

ՀՏԴ 616-006+615.28

Քիմիաթերապիայի և թիրախային բուժման դերը կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների մոտ

Ս.Գ. Բարդախյան

*Երևանի Մ. Հերացու անվ. պետական բժշկական համալսարանի
օնկոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կոռյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. կոլոռեկտալ քաղցկեղ, քիմիաթերապիա, թիրախային
թերապիա, բևացիգումաբ, ցետուքսիմաբ, իմունոթե-
րապիա

Ներածություն

Կոլոռեկտալ քաղցկեղը (ԿՌՔ) աշխարհում ամենատարածված ուռուցքներից մեկն է: Հանդիպման հաճախականությամբ այն աշխարհում 3-րդ տեղում է: Տարեկան գրանցվում են կոլոռեկտալ քաղցկեղի 1.65 միլիոն նոր դեպք և 835.000 մահվան դեպք[19]: Վերջին տասնամյակների ընթացքում դիտվում են ԿՌՔ-ից մահացության ցուցանիշների կայուն իջեցում և ապրելիության ցուցանիշների բարելավում: Անցած դարի 70-ական թվականներից մինչև հիմա դիտվել է 5-ամյա ապրելիության բարձրացում 50-ից մինչև 70%՝ բոլոր փուլերը միասին վերցրած: Սակայն այս ցուցանիշները շարունակում են մնալ մտահոգիչ մետաստատիկ ԿՌՔ-ի (մԿՌՔ) դեպքում, որտեղ, չնայած գրանցված ապրելիության աճին, միևնույն է, 5-ամյա ապրելիությունը շարունակում է մնալ մինչև 15% (5%-ից աճ մինչև 15%)[44]: Այնուամենայնիվ, համեմատած անցած դարի 90-ականների հետ, մԿՌՔ-ով հիվանդների միջին ապրելիությունը ներկայումս 12 ամսից աճել է մինչև 24 ամիս[15]:

Ապրելիության ցուցանիշների այս բարձրացումը շատ բանով կապված է ուռուցքաբանության տարբեր ճյուղերի զարգացման և հատկապես դեղորայքային բուժման զարգացման հետ: Անցած դարից սկսած՝ մեծ թափով սկսեցին ստեղծվել և կիրառության մեջ մտնել բազմաթիվ նոր քիմիաթերապևտիկ, իսկ հետագայում նաև թիրախային պրեպարատներ: Եվ ներկայումս դեղորայքային բուժումը ստացել է ավելի մեծ կիրառություն ԿՌՔ-ի ժամանակ: Սակայն դեղորայքային բուժումը կիրառվում է ոչ բոլոր փուլերի դեպքում: Որոշ փուլերի

դեպքում նրա կիրառումը որևէ արդյունավետություն չի դրսևորել, մյուսների դեպքում այն այս կամ այն չափով բարձրացնում է ապրելիության ցուցանիշները, իսկ տարածված պրոցեսի՝ 4-րդ փուլի դեպքում հաճախ հիվանդների կյանքի երկարացման և բուժման հիմնական միջոցն է [12,17,34]:

Այս ակնարկի նպատակն է ուսումնասիրել ԿՌՔ-ի ժամանակ կիրառվող քիմիաթերապևտիկ, թիրախային դեղերն ու դեղորայքային ռեժիմները, ամենաարդյունավետ զուգակցումները, նրանց ազդեցությունը ԿՌՔ-ով հիվանդների ապրելիության ցուցանիշների վրա և ընդհանուր առմամբ հասկանալ դեղորայքային բուժման դերը ԿՌՔ-ի յուրաքանչյուր փուլի ժամանակ առանձին-առանձին:

Վերլուծություն

1-ին փուլ

1-ին փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ, այսինքն՝ լոկալացված պրոցեսի դեպքում (T1-2N0M0), ք/թ-ի կիրառումը չունի որևէ դեր և չի բերում ընդհանուր ապրելիության (ԸԱ) կամ հիվանդությունից ազատ ապրելիության (ՀԱԱ) ցուցանիշների որևէ հավաստի ավելացման: Նշանակություն չունի նաև այս փուլի դեպքում թիրախային պրեպարատների ավելացումը [12,27,34]:

Ընդհանրապես այս փուլի դեպքում հիվանդության կրկնվելու հավանականությունը բավական փոքր է (10-15%), և բուժումը սահմանափակվում է միայն վիրահատությամբ [44,47]:

2-րդ փուլ

2-րդ փուլի (T3-4N0M0) ԿՌՔ-ի դեպքում իրավիճակը փոքր-ինչ տարբերվում է: Չնայած այս փուլի դեպքում նույնպես հիմնական բուժման մեթոդը վիրահատությունն է, իսկ դեղորայքային բուժման դերը շատ էական չէ [12,34], այնուամենայնիվ որոշակի ռիսկի գործոնների առկայության դեպքում հիվանդության միկրոմետաստատիկ տարածման և հետևաբար՝ կրկնողության հավանականությունը մեծանում է՝ բացասաբար անդրադառնալով ԸԱ և ՀԱԱ ցուցանիշների վրա: Այդ ռիսկի գործոններն են. 1. ուռուցքի ցածր տարբերակվածության աստիճանը, 2. T4 փուլը, 3. ուռուցքային անանցանելիության կամ թափածակման առկայությունը, 4. 12-ից քիչ լիմֆատիկ հանգույցների հեռացումը վիրահատության ժամանակ, 5. պերիներալ կամ լիմֆովասկուլյար ինվազիայի առկայությունը: Դրանց առկայությունից կամ բացակայությունից կախված՝ այս փուլի հիվանդները բաժանվում են 1. ցածր և 2. բարձր ռիսկի խմբերի, որից էլ հաճախ կախված է հիվանդության կրկնվելու հավանականությունը: Եթե ցածր ռիսկի խմբի,

այսինքն՝ առանց որևէ ռիսկի գործոնի առկայության հիվանդների մոտ կրկնվելու հավանականությունը շարունակում է մնալ բավական փոքր (15-20%), և դեղորայքային բուժումը չի բերում այդ ցուցանիշների էական բարելավման[12,34,47,49], ապա բարձր ռիսկի խմբի հիվանդների մոտ աղյուվանտ ք/թ-ի ավելացումը կարող է բերել ապրելիության ցուցանիշների չնայած համեստ, բայց ստատիստիկորեն նշանակալի բարձրացման: Այնուամենայնիվ, ըստ մի շարք հետազոտությունների արդյունքների, 2-րդ փուլի ԿՌՔ-ի դեպքում աղյուվանտ բուժման մեջ 5-Fluorouracil (5-FU) կիրառումը բերում է ապրելիության ցուցանիշների ընդամենը 2-4%-ով բարելավման[34]: Այդ պատճառով այս փուլի դեպքում աղյուվանտ ք/թ-ի բուժման հարցը մնում է բավական հակասական:

2-րդ փուլի ԿՌՔ հիվանդների մոտ աղյուվանտ քիմիաթերապիայի դերը բարձրացվել է մի շարք հետազոտություններում: 2015թ. 25 բարձր որակի հետազոտությունների մետաանալիզը ցույց չի տվել որևէ օգուտ ապրելիության ցուցանիշների տեսանկյունից, 2-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների բուժման ծրագրին աղյուվանտ ք/թ-ի ավելացման դեպքում: Ըստ այդ հետազոտության արդյունքների՝ 2-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ, ովքեր չեն ստացել աղյուվանտ ք/թ-ի բուժում, 5 տարվա ՀԱՄ-ն կազմել է 81.4% մինչդեռ աղյուվանտ բուժում ստացածների մոտ՝ 79.3%[8]: Ի տարբերություն դրա՝ QUASAR հետազոտությունը ցույց է տվել փոքր, բայց ամեն դեպքում որոշակի ապրելիության բարելավում 2-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ, ովքեր ստացել են աղյուվանտ ք/թ-ի բուժում 5-Fluorouracil/Leucovorin (5-FU/LV) ռեժիմով [36]: Սակայն այս հետազոտության մեջ ներառված հիվանդների 64%-ի մոտ հեռացված է եղել 12-ից քիչ ավշային հանգույց, և հետևաբար՝ նրանք պատկանել են բարձր ռիսկի խմբին, ովքեր ավելի հավանական է, որ կստանան որոշակի օգուտ աղյուվանտ ք/թ-ից: Այնուամենայնիվ, նշված տվյալները հիմնականում ստացվել են մինչև 2000թ. կատարված հետազոտություններից: Ի տարբերություն դրա՝ 2016թ. միջազգային քաղցկեղի դատաբազայի 2-րդ փուլի 153110 հիվանդների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ աղյուվանտ ք/թ-ի կիրառումը բերում է ապրելիության ցուցանիշների ստատիստիկորեն նշանակալի բարելավման (HR 0.76, P<0.001)[9]:

Ամեն դեպքում նույնիսկ այդ պարագայում չկան հստակ ապացուցված դեղորայքային սխեմաներ, և աղյուվանտ բուժման դեպքում ք/թ-ի սխեմայի ընտրության հարցը վերջնականապես լուծված չէ: Դա հատկապես վերաբերում է 5-FU աղյուվանտ բուժմանը Oxaliplatin-ի ավելացման խնդրին: Այստեղ տարբեր միջազգային ուղեցույցները կարող են որոշ չափով տարբերվել միմյանցից: Ըստ որոշ հետազոտու-

թյունների՝ Oxaliplatin-ի ավելացումը չունի որևիցե էական կամ ունի չնչին ազդեցություն ապրելիության բարելավման առումով: Ըստ MOSAIC հետազոտության տվյալների՝ 2-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների ադյուվանտ բուժմանը Oxaliplatin-ի ավելացումը որևիցե օգուտ չի տվել ո՛չ 6-ամյա ՀԱԱ (HR 0.84; P=0.258), ո՛չ էլ 10-ամյա ԸԱ տեսանկյունից (79.5% ընդդեմ 78.4% HR 1.0; P=0.98): Եվ նույնիսկ բարձր ռիսկի խմբի հիվանդների մոտ 5-FU/LV-ով դեղորայքային ռեժիմին Oxaliplatin-ի ավելացումից չի դիտվել ՀԱԱ ցուցանիշների ստատիստիկորեն նշանակալի բարելավում, համեմատած միայն 5-FU/LV ստացողների հետ (HR 0.72; P=0.063)[2]:

Այս ամենը հաշվի առնելով՝ միջազգային մի շարք ուղեցույցներ նշում են, որ, հիմնվելով 3-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ ադյուվանտ ք/թ-ի ցուցաբերած արդյունավետության վրա, այն կարելի է համարել ադյուվանտ ք/թ-ի արդյունավետության անուղղակի ապացույց նաև 2-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների համար, հատկապես բարձր ռիսկի խմբում: Այնուամենայնիվ հետազոտությունների և միջազգային ուղեցույցների մեծ մասը որպես ադյուվանտ ք/թ-ի ռեժիմ առաջարկում է միայն 5-FU/LV-ի կամ Capecitabine-ի կիրառումը[6]:

Վերջին ժամանակներս իրականացված հետազոտություններում ադյուվանտ ք/թ-ի անհրաժեշտության հարցում կարևոր նշանակություն է տրվում նաև միկրոսատելիտային անկայունության առկայությանը (MSI): ԿՌՔ հիվանդներին, ըստ այդ ցուցանիշի, կարելի է բաժանել 2 ենթախմբի՝ 1. միկրոսատելիտային անկայունության բարձր աստիճանի՝ MSI-H և 2. ցածր աստիճանի՝ MSI-L կամ միկրոսատելիտային ստաբիլ՝ MSS: Բարձր միկրոսատելիտային անկայունությունը՝ MSI-H, դրական պրոգնոստիկ մարկեր է և նաև, ըստ որոշ հետազոտությունների արդյունքների, ունի կանխորոշիչ նշանակություն ադյուվանտ ք/թ-ի բուժման ցածր արդյունավետության և նույնիսկ հնարավոր վնասակարության տեսանկյունից 2-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ: Մինչդեռ միկրոսատելիտային կայուն՝ MSI-L կամ MSS հիվանդներն ունենում են ավելի լավ արդյունքներ ադյուվանտ 5-FU/LV կիրառումից [39]: Սակայն ոչ բոլոր հետազոտություններն են հանգել այդպիսի արդյունքների: Այսպես, QUASAR հետազոտությունը ցույց է տվել, որ չնայած MSI ունեցած պրոգնոստիկ դերին (կրկնողության ռիսկը 2-րդ փուլի MSI-H ուռուցքների դեպքում եղել է 11% ընդդեմ 26%-ի MSI-L կամ MSS ուռուցքների դեպքում), այն չի կանխորոշում ադյուվանտ ք/թ-ի կիրառման արդյունավետությունը կամ վնասակարությունը: CALGB 9581 և 89803 հետազոտությունները նույնպես հանգել են նմանատիպ արդյունքների՝ նշելով MSI կարևոր պրոգնոստիկ, բայց ոչ կանխորոշիչ դերը կապված ադյուվանտ ք/թ-ի բուժման կի-

բառման հետ [7,23]: Հաշվի առնելով այս բոլոր տվյալները՝ միջազգային ուղեցույցներից շատերը խորհուրդ չեն տալիս աղյուվանտ բուժման կիրառումը ցածր ռիսկի խմբի և MSI-H 2-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ:

Ինչ վերաբերում է 2-րդ փուլի՝ ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ աղյուվանտ բուժման ռեժիմին թիրախային պրեպարատների ավելացմանը, ապա, ըստ մի շարք հետազոտությունների արդյունքների, այն ցույց չի տվել որևէ արդյունավետություն[17]:

3-րդ փուլ

3-րդ փուլի (T1-4N1-2M0) ԿՌՔ-ով հիվանդները աղյուվանտ ք/թ-ի բուժման հիմնական թիրախային խումբն են, և հենց այստեղ է, որ քիմիաթերապևտիկ պրեպարատների ավելացումն ունենում է բավական մեծ ազդեցություն ապրելիության ցուցանիշների վրա: 2015թ. 25 բարձր որակի հետազոտությունների մետաանալիզը ցույց է տվել, որ 5 տարվա ՀԱԱ 3-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ աղյուվանտ ք/թ բուժմամբ և առանց դրա կազմել է 63.6% և 49% համապատասխանաբար [8]: Հիմնականում կիրառվող ք/թ-ի պրեպարատներն են 5-FU/Leucovorin-ը, Capecitabine-ը, Oxaliplatin-ը և Irinotecan-ը: Հաճախ առաջարկվող ք/թ-ի ռեժիմներից են համարվում 5-FU/LV կամ Capecitabine զուգակցումները Oxaliplatin-ի հետ: Ըստ մի շարք հետազոտությունների՝ 3-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ Oxaliplatin-ի ավելացումը աղյուվանտ ք/թ-ի բուժմանը ունենում է ստատիստիկորեն նշանակալի ազդեցություն ՀԱԱ-ի և ԸԱ-ի վրա: Այսպես, ըստ MOSAIC հետազոտության տվյալների, 5-FU/LV աղյուվանտ ք/թ-ի բուժմանը Oxaliplatin-ի ավելացումը հանգեցրել է ավելի բարձր 5 տարվա ՀԱԱ-ի (66.4% FOLFOX-4 ընդդեմ 58.9%-ի միայն 5-FU/LV ստացողների; $P = 0.005$), ինչպես նաև 10 տարվա ԸԱ-ի ավելացման (67.1% ընդդեմ 59.0%-ի HR 0.8, $P = .016$)[2]:

Այստեղ կան որոշակի հարցեր՝ կապված աղյուվանտ ք/թ-ի բուժման տևողության հետ: Ներկայումս բազմաթիվ միջազգային ուղեցույցներն առաջարկում են 6 ամիս տևողությամբ աղյուվանտ ք/թ-ի բուժում, սակայն վերջերս ի հայտ են եկել տվյալներ՝ կապված ավելի կարճ տևողությամբ՝ XELOX կամ FOLFOX ռեժիմներով 3 ամիս ք/թ-ի բուժման ոչ պակաս արդյունավետության մասին, գոնե T1-3N1 փուլերի ԿՌՔ-ի դեպքում, մինչդեռ T4 կամ N2 3-րդ փուլի ԿՌՔ-ի դեպքում նախապատվությունն ամեն դեպքում տրվում է նույն ռեժիմներով 6 ամիս տևողությամբ աղյուվանտ ք/թ-ի բուժմանը[12,34,43]:

Ինչ վերաբերում է ոչ մետաստատիկ, բայց տեղային տարածված՝ T3-T4b ուռուցքներով հիվանդների մոտ նեոաղյուվանտ ք/թ-ի բուժման կիրառմանը, ռանդոմիզացված 3-րդ ֆազայի FOxTROT հետազոտու-

թյունը ցույց է տվել, որ պերիօպերատիվ ք/թ-ի բուժումը FOLFOX սխեմայով (3 կուրս մինչև վիրահատությունը և 9 կուրս վիրահատությունից հետո) բերում է ստատիստիկորեն նշանակալի ($P=0.04$) ուռուցքի փուլի իջեցման և հետևաբար ռեզեկտաբիլության բարձրացման համեմատած 12 կուրս հետվիրահատական ք/թ-ի հետ [20]:

Կան նաև որոշակի հարցեր՝ կապված այս փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ աղյուսակն առ ք/թ-ի բուժման մեջ Irinotecan-ի կիրառման, ինչպես նաև թիրախային պրեպարատների ավելացման վերաբերյալ: Չնայած նրան, որ որոշ հետազոտություններ ցույց են տալիս 5-FU/LV-ով աղյուսակն առ ք/թ-ի բուժմանը Irinotecan-ի ավելացման դեպքում ապրելիության ցուցանիշների բարելավում, մյուսները չեն հանգել նմանատիպ արդյունքների: Այսպես, ըստ CALGB 89803 հետազոտության տվյալների, IFL (Irinotecan, 5-FU, Leucovorin) ռեժիմն ընդդեմ 5-FU/LV 3-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ, ցույց չի տվել ՀԱԱ ($P=0.84$) կամ ԸԱ ($P=0.74$) ցուցանիշների որևիցե բարելավում [20]: Այդ պատճառով այս ռեժիմները CAPIRI կամ FOLFIRI, հիմնականում խորհուրդ չեն տրվում ոչ մետաստատիկ ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ: Աղյուսակն առ ք/թ-ի բուժմանը թիրախային պրեպարատների ավելացմանն է նվիրված NSABP C-08 հետազոտությունը, որը համեմատում է mFOLFOX6 սխեմայով 6 ամիս տևողությամբ ք/թ-ի բուժումը mFOLFOX6+Bevacizumab սխեմայով 6 ամիս ք/թ-ի բուժման, և ապա ևս 6 ամիս շարունակական Bevacizumab-ի հետ՝ 2-րդ և 3-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ: Այն ցույց չի տվել ստատիստիկորեն նշանակալի արդյունավետություն Bevacizumab-ի ավելացման դեպքում՝ 3 տարվա ՀԱԱ տեսանկյունից (HR 0.89; $P=0.15$): Նույնն է պատկերը նաև 5 տարի հետևելուց հետո: Չնայած 1-ին 15 ամսվա ընթացքում Bevacizumab-ով բուժումը ցույց է տվել ՀԱԱ ցուցանիշների բարելավում, սակայն 15 ամիս հետո այդ խմբում դիտվել է կրկնողության ցուցանիշների բարձրացում: Նմանատիպ արդյունքների են հանգել նաև 3-րդ ֆազայի AVANT և QUASAR 2 հետազոտությունները: Այսպիսով, 2-րդ և 3-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների աղյուսակն առ ք/թ-ի բուժմանը Bevacizumab-ի ավելացումը չի տվել ոչ մի արդյունավետություն: Նույնիսկ ընդհակառակը՝ որոշակի միտում է նկատվում Bevacizumab-ով բուժումն ավարտելուց հետո հիվանդության կրկնողության հաճախականության բարձրացման տեսանկյունից, որն է վերջո բերում է ԸԱ ցուցանիշների իջեցման [16][17][25]: NCCTG միջխմբային 3-րդ ֆազայի N0147 և ռանդոմիզացված PETACC-8 3-րդ ֆազայի հետազոտությունները, ուսումնասիրելով FOLFOX ռեժիմով աղյուսակն առ ք/թ-ի բուժմանը էպիդերմալ աճի գործոնի պաշարիչ (anti-EGFR) Cetuximab-ի ավելացումը KRAS exon 2 վայրի տիպի հիվանդների մոտ, ցույց չեն տվել ՀԱԱ ցուցանիշների որևէ բարելավում

(HR 0.99), և միայն դիտվել է տոքսիկ էֆեկտների շատացում: Ամեն դեպքում պետք է նշել, որ T4N2 ուռուցքով հիվանդները ստացել են ստատինստիկոբեն հավաստի օգուտ cetuximab-ի ավելացումից, մինչդեռ կանայք և ուռուցքի աջակողմյան տեղակայմամբ հիվանդների մոտ նկատվել է ՀԱԱ-ի ստատինստիկոբեն հավաստի բարելավում առանց Cetuximab-ի՝ միայն ք/թ-ի խմբում [17,40,48]:

Այս ամենից ելնելով՝ Irinotecan-ի, Bevacizumab-ի կամ Cetuximab-ի ավելացումը խորհուրդ չի տրվում 2-րդ կամ 3-րդ փուլի ԿՌԲ-ով հիվանդների մոտ՝ կլինիկական հետազոտություններից դուրս:

2-րդ և 3-րդ փուլի ռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների մոտ պատկերը մի փոքր այլ է: Այստեղ կարևոր նշանակություն է տրվում ճառագայթային բուժման (ճ/թ) ներառմանը բուժական ծրագիր: Քանզի ուղիղ աղիքի քաղցկեղի դեպքում տեղային կրկնողության հավանականությունն ավելի բարձր է համեմատած հաստ աղիքի քաղցկեղի հետ, ճառագայթային բուժումն ունի շատ մեծ նշանակություն այդ ռիսկն իջեցնելու առումով: Հաճախ այն զուգակցվում է միաժամանակ տրվող ք/թ-ի հետ, ինչը բարձրացնում է բուժման արդյունավետությունը: Միջազգային ուղեցույցներից շատերը ներկայումս հակված են դեպի նախափրահատական քիմիաճառագայթային բուժումը (քճ/թ), չնայած հետփրահատական քճ/թ-ն նույնպես համարվում է ընդունելի տարբերակ: Նախափրահատական քճ/թ-ն ցույց է տալիս փոքր, բայց ամեն դեպքում որոշակի առավելություն հետփրահատական քճ/թ-ի նկատմամբ: Այսպես, German Rectal Cancer Study Group (CAO/ARO/AIO-94) հետազոտությունը, որը համեմատել է նախափրահատական ճ/թ-ն հետփրահատականի հետ, ցույց է տվել տեղային կրկնողության ռիսկի ստատինստիկոբեն նշանակալի իջեցում (6% ընդդեմ 13%-ի, $P=0.006$) և բուժման ավելի ցածր տոքսիկություն (27% ընդդեմ 40%-ի, $P=0.001$): Այս միտումը պահպանվել է նաև բուժումից 10 տարի հետո, և տեղային կրկնողության ռիսկը կազմել է 7.1% ընդդեմ 10.1%-ի ($P=0.048$) [41]: Չնայած դրան՝ ԸԱ-ն և ՀԱԱ-ն չեն տարբերվել 2 խմբերում: NSABP R-03 հետազոտությունը, համեմատելով նեոադյուվանտ և ադյուվանտ քճ/թ-ները՝ հանգել է նմանատիպ արդյունքների՝ ցույց տալով նաև 5 տարվա ՀԱԱ-ի ստատինստիկոբեն նշանակալի բարելավում (64.7% և 53.4% նեոադյուվանտ և ադյուվանտ քճ/թ-ների համար համապատասխանաբար; $P=0.011$): Սակայն ԸԱ-ի ցուցանիշների միջև ստատինստիկոբեն նշանակալի տարբերություն չի դիտվել (74.5% նեոադյուվանտ ընդդեմ 65.6% ադյուվանտ քճ/թ-ի համար; $P=0.065$) [38]: Ճառագայթային բուժումը ներկայումս ցուցված է անցկացնել ք/թ-ի հետ զուգակցված: Ճ/թ-ին ք/թ-ի ավելացումը նպատակ է հետապնդում բարձրացնել ճ/թ-ի հանդեպ ուռուցքի զգայունությունը,

ինչպես նաև իրականացնել հիվանդության համակարգային հսկողություն՝ որքան հնարավոր է արագ ընկճելով ուռուցքի միկրոմետաստազավորումը: Ք/թ-ի ավելացումը կարող է նաև դեր ունենալ պաթոլոգիկ լրիվ պատասխանի աստիճանի ավելացման և սֆինկտեր պահպանող վիրահատությունների տոկոսի բարձրացման հարցով [11,14]: Ճառագայթային բուժման ընթացքում կիրառվող հիմնական ք/թ-ի դեղերն են՝ 5-FU/LV կամ Capecitabine: Կան նաև որոշ տվյալներ Oxaliplatin-ի կամ թիրախային պրեպարատների ավելացման մասին: Ըստ մի շարք հետազոտությունների՝ Oxaliplatin-ի ավելացումը քճ/թ-ի ռեժիմին բարձրացնում է պաթոլոգիկ պատասխանի աստիճանը, սակայն տվյալները տեղային կրկնողության ռիսկի իջեցման և ՀԱԱ-ի բարձրացման վերաբերյալ հակասական են: Այդ պատճառով ներկայումս Oxaliplatin-ի ավելացումը նեոադյուվանտ քճ/թ-ի ռեժիմին խորհուրդ չի տրվում [5,37]: Ինչ վերաբերում է նեոադյուվանտ քճ/թ-ի ռեժիմին թիրախային պրեպարատներ Cetuximab-ի, Panitumumab-ի և Bevacizumab-ի ավելացմանը, ապա այստեղ նույնպես տվյալները հակասական են: Չնայած որոշ հետազոտություններ ցույց են տվել թ/թ-ի ավելացման դեպքում ավելի բարենպաստ արդյունքներ՝ հատկապես պաթոլոգիկ պատասխանի տեսանկյունից, այնուամենայնիվ ապացույցների անբավարարության պատճառով նրանցից որևէ մեկի ավելացումը նեոադյուվանտ քճ/թ-ի ռեժիմին ներկայումս խորհուրդ չի տրվում [28,35]:

Ինչ վերաբերում է 2-րդ և 3-րդ փուլի ռեկտալ քաղցկեղի բուժման ծրագրում ք/թ-ի դերին, ապա այստեղ տվյալներն ավելի քիչ են և հակասական՝ համեմատած հաստ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների հետ, և ավելի շատ ցույց են տալիս ՀԱԱ-ի և ոչ ԸԱ-ի բարելավում: Չկան վերջնական ապացուցված տվյալներ առավել արդյունավետ ք/թ-ի ռեժիմի վերաբերյալ: Ամենից հաճախ խորհուրդ է տրվում ռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների ք/թ-ի բուժումն իրականացնել 5-FU/LV, capecitabine կամ FOLFOX ռեժիմներով: Ք/թ-ի բուժումը կարելի է իրականացնել ինչպես նեոադյուվանտ ռեժիմով՝ մինչև քճ/թ և վիրահատությունը, այնպես էլ քճ/թ-ից և վիրահատությունից հետո [18]: Մի շարք նոր հետազոտություններ (ADORE, CAO/ARO/AIO-04), ուսումնասիրելով նեոադյուվանտ կամ ադյուվանտ ք/թ-ի ռեժիմներում 5-FU/LV-ին Oxaliplatin-ի ավելացումը, եկել են այն եզրահանգման, որ նեոադյուվանտ կամ ադյուվանտ FOLFOX ռեժիմով ք/թ-ն բարձրացնում է 3 տարվա ՀԱԱ-ն համեմատած միայն 5-FU/LV-ի հետ (ADORE 71.6% ընդդեմ 62.9%-ի, $P=0.049$, CAO/ARO/AIO-04 75.9% ընդդեմ 71.2%-ի, $P=0.03$)[22,37]: Հիմնվելով այս ամենի վրա, չնայած ոչ բավարար ապացույցների առկայությանը, ներկայումս մի շարք միջազ-

զային ուղեցույցներ խորհուրդ են տալիս ք/թ-ի կիրառումը 2-րդ և 3-րդ փուլի ռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների վրա:

4-րդ փուլ

4-րդ փուլի՝ մետաստատիկ (T1-4N0-2M1) ԿՌՔ-ով (մԿՌՔ) հիվանդներին կարելի է պայմանականորեն բաժանել 3 ենթախմբերի՝ կախված նրանց մոտ մետաստատիկ պրոցեսի տեղակայումից և տարածվածությունից, և որ ամենակարևորն է՝ պոտենցիալ ռեզեկտաբիլությունից:

Ռեզեկտաբիլ մետաստազներով,

Ոչ ռեզեկտաբիլ, բայց պոտենցիալ կոնվերտաբիլ մետաստազներով,

Ոչ ռեզեկտաբիլ մետաստազներով ԿՌՔ:

Յուրաքանչյուր ենթախմբի դեպքում բուժման նպատակները և հետևաբար նաև կիրառվող դեղորայքային բուժման սխեմաները որոշ չափով տարբերվում են միմյանցից:

Բացի դրանից, 4-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ կարևոր է RAS և BRAF մուտացիաների ստատուսի որոշումը, որից կախված մԿՌՔ-ով հիվանդները բաժանվում են 2 հիմնական խմբերի՝ 1. RAS, BRAF վայրի տիպ՝ առանց մուտացիայի առկայության, և 2. RAS, BRAF, մուտացված: Այս բաժանումը կարևոր նշանակություն ունի ք/թ-ի ընտրության հարցում:

1-ին ենթախմբի՝ ռեզեկտաբիլ մետաստազներով մԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ հիմնականում առկա են եզակի մետաստազներ լյարդում կամ թոքերում, որոնք հասանելի են վիրահատության համար: Այս հիվանդների ք/թ-ի բուժումն իրականացվում է FOLFOX կամ FOLFIRI ռեժիմներով: Այն կարող է իրականացվել ինչպես մինչև վիրահատությունը, այնպես էլ պերիօպերատիվ կամ ամբողջությամբ ադյուվանտ: Ցուցված բուժման տևողությունը կազմում է 6 ամիս [12]: Չնայած ռեզեկտաբիլ մետաստազներով ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ վիրահատությանը ք/թ-ի բուժման ավելացումը չի բարելավել ԸԱ-ն, սակայն որոշ հետազոտություններ և մետաանալիզներ ցույց են տվել ԱՊԱ կամ ՀԱԱ ցուցանիշների բարձրացում [3,26]: Այս ենթախմբի հիվանդների մոտ ք/թ-ի ռեժիմին Bevacizumab-ի ավելացումը կարող է բարձրացնել մետաստատիկ օջախների կողմից պաթոլոգիկ լրիվ պատասխանի հավանականությունը, սակայն հստակ ապացույցներ ՀԱԱ-ի կամ ԸԱ-ի բարելավման վերաբերյալ չկան: Cetuximab-ի ավելացման վերաբերյալ տվյալները նույնպես բարենպաստ չեն: New EPOC հետազոտության տվյալներով Cetuximab-ի ավելացումը նեոադյուվանտ ք/թ-ի ռեժիմին ռեզեկտաբիլ մետաստազներով մԿՌՔ-ով հի-

վանդների մոտ չի ապացուցել նրա արդյունավետությունը ՀԱԱ-ի կամ ՇԱ-ի տեսանկյունից և նույնիսկ ցույց է տվել նվազած ԱՊԱ $p/p + \text{Cetuximab}$ ստացող հիվանդների խմբում[17]: Ելնելով այս ամենից՝ թիրախային պրեպարատների կիրառումն այս ենթախմբում ներկայումս խորհուրդ չի տրվում:

2-րդ ենթախմբի՝ ոչ ռեզեկտաբիլ, բայց պոտենցիալ կոնվերտաբիլ մետաստազներով հիվանդների մոտ առկա մետաստատիկ օջախները հաճախ իրենց տեղակայման կամ չափսերի պատճառով ենթակա չեն վիրահատական բուժման, սակայն արդյունավետ դեղորայքային բուժման և օջախների չափսերի փոքրացման դեպքում նրանք հնարավոր է, որ վերածվեն ռեզեկտաբիլի: Այսինքն՝ այս ենթախմբում p/p -ի բուժման հիմնական դերը անռեզեկտաբիլ հիվանդության վերածումն է ռեզեկտաբիլի: Այն հիվանդների մոտ, ում մետաստատիկ հիվանդությունը p/p -ի միջոցով վերածվում է ռեզեկտաբիլի, և հետագայում արվում է կուռատիվ վիրահատական բուժում, 5 տարվա ՇԱ-ի ցուցանիշները հասնում են մինչև 30-50% [1], որը գերազանցում է միայն պալիատիվ p/p ստացող մԿՌԲ-ով հիվանդների 5-ամյա ապրելիությունը: Այդ պատճառով այս ենթախմբի հիվանդների մոտ պետք է նախապես իրականացվի քիմիաթերապիա՝ հաճախ այն զուգակցելով թիրախային բուժման հետ: Այստեղ շատ կարևոր է ադեկվատ p/p կմախքի ընտրությունը:

Որպես p/p -ի ռեժիմներ հիմնականում պետք է կիրառվեն ավելի ագրեսիվ և պոտենտները: Օր.՝ OLIVIA հետազոտությունը պոտենցիալ ռեզեկտաբիլ մԿՌԲ-ով հիվանդներին ռանդոմիզացրել է՝ ստանալու FOLFOX + Bevacizumab կամ FOLFOXIRI + Bevacizumab: 2-րդ խումբը ցույց է տվել ավելի բարձր օբյեկտիվ պատասխանի աստիճան (ՕՊԱ), R0 ռեզեկցիայի հավանականություն (49% ընդդեմ 23%-ի) և ԱՊԱ (18.6 ամիս ընդդեմ 11.5 ամսվա): Քանի որ չկան ռանդոմիզացված հետազոտության տվյալներ կոմբինացված p/p բուժման և $p/p + \text{Bevacizumab}$ -ի համեմատության վերաբերյալ, դժվար է վերջնականապես որոշել անգիոգենեզի ընկճման դերը հիվանդության փուլի իջեցման առումով՝ հետագա ռեզեկցիայի համար[21]: Քանզի պոտենցիալ ռեզեկտաբիլ հիվանդությամբ բազմաթիվ հիվանդներ ի վերջո չեն վերածվում ռեզեկտաբիլի և հաշվի առնելով նաև Bevacizumab-ի դրական ազդեցությունը ԱՊԱ-ի և ՇԱ-ի վրա, Bevacizumab-ի ավելացումը p/p սխեմաներին համարվում է ընդունելի տարբերակ, հատկապես, երբ anti-EGFR բուժումը հնարավոր կամ տեղին չէ:

Ինչ վերաբերում է cetuximab-ին, չնայած նրա ավելացումը ռեզեկտաբիլ մետաստազներով հիվանդների ենթախմբում տվել է հիասթափեցնող արդյունքներ, նրա դերը ոչ ռեզեկտաբիլ, բայց պոտենցիալ

կոնվերտաբիլ մետաստազներով ենթախմբում ապացուցվել է մի շարք հետազոտություններում: 3-րդ ֆազայի կլինիկական հետազոտությունը ռանդոմիզացրել է KRAS վայրի տիպի ուռուցքներով անոթակտաբիլ, բայց պոտենցիալ կոնվերտաբիլ մԿՌՔ-ով հիվանդներին ստանալ FOLFOX կամ FOLFOX+Cetuximab: Cetuximab ստացող հիվանդների խմբում դիտվել է ավելի բարձր R0 ռեզեկցիաների ցուցանիշ, ինչպես նաև ավելի բարձր ԱՊԱ և ՇԱ[52]: Բացի դրանից, CALGB 80405 հետազոտության վերջին տվյալները, համեմատելով այս ենթախմբի հիվանդների մոտ $p/p + Cetuximab$ բուժման սխեման $p/p + Bevacizumab$ -ի հետ, ցույց են տվել, որ Cetuximab-ով խմբում լիարժեք ռեզեկցիայի հավանականությունը եղել է 62% ընդդեմ 38% Bevacizumab-ով խմբի [50]:

Այսպիսով, այս ենթախմբի հիվանդների մոտ և՛ bevacizumab-ի, և՛ cetuximab-ի կիրառումն արդարացված է պոտենցիալ կոնվերտաբիլ մետաստազները կոնվերտաբիլի վերածելու և լիարժեք ռեզեկցիաներ ապահովելու տեսանկյունից: Բացի այդ, քանզի այս հիվանդներից շատերն ի վերջո չեն դառնում ռեզեկտաբիլ, p/p -ի ներառումը p/p բուժման մեջ արդարացված է՝ նաև հաշվի առնելով նրա դրական ազդեցությունը ԱՊԱ-ի և ՇԱ-ի վրա: Այն հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն RAS կամ BRAF մուտացիաներ, նախապատվությունը տրվում է FOLFOXIRI/Bevacizumab ռեժիմին՝ հատկապես երիտասարդ և ընդհանուր լավ վիճակով հիվանդների մոտ[21]: Իսկ երբ ընտրվում է դուրբետ p/p -ի (մեծ տարիք, ցածր PS), և եթե ուռուցքը RAS և BRAF վայրի տիպ է, նախապատվությունը պետք է տրվի p/p -ի + anti-EGFR ռեժիմին՝ հաշվի առնելով նրա ավելի արտահայտված ազդեցությունը փուլի իջեցման վրա և մետաստազները ռեզեկտաբիլ դարձնելու ավելի բարձր հավանականությունը՝ համեմատած Bevacizumab-ի հետ [50]:

Այս ենթախմբի հիվանդներին կարող է օգնության հասնել նաև ռեզիդուար p/p հատկապես լյարդում մետաստազների առկայության դեպքում: Լյարդային զարկերակի մեջ p/p պրեպարատ floxuridine-ի ինֆուզիան, զուգակցված համակարգային p/p -ի հետ, կարող է բարձրացնել ԿՌՔ մետաստազների ռեզեկտաբիլ դառնալու հավանականությունը, ինչպես նաև իջեցնել լյարդում ուռուցքի կրկնողության հավանականությունը, սակայն ՇԱ-ի բարելավման վերաբերյալ տվյալները գերազանցապես բացասական են[30]:

3-րդ ենթախմբի հիվանդների մոտ մետաստատիկ պրոցեսի տարածվածությունը, օջախների տեղակայումը և չափսերը շատ ավելի մեծ են, և հետևաբար՝ կուռատիվ վիրահատական բուժումն այստեղ դեր չունի: Այս ենթախմբում բուժման հիմնական նպատակը կյանքի երկարացումն է, և այստեղ p/p -ները և p/p -ներն ունեն հիմնական նշանակություն: Այս ենթախմբի հիվանդների մոտ բուժման հիմնական

մեթոդը դեղորայքայինն է: Որպես p/թ-ի կմախք հիմնականում ընտրվում են FOLFOX/XELOX, FOLFIRI/XELIRI սխեմաները կամ երբեմն FOLFOXIRI սխեման (ցույց է տվել որոշ առավելություն մի շարք հետազոտություններում [13,21]), որոնց հաճախ 1-ին գծում ավելացվում է bevacizumab կամ cetuximab/panitumumab (միայն RAS վայրի տիպ տարբերակի դեպքում) թիրախային պրեպարատներից որևէ մեկը: Bevacizumab-ը կարող է ավելացվել որպես թիրախային պրեպարատ անկախ RAS կամ BRAF մուտացիաների առկայությունից, իսկ anti-EGFR-ները (cetuximab, panitumumab) միայն RAS վայրի տիպի ուռուցքների դեպքում [42,46]: Բացի դրանից, BRAF մուտացիայի առկայությունը նույնպես բացասական դեր ունի anti-EGFR-ների արդյունավետության հետ կապված, և ներկայումս այդ մուտացիայի առկայության դեպքում anti-EGFR-ների կիրառումը ցուցված է միայն BRAF պաշարիչների հետ զուգակցված [42]: Ներկայումս կուտակվում են նաև տվյալներ մԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ առաջնային ուռուցքի տեղակայումից կախված թիրախային պրեպարատների արդյունավետության վերաբերյալ: Այսպես, աջակողմյան տեղակայմամբ (կույր աղիքից մինչև հաստ աղիքի փայծաղային ծունկը) առաջնային ուռուցքի դեպքում մի շարք հետազոտություններ ցույց են տվել, որ նույնիսկ RAS, BRAF վայրի տիպի ուռուցքների դեպքում anti-EGFR-ների արդյունավետությունն ավելի ցածր է որպես առաջին գծի թ/թ, համեմատած Bevacizumab-ի հետ: Մինչդեռ ձախակողմյան տեղակայմամբ (հաստ աղիքի փայծաղային ծնկից մինչև ուղիղ աղիք) և RAS, BRAF վայրի տիպի ուռուցքների դեպքում anti-EGFR-ների ավելացումը p/թ-ի ռեժիմին ցույց է տվել շատ ավելի բարձր արդյունավետություն՝ համեմատած Bevacizumab-ի հետ: Այդ պատճառով առաջնային ուռուցքի տեղակայումը ներկայումս նույնպես խորհուրդ է տրվում հաշվի առնել գոնե 1-ին գծի թ/թ ընտրության ժամանակ: Աջակողմյան տեղակայման դեպքում նախապատվությունը տրվում bevacizumab-ին անկախ RAS, BRAF ստատուսից, իսկ ձախակողմյան տեղակայման և միևնույն ժամանակ RAS, BRAF վայրի տիպի ուռուցքների դեպքում՝ anti-EGFR-ներին [4,24]:

Որոշակի տևողությամբ (մինչև 6 ամիս) 1-ին գծի ինտենսիվ p/թ-ի բուժումից հետո այս ենթախմբի հիվանդների մոտ կարող է անցում արվել շարունակական p/թ-ի բուժման քիչ ինտենսիվ սխեմայով՝ Capecitabine+Bevacizumab-ով, մինչև հիվանդության պրոգրեսիան, որից հետո կրկին վերադարձ է կատարվում ինտենսիվ p/թ-ին: Մի շարք ռանդոմիզացված հետազոտություններ ցույց են տվել, որ շարունակական ռեժիմով p/թ-ի բուժումը բերում է ԱՊԱ ստատիստիկորեն նշանակալի բարելավման, համեմատած որոշակի տևողությամբ ինտենսիվ p/թ-ից հետո ընդմիջման անցնելու հետ[45]:

1-ին գծի ք/թ-ի բուժման ոչ արդյունավետության դեպքում 2-րդ գծի ք/թ-ն ընտրվում է՝ ելնելով 1-ին գծում կիրառված ք/թ և թ/թ պրեպարատներից: Եթե կիրառվել է Oxaliplatin-ով ք/թ-ի ռեժիմ, ապա 2-րդ գծում անցնում են Irinotecan-ի և հակառակը: Հաճախ փոխվում է նաև թ/թ-ն: Եթե որպես 1-ին գծի թ/թ կիրառվել է Bevacizumab-ը, ապա այն հաճախ փոխարինում են anti-EGFR-ներով (միայն RAS, BRAF վայրի տիպի դեպքում) և հակառակը: Սակայն կան տվյալներ նույն թ/թ 2-րդ գծում շարունակության դեպքում նրա արդյունավետության մասին: Սա հատկապես ապացուցված է bevacizumab-ի համար և նպատակահարմար է կիրառել RAS կամ BRAF մուտացված ուռուցքների դեպքում: Այս դեպքում որպես 2-րդ գծի թ/թ կիրառում ունեն նաև այլ անգիոգենեզի պաշարիչներ՝ (VEGF inhibitor) ziv-Aflibercept-ը և Ramucirumab-ը [17]:

Որպես 3-րդ գծի ք/թ բուժում, այսինքն՝ բոլոր ք/թ պրեպարատների և նաև Bevacizumab-ի ու anti-EGFR-ների անարդյունավետության դեպքում կարող են կիրառվել մուլտիկինազային պաշարիչ Regorafenib-ը կամ ք/թ-ի պրեպարատ Trifluridine/Tipiracil-ը, որոնց համեստ (ընդամենը 1-2 ամսով ԱՊԱ-ի և ԸԱ-ի բարելավում), բայց այնուամենայնիվ ստատիստիկորեն նշանակալի արդյունավետությունը ցույց է տրված մի շարք հետազոտություններում [31,32]:

Միայն պերիտոնեալ կարցինոմատոզով մԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ մի շարք հետազոտություններ ցույց են տվել, որ հիպերթերմիկ ներորովայնային ք/թ-ները կամ պարզապես ներորովայնային ք/թ-ները, զուգակցված ցիտոտեղուկտիվ վիրահատության հետ, ցուցադրում են ավելի բարձր ԸԱ և ԱՊԱ, համեմատած ստանդարտ համակարգային ք/թ-ի հետ, չնայած բարդությունների շատ ավելի բարձր ռիսկին: Այսպես, ըստ Verwaal et al. ռանդոմիզացված հետազոտության, ագրեսիվ ցիտոտեղուկտիվ վիրահատությունը, զուգակցված Mitomycin C-ով հիպերթերմիկ ներորովայնային ք/թ-ի հետ, ցուցադրել է ավելի բարձր ԸԱ՝ համեմատած 5-FU/LV-ով համակարգային ք/թ-ի հետ (22.3 ընդդեմ 12.6 ամսվա; $P=0.032$)[51]: Մեկ այլ ռանդոմիզացված հետազոտություն, համեմատելով համակարգային 5-FU/Oxaliplatin-ը ցիտոտեղուկտիվ վիրահատության և առանց տաքացման ներորովայնային 5-FU-ի հետ, ցուցադրել է ավելի բարձր ԸԱ ներորովայնային ք/թ ստացող հիվանդների խմբում (2 տարվա ԸԱ 38% ընդդեմ 54%-ի)[10]: Այնուամենայնիվ, այս հետազոտություններն ունեցել են մի շարք էական թերություններ, նաև ներորովայնային ք/թ-ն ցուցադրում է բարդությունների առաջացման և մահացության բավական բարձր ցուցանիշներ, այդ պատճառով այս մեթոդի վերաբերյալ վերջնական եզրա-

հանգումներ դեռևս չկան, և նրա կիրառումը մնում է շատ հակասական:

Վերջին տարիների հետազոտությունները ցույց են տվել, որ MSI-H մԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ, որոնք կազմում են մԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ 3.5-5%-ը, կարող է բավական բարձր արդյունավետություն ունենալ իմունոթերապևտիկ բուժումը PD-1, PD-L1, CTLA-4 պաշարիչներով: Pembrolizumab-ով, Nivolumab-ով կամ Nivolumab/Ipilimumab-ով բուժումը ցուցադրում է բավական խոստումնալից արդյունքներ ՀԱ և ԱՊԱ ցուցանիշների բարելավման տեսանկյունից: Այսպես, վերջերս իրականացված 2-րդ ֆազայի հետազոտությունը, ուսումնասիրելով Pembrolizumab-ի ազդեցությունը MSI-H մԿՌՔ-ով հիվանդների վրա, ցույց է տվել 40% ՕՊԱ և 78% 20-շաբաթյա ԱՊԱ: Իսկ մեդիան ՀԱ և ԱՊԱ չեն հասել [29]: Մեկ այլ 2-րդ ֆազայի հետազոտություն ուսումնասիրել է Nivolumab-ը զուգակցված Ipilimumab-ի հետ կամ առանց դրա մԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ: Մեդիան ԱՊԱ եղել է 5.3 ամիս միայն Nivolumab ստացող dMMR հիվանդների մոտ, չի հասել Nivolumab/Ipilimumab ստացող dMMR հիվանդների մոտ, և եղել է 1.4 ամիս pMMR հիվանդների մոտ [33]: Ելնելով այս ամենից՝ ներկայումս իմունոթերապևտիկ դեղերի կիրառումը ցուցված է գերազանցապես որպես 2-րդ կամ 3-րդ գծի բուժում:

Եզրակացություն

Այսպիսով, ք/թ և թ/թ կիրառումը ԿՌՔ-ով հիվանդների վրա ունի տարատեսակ ազդեցություն՝ կախված ուռուցքի փուլից, ինչպես նաև մեր հետապնդած նպատակներից: Եթե 1-ին փուլի դեպքում ք/թ-ն որևիցե ապացուցված դեր չունի, իսկ 2-րդ փուլի դեպքում նրա կիրառումը բավական հակասական է և չի տվել մեծ օգուտ, ապա 3-րդ փուլի դեպքում վիրահատությանը ք/թ բուժման ավելացումը նշանակալիորեն բարելավում է ապրելիության ցուցանիշները և իջեցնում հիվանդության կրկնողության հավանականությունը, իսկ 4-րդ փուլի դեպքում հաճախ այն հիվանդների կյանքի երկարացման հիմնական միջոցն է: Ըստ մի շարք միջազգային ուղեցույցների՝ ք/թ-ի բուժումը ներկայումս լայնորեն ցուցված է 3-րդ և 4-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների համար [12,27,34]: Ամենահաճախ կիրառվող և արդյունավետ ք/թ-ի դեղերն են 5-FU զուգակցված Leucovorin-ի հետ, Capecitabine-ը, Oxaliplatin-ը և Irinotecan-ը: Իսկ ամենից հաճախ կիրառվող ռեժիմներն են FOLFOX/XELOX-ը, 4-րդ փուլի դեպքում՝ նաև FOLFIRI-ն:

Ինչ վերաբերում է թ/թ-ին, ապա նրա կիրառումը 1-3 փուլերի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ չի ապացուցել իր արդյունավետությունը և ըստ որոշ տվյալների՝ կարող է նույնիսկ ունենալ վնասակար ազդեցու-

թյուն [16,17,25,40,48]: Այդ պատճառով միջազգային ուղեցույցներով այժմ թ/թ կիրառումն արդարացված է միայն 4-րդ փուլի՝ մԿՌԲ-ով հիվանդների համար: Այն հաճախ գուգակցվում է ք/թ բուժման հետ և բարձրացնում դրա արդյունավետությունը: Ամենաարդյունավետ և ամենամեծ ապացուցողական բազա ունեցող թիրախային պրեպարատներն են անգիոգենեզն ընկճող (anti-VEGF) Bevacizumab-ը և էպիդերմալ աճի գործոնի պաշարիչներ (anti-EGFR) Cetuximab-ը և Panitumumab-ը: Սակայն վերջիններիս կիրառումը ցուցված է միայն RAS, BRAF վայրի տիպի ուռուցքների դեպքում: Բացի նշվածներից, կիրառություն ունեն այնպիսի թիրախային պրեպարատներ, ինչպիսիք են ziv-Aflibercept-ը, Ramucirumab-ը, Regorafenib-ը: Սակայն նրանց վերաբերյալ ապացուցողական տվյալները, հատկապես լայնածավալ հետազոտությունների տեսանկյունից, բավական սակավ են [12,17,34]:

Վերջին տարիներին հատկապես մեծ ուշադրություն են դարձնում իմունոթերապևտիկ պրեպարատներին՝ PD-1, PD-L1, CTLA 4 պաշարիչներին: Հետզհետե ավելի ու ավելի շատ տվյալներ են կուտակվում այս դեղերի բավական բարձր արդյունավետության վերաբերյալ տարատեսակ ուռուցքների ժամանակ, և նրանց կիրառումը մԿՌԲ-ով հիվանդների մոտ նույնպես տվել է բավական խոստումնալից արդյունքներ, հատկապես բարձր միկրոսատելիտային անկայունությամբ (MSI-H) ուռուցքների դեպքում [29,33]: Հետազոտություններն այս ոլորտում ընթանում են արագ տեմպերով, և իմունոթերապևտիկ դեղերի կիրառության վերաբերյալ ցուցումներն օրեցօր ավելի ու ավելի են ընդարձակվում:

Поступила 13.11.18

Роль химиотерапии и таргетной терапии при колоректальном раке

С.Г. Бардахчян

Колоректальный рак (КРР) является одним из самых распространенных раков в мире и одним из первых причин раковой смертности. За последние десятилетия выживаемость больных с КРР значительно увеличилась. Это произошло в основном за счет улучшения лекарственного лечения и появления новых химиотерапевтических и таргетных препаратов. Роль лекарственного лечения при КРР значительно отличается в каждой стадии.

В статье представлен обзор литературы о роли лекарственного лечения больных с КРР для каждой стадии в отдельности. Если при 1-й стадии оно не имеет значения, а при 2-й стадии его роль противоречива и ожидаемая польза весьма мала, то при 3-й стадии адъювантное лекарст-

венное лечение значительно увеличивает выживаемость, по сравнению с хирургическим вмешательством, без химиотерапии. При 4-й стадии лекарственное лечение в основном является единственным методом лечения, увеличивающим продолжительность жизни этих больных.

Появление новых химиотерапевтических и таргетных препаратов имеет огромное значение в этой области.

Role of Chemotherapy and Targeted Therapy in Colorectal Cancer

S.G. Bardakhchyan

Colorectal cancer (CRC) is one of the most widespread cancers in the world and one of the leading causes of cancer death. For the last decades survival with CRC patients is substantially improved. It is mainly due to the the improvement of drug treatment and presence of new chemotherapeutic and targeting medication. Responsibility of drug treatment dor each stage.

The article presents the literature review on significance of drug treatment with CRC patients for each stage on a standalone basis. If in the 1st stage drug treatment doesn't have any significance and in the 2nd stage its responsibility is controversial and the supposed benefit is rather little, then in the 3rd stage adjuvant treatment greatly improves survival rates compared to the surgical intervention without chemotherapy. While in the 4th stage drug treatment is generally the only way to manage these patients and prolong their lives.

Newly appeared chemotherapeutic and targeted medical is of great significance in this field.

Գրականություն

1. Adam R. et al., Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival., *Ann. Surg.*, vol. 240, no. 4, p. 644-57; discussion 657-8, Oct. 2004.
2. André T. et al., Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study, *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, no. 35, p. 4176-4187, Dec. 2015
3. Araujo R. L. C., Gönen M., and Herman P., Chemotherapy for Patients with Colorectal Liver Metastases Who Underwent Curative Resection Improves Long-Term Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis, *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 22, no. 9, p. 3070-3078, Sep. 2015.
4. Arnold D. et al., Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials†, *Ann. Oncol.*, vol. 28, no. 8, p. 1713-1729, Aug. 2017.

5. Aschele C. et al., Primary Tumor Response to Preoperative Chemoradiation With or Without Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: Pathologic Results of the STAR-01 Randomized Phase III Trial, *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, no. 20, p. 2773–2780, Jul. 2011.
6. Benson A. B. et al., American Society of Clinical Oncology Recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer, *J. Clin. Oncol.*, vol. 22, no. 16, p. 3408–3419, Aug. 2004.
7. Bertagnolli M. M. et al., Microsatellite Instability and Loss of Heterozygosity at Chromosomal Location 18q: Prospective Evaluation of Biomarkers for Stages II and III Colon Cancer—A Study of CALGB 9581 and 89803, *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, no. 23, p. 3153–3162, Aug. 2011.
8. Böckelman C., Engelmann B. E., Kaprio T., Hansen T. F., and Glimelius B., Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: A systematic review and meta-analysis of recent literature, *Acta Oncol. (Madr.)*, vol. 54, no. 1, p. 5–16, Jan. 2015.
9. Casadaban L., Rauscher G., Aklilu M., Villenes D., Freels S., and Maker A. V., Adjuvant chemotherapy is associated with improved survival in patients with stage II colon cancer, *Cancer*, vol. 122, no. 21, p. 3277–3287, Nov. 2016.
10. Cashin P. H. et al., Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A randomised trial, *Eur. J. Cancer*, vol. 53, p. 155–162, Jan. 2016.
11. Ceelen W. P., Van Nieuwenhove Y., and Fierens K., Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer, in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1, W. P. Ceelen, Ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2009, p. CD006041.
12. Colon Cancer NCCN.org NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) NCCN Evidence Blocks™, 2018.
13. Cremolini C. et al., FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study, *Lancet Oncol.*, vol. 16, no. 13, p. 1306–1315, Oct. 2015.
14. De Caluwé L., Van Nieuwenhove Y., and Ceelen W. P., Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer, *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 2, p. CD006041, Feb. 2013.
15. De Divitiis C., Nasti G., Montano M., Fisichella R., Iaffaioli R. V., and Berretta M., Prognostic and predictive response factors in colorectal cancer patients: between hope and reality., *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 41, p. 15049–59, Nov. 2014.
16. De Gramont A. et al., Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial, *Lancet Oncol.*, vol. 13, no. 12, p. 1225–1233, Dec. 2012.
17. Fakih M., Biologic Therapies in Colorectal Cancer: Indications and Contraindications, *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. B.*, vol. 35, p. e197–e206, 2015.
18. Fernandez-Martos C. et al., Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial, *Ann. Oncol.*, vol. 26, no. 8, p. 1722–1728, Aug. 2015.
19. Finlay M., Macrae A., Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. [Online]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors>. [Accessed: 27-Oct-2018].
20. FOxTROT Collaborative Group, Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial, *Lancet Oncol.*, vol. 13, no. 11, p. 1152–1160, Nov. 2012.
21. Gruenberger T. et al., Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial, *Ann. Oncol.*, vol. 26, no. 4, p. 702–708, Apr. 2015.
22. Hong Y. S. et al., Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative

- chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial, *Lancet Oncol.*, vol. 15, no. 11, p. 1245–1253, Oct. 2014.
23. Hutchins G. et al., Value of Mismatch Repair, KRAS, and BRAF Mutations in Predicting Recurrence and Benefits From Chemotherapy in Colorectal Cancer, *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, no. 10, p. 1261–1270, Apr. 2011.
 24. Impact of primary (1^o) 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).
 25. Kerr R. S. et al., Adjuvant capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in patients with colorectal cancer (QUASAR 2): an open-label, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol.*, vol. 17, no. 11, p. 1543–1557, Nov. 2016.
 26. Khoo E., O'Neill S., Brown E., Wigmore S. J., and Harrison E. M., Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases, *HPB*, vol. 18, no. 6, p. 485–493, Jun. 2016.
 27. Kristina Gregory N. M. et al., Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 3.2018 Rectal Cancer NCCN Evidence Blocks™, 2018.
 28. Landry J. C. et al., Phase II Trial of Preoperative Radiation With Concurrent Capecitabine, Oxaliplatin, and Bevacizumab Followed by Surgery and Postoperative 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin (FOLFOX), and Bevacizumab in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: 5-Year Clinical Outcomes ECOG-ACRIN Cancer Research Group E3204, *Oncologist*, vol. 20, no. 6, p. 615–616, Jun. 2015.
 29. Le D. T. et al., PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency, *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 26, p. 2509–2520, Jun. 2015.
 30. Lévi F. A. et al., Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV, *Ann. Oncol.*, vol. 27, no. 2, p. 267–274, Feb. 2016.
 31. Li J. 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.*, vol. 16, no. 6, p. 619–629, Jun. 2015.
 32. Mayer R. J. et al., Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer, *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 20, p. 1909–1919, May 2015.
 33. Overman M. J. et al., Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer., *J. Clin. Oncol.*, vol. 36, no. 8, p. 773–779, Mar. 2018.
 34. PDQ Adult Treatment Editorial Board, *Colon Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version*. 2002.
 35. Pinto C. et al., Phase II Study of Preoperative Treatment with External Radiotherapy Plus Panitumumab in Low-Risk, Locally Advanced Rectal Cancer (RaP Study/STAR-03), *Oncologist*, vol. 23, no. 8, p. 912–918, Aug. 2018.
 36. QUASAR Collaborative Group et al., Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study, *Lancet*, vol. 370, no. 9604, p. 2020–2029, Dec. 2007.
 37. Rödel C. et al., Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial, *Lancet Oncol.*, vol. 16, no. 8, p. 979–989, Aug. 2015.
 38. Roh M. S. et al., Preoperative Multimodality Therapy Improves Disease-Free Survival in Patients With Carcinoma of the Rectum: NSABP R-03, *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 31, p. 5124–5130, Nov. 2009.
 39. Sargent D. J. et al., Defective Mismatch Repair As a Predictive Marker for Lack of Efficacy of Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy in Colon Cancer, *J. Clin. Oncol.*, vol. 28, no. 20, p. 3219–3226, Jul. 2010.
 40. Sargent D. J. et al., Effect of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin With or Without Cetuximab on Survival Among Patients With Resected Stage III Colon Cancer, *JAMA*, vol. 307, no. 13, p. 1383, Apr. 2012.

41. Sauer R. et al., Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years, *J. Clin. Oncol.*, vol. 30, no. 16, p. 1926–1933, Jun. 2012.
42. Seymour M. T. et al., Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial., *Lancet. Oncol.*, vol. 14, no. 8, p. 749–59, Jul. 2013.
43. Shi Q. et al., Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration., *J. Clin. Oncol.*, vol. 35, no. 18_suppl, p. LBA1-LBA1, Jun. 2017.
44. Siegel R. L. et al., Colorectal cancer statistics, 2017, *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 67, no. 3, p. 177–193, May 2017.
45. Simkens L. H. J. 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*, vol. 385, no. 9980, p. 1843–1852, May 2015.
46. Soric M. J., Wiese M. D., Rowland A., Kichenadasse G., McKinnon R. A., and Karapetis C. S. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials, *Ann. Oncol.*, vol. 26, no. 1, p. 13–21, Jan. 2015.
47. Survival Rates for Colorectal Cancer, by Stage. [Online]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. [Accessed: 27-Oct-2018].
48. Taieb J. et al., Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol.*, vol. 15, no. 8, p. 862–873, Jul. 2014.
49. Tsikitis V. L., Larson D. W., Huebner M., Lohse C. M., and Thompson P. A., Predictors of recurrence free survival for patients with stage II and III colon cancer., *BMC Cancer*, vol. 14, p. 336, May 2014.
50. Venook A. et al., O-0019 * Calgb/Swog 80405: Phase Iii Trial Of Irinotecan/5-Fu/Leucovorin (FOLFIRI) Or Oxaliplatin/5-Fu/Leucovorin (mFOLFOX6) With Bevacizumab (Bv) or Cetuximab (Cet) for Patients (Pts) With Kras Wild-Type (Wt) Untreated Metastatic Adenocarcinoma of The Colon, *Ann. Oncol.*, vol. 25, no. suppl 2, p. ii112-ii113, Jun. 2014.
51. Verwaal V. J. et al., Randomized Trial of Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy and Palliative Surgery in Patients With Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer, *J. Clin. Oncol.*, vol. 21, no. 20, p. 3737–3743, Oct. 2003.
52. Ye L.-C. et al., Randomized Controlled Trial of Cetuximab Plus Chemotherapy for Patients With KRAS Wild-Type Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases, *J. Clin. Oncol.*, vol. 31, no. 16, p. 1931–1938, Jun. 2013.