

УДК 616.351-006-089:615.849:616.15

ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕНА KRAS И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПОСЛЕ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ

© 2015 О.И. Каганов¹, Н.Е. Торопова², Д.С. Швец², О.В. Югина², Е.В. Закамова²,
Ю.Ю. Тетерина², М.В. Ткачев², А.М. Козлов¹

¹ Самарский государственный медицинский университет

² Самарский областной клинический онкологический диспансер

Поступила в редакцию 31.03.2015

Для выработки тактики лечения больных метастатическим колоректальным раком необходимо определить не только распространенность опухолевого процесса, но и биологическую активность самой опухоли. Мутационный статус гена KRAS опухоли имеет ключевое значение в оценке биологической активности опухоли, таким образом, 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, опухоль, тактика, лечение

Колоректальный рак (КРР) занимает третье ранговое место по заболеваемости среди мужчин и второе среди женщин [1-3]. В России заболеваемость КРР составляет 12-27 случаев на 100 тыс. [4]. 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 опухоли.

Основным методом лечения больных 4 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 4 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 позволившие 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,

Каганов Олег Игоревич, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии. E-mail: okaganov@yandex.ru
Торопова Надежда Ефимовна, заведующая отделом клинических лабораторных исследований. E-mail: togorovane@samaraonko.ru

Швец Денис Сергеевич, врач-онколог онкогинекологического отделения. E-mail: shvetsdenis@rambler.ru.

Югина Оксана Васильевна, заведующая патологоанатомическим отделением. E-mail: o.yugina@mail.ru

Закамова Елена Викторовна, заведующая лабораторией цитологии и молекулярной генетики опухолей. E-mail: zakatovaev@samaraonko.ru

Тетерина Юлия Юрьевна, врач лаборатории цитологии и молекулярной генетики опухолей. E-mail: julyr@yandex.ru

Ткачев Максим Валерьевич, врач-онколог
Козлов Алексей Михайлович, аспирант

который является ключевым компонентом сигнального каскада, регулирующего пролиферацию клеток, устойчивость к апоптозу, метастазирование и ангиогенез опухолей. Данный маркер в настоящее время используется только для определения рефрактерности к цетуксимабу при КРР. 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 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. 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 заболевания у больных с КРР 4 стадии после циторедуктивного лечения.

Материалы и метод. В группы исследования вошли пациенты с метастатическим КРР с множественными метастазами в печень, которым было выполнено циторедуктивное хирургическое лечение с последующим исследованием мутационного статуса гена KRAS. В I группу исследования вошло 50 пациентов, у которых при исследовании опухоли выявлен дикий тип гена KRAS. Во II группу вошло 33 пациента, у которых обнаружена мутация гена KRAS. Все больные групп исследования поступали в Самарский областной клинический онкологический диспансер (СОКОД) для хирургического лечения. Соотношение мужчин и женщин в I и II группах исследования: в группе I: мужчин – 19, женщин – 31, в II группе: мужчин – 16, женщин – 17. Средний возраст: в группе 1 – 59 лет и в группе 2 – 44 года. Локализация первичной опухоли у больных в группах представлена в табл. 1. У больных групп исследования по данным УЗИ и КТ брюшной полости были диагностированы билобарные метастазы в печени размером $2,17 \pm 0,58$ см и $2,14 \pm 0,60$ см ($p=0,66$), числом $4,05 \pm 1,30$ и $4,01 \pm 1,44$ ($p=0,92$).

Таблица 1. Распределение больных группы исследования по локализации первичной опухоли

Локализация первичной опухоли	I группа	II группа
ободочная кишка	32	23
прямая кишка	18	10
Всего	50	33

Таблица 2. Распределение больных 1 и 2 групп по числу метастазов КРР в печени

Количество метастатических очагов КРР в печени	I группа		II группа	
	абс.	%	абс.	%
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

Примечание: здесь и далее – критерий Пирсона 6,46; $p=0,16$

Пациентам обеих групп было выполнено циторедуктивное хирургическое лечение в объеме удаления первичной опухоли. Вид проведенного хирургического лечения представлен в табл. 3. В послеоперационном периоде проводилось гистологическое исследование удаленного препарата (первичной опухоли толстой кишки). У всех больных была диагностирована аденокарцинома. Дифференцировка опухолевого процесса представлена в табл. 4. У пациентов групп исследования была выставлена 4 стадия КРР по системе TNM, учитывая наличие отдаленных метастазов в печень.

Таблица 3. Объем операции в I и II группах исследования

Объем выполненной операции	I группа	II группа
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	1 группа	2 группа
G1	11	8
G2	22	13
G3	14	11
G4	3	1
Всего	50	33

В послеоперационном периоде кроме гистологического исследования первичной опухоли проводили исследование мутационного статуса KRAS методом апель-специфичной ПЦР в режиме реального времени. В качестве материала для анализа использовали ДНК опухолей, выделенной из ткани, фиксированной формалином и

заключенной в парафин. В обеих группах исследования в послеоперационном периоде больные получали химиотерапию по схеме FOLFOX/FOLFIRI (в качестве первой линии химиотерапии назначалась схема FOLFOX, при диагностике прогрессии заболевания на фоне проводимой терапии схема заменялась на FOLFIRI) [6]. Для оценки эффективности проводимого лечения нами была изучена безрецидивная и общая выживаемость в группах исследования.

Таблица 5. Классификация распространенности по системе TNM у больных с диагнозом KPP в 1 и 2 группах исследования

Стадии по системе TNM		1 группа	2 группа
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
Всего			

Результаты исследования. Результаты безрецидивной выживаемости в 1 и 2 группах с множественными метастазами в печени представлены на рис. 1.

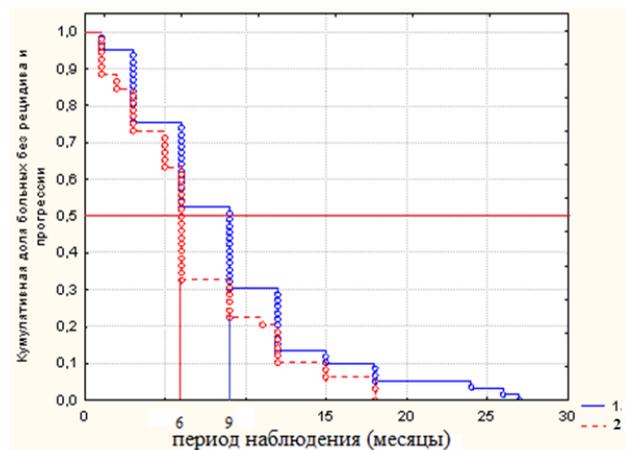


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость (Каплан-Мейер) у больных I и II групп с множественными метастазами KPP в печени после циторедуктивной пераации

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 1 группе 15 больным, во 2 – 16 больным, что позволило достичь стабилизации прогрессии у 8 и 2 пациентов соответственно

($p=0,04$). В 1 группе одногодичная безрецидивная выживаемость составила 13,5%, во 2 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 1 группе была выше, чем во 2 группе и составила 9 и 6 месяцев соответственно. Кривые безрецидивной выживаемости в исследуемых группах различались статистически значимо (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 с множественными метастазами после циторедуктивного лечения приведены на рис. 2.

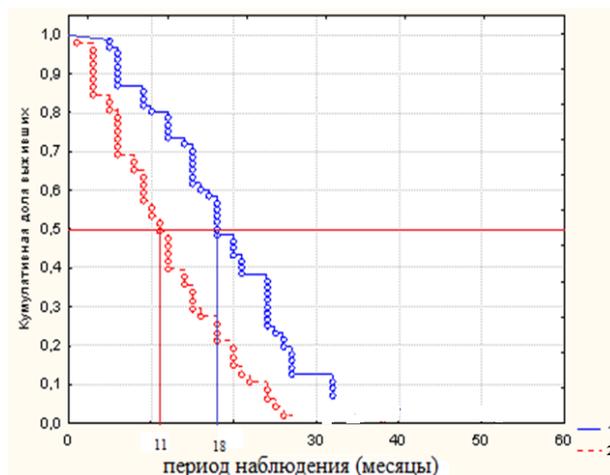


Рис. 2. Общая выживаемость у больных (Каплан-Мейер) 1 и 2 группах с множественными метастазами KPP в печени после циторедуктивного лечения

В I группе больных KPP с множественными метастазами с диким типом гена KRAS показатели 1-, 2- и 3-летней общей выживаемости составили – 73,5%, 25,1%, 7,2%. В 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.

Выводы: 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Jemal, A. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends / A. Jemal, M.M. Center, C. DeSanti, E.M. Ward // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010. № 19(8). P. 1893-2907.
2. Jemal, A. Global cancer statistics / A. Jemal, F. Bray, M.M. Center et al. // *CA Cancer J. Clin.* 2011. № 61 (2). P. 69-90.
3. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase / J. Ferlay, H.R. Shin, F. Bray et al. // 2010. № 10 [Internet]. Lyon (France): IARC; Available from: GLOBOCAN. 2008.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2010. Т. 21, №2 (80) (прил. 1). 160 с.
5. Крылов, Н. Паллиативное лечение больных с IV стадией рака толстой кишки / Н. Крылов, Д. Винничук // *Врач.* 2011. №12. С. 18-21.
6. Консервативное лечение первичного и метастатического рака печени / под ред. В.А. Горбуновой. – М., Медицинское информационное агентство, 2013. 287 с.

RESEARCH OF THE MUTATIONAL STATUS OF KRAS GENE AND INDICATORS OF SURVIVAL AFTER CYTOREDUCTIVE OPERATIONS AT PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER METASTASISES IN LIVER

© 2015 O.I. Kaganov¹, N.E. Toropova², D.S. Shvets², O.V. Yugina², E.V. Zakamova², Yu.Yu. Teterina², M.V. Tkachyov², A.M. Kozlov¹

¹ Samara State Medical University

² Samara Regional Clinical Oncology Center

For elaboration the tactics of treatment the patients with metastatic colorectal cancer it is necessary to define not only prevalence of tumoral process, but also biological activity of tumor. The mutational status of tumor KRAS gene has key value in assessment the biological activity of a tumor, thus, can have impact on efficiency of the carried-out treatment and can be considered as a predictive factor of analysis of the remote results of combined treatment of patients with metastatic colorectal cancer.

Key words: *colorectal cancer, mutational status, KRAS gene, biological activity, tumor, tactics, treatment*

Oleg Kaganov, Doctor of Medicine, Professor at the Oncology Department. E-mail: okaganov@yandex.ru

Nadezhda Toropova, Head of the Clinical Laboratory Researches Department. E-mail: toropovane@samaraonko.ru
Denis SHvets, Oncologist at the Oncogynecology Department. E-mail: shvetsdenis@rambler.ru.

Oksana Yugina, Head of the Pathoanatomical Department. E-mail: o.yugina@mail.ru

Elena Zakamova, Chief of the Tumor Cytology and Molecular Genetics Laboratory. E-mail: zakamovaev@samaraonko.ru
Yuliya Teterina, Physician at the Tumor Cytology and Molecular Genetics Laboratory. E-mail: jylyr@yandex.ru

Maxim Tkachyov, Oncologist
Aleksy Kozlov, Post-graduate Student