

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s1-4-11

**Цитирование:** Федянин М. Ю., Алиева Ш. А., Владимиров Л. Ю., Иванов А. Н., Катков А. А. и др. Качество оказания противоопухолевого лечения в популяции больных метастатическим раком толстой кишки в рутинной клинической практике // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – №3, спецвыпуск 1. – С. 4 – 11.

## Качество оказания противоопухолевого лечения в популяции больных метастатическим раком толстой кишки в рутинной клинической практике

М. Ю. Федянин<sup>1</sup>, Ш. А. Алиева<sup>2</sup>, Л. Ю. Владимиров<sup>3</sup>, А. Н. Иванов<sup>4</sup>, А. А. Катков<sup>5</sup>, Е. С. Кузьмина<sup>6</sup>, В. В. Кулик<sup>7</sup>, А. Ф. Лазарев<sup>8</sup>, Е. И. Матюшина<sup>9</sup>, Л. Ю. Никитина<sup>10</sup>, Р. В. Орлова<sup>11</sup>, А. Ю. Пovyшев<sup>12</sup>, Э. М. Пшеволоцкий<sup>13</sup>, М. С. Рамазанова<sup>14</sup>, Е. В. Смирнова<sup>15</sup>, А. Д. Ткачук<sup>16</sup>, Н. В. Уланова<sup>2</sup>, О. В. Шалофаст<sup>6</sup>, С. П. Эрдниев<sup>11</sup>, С. А. Тюляндин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

<sup>2</sup> БУ «Сургутская окружная клиническая больница»

<sup>3</sup> ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России

<sup>4</sup> БУ «Республиканский краевой онкологический диспансер» Минздрава Чувашской республики

<sup>5</sup> ГУЗ «Областной онкологический диспансер №2»

<sup>6</sup> ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница»

<sup>7</sup> ГБУЗ «Приморский Краевой онкологический диспансер»

<sup>8</sup> ГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»

<sup>9</sup> ГУ «Коми Республиканский онкологический диспансер»

<sup>10</sup> ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»

<sup>11</sup> СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

<sup>12</sup> ГУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница»

<sup>13</sup> БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер»

<sup>14</sup> ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России

<sup>15</sup> Слб ГБУЗ ГБ №9 «Санкт-Петербургский научно-практический центр колопроктологии»

<sup>16</sup> МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень

Для корреспонденции: Федянин Михаил Юрьевич, с. н. с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Каширское шоссе 23, E-mail: fedianinmu@mail.ru

### Резюме:

**Цель.** Оценить качество оказания медицинской помощи больным раком толстой кишки в РФ.

**Материалы и методы.** Проведен опрос 17 клиник 14 регионов РФ (рис. 1), включавший параметры, которые потенциально могут влиять на смертность больных метастатическим раком толстой кишки. Применялся корреляционный и регрессионный анализ ассоциации смертности от рака толстой кишки и данных анкетирования.

**Результаты.** По результатам регрессионного анализа подтверждено обратное влияние на смертность при раке толстой кишки назначения адъювантной химиотерапии после удаления первичной опухоли ( $p=0,01$ ), назначения бевацизумаба в первой линии терапии ( $p=0,01$ ), подтверждена тенденция к уменьшению смертности при установке центрального венозного доступа ( $p=0,07$ ), при назначении анти-EGFR антител в первой линии ( $p=0,1$ ). Отмечена значимая взаимосвязь между высокой смертностью в регионе и назначением монотерапии фторпиримидинами в первой линии лечения метастатического рака ( $p=0,01$ ).

**Выводы.** На смертность при раке толстой кишки влияет комплекс факторов, отражающих организацию оказания противоопухолевого лечения в регионе как на этапе лечения больных ранними стадиями (например, назначение адъювантной химиотерапии), так и с метастатическим процессом (например, характер первой линии терапии).

**Ключевые слова:** рак толстой кишки, популяционное исследование, качество медицинской помощи

### Введение

Проведено большое число рандомизированных исследований III фазы комбинации химиотерапии с бевацизумабом или анти-EGFR моноклональными антителами при метастатическом раке толстой кишки [1–5]. При этом не во всех из них получено значимое увеличение продолжительности жизни. Реальное влияние на выживаемость на популяционном уровне добавления к химиотерапии

моноклональных антител в рамках независимого исследования до настоящего времени освещено не полностью, также нет данных по оценке качества оказания медицинской помощи больным раком толстой кишки в РФ.

Ранее для решения данного вопроса нами были объединены данные по смертности из канцер-регистра больных злокачественными опухолями в 2014 году и регистром закупок химиопрепаратов (оксалиплатин, иринотекан, капецитабин) и моноклональных антител (бевацизумаб,



**Рисунок 1.** Регионы, принимавшие участие в опросе: Ямало-Ненецкий автономный округ, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ, Оренбургская область, Санкт-Петербург, Ростовская область, Кировская область, Приморский край, Саратовская область, Алтайский край, Республика Коми, Республика Чувашия, Республика Удмуртия, Омская область.

цетуксимаб, панитумумаб) лечебными учреждениями в 82 регионах РФ. Учитывая, что медиана продолжительности жизни больных с метастатическим раком толстой кишки составляет от 18 до 29 месяцев, был проведен анализ корреляции смертности в 2014 году с пенетрацией химиопрепаратами и моноклональных антител в 2013 году для всей популяции больных и отдельно при раке ободочной кишки и раке прямой кишки. Термином пенетрация обозначалось расчетное число больных, получавших тот или иной препарат к общему числу пациентов, кому он был показан. По данным корреляционного и регрессионного анализа выявлена обратная корреляция между назначением иринотекана и моноклональных антител и снижением смертности при метастатическом раке толстой кишки. К полученным результатам необходимо было относиться с осторожностью, так как на смертность от метастатического рака толстой кишки могут влиять различные факторы. Возможно, что в регионах, где чаще назначается адъювантная химиотерапия или чаще выполняется резекция органов по поводу метастазов, чаще назначают вторую линию терапии или назначают моноклональные антитела [6]. В связи с чем было решено провести дополнительное анкетирование онкологических клиник регионов по оценке качества оказания противоопухолевого лечения больным метастатическим раком толстой кишки в 2013 году [7].

## Материалы и методы

Проведен опрос 17 клиник 14 регионов РФ (рис. 1), включавший параметры, которые потенциально могут влиять на смертность больных метастатическим раком толстой кишки. Данные факторы представлены в анкете, приведенной ниже (рис. 2). Онкологи, принимавшие участие в исследовании, заполняли опросник по данным оказания медицинской помощи больным метастатическим раком толстой кишки, получавшим лечение в 2013 году. В опросе приняли участие следующие клиники (n=17):

- НИИ Онкологии им. Н. Н. Петрова;
- Спб ГБУЗ «Городская больница № 9»;
- Спб ГБУЗ Городской клинический онкологический диспансер;
- ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер»;
- «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ;
- КОГБУЗ «Кировский областной клинический онкологический диспансер»;
- ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»;
- ГУЗ «Областной онкодиспансер № 2», г. Саратов;
- БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С. Г. Примушко МЗ УР», г. Ижевск;

## ПРАКТИКА терапии Колоректального рака в РОССИИ

Карта для региона

1. Субъект РФ (область, край) \_\_\_\_\_
2. Доля больных в регионе, получавших послеоперационную (адьювантную) химиотерапию при II и III стадиях рака толстой кишки
  - 0%
  - 1–10%
  - 11–20%
  - 21–30%
  - 31–50%
3. Доля режимов с включением оксалиплатина в адьювантной терапии
  - 0%
  - 1–10%
  - 11–20%
  - 21–30%
  - 31–50%
4. Доля больных с метастатической болезнью, кому определялась мутация гена KRAS
  - \_\_\_\_%
5. Когда определялся мутационный статус гена KRAS?
  - на 1-ой линии
  - на 2-ой линии
  - на 3-ей линии
6. Доля больных, кому устанавливается центральный венозный доступ (порт, ЦВК)
  - \_\_\_\_%
7. Доля больных среди всех пациентов с метастатической болезнью, кому:
  - начинают химиотерапию 1-й линии \_\_\_\_%
  - назначают химиотерапию 2-й линии \_\_\_\_%
  - назначают химиотерапию 3-й линии \_\_\_\_%
8. Доля больных, кому выполняются метастазэктомии
  - \_\_\_\_%
9. Доля больных, получавших на 1-ой линии:
  - только фторпиримидины \_\_\_\_%
  - комбинацию фторпиримидинов с оксалиплатином или иринотеканом (оксали%/ири%) \_\_\_\_%
  - комбинацию с включением бевацизумаба \_\_\_\_%
  - комбинацию с включением анти-EGFR \_\_\_\_%
10. Какая доля метастатических больных, получающих фторурацил, получают его в виде длительных (24–46-часовых) инфузий?
  - \_\_\_\_%
11. Доля больных, получавших на 2-ой линии:
  - только фторпиримидины \_\_\_\_%
  - комбинацию фторпиримидинов с оксалиплатином или иринотеканом (оксали%/ири%) \_\_\_\_%
  - комбинацию с включением бевацизумаба \_\_\_\_%
  - комбинацию с включением анти-EGFR \_\_\_\_%
12. Когда Вы назначаете анти-EGFR антитела:
  - на 1-ой линии
  - на 2-ой линии
  - на 3-ей линии
13. Доля больных, получавших на 3-ей линии монотерапию анти-EGFR
  - \_\_\_\_%

Рисунок 2. Анкета для региона

- БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Чебоксары;
- Сургутская окружная клиническая больница;
- Окружной онкологический центр окружной клинической больницы, г. Ханты-Мансийск;
- Региональный онкологический центр Салехардской окружной клинической больницы;
- ГАУЗ МКМУ «Медицинский город», г. Тюмень;
- БУЗ «Клинический онкологический диспансер», г. Омск;

- ГКУЗ «Алтайский клинический онкологический диспансер»;
  - ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер.
- Учитывая неправильное распределение оцениваемых показателей, для оценки взаимосвязи различных факторов и смертности в регионе применялся корреляционный критерий Спирмена и регрессионный анализ, сравнение независимых непараметрических признаков проводилось с помощью критерия Манна-Уитни. Оценка зависимых непараметрических признаков проводилась с помощью критерия Вилкоксона. Оценка результатов опроса клиник проводилась с помощью методов описательной статистики.

## Результаты

По результатам опроса клиник выяснилось, что только 34% (5–40%) больным II–III стадией проводилась адъювантная химиотерапия. Из этих пациентов только 27% проводилась терапия с включением оксалиплатина (от 5 до 40%).

Мутационный статус гена KRAS в 2013 году был определен только у 33% больных метастатическим раком толстой кишки (0–57%). В 7 регионах (50%) статус гена изучался только во второй и третьей линиях лечения, в 6 регионах (43%) – на первой линии. Соответственно и назначение анти-EGFR препаратов только в 29% регионах рассматривалось на первой линии терапии.

В 2013 году только 13% больным выполнялись хирургические вмешательства по резекциям органов с метастазами рака толстой кишки. При этом в некоторых регионах, таких как Ямало-ненецкий автономный округ, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ Югра, Оренбургская область, частота выполнения оперативного лечения была выше 20%.

Следует особо отметить, что в среднем химиотерапия при выявлении метастазов была назначена 80% больным (от 30 до 100%). В Ямало-ненецком автономном округе и республике Удмуртия первая линия терапии была начата только у 58% и 30% соответственно, тогда как в Чувашской республике, Санкт-Петербурге, Приморском крае, Ростовской и Оренбургской областях практически всем больным назначалось противоопухолевое лечение (от 93 до 100%).

При назначении первой линии терапии чаще назначались химиотерапевтические дуплеты: оксалиплатин и фторпиримидины или иринотекан и фторпиримидины – 49% больных. Тем не менее, 39% пациентов назначалась терапия фторпиримидинами в монорежиме. При этом только в Чувашской республике, Кировской области и Ханты-Мансийском автономном округе Югра дуплеты назначались у  $\geq 80\%$  больных.

Важной составляющей оценки качества проведения химиотерапии при раке толстой кишки является частота установки центрального венозного доступа для проведе-

ния 46-часовых инфузий фторурацила в рамках режимов FOLFOX или FOLFIRI. Выявлено, что только 14% больным устанавливался подключичный венозный катетер или венозная порт-система. Только в 3-х регионах (Саратовская область, Ростовская область, Ханты-Мансийский автономный округ Югра) формировался центральный венозный доступ у 27–30% пациентов. При этом длительные инфузии фторурацила проводились по результатам анкетирования 40% больных, что говорит либо о проведении данных инфузий через периферические катетеры, что ассоциировано с выраженными тромбофлебитами, либо о том, что проводились режимы, не в полной мере соответствующие параметрами схем FOLFOX или FOLFIRI.

Доля больных, кому проводилась терапия таргетными препаратами в первой линии, была крайне низка, в среднем бевацизумаб был назначен 14% больным, анти-EGFR моноклональные антитела – 5%. Доступ к таргетной терапии крайне ограничен в Приморском крае, в Омской области, в Алтайском крае. В Санкт-Петербурге в 2013 году бевацизумаб в первой линии применялся только у 3%, анти-EGFR антитела – у 1% больных. При этом в случае относительно достаточного финансирования можно довести долю больных, получающих моноклональные антитела, до 20–50%, как это было достигнуто в Ямало-Ненецком автономном округе, в республике Чувашия и Ханты-Мансийском автономном округе Югра.

Вторая линия терапии в среднем была проведена 47% больным (от 0% до 77%). В случае назначения второй линии терапии 54% (10–92%) больным назначалась комбинация фторпиримидинов с оксалиплатином или иринотеканом, в 24% (0–90%) – монотерапия фторпиримидинами. Частота назначения моноклональных антител значимо не возростала и находилась на отметке 13% (1–36%) для бевацизумаба и 8% (0–30%) для анти-EGFR антител.

Третья линия терапии в среднем была проведена 25% больным (от 0% в Приморском крае до 43% в Санкт-Петербурге). В случае назначения третьей линии терапии анти-EGFR антитела применялись у 7,5% (0–20%) пациентов.

Мы внесли полученные данные из регионов в таблицу по оценке взаимосвязи пенетрации химиопрепаратов и таргетных препаратов в 2013 году и смертности в 2014 г. от рака толстой кишки [8]. Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 1 (представлены признаки, значимо влияющие на смертность, или для которых отмечена тенденция к значимому влиянию).

Как видно из табл. 1, для популяции больных метастатическим раком толстой кишки 14 регионов выявлена обратная корреляция между смертностью при раке прямой кишки и пенетрацией бевацизумабом ( $k=-0,502$ ,  $p=0,07$ ), иринотеканом ( $k=-0,487$ ,  $p=0,07$ ), панитумумабом ( $k=-0,506$ ,  $p=0,06$ ), проведением адъювантной химиотерапии ( $k=-0,742$ ,  $p=0,02$ ), применением бевацизумаба в первой линии ( $k=-0,613$ ,  $p=0,03$ ).

**Таблица 1.** Результаты корреляционного анализа между пенетрацией химиопрепаратов и таргетных препаратов и смертностью от рака толстой кишки в 14 регионах РФ

Препарат	Показатели	Смертность в 2014 г.		
		рак ободочной кишки	рак прямой кишки	рак толстой кишки
Бевацизумаб	k*	-0,292	-0,502	-0,349
	p	0,3	0,07	0,2
	n	14	14	14
Панитумумаб	k	-0,462	-0,504	-0,502
	p	0,1	0,06	0,07
	n	14	14	14
Любое моноклональное антитело	k	-0,288	-0,452	-0,332
	p	0,3	0,1	0,2
	n	14	14	14
Иринотекан	k	-0,169	-0,487	-0,218
	p	0,5	0,07	0,4
	n	14	14	14
Адьювантная химиотерапия	k	-0,638	-0,742	-0,638
	p	0,01	,002	0,01
	n	14	14	14
Установка центрального венозного доступа	k	-0,501	-0,254	-0,513
	p	0,08	0,4	0,07
	n	13	13	13
Назначение 2 линии	k	-0,441	-,105	-,380
	p	0,1	0,7	0,2
	n	13	13	13
Монотерапия фторпиримидинами 1 линии	k	0,481	0,407	0,484
	p	0,1	0,2	0,1
	n	13	13	13
Комбинация фторпиримидинов с оксалиплатином или иринотеканом в 1 линии	k	-0,484	-0,416	-0,434
	p	0,1	0,2	0,1
	n	13	13	13
Бевацизумаб в 1 линии	k	-0,781	-0,613	-0,812
	p	0,002	0,03	0,001
	n	13	13	13
Анти-EGFR антитела в 1 линии	k	-0,680	-0,391	-0,671
	p	0,01	0,1	0,01
	n	13	13	13
Анти-EGFR антитела во 2 линии	k	-0,569	-0,254	-0,544
	p	0,04	0,4	0,05
	n	13	13	13

\* k – коэффициент корреляции

Похожие показатели корреляции получены и в отношении рака ободочной кишки: пенетрация панитумумабом ( $k=-0,462$ ,  $p=0,1$ ); проведение адьювантной химиотерапии ( $k=-0,638$ ,  $p=0,01$ ); установка центрального венозного доступа ( $k=0,638$ ,  $p=0,01$ ); назначение комбинации фторпиримидинов с оксалиплатином или иринотеканом в первой линии ( $k=-0,484$ ,  $p=0,1$ ) (если в регионе чаще назначалась монотерапия фторпиримидинами в первой

линии, то и смертность от рака ободочной кишки была выше –  $k=0,481$ ,  $p=0,1$ ); назначение бевацизумаба в первой линии ( $k=-0,781$ ,  $p=0,002$ ); назначение анти-EGFR антител в первой линии ( $k=-0,680$ ,  $p=0,01$ ), назначение второй линии терапии ( $k=-0,441$ ,  $p=0,1$ ), применение анти-EGFR антител во второй линии ( $k=-0,569$ ,  $p=0,04$ ).

Для всех больных, независимо от локализации первичной опухоли, отмечена обратная корреляция

**Таблица 2.** Результаты регрессионного анализа по изучению влияния пенетрации химиопрепаратов и таргетных препаратов на смертность при метастатическом раке толстой кишки

Фактор	$\beta$	95%ДИ	p
Пенетрация бевацизумабом	-0,2	- 0,04 – 0,018	0,4
Пенетрация цетуксимабом	-0,3	- 0,04 – 0,01	0,2
Пенетрация панитумумабом	-0,3	- 0,014 – 0,004	0,3
Пенетрация любым анти-EGFR антителом	-0,3	- 0,01 – 0,003	0,3
Пенетрация любым моноклональным антителом	-0,3	- 0,02 – 0,005	0,3
Пенетрация оксалиплатином	-0,3	- 0,05 – 0,014	0,3
Пенетрация иринотеканом	-0,2	- 0,08 – 0,05	0,6
Пенетрация оксалиплатином и иринотеканом	-0,3	- 0,03 – 0,02	0,3
Пенетрация капецитабином	-0,4	- 0,09 – 0,02	0,2
Адьювантная химиотерапия	-0,7	- 0,2 – -0,03	0,01
Включение оксалиплатина в адьювантную химиотерапию	-0,2	- 0,09 – 0,05	0,6
Определение мутации в гене KRAS	-0,2	- 0,06 – 0,03	0,5
Установка центрального венозного доступа	-0,5	- 0,2 – 0,009	0,07
Назначение 1 линии	-0,02	- 0,06 – 0,06	0,9
Назначение 2 линии	-0,4	- 0,07 – 0,02	0,2
Назначение 3 линии	-0,3	- 0,1 – 0,04	0,3
Удаление метастазов	-0,3	- 0,2 – 0,06	0,3
Монотерапия фторпиримидинами 1 линии	0,6	0,001 – 0,05	0,05
Комбинация фторпиримидинов с оксалиплатином или иринотеканом в 1 линии	-0,4	- 0,05 – 0,008	0,1
Бевацизумаб в 1 линии	-0,7	- 0,1 – -0,02	0,01
Анти-EGFR антитела в 1 линии	-0,5	- 0,3 – 0,03	0,1
Длительные инфузии 5-фторурацила в 1 линии	-0,2	- 0,05 – 0,03	0,6
Монотерапия фторпиримидинов во 2 линии	-0,2	- 0,03 – 0,06	0,5
Комбинация фторпиримидинов с оксалиплатином или иринотеканом во 2 линии	-0,07	- 0,05 – 0,04	0,8
Бевацизумаб во 2 линии	-0,4	- 0,2 – 0,05	0,2
Анти-EGFR антитела во 2 линии	-0,3	- 0,2 – 0,08	0,4
Анти-EGFR антитела в 3 линии	-0,2	- 0,08 – 0,2	0,4

смертности со следующими показателями: пенетрация панитумумабом ( $k=-0,502$ ,  $p=0,07$ ); проведение адьювантной химиотерапии ( $k=-0,501$ ,  $p=0,08$ ); установка центрального венозного доступа ( $k= 0,513$ ,  $p=0,07$ ); назначение комбинации фторпиримидинов с оксалиплатином или иринотеканом в первой линии ( $k=-0,434$ ,  $p=0,1$ ) (если в регионе чаще назначалась монотерапия фторпиримидинами в первой линии, то и смертность от рака ободочной кишки была выше –  $k=0,484$ ,  $p=0,1$ ); назначение бевацизумаба в первой линии ( $k=-0,812$ ,  $p=0,001$ ); назначение анти-EGFR антител в первой линии ( $k=0,671$ ,  $p=0,01$ ); назначение бевацизумаба во второй линии ( $k=0,478$ ,  $p=0,1$ ); применение анти-EGFR антител во второй линии ( $k=-0,569$ ,  $p=0,04$ ).

На следующем этапе проведен регрессионный анализ по изучению влияния признаков на смертность при метастатическом раке толстой кишки. Результаты регрессионного анализа представлены в табл. 2.

По результатам регрессионного анализа подтверждено обратное влияние на смертность при раке толстой кишки назначения адьювантной химиотерапии после удаления первичной опухоли ( $p=0,01$ ), назначения бевацизумаба в первой линии терапии ( $p=0,01$ ), подтверждена тенденция к уменьшению смертности при установке центрального венозного доступа ( $p=0,07$ ), назначении анти-EGFR антител в первой линии ( $p=0,1$ ). Отмечена значимая взаимосвязь между высокой смертностью в регионе и назначением монотерапии фторпиримидинами в первой линии лечения метастатического рака ( $p=0,01$ ).

## Обсуждение

Нами изучено качество оказания медицинской помощи больным раком толстой кишки в РФ на популяционном уровне. Изначально в популяционном исследовании было получено предварительное согласие на сбор данных

в клиниках 30 регионов РФ. Однако в дальнейшем больше половины клиник отказались от участия в работе. Это можно объяснить либо сложностью в обработке данных в этих клиниках, либо незаинтересованностью клиник в анализе собственных результатов лечения больных, либо боязнью представить реальные данные, которые в действительности показывали ограниченное снабжение онкологических больных препаратами или неадекватность проводимого лечения. Поэтому тем врачам, кто принял участие в лечении, мы выражаем признательность за честность и смелость в представлении результатов.

Мы проанализировали влияние различных факторов, отражающих организацию оказания медицинской помощи больным раком толстой кишки, на смертность в регионе при данной нозологии. В связи с неадекватным характером канцер-регистра в РФ невозможно провести анализ наиболее приемлемых для анализа критериев эффективности терапии больных метастатическим раком толстой кишки, таких как выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Исходя из этого был выбран такой критерий оценки эффективности лечения, как смертность. В пользу возможности такого критерия для оценки эффективности терапии говорят результаты ряда исследований, в которых отражены факты снижения смертности от рака молочной железы не в результате скрининговых процедур, а в результате введения новых препаратов в лечении больных [9]. Кроме этого, на втором этапе были введены в анализ признаки, потенциально влияющие на смертность при метастатическом раке толстой кишки. Тем более ситуацию упрощал и тот факт, что в РФ скрининга рака толстой кишки нет. Тем самым нами выявляются факторы, которые в данной ситуации действительно ассоциированы с уменьшением или увеличением смертности от данного заболевания.

На первом этапе было выявлено, что пенетрация иринотекана и таргетных препаратов значимо ассоциирована с более низкими показателями смертности в регионе [6]. Это может говорить о том, что назначение второй линии терапии, а иринотекан в РФ чаще применяется во второй линии, и определяет уменьшение смертности. Это подтверждается результатами исследования Grothy, который еще в 2005 году показал, что наибольшая выживаемость у больного метастатическим раком толстой кишки достигается в случае, если пациент получит все зарегистрированные химиопрепараты [10]. То есть другими словами, чем хуже в регионе организовано обеспечение пациентов препаратами, тем выше в этом регионе смертность. Получение данных анкетирования клиник регионов по оказанию химиотерапевтической помощи больным раком толстой кишки за 2013 год, подтверждает данный тезис. Так, если в регионе чаще назначается в качестве первой линии монотерапия фторпиримидинами, то и смертность в этом регионе значимо выше. То есть достаточно увеличить обеспечение такими препаратами, как оксалиплатин

и иринотекан, и назначать дуплеты на первой и второй линиях лечения и смертность в регионе снизится. И это даже в условиях ограничения закупок таргетных препаратов. Кроме этого, отражением высокой квалификации лечебного учреждения является установка центрального венозного доступа для проведения полноценных режимов химиотерапии, таких как FOLFOX или FOLFIRI. Чем выше в регионе была частота постановки центрального венозного доступа, тем ниже была смертность в данном регионе.

Еще более простые моменты, на которые можно повлиять в плане организации оказания медицинской помощи больным раком толстой кишки с целью уменьшения смертности в регионе от данной нозологии, – это улучшение ведения пациентов с ранними стадиями болезни. Оказалось, что статистически значимо меньшие показатели смертности регистрируются в регионах, в которых чаще назначается адъювантная химиотерапия. Улучшение в плане назначения адъювантного лечения при ранних стадиях рака толстой кишки возможно достигнуть только при правильном стадировании заболевания. Это подразумевает изучение как минимум 12 лимфоузлов в гистологическом операционном материале. Соответственно, если изучено менее 12 лимфоузлов при II стадии, мы не можем исключить III стадию заболевания и такая ситуация требует назначения адъювантной химиотерапии. О том, что стадирование рака толстой кишки проводится на недостаточном количестве удаленных лимфоузлов, говорит то, что при анкетировании клиник оказалось, что среди больных, кому проводилась химиотерапия по поводу отдаленных метастазов, число пациентов со II стадией в анамнезе было больше, чем с III стадией. То есть улучшив стадирование за счет повышения хирургической техники и качества морфологической оценки препарата, мы назначим химиотерапию при III стадии и, что важно, не будем назначать ее при II стадии без факторов риска.

## Заключение

Таким образом, результаты регрессионного анализа показывают, что на смертность при раке толстой кишки влияет комплекс факторов, отражающих организацию оказания противоопухолевого лечения в регионе как на этапе лечения больных ранними стадиями (например, назначение адъювантной химиотерапии), так и с метастатическим процессом (например, характер первой линии терапии). Что же касается назначения таргетных препаратов и вариантов химиотерапии, то видно, что нивелируется влияние пенетрации препаратов для всей популяции и на первый план выходит линия назначения тех или иных препаратов. В связи с чем нами было организовано дополнительное исследование по сбору и анализу индивидуальных данных пациентов, получавших лечение в указанных регионах в 2013 году.

## Литература • References

1. Hurwitz, H. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer/H. Hurwitz, L. Fehrenbacher, W. Novotny et al. // *N Engl J Med.* – 2004. – 350. – P. 2335–2342.
2. Saltz, L. B. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Efficacy results from XELOX-1/N016966, a randomized phase III trial in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC)/L. B. Saltz, S. Clarke, E. Diaz-Rubio et al. // *ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium.* – 2007. – Abstr. 238.
3. Giantonio, B. J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200/B. J. Giantonio, P. J. Catalano, N. J. Meropol et al. // *J Clin Oncol.* – 2007. – Apr. – 20. – 25 (12). – P. 1539–44.
4. Van Cutsem, E. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer/E. van Cutsem, H. J. Lenz, C. H. Kohne et al. // *J Clin Oncol.* – 2015. – 33. – P. 692–700.
5. Douillard, J. Y. Overall survival (OS) and tumor shrinkage outcomes in patients with symptomatic/asymptomatic metastatic colorectal cancer (MCRC): data from the PRIME study/J. Y. Douillard, S. Siena, J. Tabernero et al. // *Annals of Oncology.* – 2013. – 24 (4). – iv25-iv50.
6. Fedyanin, M, Polyanskaya, E, Sekhina o, et al. A population study of correlation between the treatment rate for monoclonal antibodies (Mabs) and mortality rate in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in Russia. *Ann Oncol* (2016) 27 (suppl 2): ii15.
7. Fedyanin M, Aliyeva S, Vladimirova LY, et al. Evaluation of the quality of cancer treatment in a population of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) in routine clinical practice in different regions of Russia. *J Clin Oncol* 2017 (suppl; abstr e18022).
8. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность)/М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2016. илл. 250.
9. Narod SA, Iqbal J, Miller AB, et al. Why have breast cancer mortality rates declined? *Journal of Cancer Policy.* 2015; 5:8–17.
10. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. 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;22:1209–14.