

© Е. Ю. Зорина, Г. Н. Хрыков, 2014
УДК 616.348-006.6-089

Е. Ю. Зорина¹, Г. Н. Хрыков²

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОЙ С ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ С УЧЁТОМ ПРЕДИКТИВНЫХ МАРКЁРОВ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ЦИТОСТАТИКАМ И БЕВАЦИЗУМАБУ

¹ Городской клинический онкологический диспансер (главврач — проф. Г. М. Манихас);

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (нач. — проф. А. Н. Бельских), Санкт-Петербург

Ключевые слова: диссеминированный колоректальный рак, химиотерапия, молекулярно-генетический анализ, предиктивные противоопухолевые маркёры, бевацизумаб

Колоректальный рак — злокачественная опухоль, занимающая в структуре общей онкологической заболеваемости третье место [1, 6]. Несмотря на значительные диагностические возможности, показатели запущенности остаются высокими — около 30%. Таким образом, около трети всех больных с диссеминированным колоректальным раком не могут претендовать на радикальное хирургическое лечение. Химиотерапия — основной метод лечения больных в метастатической стадии болезни. Главной целью паллиативного лечения остаётся увеличение общей выживаемости. С внедрением в клиническую практику с 1998 г. препаратов «Оксалиплатин», «Иринотекан», «Капецитабин» — результаты лечения пациентов с диссеминированным колоректальным раком заметно улучшились. Медиана выживаемости стала превышать 12 мес. Стандартными комбинациями в химиотерапевтическом лечении считаются комбинации на базе фторпиримидинов (5-фторурацил, капецитабин) с включением оксалиплатина или иринотекана. Частота объективного эффекта при их применении составляет, в среднем, 50–60% [2, 7]. Применение современного таргетного препарата — «Бевацизумаба» — позволило улучшить результаты лечения, а медиана продолжительности жизни возросла до 24 мес [4].

Появление индивидуализированного подбора схемы лекарственной терапии на основании молекулярно-генетического анализа опухолевой ткани (с определением DPD, TS, TP, COX-2, EGFR-1, микросателлитной нестабильности в исследуемом образце, полиморфизма UGT1A1*28, мутации в гене KRAS, пролиферативного индекса ki-67) привело к улучшению лечения колоректального рака [5, 9]. Для подбора индивидуализированной химиотерапии пациентам выполняют молекулярно-генетическое и иммуногистохимическое исследования первичной опухоли [3, 4, 8]. При выделении пациентов с потенциально резектабельными метастазами к лечебной схеме химиотерапии добавляют бевацизумаб [10]. Приводим описание истории болезни.

Пациентка Т., 63 года, поступила на лечение в Городской клинический онкологический диспансер в апреле 2009 г. Установлен диагноз: рак сигмовидной кишки (состояние после обструктивной резекции сигмовидной кишки от 02.03.2009 г.) — pT4N1M0. Прогрессирование заболевания: метастаз в печени (гистологическое исследование от 27.04.2009 г.: умеренно-дифференцированная аденокарцинома сигмовидной кишки).

Анамнез заболевания: с февраля 2009 г. отмечала нарастающую склонность к запорам, умеренные боли в животе. В начале марта 2009 г. госпитализирована в районную больницу г. Сочи с клиникой острой толстокишечной непроходимости, вызванной стенозирующим раком сигмовидной кишки. Выполнено хирургическое лечение в объёме обструктивной резекции сигмовидной кишки. В конце апреля пациентка самостоятельно обратилась в ГКОД Санкт-Петербурга для определения дальнейшей тактики лечения.

При обследовании было выявлено прогрессирование заболевания: одиночный метастаз в правой доле печени диаметром 85 мм. Назначено молекулярно-генетическое

Сведения об авторах:

Зорина Екатерина Юрьевна (e-mail: bryk74@mail.ru), Городской клинический онкологический диспансер, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56;

Хрыков Глеб Николаевич (e-mail: ghrykov@pochta.ru), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6

Результаты молекулярно-генетического исследования первичной опухоли

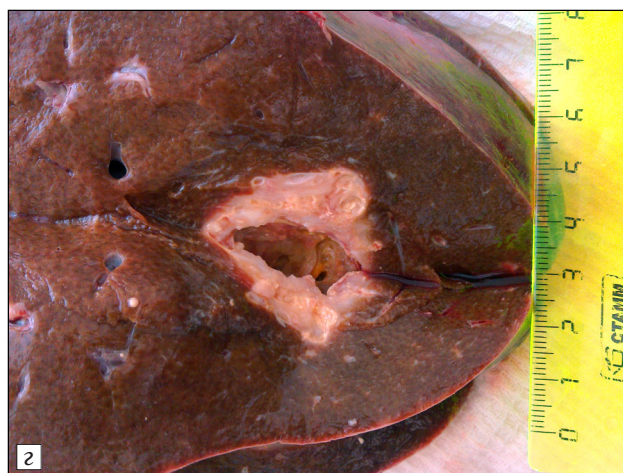
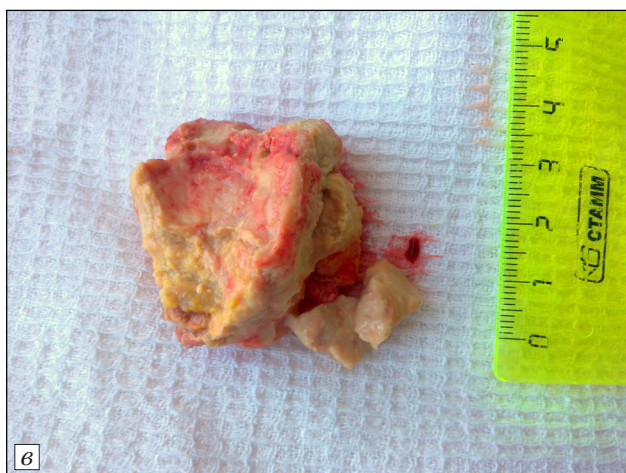
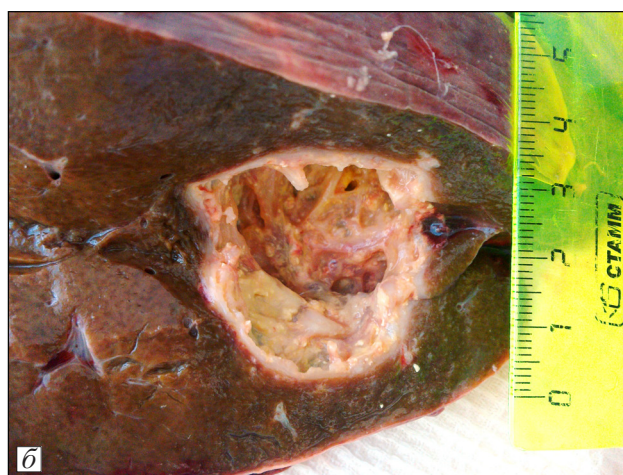
Показатели	Результат
Микросателлитная нестабильность	Не обнаружена
TS	Уровень экспрессии низкий
TP	Уровень экспрессии низкий
DPD	Уровень экспрессии высокий
Ercc-1	Уровень экспрессии высокий
COX-2	Уровень экспрессии высокий
KRAS-мутация	Не выявлена
Ki-67	97%
p-53	Гиперэкспрессия в 100% опухолевых клеток
UGT1A1	(TA)6 (TA)7
MTHFR C677T	677 CC

исследование (таблица), иммуногистохимическое исследование первичной опухоли.

На основании полученных данных, проведена интерпретация результатов исследования опухоли: опухоль

имеет выраженный пролиферативный потенциал, высокую скорость роста, чувствительна к длительным инфузиям 5-фторурацила и стандартным дозам иринотекана, с высоким уровнем дигидропиримидиндегидрогеназы (DPD), резистентна к препаратам платины, кселлде, митомицину, введению 5-фторурацила в монорежиме.

Назначено лечение: полихимиотерапия по схеме FOLFIRI, циклы лечения проводили 1 раз в 2 нед. Проведено 6 циклов химиотерапии. На фоне проводимой терапии отмечалась незначительная астения, после проведения 3 циклов химиотерапии регресс метастатического очага составил 30%, к терапии добавлен авастин в дозе 5 мг/м², выполнено 3 введения таргетного препарата. После проведения 6 циклов химиотерапии размер таргетного очага составлял 30 мм — регресс метастаза в печени составил 65%. Клинически значимых осложнений химиотерапии (III–IV степени) не было. В дальнейшем пациентке было выполнено оперативное лечение — в объёме правосторонней гемигепатэктомии (рисунок, а). Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка выписана на 13-е сутки после операции. Гистологическое заключение: правая доля печени, в печёночной ткани очаги фиброза с формированием полостей, содержащая бесструктурные некротические массы с очагами кальцинатов (выраженный лечебный патоморфоз) (см. рисунок, б–г).



Препараты удалённой доли печени у больной Т., 63 года, с метастазом рака сигмовидной кишки в печень.

а — правая доля печени с метастазом; б — полость в фиброзной капсуле метастаза; в — некротические массы метастаза; г — фиброзная капсула метастаза

Химиотерапия диссеминированного рака сигмовидной кишки на основе предиктивных маркеров противоопухолевой терапии с добавлением в схему лечения авастина привела к регрессу опухоли на 65% без клинически значимых токсических эффектов. Регресс метастатического очага позволил выполнить циторедуктивную операцию в полном объеме (правосторонняя гемигепатэктомия) с последующей оценкой лечебного патоморфоза (IV степень). Через 60 мес после циторедуктивной операции пациентка находится под наблюдением, признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

Таким образом, актуальность поиска новых алгоритмов химиотерапевтического лечения больных с диссеминированным колоректальным раком не вызывает сомнений. Для улучшения результатов комплексного лечения пациентов с диссеминированным колоректальным раком необходимо использовать методы молекулярно-генетического анализа. В группе пациентов с потенциально резектабельными метастазами добавление бевацизумаба повышает вероятность выполнения циторедуктивного хирургического лечения в объеме R0.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гарин А. М., Базин И. С. Злокачественные опухоли пищеварительной системы. М.: Инфомедиа Паблшерз, 2003. 256 с.
2. Зорина Е. Ю., Манихас Г. М., Антимоник Н. Ю. Опыт применения лечебной химиотерапии колоректального рака на основе определения предиктивных маркеров чувствительности к цитостатикам // Врач—аспирант. 2010. № 6. С. 365–369.
3. Зорина Е. Ю., Орлова Р. В. Молекулярно-генетические различия в опухолевой ткани у пациентов с диагнозом диссеминированного колоректального рака при неблагоприятном и благоприятном течении заболевания // Клинико-лабораторный консилиум. 2013. № 2–3. С. 77–78.
4. Зорина Е. Ю., Олова Р. В. Оптимизация режимов химиотерапии диссеминированного колоректального рака на основе анализа комбинации молекулярных предиктивных маркеров // Там же. С. 79–82.
5. Имянитов Е. Н., Калиновский В. П., Князев П. Г. и др. Молекулярная генетика опухолей человека // Вопр. онкол. 1997. № 1. С. 95–101.
6. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. СПб.: КОСТА, 2007. 422 с.
7. Филимоненко В. П. Поиск путей индивидуализации лекарственного лечения больных колоректальным раком препаратами фторпиримидинового ряда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007. 28 с.
8. Braun M. S., Richman S. D., Quirke P. et al. Predictive biomarkers of chemotherapy efficacy in colorectal cancer: results from the UK MRC FOCUS trial // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. P. 2690–2698.
9. Nicholson R. I., Gee J. M., Harper M. E. EGFR and cancer prognosis // Eur. J. Cancer. 2001. Vol. 37 (Suppl. 4). P. 9–15.
10. Van Custem E., Geboes K. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. The integration of cytotoxics and biologicals in the treatment of metastatic colorectal cancer // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2007. Vol. 21. P. 1089–1108.

Поступила в редакцию 18.06.2014 г.