестве интраоперационной находки в значительной степени определяет хирургическую тактику — выбор между мультивисцеральным вмешательством и симптоматической операцией. Формально оба варианта оправданы, и принятие решения в большинстве случаев зависит от квалификации хирурга и состояния больного на момент операции [4]. Важным аспектом таких вмешательств является принцип моноблочной резекции с целью выполнения радикального вмешательства, поскольку интраоперационная дифференциация границ резекции не всегда возможна [8]. Некоторые хирурги, проводя исследовательскую работу по местно-распространенному РТК, в обязательном порядке выполняли срочное цитологическое исследование линии резекции смежных органов [12]. Однако показания к расширению объема операции в пользу мультиорганных резекций, по мнению некоторых авторов, должны устанавливаться вне зависимости от визуальной картины истинного или ложного прорастания опухоли в соседние органы [1, 10]. По данным М. Kement и соавт. (2012), мультивисцеральная резекция была выполнена 25,4 % больных при клинических опухолях стадии Т4, из них у 34,4 % пациентов была подтверждена истинная инвазия опухоли, а R₀-резекция была достигнута в 91,1 % случаев [3].

Есть мнение, что отсутствие технических трудностей при разъединении межорганных связей говорит о неистинном прорастании опухоли. Этот признак, по мнению Т. Lehnert и соавт. (2002), определяет объем операции — отказ от выполнения мультиорганной резекции или уменьшение объема мультиорганной резекции, при этом интраоперационная оценка радикальности планируемого вмешательства, по мнению авторов, ненадежна [16]. По опыту А.Ю. Парфенова (2013), большинство мультиорганных резекций носят циторедуктивный характер, поэтому у части пациентов в ближайшие годы возникает местный рецидив. Тем не менее автор считает целесообразным дальнейшее расширение показаний к мультиорганным операциям, обосновывая свои рекомендации относительно благоприятными отдаленными результатами, малым числом послеоперационных осложнений [17].

В случаях выполнения экстренного вмешательства по поводу острой толстокишечной непроходимости, вызванной местно-распространенным РТК, объем операции, как правило, симптоматический. Выбор симптоматического объема операции обусловлен разными причинами: изменением стенки толстой кишки, тяжестью электролитных нарушений в условиях кишечной непроходимости, тяжестью сопутствующей патологии, возрастом больного, квалификацией дежурного общего хирурга. После стабилизации состояния больных следует проводить детальное обследование

с целью выявления пациентов, которым возможно проведение большего объема вмешательства с соблюдением онкологических правил оперирования. Кроме того, современное развитие химиотерапии позволило расширить возможности лечения этой категории больных, что привело к улучшению отдаленных результатов лечения [1, 18]. Успех комбинированного лечения местно-распространенного РТК в большей степени определяется радикальностью хирургического вмешательства [1, 2, 19].

Принципиальное различие в тактике лечения и, соответственно, в объемах выполняемых вмешательств обусловлено тем, что выполняемые мультивисцеральные вмешательства сопровождаются увеличением показателей послеоперационной смертности, большим числом послеоперационных осложнений и высоким показателем частоты R₁- и R₂-резекций (11–13 %) [4].

По данным ряда авторов, при выполнении стандартной операции без мультиорганной резекции послеоперационные осложнения развились у 17,5–17,8 % пациентов, а при выполнении мультиорганной резекции осложнения отмечались уже в 25,8–49,1 % случаев ($p < 0,0001$) [11–16, 20], при этом послеоперационная летальность была относительно низкой: 0–7,5 % [1, 10–12, 16, 20]. По данным J.-P. Ritz и соавт. (2006), послеоперационные осложнения развились в 9 % случаев, послеоперационная смертность составила 4 % [8], при этом В.В. Севостьянов (2009) отметил даже снижение уровня послеоперационных осложнений с 48,1 до 40 % ($p < 0,05$) [9].

По данным М. Kement и соавт. (2012), время операции, объем кровопотери и потребности в переливании крови увеличивались в тех случаях, когда выполнялись мультиорганные резекции ($p < 0,005$), но продолжительность госпитализации, число осложнений и 30-дневная послеоперационная летальность были аналогичными таковым при стандартно выполняемых операциях по поводу РТК [3].

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов выявляется при РТК не менее чем в 40,7–60,0 % случаев [1, 2]. По данным литературы, средняя продолжительность жизни больных, перенесших мультиорганные резекции по поводу местно-распространенного РТК без метастазов в лимфатических узлах, составила 100,7 мес ($p < 0,01$) [15]. По данным S.B. Eisenberg и соавт. (1990), 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов без метастазов в лимфатических узлах отмечена у 76 % больных после мультивисцеральной резекции (36 из 47 случаев), при этом ни один из пациентов с метастатическим поражением лимфатических узлов не пережил 5-летний рубеж (0 из 11 случаев) [15]. У 3 из 36 больных, переживших 5 лет, отмечен рецидив заболевания на 7 году после мультиорганной резекции по поводу местно-распространенного РТК; не было случаев смерти, связанной с раком, между 7 и 25 годами наблюдения. По мнению авторов

исследования, эти данные свидетельствуют о том, что выживаемость при местно-распространенном РТК в большей степени зависит от состояния лимфатических узлов, чем от степени местной инвазии [11, 15].

Авторы другой исследовательской работы по местно-распространенному РТК считают, что длительная продолжительность жизни ассоциирована прежде всего с R_0 -мультиорганный резекцией [15]. Есть данные, что R_0 -резекция (91,1–96,0 % случаев) успешно выполнена практически у всех больных РТК [3, 8, 11]. Наличие метастазов в лимфатических узлах было значимым прогностическим фактором высокого риска развития регионарного рецидива опухоли, отдаленных метастазов и меньшей продолжительности жизни [11].

Знание статистики и прогноза течения заболевания подвигает хирургов к выполнению расширенных вмешательств [12]. Многими авторами отмечен показатель 5-летней выживаемости 60,0–80,7 % после мултивисцеральной R_0 -резекции по поводу РТК [1, 10–12, 15, 20]. Напротив, по данным S. Roland и соавт. (2009), ни один пациент с резекцией R_1 или R_2 не пережил 5-летний рубеж [11]. По данным тех же авторов, в течение 5 лет наблюдения после мультиорганный резекции локорегионарный рецидив развился у 6,5 % больных, отдаленное метастазирование – у 24,2 % [11]. По данным T. Lehnert и соавт. (2002), после радикальной мултивисцеральной резекции толстой кишки местный рецидив заболевания развился в 11 % случаев, общая 5-летняя выживаемость составила 51 % [16].

Увеличение продолжительности жизни пациентов и улучшение ее качества являются серьезными аргументами в пользу выполнения таких вмешательств.

На сегодняшний день сложилось мнение, что показатели 5-летней выживаемости после стандартной резекции толстой кишки и мультиорганный резекции толстой кишки идентичны ($p < 0,05$) [2, 9]. Общая продолжительность жизни пациентов с местно-распространенным РТК после комбинированных вмешательств составляет: 1-летняя – 92,7–95,8 %, 3-летняя – 48,0–72,8 %. После стандартно выполненных операций 1-летняя продолжительность жизни составляет 85,8 % случаев, 3-летняя – 65,6 % ($p < 0,05$) [2, 9]. По данным М.И. Давыдова и соавт. (2017), при местно-распространенном РТК 5-летняя выживаемость составляет 36,5 % [2].

Клиническое наблюдение

Пациент А., 55 лет, получил хирургическое лечение в декабре 2017 г. Поступил в торако-абдоминальный отдел ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России для хирургического лечения с диагнозом: местно-распространенный рак селезеночного изгиба толстой кишки, стадия T4NxM0, врастание в тело желудка, хвост поджелудочной железы, селезенку, брыжейку тонкой кишки, состояние после формирования асцендостомы в июне 2017 г.

и 3 курсов полихимиотерапии в режиме FOLFOXIRI, стабилизация. Сопутствующие патологии: артериальная гипертензия II степени, анемия легкой степени. Ранее, 29.06.2017, экстренно оперирован в ЦРБ г. Пенза по поводу острой толстокишечной непроходимости, выполнена срединная лапаротомия; при ревизии органов брюшной полости выявлен местно-распространенный рак селезеночного изгиба толстой кишки с врастанием в поджелудочную железу, тело желудка, селезенку. Отдаленных метастазов в брюшной полости не выявлено. Процесс признан нерезектабельным, сформирована двухствольная асцендостомы. Проведены 3 курса полихимиотерапии по схеме FOLFOXIRI; лечение пациент перенес удовлетворительно и без осложнений. Направлен в поликлинику НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для определения тактики лечения. В ходе проведенного комплексного обследования отдаленных метастазов не выявлено. Принято решение о проведении хирургического вмешательства, учитывая отсутствие отдаленных проявлений болезни и удовлетворительное состояние больного.

Колоноскопия 23.08.2017: область ректосигмоидного изгиба и дистальная часть сигмовидной кишки на разных уровнях фиксированы внекишечными сращениями. В селезеночном изгибе определяется нижний край опухоли, циркулярно суживающий просвет кишки до 0,4 см в диаметре. Пройти за опухоль эндоскопом не удалось. Опухоль характеризуется преимущественно эндофитным ростом, поверхность ее бугристая, неровная, с участками изъязвлений и некроза, контактно кровоточит. Выполнена биопсия. В сигмовидной кишке единичные дивертикулы кишечной стенки, с устьем от 0,2 до 0,4 см в диаметре, их слизистая оболочка не изменена. Заключение: рак селезеночного изгиба ободочной кишки с явлениями опухолевого стеноза, единичные дивертикулы сигмовидной кишки, косвенные признаки спаечных изменений тазовой брюшины, вовлекающих стенку сигмовидной кишки.

Гистологическое исследование биоптата опухоли толстой кишки № 33240/2017: мелкие кусочки ткани 0,1–0,2 см. Фиброзно-лейкоцитарные массы, мелкий кусочек умеренно дифференцированной слизеобразующей аденокарциномы. При окраске по Крейбергу в опухоли отмечаются признаки внутри- и внеклеточного слизеобразования.

Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости 14.11.2017: при сравнении с данными КТ от 01.08.2017 сохраняется опухоль селезеночного изгиба толстой кишки в виде циркулярного неравномерного утолщения стенок кишки. Размеры опухоли не изменились: 13,4 × 9,5 см, толщина стенки 2,7 см. Опухоль, как и ранее, врастает в стенку желудка на протяжении 6,8 см. Также опухоль тесно прилежит к хвосту поджелудочной железы (отсутствует жировая прослойка между ними), селезенке и стенке тонкой кишки в области связки Трейтца. По ходу брыжеечных сосудов и в корне брыжейки тонкой кишки плоские лимфатические узлы до 1,0 × 0,5 см;

по ходу аорты и нижней полой вены определяются немногочисленные лимфатические узлы без четких контуров, наибольший из них размером $1,6 \times 0,8$ см, в аорто-кавальном промежутке. Селезенка не увеличена, контуры ее ровные, структура однородная. Контуры печени ровные, убедительных признаков патологических изменений паренхимы печени не выявлено. Поджелудочная железа обычных размеров, структура не изменена. Панкреатический проток не расширен, парапанкреатическая клетчатка на уровне головки поджелудочной железы не изменена. Надпочечники не увеличены, структура их без особенностей. Почки не изменены, чашечно-лоханочная система не расширена. Паранефральная клетчатка не изменена. Свободной и осумкованной жидкости в брюшной полости не выявлено. Жидкость в плевральных полостях не выявлена. Заключение: при сравнении с данными КТ от 01.08.2017 — без выраженной динамики (рис. 1)

Эзофагогастродуоденоскопия 14.11.2017: пищевод не изменен. Z-линия определяется на уровне 37 см от резцов, неровная. Диафрагмальное сужение пищевода определяется на уровне 39 см от резцов. Розетка кардии смыкается не полностью. Желудок натощак содержит небольшое количество слизистого содержимого с примесью желчи. В верхней и средней третях желудка по большой кривизне с переходом на заднюю стенку определяется объемное образование, суживающее просвет желудка на 2/3. Слизистая оболочка над образованием растянута, умеренно гиперемирована, с признаками опухолевой инфильтрации. При инструментальной пальпации биопсийными щипцами образование плотное, стенка его ригидная, не фрагментируется, плотно спаяна с подлежащими тканями. На задней стенке желудка определяется неглубокое изъязвление без признаков кровотечения. Дистальные отделы желудка без особенностей. Привратник не деформирован. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована, слизистая оболочка ее не из-

менена. Постбульбарные отделы проходимы, слизистая оболочка их не изменена. Большой дуоденальный сосочек размером 0,3 см, его устье свободное, отмечается поступление желчи из него. Заключение: сдавление опухолевым образованием стенки желудка извне с признаками трансмуральной инвазии, эндоскопические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы II степени, диффузный поверхностный гастрит, гастродуоденальный рефлюкс.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости 06.12.2017: свободная жидкость не определяется. Образования по брюшине, лимфатические узлы в проекции брыжейки и сальников не определяются.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: метастатических изменений не выявлено.

Анализ крови на опухолевые маркеры 13.09.2017: уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) — 5,81 нг/мл, уровень СА 19-9 — 69,72 Ед/мл.

Анализ крови на опухолевые маркеры 01.11.2017: уровень РЭА — 5,28 нг/мл, уровень СА 19-9 — 51,68 Ед/мл.

30.11.2017 больной оперирован в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина: выполнена срединная релапаротомия с иссечением послеоперационного рубца. При ревизии брюшной полости отдаленных метастазов не выявлено. В левой половине брюшной полости в проекции селезеночного угла толстой кишки обнаружена массивная неподвижная опухоль с врастанием в тело желудка преимущественно по большой кривизне и задней стенке, с врастанием в тело и хвост поджелудочной железы, с прилеганием к селезенке без признаков врастания (рис. 2). Процесс признан резектабельным. Учитывая местно-распространенный характер роста, отсутствие отдаленных метастазов, возраст больного и отсутствие выраженной сопутствующей патологии, решено выполнить расширенную левостороннюю гемиколэктомию, гастрэктомию (в связи с массивным поражением тела желудка



Рис. 1. Пациент А., результаты компьютерной томографии брюшной полости с внутривенным контрастированием: а — 01.08.2017; б — 14.11.2017
Fig. 1. Patient A., contrast-enhanced computed tomography scan of the abdomen: a — 01.08.2017; б — 14.11.2017

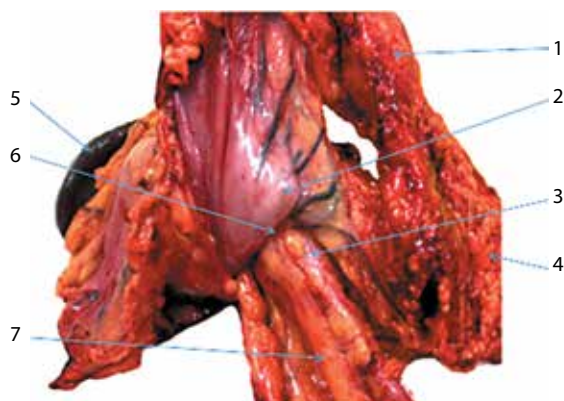


Рис. 2. Участок врастания опухоли в заднюю стенку желудка: 1 — поджелудочная железа, 2 — желудок, 3 — опухоль, 4 — большой сальник, 5 — селезенка, 6 — участок истинного врастания, 7 — участок толстой кишки

Fig. 2. Site of tumor penetration into the posterior wall of the stomach: 1 — pancreas, 2 — stomach, 3 — tumor, 4 — greater omentum, 5 — spleen, 6 — the site of true penetration, 7 — portion of the colon

с распространением инвазии не только по большой кривизне, но и по задней стенке желудка), дистальную субтотальную резекцию поджелудочной железы, лимфодиссекцию в объеме D2. Начата мобилизация мультиорганный комплекс. Выделен и взят на держалку абдоминальный сегмент пищевода. Лигированы правая и левая желудочные артерии, левая желудочная вена. По ходу мобилизации желудка выявлены увеличенные до 1,5–2,0 см лимфатические узлы в проекции воротной вены (группа № 12p). Мобилизована большая кривизна желудка с диссекцией переднего листка желудочно-ободочной связки. При вскрытии сальниковой сумки выявлено врастание опухоли задней стенки желудка в тело и хвост поджелудочной железы. Лигированы правые желудочно-сальниковые сосуды. Двенадцатиперстная кишка пересечена ниже привратника и прошита с помощью аппарата УО-40, культя ее погружена кисетным швом. Выполнена аппаратная резекция тела и хвоста поджелудочной железы с лигированием селезеночной артерии и селезеночной вены. Выполнена спленэктомия. Пищевод пересечен на уровне абдоминального сегмента. Культя поджелудочной железы дополнительно ушита узловыми швами с визуализацией Вирсунгова протока (не расширен — около 2 мм), который был отдельно ушит и герметизирован. В ходе дальнейшей ревизии выявлено врастание опухоли в фасцию Герота слева без вовлечения в опухолевый процесс левой почки и левого надпочечника. Также выявлены врастание опухоли в связку Трейтца на участке около 3–4 см и врастание опухоли в серозную оболочку тощей кишки на участке около 2–3 см в ее начальных отделах: участок тощей кишки мобилизован с десерозацией стенки кишки, которая ушита узловыми швами. С большими техническими трудностями удалось мобилизовать опухоль в области связки Трейтца с мобилизацией начальных отделов тощей кишки и без вскрытия просвета тощей кишки. Выполнена расширенная левосторонняя гемиком-

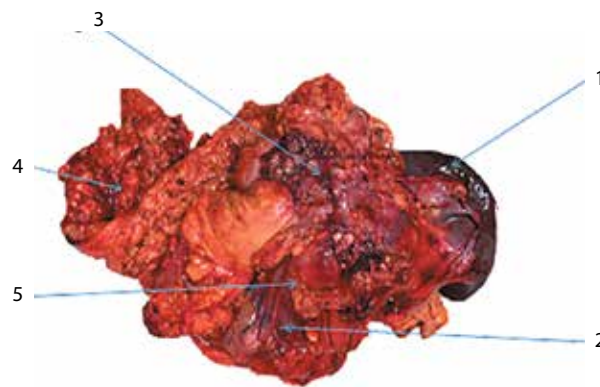


Рис. 3. Макропрепарат: 1 — селезенка, 2 — желудок, 3 — опухоль, 4 — большой сальник, 5 — поджелудочная железа

Fig. 3. Gross specimen: 1 — spleen, 2 — stomach, 3 — tumor, 4 — greater omentum, 5 — pancreas

лэктомия проксимальнее вместе с трансверзостомой с лигированием средней и левой колитической артерий у основания (рис. 3). Сформирован пищеводно-тонкокишечный анастомоз по методике акад. М.И. Давыдова, дистальнее сформирован межкишечный анастомоз по Брауну. Также сформирован толсто-толстокишечный анастомоз «бок-в-бок» между восходящей ободочной кишкой и сигмовидной кишкой. Фрагменты асцендостомы иссечены, дефект передней брюшной стенки ушит. Выполнено послойное ушивание лапаротомной раны.

Гистологическое исследование операционного материала № 47380/2017, макрописание: в едином блоке доставлены селезенка, желудок с большим и малым сальниками, отрезок толстой кишки и фрагмент поджелудочной железы, спаянные между собой в виде опухолевого конгломерата, исходящего из толстой кишки длиной 25 см, в стенке которого на расстоянии 25 см от края резекции начинается рост изъязвленной опухоли, которая формирует вышеописанный конгломерат с полостью некротического распада в центре. Желудок по большой кривизне длиной 37 см, по малой кривизне — 25 см. В просвете желудка при вскрытии обнаруживаются свертки крови объемом до 300 мл. В слизистой оболочке желудка, прилежащей к опухолевому конгломерату, кратерообразный участок втяжения до 5 см диаметром. В отдельном пакете клетчатка зоны гепатодуоденальной связки (маркирована отдельно) с узелковыми уплотнениями 3 × 2 × 1 см. Маркированный фрагмент тощей кишки в зоне десерозации кишки (пристеночная резекция до слизистой оболочки кишки). Фрагмент толстой кишки. Микрописание: в толстой кишке разрастание умеренно дифференцированной аденокарциномы с инвазией всех слоев стенки кишки, прилежащей клетчатки, с врастанием в паренхиму поджелудочной железы, в стенку желудка до слизистой оболочки. В краях резекции пищевода, желудка, толстой кишки элементов злокачественной опухоли нет. Селезенка обычного строения. В 3 лимфатических узлах элементов злокачественной опухоли

не выявлено. Во фрагменте тощей кишки элементов опухоли не выявлено.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. На 8–9-е сутки после операции отмечено поступление панкреатического отделяемого по левому брюшному дренажу, установленному к культе поджелудочной железы. В течение суток суммарно выделялось не более 30–40 мл панкреатического отделяемого. Интоксикационный синдром не выражен, гипертермии нет. При контрольной КТ брюшной полости с пероральным контрастированием, которая была выполнена на 13-е сутки после операции, выявлено жидкостное образование в области культи поджелудочной железы размером до $3,5 \times 4$ см, которое дренируется. Других недренируемых жидкостных образований не выявлено. Также не выявлено другой патологии брюшной полости и плевральных полостей. Послеоперационная рана без признаков воспаления.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 18-е сутки после операции с функционирующим наружным панкреатическим свищем под наблюдение общего хирурга по месту жительства. Интоксикационный синдром не выражен.

Диагноз при выписке: местно-распространенный рак селезеночного изгиба толстой кишки, стадия T4bN0M0 (II C), врастание в тело желудка, тело и хвост поджелудочной железы, брыжейку тонкой кишки, состояние после формирования асцендостомы в июне 2017 г. и 3 курсов полихимиотерапии в режиме FOLFOXIRI; состояние после расширенной левосторонней гемиколэктомии, гастрэктомии, дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы, спленэктомии, резекции тонкой кишки и пристеночной резекции тощей кишки в зоне связки Трейтца, лимфодиссекции в объеме D2 30.11.2017.

После выписки из хирургического стационара больной наблюдался у хирурга поликлиники по месту жительства. Отделение по левому брюшному дренажу прогрессивно уменьшалось и прекратилось через 10 дней после

выписки из стационара. За время наблюдения признаков интоксикации не выявлено, гипертермии не было. Больной консультирован химиотерапевтом по результатам гистологического исследования, в декабре 2017 г. для проведения адъювантной химиотерапии в режиме FOLFOX в удовлетворительном состоянии поступил в отделение химиотерапии НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина. В настоящий момент пациент жив и без признаков рецидивирования и метастазирования.

Обсуждение

Сегодня в связи с развитием онкохирургии и совершенствованием техники выполнения комбинированных вмешательств наметилась тенденция к широкому применению таких вмешательств при местно-распространенных опухолях толстой кишки.

Большинство авторов считают, что при местно-распространенном РТК истинная инвазия соседних органов не является фактором негативного прогноза заболевания [1, 2, 8, 19]. Многие современные хирурги при местно-распространенном РТК рекомендуют рассматривать радикальное комбинированное вмешательство как обоснованный и приемлемый вариант лечения, поскольку, несмотря на повышенный уровень послеоперационных осложнений, для него характерны относительно низкий уровень послеоперационной летальности и значительно лучшие, чем после паллиативных и симптоматических операций, отдаленные результаты лечения. При генерализации процесса в большинстве случаев ограничиваются паллиативными или симптоматическими вмешательствами [1–3, 8, 9, 17]. На современном этапе развития хирургической техники и реанимационно-анестезиологического обеспечения выполнение комбинированных операций проходит без высокого риска для жизни пациента [9]. Решение об объеме операции у каждого больного должно приниматься индивидуально [4].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Расулов А.О., Кузьмичев Д.В. и др. Гастропанкреатодуоденальная резекция в хирургическом лечении осложненного рака правой половины ободочной кишки. Клиническая и экспериментальная хирургия им. акад. Б.В. Петровского 2015;4(10):12–7. [Davydov M.I., Rasulov A.O., Kuzmichev D.V. et al. Gastropancreatoduodenal resection in surgical treatment of complicated right-sided colon cancer. Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya im. akad. B.V. Petrovskogo = B.V. Petrovskiy Journal of Clinical and Experimental Surgery 2015;4(10):12–7. (In Russ.)].
2. Давыдов М.И., Патютко Ю.И., Расулов А.О. и др. Стратегия хирургического лечения местно-распространенного рака. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2017;(4):30–5. [Davydov M.I., Patyutko Yu.I., Rasulov A.O. et al. Strategy of surgical treatment for locally advanced cancer. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = N.I. Pirogov Journal of Surgery 2017;(4):30–5. (In Russ.)].
3. Gezen C., Kement M., Altuntas Y.E. et al. Results after multivisceral resections of locally advanced colorectal cancers: an analysis on clinical and pathological T4 tumors. World J Surg Oncol 2012;(10):39. PMID: 22336589. DOI: 10.1186/1477-7819-10-39.
4. Staiunas R.J., Schoetz D.J. Extender resection for carcinoma of the colon and rectum. Surg Clin North Am 1993;(73):117–29.
5. Nakafusa Y., Tanaka T., Tanaka M. et al. Comparison of multivisceral resection and standard operation for locally advanced colorectal cancer analysis of prognostic factors for short term and long term outcome. Dis Colon Rectum 2004;47(12):2055–63. PMID: 15657654. DOI: 10.1007/s10350-004-0716-7.
6. Koea J.B., Conlon K., Paty P.B. et al. Pancreatic or duodenal resection or both

- for advanced carcinoma on the right colon: is it justified? *Dis Colon Rectum* 2000;43(4):460–5. PMID: 10789739.
7. Watanabe T., Itabashi M., Shimada Y. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2012;(17):1–29.
 8. Park S, Lee Y.S. Analysis of the prognostic effectiveness of a multivisceral resection for locally advanced colorectal cancer. *J Korean Soc Coloproctology* 2011;27(1):21–6. DOI: 10.3393/jksc.2011.27.1.21.
 9. Севостьянов В.В. Оперативное лечение осложненного местно-распространенного рака толстой кишки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2009. [Sevostyanov V.V. Surgical treatment of complicated locally advanced colon cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical science. Rostov-on-Don, 2009. (In Russ.)].
 10. Köckerling F., Hermanek P., Thom N., Gall F.P. Abdominal multivisceral resection of colonic cancer. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1992;79–82. PMID: 1493328.
 11. Croner R.S., Merkel S., Papadopoulos T. et al. Multivisceral resection for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2009;52(8):1381–6. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181ab580b.
 12. Кутуков В.В., Служко Л.В., Севастьянов В.В. Местно-распространенный рак толстого кишечника — аспекты хирургической тактики. Тюменский медицинский журнал 2010;(2):79. [Kutukov V.V., Sluvko L.V., Sevastyanov V.V. Locally advanced colon cancer — aspects of surgical tactics. *Tymenskiy meditsinskiy zhurnal* = *Tyumen Medical Journal* 2010;(2):79. (In Russ.)].
 13. Cirocchi R., Partelli S., Castellani E. et al. Right hemicolectomy plus pancreaticoduodenectomy vs partial duodenectomy intreatment of locally advanced right colon cancer invading pancreas and/or only duodenum. *Surg Oncol* 2014;23(2):92–8. PMID: 24726745. DOI: 10.1016/j.suronc.2014.03.003.
 14. Kapoor S., Das B., Pal S. et al. En bloc resection of right-sided colonic adenocarcinoma with adjacent organ invasion. *Int J Colorectal Dis* 2006;21(3):265–8. PMID: 15940511. DOI: 10.1007/s00384-005-0756-z.
 15. Eisenberg S.B., Kraybill W.G., Lopez M.J. Long term results of surgical resection of locally advanced colorectal carcinoma. *Surgery* 1990;108(4):779–85. PMID: 2218891.
 16. Lehnert T., Methner M., Pollok A. et al. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg* 2002;235(2):217–25. PMID: 11807361.
 17. Парфенов А.Ю. Отдаленные результаты мультиорганных операций при местно-распространенном колоректальном раке. Креативная хирургия и онкология 2013;(4):70–6. [Parfenov A.Yu. Long-term outcomes of multiorgan surgeries in patients with locally advanced colorectal cancer. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya* = *Creative Surgery and Oncology* 2013;(4):70–6. (In Russ.)].
 18. Kirstein M.M., Lange A., Prenzler A. et al. Targeted therapies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and assessment of currently available data. *Oncologist* 2014;19(11):1156–68. PMID: 25326159. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0032.
 19. Mohan H.M., Evans M.D., Larkin J.O. et al. Multivisceral resection in colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2013;20(9):2929–36. PMID: 23666095. DOI: 10.1245/s10434-013-2967-9.
 20. Kruschewski M., Pohlen U., Hotz H.G. et al. Results of multivisceral resection of primary colorectal cancer. *Zentralbl Chir* 2006;131(3):217–22. PMID: 16739062. DOI: 10.1055/s-2006–933467.

Вклад авторов

М.Д. Будурова: участие в операции в качестве ассистента, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи с оценкой их актуальности, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
М.М. Давыдов: выполнение основного этапа хирургического вмешательства;
В.А. Алиев: выполнение этапа вмешательства на толстой кишке, научное редактирование рукописи;
Б.Е. Полоцкий: научное консультирование, рекомендации в процессе написания статьи;
Б.Б. Ахмедов: участие в операции в качестве ассистента.

Authors' contributions

M.D. Budurova: participation in the operation as an assistant, article writing, reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
M.M. Davydov: the main stage of surgical operation;
V.A. Aliev: the implementation of the operation stage in the large intestine, scientific editing of the article;
B.E. Polotskiy: scientific consultation, recommendations in the process of article writing;
B.B. Akhmedov: participation in the operation as an assistant.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 18.01.2018. **Принята к публикации:** 26.03.2018

Article received: 18.01.2018. **Accepted for publication:** 26.03.2018