

ГОУ ДПО СПбМАПО
Росздрава,
г. Санкт-Петербург

ВАЖНЕЙШИЕ СОБЫТИЯ 2010 ГОДА В ОБЛАСТИ БИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

*«Важнейшие события»
2010 года по проблеме рака
толстой кишки,
несомненно, окажут
влияние на развитие
научных исследований
и клинической практики
в ближайшие годы»*

В.М. Моисеенко

Минувший 2010 год, как впрочем и предыдущие, был насыщен серьезными достижениями в онкологии и, в частности, в проблеме рака толстой кишки (РТК). Выбор «важнейших событий» для подробного обсуждения представлял для нас немалую проблему, так как только по запросу в поисковой системе Pubmed на тему «colorectal cancer» было получено 1373 публикации. Поэтому при выборе мы руководствовались уровнем журнала, уровнем презентации результатов исследования на важнейших онкологических форумах, отзывами специалистов на сайтах и собственными представлениями. Таким образом, мы выбрали следующие темы:

- *профилактика*

длительный прием аспирина снижает заболеваемость и смертность от РТК
здоровый образ жизни может сократить заболеваемость РТК

- *скрининг*

однократная сигмоидоскопия способна сократить на 1/3 заболеваемость РТК

- *адъювантная терапия*

бевацизумаб вместе с химиотерапией не улучшают показатели безрецидивной выживаемости больных РТК II и III стадии

- *предиктивные и прогностические молекулярно-генетические маркеры*

KRAS

BRAF

ангиопоэтин-2

Профилактика

Длительное использование низких доз аспирина (75-300 мг/сутки) позволяет снизить заболеваемость и смертность от РТК. Это следует из публикации P.Rothwell с соавт. [14] в журнале Lancet. Авторы представили анализ 20-летнего наблюдения за 14033 жителями Швеции и Англии, которые принимали участие в 4 рандомизированных исследованиях низких доз аспирина vs плацебо для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Они обнаружили, что во всех 4 исследованиях аспирин со средней продолжительностью приема в 6 лет снижает риск развития РТК на 24% (HR 0,76; 95% CI 0,60-0,96; p=0,02) и риск смерти от этой патологии на 35% (HR 0,65; 95%CI 0,48-0,88; p=0,005). Любопытно, что этот эффект касался преимущественно проксимальных отделов толстой кишки (заболеваемость – HR 0,45; 95% CI 0,28-0,74; p=0,001; смертность – HR 0,34; 95% CI 0,18-0,66; p=0,001) и практически не выявлен в дистальных отделах и прямой кишке. Авторы не обнаружили различий в эффекте 75 мг/сутки и 300 мг/сутки аспирина. Это исследование подтверждает известный факт о разных механизмах патогенеза опухоли в правом и левом фланге толстой кишки. Более того, в связи с тем, что эндоскопический скрининг оказывается наиболее эффективным в дистальных отделах толстой кишки, дополнение его химиопрофилактикой низкими дозами аспирина, которые, как следует из этой работы, преимущественно действуют на проксимальный отдел, может позволить добиться «синергитического» эффекта. Учитывая уникальность исследования (20-летний период наблюдения за популяцией, рандомизированный характер исследования), возможно, будет поставлен вопрос об изменении существующих рекомендаций по профилактике РТК.

Вместе с тем это исследование имеет определенные недостатки, которые в известной степени снижают его значимость. Прежде всего исследователи пред-

ставили данные о смертности, обусловленной РТК, но не представили данных об общей смертности и летальности, связанной с побочными эффектами аспирина. Между тем ранее сообщалось, что побочные эффекты даже при использовании низких доз представляют несомненную проблему и их выраженность характеризуется дозозависимостью (риск появления желудочно-кишечных кровотечений увеличивается в 1,6-2,5 раза, сердечно-сосудистых осложнений – 1,8 раза) [4]. Кроме того, большинство в исследуемой популяции составляли мужчины с высоким риском сердечно-сосудистой патологии (курильщики), а как утверждают критики исследования, механизмы канцерогенеза в этой группе могут отличаться в силу употребления табака в больших количествах.

Другим важным фактором профилактики РТК является образ жизни, о котором говорится уже многие годы. Несмотря на понятные сложности проведения подобного исследования, по мнению датских эпидемиологов, примерно в 23% случаев РТК в среднем возрасте может быть предупрежден здоровым образом жизни [11]. Это одно из первых исследований, в котором анализировался не один, а несколько параметров: физическая активность, окружность талии, курение, употребление алкоголя и диета. В исследование было включено 57053 жителя Дании в возрасте 50-64 лет, которые не имели рака к моменту заполнения вопросника. Из исследования были исключены те кто имел в семье РТК, принимал нестероидные противовоспалительные препараты или женщины – гормонозаместительную терапию. Таким образом, осталось 55487 человек. Исследователи использовали индекс здорового образа жизни, основанный на международных рекомендациях ВОЗ. Большинство из участников следовали 4 из 5 факторам здорового образа жизни:

- 82% поддерживали физическую активность (физическая активность по крайней мере в течение 30 минут/сутки)
- у 76% окружность талии была в рекомендованных пределах (женщины – 88 см, мужчины – 102 см)
- 64% опрошенных не курили (56% никогда)
- 59% употребляли алкоголь в пределах рекомендованных лимитов (7 раз в неделю для женщин и 14 раз - для мужчин).

Только 2% опрошенных следовали диетическим рекомендациям: употребление 600 г/сутки овощей или фруктов, не более 500 г красного мяса в неделю, при этом жиры составляли не более 30% из получаемой энергии. В процессе 9,9 лет наблюдения РТК был выявлен у 678 человек. Риск РТК значимо линейно коррелировал с индексом образа жизни. Причем связь с указанным индексом была более четкой для мужчин, чем для женщин. Авторы считают, что если население будет руководствоваться всеми 5 факторами здорового образа жизни, то это позволит предупредить не менее 23% РТК.

Насколько важны представленные результаты с практической точки зрения? Можно ли их уже сейчас использовать в нашей практической деятельности? Что касается низких доз аспирина, думаю «Да», по крайней мере, в группах высокого риска и при отсутствии про-

тивопоказаний. Здоровый же образ жизни, вероятно, целесообразен не только с точки зрения профилактики РТК.

Скрининг

Исследование, проведенное в Великобритании, результаты которого опубликованы в журнале Lancet, показало, что однократная сигмоидоскопия у здоровых в возрасте 55-64 лет и удаление любого выявленного полипа, сопровождается снижением заболеваемости РТК на 1/3 и смертности на 43% в течение 11-летнего периода наблюдения [2]. В это самое большое проспективное рандомизированное исследование было включено 170432 жителя Великобритании в 14 центрах, которые согласились в случае приглашения прийти для выполнения процедуры. На скрининг было приглашено 57.237 человек и фактически подверглось сигмоидоскопии 40674 (71%). В последующем популяция была прослежена на протяжении 11 лет. Заболеваемость в группе сигмоидоскопии оказалась на 33% ниже, смертность – на 43%. Таким образом однократная сигмоидоскопия позволяет сохранить 1 жизнь на 400 обследованных. Аналогичный показатель для маммографии составляет 1 на 500. При этом преимуществом эндоскопического исследования является не только раннее выявление опухоли, но и удаление предопухолевых полипов и благодаря этому предупреждение заболевания (первичная профилактика), тогда как, например, целью маммографии является раннее выявление уже развившейся злокачественной опухоли со всеми вытекающими из этого обстоятельствами.

В настоящее время стандартом скрининга, например в Великобритании, является выполнение теста на скрытую кровь в кале каждые два года, начиная с 65 летнего возраста. Это, как показали результаты исследований, позволяет снизить смертность в популяции на 23% преимущественно за счет раннего выявления опухоли. Несомненным достоинством сигмоидоскопии, по мнению W.Atkin et al. [2], является возможность не только рано выявлять опухоли, но и предупреждать их путем удаления предопухолевых полипов. Однако при этой процедуре удастся осмотреть лишь дистальные отделы толстой кишки, тогда как тест на скрытую кровь позволяет раньше выявлять опухоли всей кишки. По этой причине они не могут рассматриваться как альтернативные и могут дополнять друг друга.

В США предпочтительным стандартом скрининга РТК является колоноскопия каждые 10 лет начиная с 50-летнего возраста. При колоноскопии удастся осмотреть всю кишку, тогда как при сигмоидоскопии только дистальный отдел, хотя именно в этой области выявляется от 50% до 70% всех случаев рака и полипов, выявляемых при колоноскопии.

Результаты этого самого большого проспективного исследования, вероятно, изменят в ближайшее время рекомендации по раннему выявлению РТК (по крайней мере в Европе).

Адьювантная терапия

В 2010 году были представлены результаты исследования NSABP C-08, в котором оценивалась эффективность бевацизумаба в комбинации с химиотерапией у больных РТК II и III стадии [1]. Это чрезвычайно важное исследование имело очень серьезную теоретическую базу. Дело в том, что бевацизумаб, который является гуманизированным моноклональным антителом с высокой связывающей способностью сосудистого эндотелиального фактора А (VEGF-A), значительно повышал частоту объективных регрессов, увеличивал время до прогрессирования и общую выживаемость больных с распространенным РТК, получавших стандартную терапию [10, 15]. В основе механизма действия бевацизумаба лежит ингибирование ангиогенеза, уменьшение опухолевого сосудистого русла и нормализация опухолевой гемодинамики [5]. Теоретически предполагалось, что препарат с подобным механизмом действия должен быть более эффективным на ранних этапах роста опухоли (микрометастазы). Однако так ли это, было неизвестно. Тем более, что ранее не было ни одного исследования, в котором бы оценивалась его эффективность при какой-либо опухоли в адьювантном режиме.

В исследование NSABP C-08 было включено 2672 больных, которые после рандомизации получали mFOLFOX6 или mFOLFOX6 + бевацизумаб. Причем химиотерапия проводилась в течение 6 месяцев, а бевацизумаб в дозе 5 мг/кг каждые 2 недели в течение 12 месяцев. Оценка, проведенная через 35,6 мес. наблюдения, показала, что добавление бевацизумаба к mFOLFOX6 не сопровождается увеличением безрецидивной выживаемости (HR 0,89; 95% CI 0,76 - 1,04; p=0,15). К 3-му году наблюдения безрецидивная выживаемость в экспериментальной и контрольной группах составила 77,4% и 75,5%. Этот показатель для больных со II стадией составил 87,4% и 84,7% соответственно, для больных с III стадией – 74,2% и 72,4% соответственно. Более углубленный анализ показал, что все-таки эффект был до 15 месяцев, то есть во время лечения бевацизумабом (HR 0,61; 95% CI 0,48-0,78; p<0,001), но в дальнейшем (после 15 месяцев) уже не регистрировался (HR 1,22; 95% CI 0,98-1,52; p=0,076). Как предполагают авторы, ссылаясь на предклинические исследования [6, 12], экспозиция анти-VEGF препаратов может приводить к развитию более агрессивного опухолевого фенотипа с большей способностью к росту и метастатическому распространению. Такой эффект может сопровождаться первоначальным лечебным действием бевацизумаба с последующей потерей чувствительности и агрессивным течением опухолевого процесса. С нашей точки зрения, такое объяснение не может быть достаточно убедительным. Остается пока непонятным, почему бевацизумаб неэффективен в качестве адьюванта. Так или иначе, основным выводом работы является отсутствие эффекта бевацизумаба на показатели безрецидивной выживаемости больных РТК II и III стадии, получающих стандартную химиотерапию, и нецелесообразность его использования в адьювантном режиме.

Предиктивные и прогностические молекулярно-генетические маркеры

В предыдущие годы было установлено, что статус *KRAS* является важным предиктивным маркером чувствительности опухоли к анти-EGFR антителам. Как было показано при ретроспективном анализе результатов лечения в исследованиях CRYSTAL и OPUS, а также в проспективном исследовании PRIME, наличие мутации гена *KRAS* сопровождается резистентностью к цетуксимабу и панитумумабу. На этом основании оценка *KRAS* статуса была принята в 2009 году FDA в качестве обязательной перед назначением анти-EGFR антител. Дальнейшее углубленное изучение этой проблемы показало, что не все больные с распространенным РТК и мутацией *KRAS* резистентны к этим препаратам. Согласно результатам исследования, опубликованному в журнале JAMA в 2010 году, опухоли с *KRAS* мутацией в 13-м кодоне сохраняют чувствительность к препаратам этой группы [3].

На основании предклинических данных и отдельных клинических сообщений авторы предположили, что опухоли с мутацией в 13-м кодоне *KRAS* в отличие от мутации в 12-м кодоне сохраняют чувствительность к анти-EGFR терапии. Из нескольких клинических исследований им удалось собрать данные о 700 больных с резистентным к химиотерапии РТК. Из 579 больных, получавших терапию цетуксимабом (одновременно с химиотерапией или без неё), 40% имели мутацию *KRAS*, из них 14,5% в 13-м кодоне. Симптоматическое лечение получала группа из 195 больных. Анализ показал, что терапия цетуксимабом сопровождается значительным увеличением общей выживаемости пациентов с мутацией *KRAS* в 13-м кодоне по сравнению с этим же показателем у больных с другими *KRAS* мутациями (p<0,001). Пациенты с мутацией в 13-м кодоне, не получавшие цетуксимаб, имели более короткую медиану общей выживаемости (3,6 мес.) по сравнению с больными, имевшими другие мутации *KRAS* (4,7 мес.) или не имевшие мутации вообще (5,0 мес.). Однако многофакторный анализ не выявил значимых различий между указанными группами с точки зрения времени до прогрессирования и общей выживаемости. В случае проведения терапии цетуксимабом медиана общей выживаемости составила 7,6 мес. при наличии мутации в 13-м кодоне по сравнению с 5,7 мес. у больных с другими *KRAS* мутациями (p=0,005). Различия были выявлены также при анализе времени до прогрессирования (4,0 мес. и 1,9 мес. соответственно, p=0,004). Интересно, что при многофакторном анализе ни время до прогрессирования, ни общая выживаемость больных без *KRAS* мутации (4,2 мес. и 10,1 мес.) существенно не отличались от больных с мутацией в 13-м кодоне. Это получило подтверждение в предклиническом исследовании, проведенном этой же группой исследователей. Как *in vitro*, так и *in vivo* введение цетуксимаба сопровождалось снижением пролиферативной активности и значимым торможением роста как опухолей без мутации *KRAS*, так и с мутацией в 13-м кодоне. При этом цетуксимаб не оказывал влияния на рост опухоли с мутацией в 12-м кодоне. По мнению авторов, это является важ-

ным подтверждением гипотезы неоднородности мутаций *KRAS* с точки зрения чувствительности к анти-EGFR антителам. Однако в связи с ретроспективным характером подобного исследования очевидна необходимость проспективной рандомизированной проверки этих данных.

Имеются также интересные данные о корреляции наличия мутации *KRAS* с развитием отдаленных метастазов в легких и головном мозге [16]. В исследование были включены данные о 146 больных диссеминированным РТК, у которых был удален 161 метастатический очаг (65 из печени, 50 – из легких, 46 – из головного мозга). Мутации *KRAS* чаще наблюдались в метастазах в легких (62,0%) и головном мозге (56,5%), чем в печени (32,3%). Эти данные были подтверждены при последующей оценке в когорте 859 больных в исследовании VICTOR. Наличие мутации *KRAS* достоверно коррелировало с последующим метастатическим поражением легких (HR 2,1; 95% CI 1,2-3,5; $p=0,007$), но не печени (HR 0,9; 95% CI 0,6-1,6; $p=0,837$).

Продолжается дискуссия о значении *BRAF* мутации для выбора терапии и определения прогноза заболевания. Мутации этого гена регистрируются у 3-12% больных без мутации *KRAS*, которые, как правило, имеют плохой прогноз. В уже упоминавшемся анализе результатов исследований CRYSTAL и OPUS установлено, что применение цетуксимаба повышает эффективность химиотерапии у больных без мутации *KRAS* независимо от статуса *BRAF*, однако наибольший эффект был отмечен у больных с нормальным *KRAS* и *BRAF*. Медиана выживаемости последних при лечении цетуксимабом составила 24,8 мес. по сравнению с 21,1 мес. в случае проведения только химиотерапии. У больных без мутации *KRAS*, но с мутацией *BRAF* лечение цетуксимабом увеличивало медиану выживаемости с 9,9 мес. до 14,1 мес. Эти данные показывают, что *BRAF* является важным прогностическим фактором и при наличии мутации этого гена наблюдается короткое время до прогрессирования и общая выживаемость. Вместе с тем *BRAF* у больных с диссеминированными опухолями не может рассматриваться как абсолютный предиктивный маркер, так как часть больных без мутации *KRAS*, но с мутацией *BRAF* сохраняют чувствительность к анти-EGFR антителам.

Важная прогностическая значимость мутации *BRAF* была подтверждена у больных с операбельным РТК II и III стадии [13]. Несмотря на отсутствие влияния мутации

BRAF на безрецидивную выживаемость, продолжительность жизни больных после рецидива зависела от состояния *BRAF* (при наличии мутации – 7,5 мес.; при отсутствии мутации – 25,2 мес.).

Если поиск предиктивных маркеров для применения анти-EGFR антител проводится достаточно успешно и постоянно расширяется их спектр, что, несомненно, улучшает отбор пациентов и повышает ожидаемую эффективность лечения, то маркеры чувствительности или резистентности к бевацизумабу до настоящего времени отсутствуют. Первоначально предполагалось, что традиционные маркеры ангиогенеза могут помочь в отборе больных для терапии бевацизумабом. Однако ни экспрессия VEGF, ни опухолевая микрососудистая плотность (MVD) не коррелировали с эффективностью этого препарата. В этой связи представляют крайний интерес результаты исследования уровня сывороточного ангиопоэтина-2, который может оказаться важным предиктивным маркером для антиангиогенного моноклонального антитела [9]. Ангиопоэтин-2 является ингибирующим лигандом для Tie-2 рецептора, который располагается в тельцах Weibel-Palade эндотелиальных клеток [8]. Он является важным фактором ангиогенеза: «нарушает состояние интегральности сосудистой стенки и тем самым препятствует нормализации сосудистого русла» [7]. Как показал анализ, уровень сывороточного ангиопоэтина-2 оказался достоверно выше у больных с отдаленными метастазами РТК, чем без последних и у здоровых (3,9 нг/мл, 2,3 нг/мл и 2,4 мг/мл соответственно; $p=0,001$). Пациенты с низким уровнем ангиопоэтина-2 до начала лечения, получавшие терапию бевацизумабом, имели достоверно более высокую частоту лечебных эффектов (82% и 31%, $p<0,01$), медиану времени до прогрессирования (14,1 мес. и 8,5 мес., $p<0,01$) и даже общую выживаемость (в группе низкого уровня медиана не достигнута, высокого – 16,2 мес., $p=0,004$). При этом выживаемость через 1,5 года составила 94% и 53% для низкого и высокого уровня соответственно. Это небольшое исследование и его результаты нуждаются в подтверждении, в том числе в проспективных рандомизированных исследованиях, однако выраженность различий позволяет предположить его высокую клиническую значимость.

Таким образом, «важнейшие события» 2010 года по проблеме рака толстой кишки, несомненно, окажут влияние на развитие научных исследований и клинической практики в ближайшие годы.

Список литературы

1. 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, Jan 1. – Vol.29(1). – P.11-16. Epub. – 2010, Oct. 12.
2. Atkin W.S., Edwards R., Kralj-Hans I. et al. UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial // Lancet. – 2010, May 8. – Vol.375(9726). – P.1624-1633. Epub. – 2010, Apr.
3. De Roock W., Jonker D.J., Di Nicolantonio F. et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab // JAMA. – 2010, Oct. 27. – Vol.304(16). – P.1812-1820.
4. Dubé C., Rostom A., Lewin G. et al. The Use of Aspirin for Primary Prevention of Colorectal Cancer: A Systematic Review Prepared for the U.S. Preventive Services Task Force // Ann. Intern. Med. March 6. – 2007. – Vol.146. – P.365-375.

5. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: Mechanisms of anti-tumour activity // Nat. Rev. Cancer. – 2008. – Vol.8. – P.579-591.
6. Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W. et al. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis // Cancer. Cell. – 2009. – Vol.15. – P.232-239.
7. Falcon BL, Hasbizume H, Koumoutsakos P. et al. Contrasting actions of selective inhibitors of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 on the normalization of tumor blood vessels // Amer. J. Pathol. – 2009. – Vol.175. – P.2159-2170.
8. Fiedler U, Scharpfenecker M, Koidl S. et al. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell Weibel-Palade bodies // Blood. – 2004. – Vol.103. – P.4150-4156.
9. Goede V, Coutelle O, Neuneier J. et al. Identification of serum angiopoietin-2 as a biomarker for clinical outcome of colorectal cancer patients treated with bevacizumab-containing therapy // Brit. J. Cancer. – 2010, Oct. 26. – Vol.103(9). – P.1407-1414. – Epub. – 2010, Oct. 5.
10. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol.350. – P.2335-2342.
11. Kirkegaard H, Fuus Jobnsen N, Christensen J. et al. Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study // BMJ. – 6 Nov. – 2010. – Vol.341. – P.7780, 5504.
12. Pa'ez-Ribes M, Allen E, Hudock J. et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis // Cancer Cell. – 2009. – Vol.15. – P.220-231.
13. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P. et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial // JCO. – 2010, Jan 20. – Vol.28(3). – P.466-474. – Epub. – 2009, Dec. 1.
14. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE. et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials // Lancet. – 2010, Nov. 20. – Vol.376(9754). – P.1741-1750. – Epub. – 2010, Oct. 21.
15. Saltz LB, Clarke S, DTaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study // J. Clin. Oncol. – 2008. – P.2013-2019.
16. Tie J, Lipton L, Desai J. et al. KRAS Mutation is Associated with Lung Metastasis in Patients with Curatively Resected Colorectal Cancer // Clin. Cancer. Res. – 2011, Jan. 14. – [Epub Ahead of Print].