

М.В. Глянько¹
 А.В. Жильчук²
 В.Е. Жильчук²
 Ю.И. Кудрявец³
 Г.И. Максима²

¹Краматорский онкологический диспансер, Краматорск

²Ровенский областной онкологический диспансер, Ровно

³Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова:
 колоректальный рак, химиотерапия, прогрессирующее, маркеры.

ВЫБОР СХЕМЫ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАРКЕРОВ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Ранее в ретроспективном исследовании нами определена прогностическая ценность панели антигенов (топоизомераза II-альфа (Торо II-α), ERCC1, E-кадгерин) при выборе химиотерапии (ХТ) больных колоректальным раком (КРР). **Цель:** сравнение эффективности у больных КРР режимов ХТ FOLFOX-6 или FOLFIRI, назначенных с учетом экспрессии в материале первичных опухолей E-кадгерина, ERCC1, Торо II-α. **Объект и методы:** клинические данные 85 больных первичным КРР (T2–4N0–2M0), получивших комплексное лечение согласно современным стандартам: 53 пациента — основная группа, 32 — контрольная. Выбор схемы ХТ в основной группе проводили с учетом данных иммуногистохимического определения E-кадгерина, Торо II-α, ERCC1. Пациентам с показателями низкой экспрессии ERCC1 в сочетании с высокой экспрессией E-кадгерина независимо от экспрессии Торо II-α или низкой экспрессией E-кадгерина и Торо II-α назначали лечение по схеме FOLFOX-6, остальным — по схеме FOLFIRI. В контрольной группе экспрессию названных маркеров не определяли, все пациенты получили адъювантную ХТ в режиме FOLFOX-6. **Результаты:** использование алгоритма подбора схем ХТ на основе определения экспрессии маркеров ERCC1, Торо II-α и E-кадгерина позволило достоверно повысить частоту безрецидивного течения заболевания (66,0% — в основной группе против 53,1% — в контроле; $p = 0,046$). При низкой экспрессии маркеров ERCC1, Торо II-α и высокой E-кадгерина отмечен благоприятный прогноз после комплексного лечения с использованием режима FOLFOX-6. У пациентов с преимущественно высокой экспрессией ERCC1 при различных сочетаниях уровней E-кадгерина и Торо II-α прогноз менее благоприятен, у таких пациентов обосновано использование схемы FOLFIRI. **Вывод:** полученные данные позволяют целенаправленно корректировать медикаментозное лечение больных КРР после оперативного вмешательства.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодня продолжается повышение заболеваемости колоректальным раком (КРР). Традиционно высокая смертность среди данной категории больных, получивших современную комбинированную терапию, обусловлена, в первую очередь, отсутствием эффективных способов оценки чувствительности опухолей к химиотерапевтическому лечению. В последние годы в результате исследований фундаментальной онкологии достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных основ злокачественной трансформации, гетерогенности опухолевых клеток, их агрессивности и чувствительности к противоопухолевой химиотерапии (ХТ). В частности, установлено, что КРР является гетерогенным заболеванием как по агрессивности течения опухолевого процесса, так и по ответу на химиотерапевтические воздействия [1]. Именно гетероген-

ность КРР заставляет искать возможные варианты определения групп опухолей со схожими признаками лекарственной устойчивости. Несмотря на то что наблюдается значительное увеличение количества противоопухолевых препаратов, применяемых при лечении больных КРР, медиана их выживаемости остается на уровне 18–24 мес [2].

Выбор схем лечения при КРР основывается на клинических рекомендациях, предложенных доказательной медициной, что несет в себе существенный недостаток — отсутствие учета индивидуальных особенностей организма и характеристики опухоли, а это, в свою очередь, снижает ожидаемый эффект ХТ. Не разработано точных признаков чувствительности/резистентности опухоли к химиопрепаратам, что приводит к неблагоприятному течению заболевания и негативному прогнозу. Только переход к персонализированной медицине, с оценкой мо-

лекулярно-генетических прогностических и предиктивных маркеров, существенно увеличит процент положительных ответов на проводимую терапию и повысит, соответственно, эффективность лечения в целом [3–6].

Ныне рабочими режимами для лечения больных КРР остаются схемы FOLFOX-6 и FOLFIRI, без специфической индивидуальной рекомендательной привязки при назначении. Эффективность названных схем соизмерима в пределах незначительных колебаний [7]. Актуальной задачей является подбор алгоритма выбора каждой из схем ХТ, благодаря чему можно будет достичь увеличения продолжительности жизни каждого пациента и повышения выживаемости этой когорты больных в целом [8].

Ранее нами показано, что информативным и эффективным комплексом маркеров для прогнозирования течения опухолевого процесса у больных КРР при использовании платиносодержащих схем ХТ является экспрессия в первичной опухоли белков эпителиально-мезенхимального перехода опухолевых клеток (Е-кадгерин, Twist) и белков, ассоциированных с чувствительностью/устойчивостью опухолевых клеток к ряду химиопрепаратов (топоизомераза II-альфа (Торо II-α), фермент репарации ДНК — ERCC1) [9].

Задачей настоящего исследования явилось сравнение эффективности ХТ по схемам FOLFOX-6 или FOLFIRI, назначенных с учетом экспрессии в опухолевом материале больных КРР белков Е-кадгерин, ERCC1, Торо II-α.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены клинические данные 85 больных первичным КРР Т2–4N0–2M0 (TNM 7, 2009) (опухоль нижнеампулярного — 26, среднеампулярного — 34, верхнеампулярного отдела прямой кишки — 25), проходивших обследование и получивших лечение в Ровенском областном онкологическом диспансере в 2014–2015 гг. Среди больных было 40 (47%) женщин и 45 (53%) мужчин; средний возраст — 53 ± 18 лет (32–80 лет). Все больные получали лечение в соответствии с отечественными стандартами, разработанными Национальным институтом рака МЗ Украины: в неoadьювантном режиме — курс телегамматерапии (суммарная очаговая доза 40 Гр, 16 фракций); операция (брюшноанальная резекция — 31, передняя резекция прямой кишки — 25, экстирпация прямой кишки — 29); в адьювантном режиме — ХТ по схеме FOLFOX-6 или FOLFIRI. Начало ХТ — через 3 нед после операции; количество курсов — 4, интервал между курсами — 3 нед. От каждого пациента получено информированное согласие на участие в исследовании и использование его биологического материала для подбора схемы химиотерапевтического лечения.

53 пациента были включены в основную группу, 32 — в контрольную. Обе группы были сопоставимы

по клиническим и демографическим характеристикам, распределению опухолей по гистологическому диагнозу. Выбор схемы ХТ в основной группе проводили с учетом показателей иммунофенотипа первичных опухолей (экспрессия Е-кадгерина, Торо II-α, ERCC1). Пациентам с показателями низкой экспрессии ERCC1 в сочетании с высокой экспрессией Е-кадгерина независимо от экспрессии Торо II-α или низкой экспрессией Е-кадгерина и Торо II-α назначали лечение по схеме FOLFOX-6, остальным — по схеме FOLFIRI (таблица).

Таблица
Выбор схемы ХТ в зависимости от экспрессии маркеров

FOLFOX-6	Е-кадгерин ⁺ ERCC1 ⁻ Торо II-α ⁻ Е-кадгерин ⁻ ERCC1 ⁻ Торо II-α ⁻ Е-кадгерин ⁺ ERCC1 ⁻ Торо II-α ⁺
FOLFIRI	Е-кадгерин ⁺ ERCC1 ⁺ Торо II-α ⁻ Е-кадгерин ⁺ ERCC1 ⁺ Торо II-α ⁺ Е-кадгерин ⁻ ERCC1 ⁺ Торо II-α ⁻ Е-кадгерин ⁻ ERCC1 ⁺ Торо II-α ⁺ Е-кадгерин ⁻ ERCC1 ⁻ Торо II-α ⁺

Пациентам контрольной группы оценку исследуемых маркеров в гистологическом материале не проводили; у всех пациенток данной группы в адьювантном режиме применяли курс ХТ по схеме FOLFOX-6.

Имунофенотип в гистологических срезах первичных опухолей оценивали, используя моноклональные антитела анти-Е-кадгерин и анти-Торо II (Thermo Scientific), анти-ERCC1 (Abcam), с помощью классического иммуногистохимического метода, как описано ранее [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным об экспрессии исследованных маркеров пациентов основной группы разделили на две подгруппы. В 1-ю распределили 30 больных с низкими показателями экспрессии ERCC1 и Торо II-α, а также с высокой экспрессией Е-кадгерина, с прогнозируемым высоким процентом положительного ответа на проводимую платиносодержащую схему ХТ FOLFOX-6. Во 2-ю подгруппу вошли 23 пациента с высоким риском прогрессирования после проведения платиносодержащих схем ХТ; в этой подгруппе у участников применяли ХТ по альтернативному равноценному режиму FOLFIRI.

На момент проведения анализа эффективности лечения (конец 2016 — начало 2017 г.) в 1-й подгруппе основной группы умерли 2 (6,7%) пациента, зарегистрировано прогрессирование заболевания у 2 (6,7%); в целом неблагоприятное течение процесса — у 4 (13,3%) больных. Во 2-й подгруппе основной группы (прогностически неблагоприятной) из 23 человек умерли 11 (47,8%), с прогрессированием заболевания — 3 (13,0%) пациента; неблагоприятное течение процесса — всего у 14 (60,9%) больных. Суммарно в основной группе, где использовали разработанный алгоритм подбора схем ХТ, из 53 пациентов умерли 13 (24,5%), прогрессирующая

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

ние заболевания развилось у 5 (9,4%), в целом неблагоприятное течение процесса — у 18 (34,0%), живы без прогрессирования болезни 35 (66,0%) участники исследования.

В контрольной группе (где ХТ в режиме FOLFOX-6 была назначена без индивидуализации по экспрессии исследованных маркеров) из 32 пациентов умерли 12 (37,5%), прогрессирование заболевания отмечено у 3 (9,4%); в целом неблагоприятное течение процесса — у 15 (46,8%) пациентов; живы без прогрессирования болезни 17 (53,1%) лиц.

Соотношение прогрессирования заболевания к безрецидивному течению у больных КРП обеих групп приведено на рисунке. С учетом предложенного алгоритма подбора схем ХТ частота безрецидивного течения заболевания повысилась в 1,24 раза (66,0% — в основной группе против 53,1% — в контроле; $p = 0,046$). Достоверность выявленных различий проверена с помощью критерия χ^2 Пирсона.

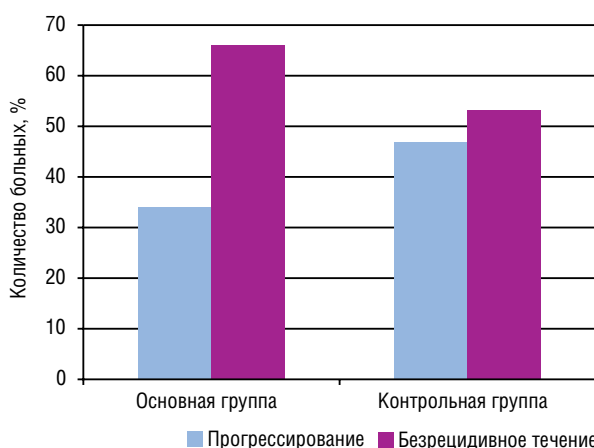


Рисунок. Количество пациентов с прогрессированием и безрецидивным течением КРП в зависимости от выбранной схемы лечения

ВЫВОДЫ

1. Использование алгоритма подбора схем ХТ у больных КРП на основе определения экспрессии маркеров ERCC1, Топо II- α и Е-кадгерина позволило достоверно снизить частоту прогрессирования заболевания.

2. При низкой экспрессии маркеров ERCC1, Топо II- α и высокой Е-кадгерина отмечен благоприятный прогноз после проведения комплексного лечения больных КРП с использованием платиносодержащих схем ХТ.

3. У пациентов с преимущественно высокой экспрессией ERCC1 при различных сочетаниях уровней экспрессии Е-кадгерина и Топо II- α прогноз менее благоприятен. В комплексном лечении таких пациентов обосновано использование схемы FOLFIRI.

4. Полученные данные позволяют целенаправленно корректировать медикаментозное лечение больных КРП после оперативного вмешательства.

1. **Зорина ЕЮ.** Индивидуализированная химиотерапия больных с диссеминированным колоректальным раком на основе предиктивных маркеров противоопухолевой терапии. [Автореф дис... канд мед наук]. Санкт-Петербург: 2014. 143 с.

2. **Siegel R, Naishadham D, Jemal A.** Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013; **63**: 11–30.

3. **Custodio A, Feliu J.** Prognostic and predictive biomarkers for epidermal growth factor receptor targeted therapy in colorectal cancer: beyond Kras mutations. Crit Rev Oncology/Hematology. 2013; **85**: 45–81.

4. **Leichsenring J, Koppelle A, Reinacher-Schick A.** Colorectal cancer: personalized therapy. Gastrointest Tumors 2014; **1** (4): 209–20.

5. **Graham DM, Coyle VM, Kennedy RD, Wilson RH.** Molecular subtypes and personalized therapy in metastatic colorectal cancer. Curr Colorectal Cancer Rep 2016; **12** (3): 141–51.

6. **Silvestri A, Pin E, Huijbers A, et al.** Individualized therapy for metastatic colorectal cancer. J Int Med 2013; **273**: 1–24.

7. **Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al.** OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer — a GERCOR study. J Clin Oncol 2006; **24**: 394–400.

8. **Колесник АП, Паламарчук ИД, Сидоренко АМ.** Молекулярные маркеры прогрессирования колоректального рака. Онкология 2006; **8** (1): 13–7.

9. **Безденежных НО, Жильчук ВЕ, Глянько МВ та ін.** Експресія в пухлинних клітинах маркерів епітеліально-мезенхімального переходу та білків лікарської стійкості в якості прогностичного показника у хворих на колоректальний рак. Онкологія 2016; **18** (1): 48–54.

CHOOSING CHEMOTHERAPEUTIC TREATMENT USING THE SENSITIVITY MARKERS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

M.V. Glyanko, A.V. Zhylchuk, V.E. Zhylchuk, Yu.I. Kudryavets, G.I. Maksymiak

Summary. Previously, in the retrospective study, we determined the prognostic value of the antigen panel (topoisomerase II- α (Topo II- α), ERCC1, E-cadherin) in the choice of chemotherapy (CT) in colorectal cancer (CRC) patients. **Aim:** to compare the efficacy of CT FOLFOX-6 or FOLFIRI regimens in patients with CRC, taking into account the expression in the material of primary tumors of E-cadherin, ERCC1, Topo II- α . **Object and methods:** clinical data of 85 patients with primary CRC (T2–4N0–2M0) received complex treatment according to modern standards: 53 patients — the main group, 32 — control. The choice of the CT scheme in the main group was carried out taking into account the immunohistochemical determination of E-cadherin, Topo II- α , ERCC1. Patients with low ERCC1 expression in combination with high E-cadherin expression, regardless of Topo II- α expression, or low expression of E-cadherin and Topo II- α , were treated according to the FOLFOX-6 regimen, the rest according to the scheme FOLFIRI. In the control group, the expression of these markers was not determined, all patients received ad-

juvant CT in the FOLFOX-6 regimen. **Results:** using the algorithm for selecting CT regimens based on the expression of ERCC1, Topo II- α and E-cadherin markers, it was possible to reliably increase the incidence of recurrence-free disease (66.0% in the main group vs 53.1% in the control; $p = 0.046$). With a low expression of the ERCC1, Topo II- α and high E-cadherin markers, a favorable prognosis after complex treatment with the FOLFOX-6 regimen was noted. In patients with predominantly high ERCC1 expression, with different combinations of E-cadherin and Topo II- α levels, the prognosis is less favorable, and the FOLFIRI scheme is justified in such patients. **Conclusion:** the ob-

tained data allow to purposefully correct the medication of CRC patients after surgical intervention.

Key Words: colorectal cancer, chemotherapy, progression, markers.

Адрес для переписки:

Глянько М.В.
83907, Донецкая обл., Краматорск,
ул. Серго Орджоникидзе, 1
Краматорский онкологический диспансер
E-mail: glanko@ Rambler.ru

Получено: 06.02.2017