

Теория на практике. Дискуссионные вопросы терапии метастатического колоректального рака с «диким» типом генов RAS

Горяинова Алла Юрьевна

Ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии КубГМУ, врач-онколог ООО «Современные диагностические технологии», кандидат медицинских наук, Краснодар

«Вы думаете, всё так просто? Да, всё просто. Но совсем не так»

Альберт Эйнштейн

Едва ли найдется человек с медицинским образованием, который сегодня не слышал словосочетания «клинические рекомендации» или наши дорогие и любимые «клинреки», как мы привыкли все их называть. Да что уж? И человек немедицинского склада скажет, что «клинреки» обязательно надо выполнять. Так-то оно так! Но как найти оптимальную последовательность и своевременность применения того или иного пункта, превратив в алгоритм лечения, а иногда и в судьбу пациента? И что особенно важно – как провести пациента по выбранному алгоритму, учитывая его информированность обо всех доступных лечебных подходах и активное желание во что бы то ни стало излечиться от своего диссеминированного заболевания самым очевидным для него способом – хирургическим. Вот тут, пожалуй, надо иметь самый «неискусственный» интеллект.

Итак, у пациентки В., 1975 г.р., в феврале 2020 г. в связи с клиникой кишечной непроходимости проведено хирургическое лечение в экстренном порядке в общей лечебной сети в объеме обструктивной левосторонней гемиколэктомии. Гистологически подтверждена умеренно-дифференцированная аденокарцинома толстой кишки, в 4 лимфоузлах из 6 были обнаружены метастазы аденокарциномы. Молекулярно-генетическое исследование опухолевого материала показало, что мутаций в генах KRAS, NRAS, BRAF не было выявлено, анализ статуса микросателлитной нестабильности – MSS. В течение 6 месяцев больная проходила адъювантную полихимиотерапию по схеме FOLFOX6.

В ноябре 2020 г., через 9 месяцев после операции, при обследовании на КТ и ПЭТ-КТ выявлена возникшая в динамике заболевания забрюшинная лимфаденопатия, признаки лимфаденопатии парааортальных, прекавальных лимфатических узлов и появление гиперметаболического очага на границе S3 и S4 в воротах печени и очага сомнительного генеза в матке. Согласно Клиническим рекомендациям МЗ РФ и Практическим рекомендациям RUSSCO, пациентам с левосторонним мКРР, с отсутствием мутаций в генах RAS и BRAF, микросателлитно-стабильным фенотипом рекомендовано применение анти-EGFR терапии в комбинации с химиотерапией, в том числе с режимом FOLFIRI [1,2]. Консилиум нам в помощь! Рассматривался как вопрос немедленного проведения хирургического лечения, так и предварительной конверсионной лекарственной терапии, и был выбран второй подход. Поскольку панитумумаб давно доказал свою эффективность в такой терапии у пациентов с WT RAS мКРР в исследовании PLANET и в комбинации с режимом FOLFOX6, и с режимом FOLFIRI, химиотерапевты победили. Частота резекций R0 + R1 при этом составила 40%. В подгруппе больных WT RAS даже с нерезектабельными метастазами (n=39) хирургическая резекция метастазов была выполнена в 54% случаев [3].

Понеслось! С декабря 2020 г. пациентка получила 12 курсов химиотаргетной терапии в режиме FOLFIRI с панитумумабом с быстрым и полным клиническим ответом уже на 8 неделе терапии – регрессией забрюшинной лимфаденопатии и исчезновением очага в воротах печени. Лечение пациентка переносила удовлетворительно, с явлениями управляемой гематологической и кожной токсичности, однако по семейным обстоятельствам вынуждена была в начале июня 2021 г. прервать лечение. При обследовании в конце июля 2021 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения в размерах и повышения степени накопления радиофармацевтического препарата в 2 забрюшинных лимфатических узлах. Путем жарких и длительных дискуссий на многочисленных консилиумах, и в том числе с учетом активной жизненной позиции самой пациентки и практически непреодолимого желания лечиться хирургически, было принято решение о проведении операции. Справедливости ради стоит отметить, что не одним лишь желанием больной оперироваться было продиктовано сие решение – генез медленно и избирательно увеличивающихся единичных забрюшинных лимфатических узлов вызывал сомнения с точки зрения дифференциальной диагностики. Выполнена селективная парааортальная лимфодиссекция, восстановление непрерывности толстой кишки. При гистологическом исследовании удаленных лимфоузлов – еще раз подтверждена аденокарцинома кишечного типа.

После периода послеоперационного восстановления проведено 5 курсов химиотерапии капецитабином в стандартном режиме. Однако при контроле в конце декабря 2021 г. снова наметилась отрицательная динамика забрюшинной лимфаденопатии по данным КТ.

В феврале-марте 2022 г. зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде дополнительной визуализации забрюшинных лимфатических узлов по данным КТ и ПЭТ-КТ. После многочисленных межцентровых дискуссий, учитывая также снова появившееся непреодолимое желание больной радикально решить проблему, проведено хирургическое лечение – межаortoкавальная лимфодиссекция. Гистологически – подтвержден метастаз аденокарциномы в лимфоузлах. И с апреля 2022 г. начато лечение по схеме FOLFOX6 (2 курса) с переходом на FOLFOX4 (4 курса) в связи с развитием у пациентки нежелательных явлений в виде стоматита 2 степени, нейтропении 2 степени. Терапия была завершена на этапе 6 курсов в связи с нарастанием гастроинтестинальной токсичности и астении, больной рекомендовано динамическое наблюдение.

В декабре 2022 г. зафиксировано следующее прогрессирование болезни: по данным ПЭТ-КТ рост размеров и увеличение количества забрюшинных лимфоузлов и лимфоузлов брюшной полости, появление гиперметаболических очагов на уровне первого межреберья справа, появление метаболической активности в латеральных шейных лимфоузлах справа и объемного образования матки с гиперметаболизмом ФДГ. Мнения врачей были как никогда единогласны – больной была рекомендована противоопухолевая лекарственная терапия, однако данное решение не получило понимания самой пациентки и ее родственников, и в декабре 2022 г. последовало обращение в онкологическое лечебное учреждение другого региона. Была проведена следующая, уже четвертая операция – забрюшинная лимфаденэктомия уровня А2, экстирпация матки с придатками. Гистологически по данным операционного материала вновь была подтверждена аденокарцинома кишечного типа, при иммуногистохимическом исследовании – инвазивный рост умеренно-дифференцированной аденокарциномы толстой кишки в тело матки с метастазами в лимфоузлы корня брыжейки тонкой кишки. Однако послеоперационный период протекал с осложнениями – было выявлено поступление мочи по

постоперационному дренажу. При обследовании с целью выявления причин при контрастировании левого мочеточника и нефростомии выявлен его краевой дефект, вероятно, образовавшийся во время оперативного лечения. Выполнена нефростомия и последующее антеградное стентирование левого мочеточника.

Период восстановления после хирургического лечения был непростым и отсрочил начало очередной линии лекарственной терапии. По данным КТ через 2 месяца после операции выявлено: дефекты контрастирования подвздошных вен, нижней полой вены (стаз?, тромбоз?), паравазальное инфильтративное уплотнение забрюшинной клетчатки, разрозненные увеличенные парааортальные и межаортокавальные лимфоузлы с КТ-признаками метастазов, инородное тело в мочевом пузыре, вероятно, мигрировавший стент мочеточника, конкременты в чашках почек и в верхней трети левого мочеточника. Совместно с ангиохирургами начата терапия по протоколу лечения и вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений.

Учитывая, что при применении индукционной химиотаргетной терапии в 1-й после прогрессирования КРР линии (FOLFIRI с панитумумабом) отмена данной комбинации не была связана с прогрессированием заболевания, а лишь с желанием самой пациентки ввиду «усталости» от терапии, на ВК принято решение вновь провести следующую линию терапии в виде комбинированной химиотаргетной терапии FOLFIRI с панитумумабом. Дозы цитостатического компонента схемы были редуцированы в связи с предлеченностью больной и наличием в анамнезе при предшествующих курсах терапии сочетанной токсичности. В феврале 2023 г. лечение было начато, и через 4 курса отмечена положительная динамика в виде сокращения паравазального забрюшинного уплотнения забрюшинной клетчатки, утраты достоверной визуализации ранее отмечаемых дефектов контрастирования общих подвздошных вен, нижней полой вены, сокращения размеров разрозненных увеличенных парааортальных и межаортокавальных лимфоузлов. Лечение пациентка переносила хорошо, токсичность терапии была управляемой, эффективность высокой. В июле 2023 г. она снова обратилась в другое ЛПУ для проведения уже пятого оперативного вмешательства, которое было инициировано урологами в связи со сформировавшейся стриктурой ранее наложенного уретероцистоанастомоза, с целью пластики мочеточника и установки нового стента внутреннего дренирования.

По данным КТ после операции в сентябре 2023 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров и количества забрюшинных лимфатических узлов и появление гидроперитонеума. С сентября 2023 г. по март 2024 г. пациентка получала лечение бевацизумабом 7,5 мг/мг в комбинации с капецитабином 2000 мг/м² 1/14, на фоне которой отмечалась стойкая нейтропения 3 степени, анемия 1 степени.

В апреле 2024 г. по данным ПЭТ-КТ зафиксирована очередная прогрессия в виде появления дополнительных очагов фиксации РФП в стенке влагалища справа, в теле позвонка L1, в пресакральной клетчатке, множественных забрюшинных лимфатических узлах, в селезенке. Врачебный консилиум принял решение о назначении регорафениба в режиме постепенной эскалации и остеомодифицирующей терапии в виде п/к инъекций деносумаба 120 мг 1 раз в 28 дней. Однако прием регорафениба уже в дозе 80 мг/сут. сопровождался резким ухудшением самочувствия в виде симптомов выраженной интоксикации, астении 2 степени, в связи с чем регорафениб был отменен самой больной и последовал период без лекарственного контроля заболевания. За время перерыва в лекарственной терапии было отмечено значительное

ухудшение состояния в виде нарастания астенического и болевого синдрома, кахексии, интоксикации.

В июле 2024 г. пациентка обратилась в клинику с плохим самочувствием, информировав врачей об отмене регорафениба и нарастании клинической симптоматики метастатической болезни в виде выраженной астении, болевого синдрома, консилиумом специалистов было рекомендовано проведение следующей линии противоопухолевой терапии FOLFIRI (дозы цитостатиков были редуцированы в связи предлеченностью) в сочетании с панитумумабом. По данным рентгенологической диагностики в объеме КТ на старте терапии, распространенность болезни совпадала с результатами ПЭТ-КТ от апреля 2024 г. с появлением признаков перитонеального канцероматоза и гидроперитонеума. После 1 введения химиотаргетной терапии отмечена регрессия болевого синдрома, полный отказ от трамадола. После 3 курсов терапии больная продемонстрировала значительную регрессию астенического синдрома, инициацию набора массы тела. По данным КТ от сентября 2024 г. отмечено сокращение размеров отдельных забрюшинных лимфатических узлов, регрессия гидроперитонеума. В дополнение пациентка возобновила остеомодифицирующую терапию деносумабом 120 мг 1 раз в 28 дней. В настоящее время текущая линия терапии продолжена с выраженной клинической эффективностью и улучшением качества жизни больной.

Таким образом, мы знаем, что максимальный выигрыш в продолжительности жизни наблюдается у пациентов, получивших все активные препараты на протяжении лечения [4]. Нашей пациентке за 4,5 года лечения по поводу метастатического КРР левой половины с отсутствием мутаций в генах RAS и BRAF, MSS-статусом было проведено уже 6 линий и в процессе 7-я линия лекарственной терапии, с тройной реиндукцией таргетного агента – ингибитора EGFR панитумумаба. Эффективность и безопасность данной комбинации была высокой, отмена терапии была связана с другими причинами (желанием пациентки сделать перерыв, попытаться провести радикальное хирургическое лечение), но не ввиду прогрессирования или токсичности, то есть при сохранном терапевтическом потенциале препарата, что немаловажно. Вот именно в такие моменты «включается» клиницист, способный рекомендации и стандарты перевести в мышление и «выжать» максимальную пользу из всех имеющихся печатных ресурсов.

И снова возвращаясь к началу нашего повествования, хочется отметить, что ориентированность на выполнение клинических рекомендаций при планировании 1 линии терапии позволила нам получить тот самый задел для обеспечения максимальной продолжительности жизни больной, несмотря на все крайне неблагоприятные вводные данные (первичная операция по экстренным показаниям в общей лечебной сети, сомнения по поводу корректности стадирования, короткий безрецидивный период после проведенной в адекватном объеме адъювантной терапии, сомнительная чувствительность к фторпиримидинам и оксалиплатину). Последовательность анти-EGFR и анти-VEGF терапии была также «подсказкой» из клинических и практических рекомендаций, что позволило чередовать различные методы лекарственной терапии и выигрывать время у болезни. И даже интервальные циторедуктивные вмешательства могли бы стать частью того стройного алгоритма, особенно – если бы у нашей пациентки имелись только потенциально-резектабельные метастазы в печени [5,6]. При этом хотелось бы заметить, что сдержанность в принятии решения по поводу очередной лапаротомии – тот самый элемент необходимого приложения естественного интеллекта к искусственному, ведь качество жизни никто не отменял. А размышления о том, что было эффективно в первой линии терапии и как

долго сохранялся эффект, когда, казалось бы, уже совсем нет никаких надежд, дает возможность получить результат на этапе даже седьмой линии. Тогда сочетание теории и практики обуславливает наилучшие результаты для наших больных.

Действительно, не все оказывается так просто в жизни, как на бумаге. И сложные решения – это часть нашей рутинной работы. Данный клинический пример подчеркивает значимость понимания отсутствия резистентности к проведенной ранее терапии. Учитывая, что в Клинических рекомендациях прописана в 3-й и последующих линиях возможность повторения ранее эффективных режимов химиотаргетной терапии, и это никак не противоречит инструкции по применению ингибиторов EGFR, в том числе панитумумаба, как вы поступаете с пациентами МКРР, предлеченными в ранних линиях ингибиторами EGFR? Как вы определяете критерии возврата к этой терапии, и как часто возникает необходимость реиндукции в вашей практике?

Литература:

1. Клинические рекомендации МЗ РФ «[Злокачественное новообразование ободочной кишки](#)». 2022 г.
2. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и соавт. [Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли. 2024; 14\(3s2\): 263-322.](#)
3. Carrato A, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: a randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur J Cancer*. 2017; 81: 191-202.
4. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 1; 22(7): 1209-14. doi: 10.1200/JCO.2004.11.037. PMID: 15051767.
5. Dumont F, Guérolé S, Loaec C, Bourgin C, Raimbourg J, Senellart H, Huret S, Doucet L, Raoul JL, Thibaudeau E. Survival after cytoreductive surgery for peritoneal metastases in colorectal cancer patients: Does a history of resected liver metastases worsen the prognosis? *Eur J Surg Oncol*. 2022 Apr; 48(4): 803-809. doi: 10.1016/j.ejso.2021.12.025. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34955316.
6. Abdel-Rahman O. A real-world, population-based study of the outcomes of patients with metastatic colorectal cancer to the peritoneum treated with or without cytoreductive surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2020 Apr; 35(4): 719-725. doi: 10.1007/s00384-020-03525-x. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060606.

При поддержке компании Амджен