

Д.С. ШВЕЦ

Самарский областной клинический онкологический диспансер
Самарский государственный медицинский университет

**ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА
ОПУХОЛИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПОСЛЕ
ПРОВЕДЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ
КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ**

Научный руководитель – профессор О.И. Каганов

Для выработки правильной тактики лечения больных метастатическим колоректальным раком необходимо определить не только распространенность опухолевого процесса, но также необходимо оценить биологическую активность самой опухоли. Мутационный статус гена KRAS опухоли имеет ключевое значение в оценке биологической активности опухоли, он может оказывать влияние на эффективность проводимого лечения и может рассматриваться в качестве прогностического фактора анализа отдаленных результатов комбинированного лечения больных метастатическим КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, мутационный статус, ген KRAS, биологическая активность опухоли, выработка тактики лечения.

D.S. SHVETS

**EXAMINATION OF MUTATIONAL STATUS OF CANCER
AND THE SURVIVAL RATE AFTER COMBINED THERAPY
OF PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER**

In order to develop the right therapeutic approach for patients with metastatic colorectal cancer under treatment, it is necessary not only to define the prevalence of neoplastic process, but also to estimate biological activity of the tumor. Mutational status of KRAS gene has the key value in assessment of biological activity of the tumor. Thus, it can have an impact on the effectiveness of treatment and can be regarded as prognostic factor of analysis of long-term results of combined therapy in patients with metastatic colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, mutative status, gene KRAS, biogenesis of tumor, medical disposal.

Колоректальный рак (КРР) занимает третье ранговое место по заболеваемости среди мужчин и второе среди женщин^{1,2,3}. В России заболеваемость КРР составляет 12-27 случаев на 100 тыс. Основной причиной смертности в данной группе больных является диссеминация процесса в виде отдаленных метастазов. Метастатическое поражение печени диагностируется в каждом пятом случае у больных с КРР при первом обращении и у 50-60% больных после проведения радикального хирургического лечения. Прогноз жизни онкологического больного определяется во многом характеристиками опухолевого процесса, в первую очередь, распространенностью и агрессивностью опухоли⁴.

Основным методом лечения больных IV стадией КРР является химиотерапия, которая дает возможность увеличивать срок жизни данной группы больных вдвое по сравнению с таковым у тех, у кого ее не применяли. В современные схемы паллиативной химиотерапии КРР стадии входят 5-фторурацил или его производные (тегафур, капецитабин), иринотекан в изолированном варианте или в сочетании с лейковорином или оксалиплатином (XELOX, FOLFIRI, FOLFOX, CAPIRI). К числу достижений в этой области относят зарегистрированные

в 2004 г. препараты таргетной терапии авастин (бевацизумаб – ингибитор сосудистого эндотелиального фактора роста), эрбитукс (цетуксимаб), новый препарат панитумумаб. Последние являются моноклональными антителами, полностью идентичные человеческому IgG2, специфично связывающиеся с рецептором фактора эпидермального роста EGFR и позволяющие повысить частоту объективного ответа и длительность ремиссии. Их действие приводит к ингибированию роста опухолевых клеток, индукции апоптоза, уменьшению продукции провоспалительных цитокинов и фактора роста сосудов, к интернализации EGFR. В ряде случаев они открывают дополнительные возможности консервативного лечения распространенных форм КРР. Эффективность лечения данными препаратами зависит от ряда факторов, в том числе и от мутационного статуса гена KRAS^{5,6}.

Ген KRAS локализован на хромосоме 12 и кодирует небольшой внутриклеточный белок, который является ключевым компонентом сигнального каскада, регулирующего пролиферацию клеток, устойчивость к апоптозу, метастазирование и ангиогенез опухолей⁷. Данный маркер в настоящее время используется только для определения рефрактерности к

¹ Jemal A., Center M.M., DeSantis C., Ward E.M. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2010. №19 (8). P. 1893-907.

² Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics // *CA Cancer J Clin.* – 2011. №61 (2). P. 69-90.

³ Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Cancer incidence and mortality worldwide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer// *International Journal of Cancer.* – 2010 №10. P 893–917.

⁴ Каганов О.И., Козлов С.В. Сравнительный анализ послеоперационных осложнений при хирургическом лечении колоректальных метастазов печени с применением радиочастотной абляции и атипичной резекции // *Колоректология.* – 2010. №3. С. 30-34.

⁵ Крылов Н., Винничук Д. Паллиативное лечение больных с IV стадией рака толстой кишки // *Врач.* – 2011. №12. С. 18-21.

⁶ Консервативное лечение первичного и метастатического рака печени / Под ред. В.А. Горбуновой. – М.: Медицинское информационное агентство, 2013.

⁷ Козлов С.В., Торопова Н.Е., Каганов О.И. Контроль эффективности радиочастотной абляции метастазов в печени больных колоректальным раком с использованием сывороточных онкомаркеров // *Цитокины и воспаление.* – 2009. №4. С. 69.

цетуксимабу при КРР⁸. Мутация гена KRAS у больных метастатическим КРР встречается в 40-45% случаев. Исследование образца опухоли (первичной или метастатической) на выявление мутации обязательно во всех случаях до назначения препаратов

болезни у больных с КРР 4 стадии после циторедуктивного лечения.

Материалы и методы исследования. В группы исследования вошли пациенты с метастатическим КРР с множественными метастазами в печень, которым было выполнено циторедуктивное

Таблица 1

Распределение больных на группы исследования по локализации первичной опухоли

Локализация первичной опухоли	I группа (кол-во чел.)	II группа (кол-во чел.)
Ободочная кишка	32	23
Прямая кишка	18	10
Всего	50	33

моноклональных антител к рецептору эпидермального фактора роста. Обнаружение мутаций в гене KRAS указывает на то, что препарат цетуксимаб противопоказан. Анализ эффективности проводимого лечения с учетом мутационного статуса KRAS показал достоверное преимущество применения FOLFOX-4 + цетуксимаб в группе с диким типом гена^{9,10}. К сожалению, в настоящее время мутационный статус гена KRAS определяют только для выбора схемы химиотерапии.

Цель работы: изучение влияния наличия мутаций гена KRAS опухоли толстой кишки на прогноз течения за-

хирургическое лечение с последующим исследованием мутационного статуса гена KRAS. В I группу исследования вошли 50 пациентов, у которых при исследовании опухоли выявлен дикий тип гена KRAS. Во II группу вошли 33 пациента, у которых обнаружена мутация гена KRAS.

Все больные групп исследования поступали в Самарский областной клинический онкологический диспансер для хирургического лечения.

Соотношение мужчин и женщин в I и II группах исследования: в I группе мужчин – 19, женщин – 31, во II группе мужчин – 16, женщин – 17. Средний возраст в I группе – 59 лет, во II группе – 44 года.

Локализация первичной опухоли у больных в группах сравнения представлена в таблице 1.

У больных I и II групп исследования по данным УЗИ и КТ брюшной полости были диагностированы билобарные метастазы в печени размером 2,17±0,58 см и 2,14±0,60 см (p=0,66), числом 4,05±1,30 и 4,01±1,44 (p=0,92).

Пациентам обеих групп было вы-

⁸ Каганов О.И., Козлов С.В., Швец Д.С., Ткачев М.В., Каганова М.А. Способ прогнозирования риска развития прогрессии заболевания после выполнения радиочастотной термоабляции метастазов колоректального рака в печень // Патент на изобретение RUS 2523138 07.03.201302.

⁹ Козлов С.В., Каганов О.И., Ткачев М.В., Козлов А.М., Швец Д.С. Применение радиочастотной термоабляции в комбинированном лечении больных с билобарными метастазами колоректального рака в печени // Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. №3-4 (22). С. 114.

¹⁰ Каганов О.И., Козлов С.В., Кутырёва Ю.Г., Торопова Н.Е. Результаты применения онкомаркеров с целью контроля эффективности паллиативного лечения больных с метастазами колоректального рака // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2011. №2. С. 20-22.

Таблица 2

Распределение больных I и II групп по числу метастазов КРР в печени

Количество метастатических очагов КРР в печени	I группа		II группа	
	абс. число	%	абс. число	%
4	8	16	10	30
5	22	44	8	24
6	10	20	6	18
7	6	12	2	7
8	4	8	7	21
Всего	50	100	33	100

Таблица 3

Объем операции в I и II группах исследования

Объем выполненной операции	I группа (кол-во чел.)	II группа (кол-во чел.)
Гемиколэктомия справа	16	9
Гемиколэктомия слева	2	2
Резекция поперечно-ободочной кишки	2	1
Резекция сигмовидной кишки	12	11
Резекция прямой кишки	18	10
Всего	50	33

Таблица 4

Степень дифференцировки опухоли в I и II группах исследования

Степень дифференцировки опухоли	I группа (кол-во чел.)	II группа (кол-во чел.)
G1	11	8
G2	22	13
G3	14	11
G4	3	1
Всего	50	33

полнено циторедуктивное хирургическое лечение в объеме удаления первичной опухоли. Вид проведенного хирургического лечения представлен в таблице 3.

В послеоперационном периоде проводилось гистологическое исследование удаленного препарата (первичной опухоли толстой кишки).

У всех больных была диагностирована аденокарцинома. Дифференцировка опухолевого процесса пред-

ставлена в таблице 4.

У пациентов групп исследования была выставлена 4 стадия КРР по системе TNM с учетом наличия отдаленных метастазов в печень.

В послеоперационном периоде кроме гистологического исследования первичной опухоли проводили исследование мутационного статуса KRAS методом аппель-специфичной ПЦР в режиме реального времени. В качестве материала для анализа ис-

Таблица 5

Классификация распространенности по системе TNM у больных с диагнозом КРР в I и II группах исследования

Стадии по системе TNM		I группа (кол-во чел.)	II группа (кол-во чел.)
4 стадия	T1N2M1	1	0
	T2N0M1	1	1
	T2N1M1	0	1
	T3N0M1	1	1
	T3N1M1	2	1
	T3N2M1	3	0
	T4N0M1	17	6
	T4N1M1	13	16
Т4N2M1		12	7
Всего		50	33

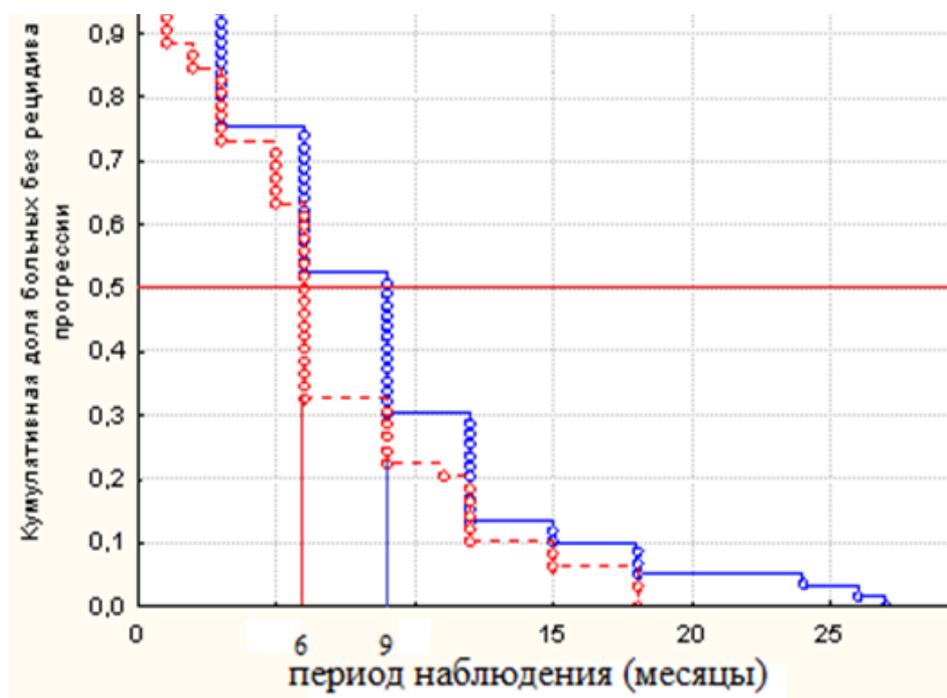


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость у больных I и II групп с множественными метастазами колоректального рака в печени после циторедуктивной операции

пользовали ДНК опухолей, выделенные из ткани, фиксированные формалином и заключенные в парафин.

В обеих группах исследования в послеоперационном периоде больные получали химиотерапию по схеме FOLFOX/ FOLFIRI (в качестве первой линии химиотерапии назнача-

лась схема FOLFOX, при диагностике прогрессии заболевания на фоне проводимой терапии схема заменялась на FOLFIRI).

Для оценки эффективности проводимого лечения нами была изучена безрецидивная и общая выживаемость в группах исследования.

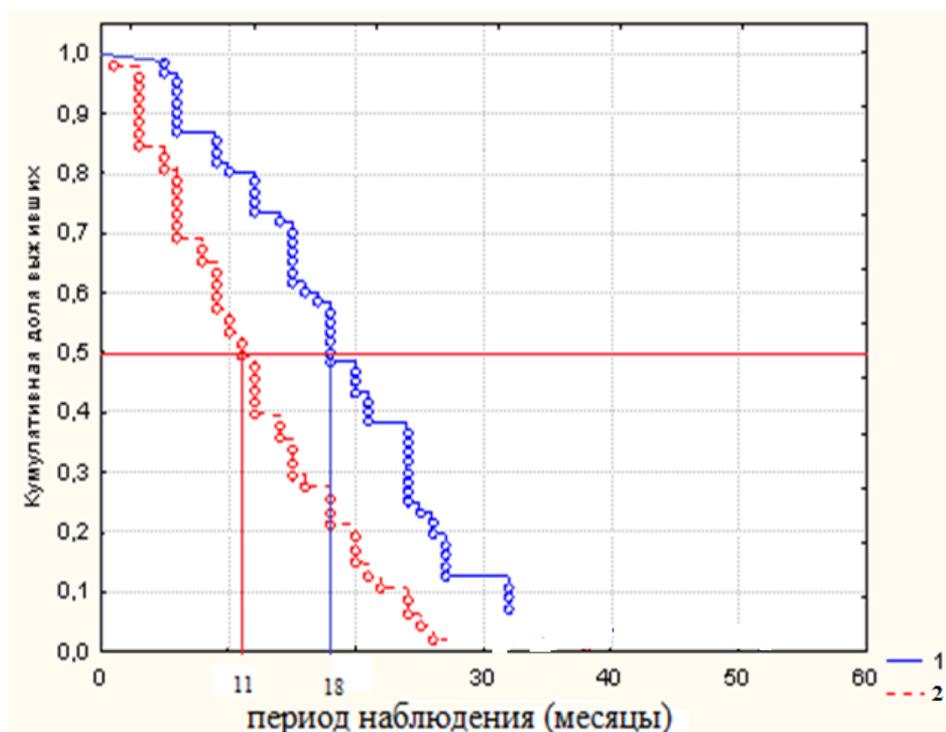


Рис. 2. Общая выживаемость у больных I и II групп с множественными метастазами колоректального рака в печени после циторедуктивного лечения

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты безрецидивной выживаемости в I и II группах с множественными метастазами в печени представлены на рис. 1.

Стабилизация метастатического процесса на фоне химиотерапии была достигнута в I группе у 16 больных, во II – у 5 ($p=0,002$). Химиоэмболизация печени сферами с доксирубицином проведена в I группе 15 больным, во II – 16 больным, что позволило достичь стабилизации прогрессии у 8 и 2 пациентов соответственно ($p=0,04$). В I группе годовичная безрецидивная выживаемость составила 13,5%, во II группе – 10,2%. В первой группе была достигнута двухлетняя выживаемость – 3,4%, в то время как во второй аналогичный показатель равнялся нулю. Медиана безрецидивной выживаемости в I группе была выше, чем во II группе и составила 9 и 6 ме-

сяцев соответственно. Кривые безрецидивной выживаемости в исследуемых группах статистически значимо различались (статистика логрангового критерия 2,12; $p=0,05$).

Таким образом, у больных с диким типом гена KRAS при проведении комбинированного лечения показатели безрецидивной выживаемости были значимо выше, чем в группе больных с мутированным геном KRAS.

В случае выявления прогрессии заболевания на фоне проводимой химиотерапии в виде появления новых метастазов, больных направляли на симптоматическое лечение по месту жительства.

Показатели общей выживаемости в I и II группах больных с множественными метастазами после циторедуктивного лечения приведены на рис. 2.

В I группе больных КРР с множественными метастазами с диким типом гена KRAS показатели одно-, двух- и трехлетней общей выживаемости составили 73,5%; 25,1%; 7,2%. Во II группе у больных с мутированным типом гена KRAS показатели одногодичной выживаемости составили 39,6 %, двухлетней – 6,3 %.

Медиана общей выживаемости в I группе больных с диким типом гена KRAS достигла 18 месяцев, во II группе с мутированным типом гена – 11 месяцев. Кривые общей выживаемости в I и II группах различались статистически значимо (статистика логрангового критерия 3,77; $p=0,000$).

При проведении исследования группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, локализации и

гистологической форме первичной опухоли, количеству и размерам метастазов в печень, способу проведенного комбинированного лечения. Результаты работы показали, что безрецидивная и общая выживаемость в группе больных КРР с диким типом гена значимо выше, чем у больных с мутированным типом гена, что было связано с эффективностью проводимой химиотерапии.

Вывод. Возможно, мутационный статус гена KRAS может оказывать влияние на эффективность проводимого лечения и может рассматриваться в качестве прогностического фактора анализа отдаленных результатов комбинированного лечения больных метастатическим КРР.