

## Прогностические факторы опухолевого процесса у больных диссеминированным колоректальным раком

Е.Ю. Зорина<sup>1</sup>, Р.В. Орлова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургское ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

<sup>2</sup>медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета

Контакты: Екатерина Юрьевна Зорина bryk74@mail.ru

В статье рассматриваются актуальные вопросы выявления новых факторов в прогнозировании течения и лечения опухолевого процесса при диссеминированном колоректальном раке (дКРР).

**Материалы и методы.** Работа основана на сравнительном анализе лечения 3 групп пациентов: 60 пациентов с дКРР, не получавших лекарственной противоопухолевой терапии, 200 пациентов, получавших лечение без определения предиктивных маркеров чувствительности к цитостатикам, и 93 пациентов, получавших индивидуализированную химиотерапию, основанную на молекулярно-генетическом и иммуногистохимическом анализе опухолевой ткани.

**Результаты.** Определение прогностических факторов (TS, TP, DPD, Ercc-1, COX-2, MSI, KRAS) больным с дКРР позволило назначить оптимальную противоопухолевую терапию и улучшить результаты лечения.

**Заключение.** Изучение предиктивных маркеров чувствительности к цитостатикам у пациентов с дКРР позволяет выделить группы промежуточного, неблагоприятного и благоприятного прогноза. В 1-й группе увеличение общей выживаемости путем проведения индивидуализированной цитостатической терапии является перспективной задачей, решение которой позволит увеличить медиану выживаемости пациентов, повысить количество хирургических вмешательств по поводу дКРР.

**Ключевые слова:** диссеминированный колоректальный рак, химиотерапия, молекулярно-генетический анализ, предиктивные противоопухолевые маркеры, прогностические факторы

### Prognostic factors of tumoral process in patients with disseminated colorectal cancer

Ye. Yu. Zorina<sup>1</sup>, R. V. Orlova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Oncology Dispensary, Saint-Petersburg;

<sup>2</sup>Medical Faculty, Saint-Petersburg State University

New prognostic factors for disseminated colorectal cancer (dCRC) are being investigated in this article.

**Subjects and methods.** In this study we have analyzed three clinical groups. First group – 60 patients with dCRC had not specific therapy. Second group – 200 patients had specific therapy, but without identification of prognostic and predictive markers. And third group – 93 patients had individual therapy which was based on prognostic and predictive markers of each patient.

**Results.** Definition of prognostic factors (TS, TP, DPD, Ercc-1, COX-2, MSI, KRAS) in patients with dCRC allowed to prescribe optimal specific therapy and improve results of treatment.

**Conclusion.** Investigation of prognostic markers allowed to differentiate prognostic groups among dCRC patients. Investigation of prognostic factors in patients with intermediate prognosis allows to improve treatment outcome and improve number of liver surgery.

**Key words:** advanced colorectal cancer, chemotherapeutical treatment, molecular-genetic method, predictive markers, prognostic factors

#### Введение

Колоректальный рак (КРР) — злокачественная опухоль, занимающая в структуре общей онкологической заболеваемости 3-е место [1]. Несмотря на значительные диагностические возможности, показатели запущенности остаются высокими — около 30 %. Таким образом, около трети всех больных КРР не могут претендовать на радикальное хирургическое лечение. Химиотерапия (ХТ) — основной метод лечения больных в стадии диссеминации, целью которого является увеличение продолжительности жизни больных и улучшение ее качества. Последнее десятилетие отмечено стремительным расширением арсенала противоопухолевых препаратов и их активным включением в алгоритмы цитостатической терапии. В це-

лом даже при современном развитии ХТ медиана выживаемости больных с диссеминированным КРР (дКРР) в настоящее время составляет около 18 мес [2].

За многие годы исследований отмечена тенденция к улучшению результатов терапии. Применение современных противоопухолевых препаратов позволило несколько улучшить результаты лечения, а медиана продолжительности жизни возросла до 24 мес. Выживаемость больных с диссеминированными злокачественными новообразованиями была и остается ведущим показателем качества их лечения. Трудности объективной оценки эффективности лечения с этих позиций связаны как с недостатком информации о продолжительности и качестве жизни больных, не получавших противоопухолевой терапии, так и с отсутствием объ-

ективного влияния на выживаемость онкологических больных даже самого современного противоопухолевого лечения.

Вместе с тем не вызывает сомнения, что основной целью лечения пациентов с диссеминированными солидными опухолями является увеличение сроков их выживаемости. Как показано в ряде исследований [3], при некоторых опухолях имеется достаточно большая группа пациентов, которые живут продолжительное время, не получая какого-либо специфического лечения. С другой стороны, немало больных, у которых с помощью современных цитостатиков удается успешно контролировать симптомы заболевания и, возможно, увеличивать продолжительность жизни [4, 5]. Как отличить этих больных? Есть ли какие-либо достоверные прогностические признаки эффективности противоопухолевого лечения? Как оценить реальный вклад современного лечения в увеличение показателей выживаемости больных? [6]

Изучение этого вопроса представляет немалые сложности из-за отсутствия возможностей этического характера для выделения в рандомизированных исследованиях контрольной группы, в которой больным не будет проводиться потенциально эффективное, хотя и паллиативное лечение.

**Цель исследования** – выявление новых факторов прогноза течения опухолевого процесса.

#### Материалы и методы

Ретроспективный анализ 60 историй болезни пациентов с дКРР, не получавших лекарственного противоопухолевого лечения; ретроспективный анализ 100 историй болезни пациентов с дКРР, получавших лечение в период 1993–1997 гг.; ретроспективный анализ 100 историй болезни пациентов с дКРР, получавших лечение в период 1998–2002 гг., с 2008 г. – проспективное исследование

опухолевой ткани у 93 пациентов с дКРР и результаты их лечения. ХТ у пациентов последней группы проводилась по индивидуальному подбору на основе предиктивных маркеров чувствительности к цитостатикам. Пациентам в группе проспективного исследования было выполнено молекулярно-генетическое и иммуногистохимическое исследование первичной опухоли.

#### Результаты

В НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова с 1990 по 1998 г. был проведен анализ выживаемости больных с различными диссеминированными опухолями, не получавших системного противоопухолевого лечения. Эту группу составили пациенты, которым планировалось проведение лекарственной терапии, но по каким-либо причинам (отказ от лечения как пациента, так и врачей, ухудшение общего состояния и т.д.) пациенты ее не получали.

В исследование были включены пациенты с морфологически верифицированным диагнозом диссеминированного рака, которым не проводилось системного противоопухолевого лекарственного лечения (ХТ, гормонотерапия, иммунотерапия). Из общего числа больных у 60 диагностирован дКРР. На основании анализа данных о пациентах, не получавших лекарственного лечения, были определены показатели выживаемости больных дКРР (табл. 1). При характеристике скорости изменения этих показателей было выявлено, что медиана выживаемости пациентов при дКРР составляет 7 (1–37) мес. Этот факт подтверждается и при рассмотрении графических данных (рис. 1).

При анализе полученных результатов установлено, что медиана выживаемости у нелеченных пациентов составила 7 мес. У 10 % пациентов медиана выживаемости составила 3 мес, у 13 % пациентов продолжи-



Рис. 1. Показатели выживаемости по Каплану–Майеру в группе нелеченных пациентов

тельность жизни без лечения составила от 10 до 24 мес, 1,2 % пациентов прожили без лечения более 36 мес.

Таблица 1. Показатели выживаемости больных дКРР

	Число больных	Медиана (мес)	Среднее М + m (мес)	Мин. (мес)	Макс. (мес)
дКРР	60	7	10,9 + 1,3	1	37

На рис. 1 видно, что в общей когорте пациентов есть больные, у которых резонно предположить наличие благоприятных факторов течения опухолевого процесса:

- удовлетворительное общее соматическое состояние;
- небольшой объем опухолевой массы;
- наличие локального лечения (циторедуктивных операций);
- медленный рост отдаленных метастазов;
- благоприятное сочетание молекулярно-генетических характеристик опухоли.

Таблица 2. Динамические показатели выживаемости больных с дКРР, не получавших системного противоопухолевого лечения

	Выживаемость (%) + m		
	1-летняя	2-летняя	3-летняя
дКРР	35,0 + 6,2	13,3 + 4,5	1,2 + 1,3

Как видно из табл. 2, вероятность прожить более 3 лет составила 1,2 % больных дКРР.

Чрезвычайно важным выводом этого анализа является то, что больные с дКРР представляют с прогностической точки зрения гетерогенную группу. Действительно, 1/2 больных КРР погибают уже в первые 6–7 мес от момента диагностирования диссеминированного процесса. Остальные же больные живут без системного противоопухолевого лечения достаточно долго. Отличаются ли чем-либо эти «долгожители»? Есть ли какие-либо клинические прогностические факторы, которые позволяют предполагать относительно благоприятный прогноз у этих пациентов?

II. Для ответа на этот вопрос нами были ретроспективно проанализированы результаты лечения пациентов с дКРР в период, когда в арсенале лекарственных средств были только 5-фторурацил, лейковорин и альфа-интерферон (1993–1997 гг.). Мы проанализировали показатели выживаемости больных с дКРР. Основными признаками, характеризующими анализируемые группы, были:

- диссеминированная стадия опухоли;
- факт использования какой-либо системной лекарственной терапии.

Целью этой части нашего исследования было определение влияния лекарственного лечения на показатели выживаемости при дКРР. Если увеличение имеет

место, то какой реальный вклад вносит лекарственная терапия в увеличение показателей выживаемости и какие факторы определяют это увеличение?

В анализ были включены 100 больных с морфологически верифицированным диагнозом дКРР, которым проводилось какое-либо системное противоопухолевое лечение. Отбор больных в группы осуществлялся случайным образом.

В табл. 3 представлены показатели выживаемости этих больных. Медиана выживаемости при дКРР имела промежуточное значение и была равна 10 мес.

Таблица 3. Показатели выживаемости больных с дКРР, получавших различные варианты системной лекарственной терапии

	Число больных	Медиана (мес)	Среднее М + m (мес)	Мин. (мес)	Макс. (мес)
дКРР	100	10	10,6 + 0,7	1	36

Из рис. 2 видно, что гетерогенность общей группы пациентов сохраняется. Применение противоопухолевой лекарственной терапии не изменяет закономерность, выявленную при изучении группы пациентов без лекарственного лечения: в группе выявлены больные, которые, несмотря на проводимое лечение, живут 3–4 мес, и пациенты, продолжительность жизни которых составляет от 12 до 36 мес и более.

Это подтверждается и при рассмотрении динамических показателей выживаемости (табл. 4).

Таблица 4. Динамические показатели выживаемости больных с дКРР, получавших различные режимы системной противоопухолевой терапии в период 1993–1997 гг.

	Выживаемость (%) + m		
	1-летняя	2-летняя	3-летняя
дКРР	44,7 + 5,1	9,9 + 3,3	1,7 + 1,4

При изучении характеристики скорости изменения показателей выживаемости выявлено, что медиана у пациентов, получавших лекарственное противоопухолевое лечение в период 1993–1997 гг., несколько выше, чем у больных, не получавших цитостатической терапии, и составляет 10 против 7 мес (табл. 5).

Таблица 5. Зависимость медианы выживаемости больных с дКРР от факта получения системной противоопухолевой терапии

Локализация опухоли	Число больных	Системное противоопухолевое лечение в период 1993–1997 гг.	Медиана выживаемости (мес)	P
дКРР	100	+	10	0,05
	60	–	7	

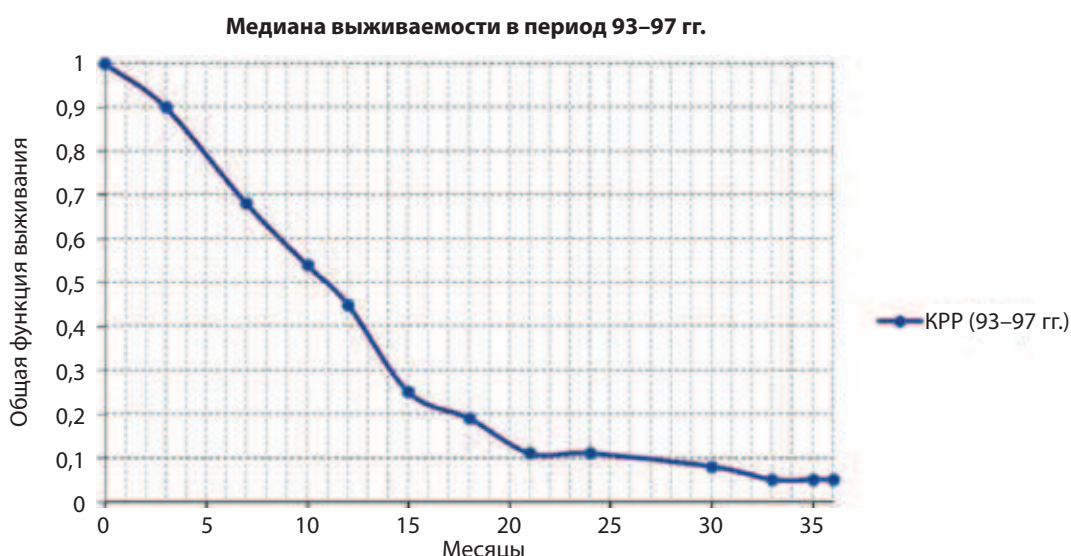


Рис. 2. Показатели выживаемости по Каплану–Майеру группы больных с дКРР, получавших лекарственную терапию

III. Следующим шагом в нашей работе был анализ общей выживаемости пациентов с диагнозом дКРР, получавших лечение с применением препаратов следующего поколения: оксалиплатин, иринотекан (1998–2002 гг.). Так, при дКРР медиана выживаемости больных в период с 1993 по 1997 г. (фторафур, 5-фторурацил в комбинации с модификаторами биологического ответа: лейковорином или интерфероном-альфа) сопоставима с медианой выживаемости не леченных системной терапией больных (10 против 7 мес). Напротив, пациенты, получившие современные цитостатики и схемы противоопухолевой терапии в период 1998–2002 гг. (в монорежиме новые фторпиримидины, иринотекан, оксалиплатин и схемы De Gramont, FOLFOX, FOLFIRI), имеют этот показатель, равный 12 мес ( $p = 0,006$ ) (табл. 6).

Таблица 6. Зависимость медианы выживаемости больных дКРР от факта проведения противоопухолевой терапии и от периода полученного лечения

	Медиана выживаемости (мес)		
	нелеченные пациенты	системное противоопухолевое лечение	
		1993–1997 гг.	1998–2002 гг.
дКРР	7* ( $n = 60$ )	10 ( $n = 100$ )	12* ( $n = 100$ )

Примечание. \* $p = 0,006$ .

Из табл. 6 следует, что прослеживаются различия в медианах выживаемости больных дКРР в зависимости от факта получения противоопухолевой терапии и времени полученного лечения. Причем изученный показатель выше у больных, получивших лечение в последнее время. Медиана выживаемости в период с 1998 по 2002 г. значимо отличается от медианы выживаемости пациентов, которые получали системное лекар-

ственное лечение в период с 1993 по 1997 г. Внедрение новых цитостатиков ощутимо увеличило эффективность проводимого лечения, положительно влияя на общую выживаемость, которая стала составлять 12 мес. Но разделение на группы благоприятного и неблагоприятного течения опухолевого заболевания сохраняется.

Из рис. 3 видно, что около 10 % пациентов имеют медиану выживаемости 3–4 мес и около 13 % больных имеют медиану выживаемости более 36 мес. Гетерогенность в группе пациентов, получавших современную цитостатическую терапию, не изменяется.

На рис. 4 прослеживается увеличение медианы выживаемости пациентов с дКРР, обусловленное внедрением в клиническую практику современных цитостатиков (оксалиплатин, иринотекан).

Однако разделение на группы неблагоприятного, промежуточного и благоприятного прогноза сохраняется (рис. 5).

IV. Следующим шагом в нашей работе было создание группы пациентов с дКРР, которым планировалось проведение молекулярно-генетического исследования опухолевой ткани для исследования гетерогенности последней (табл. 7). Анализ проведен 93 пациентам.

Исследовались следующие прогностические маркеры:

- экспрессия TS – тимидилатсинтетазы;
- экспрессия TP – тимидинфосфорилазы;
- экспрессия DPD – дигидропиримидиндегидрогеназы;
- экспрессия Ercc-1;
- экспрессия COX-2;
- мутация в гене KRAS;
- выявление микросателлитной нестабильности;
- экспрессия мутированного гена p-53.

Полиморфизм гена уридинглюкуронилтрансферазы (UGT1A1) и гена метилентетрагидрофолатредуктазы

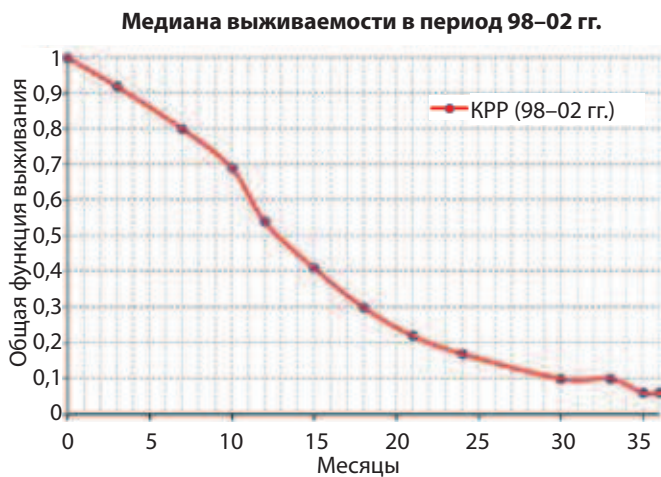


Рис. 3. Медиана выживаемости по Каплану–Майеру больных дКРР, получавших лечение в период с 1998 по 2002 г.

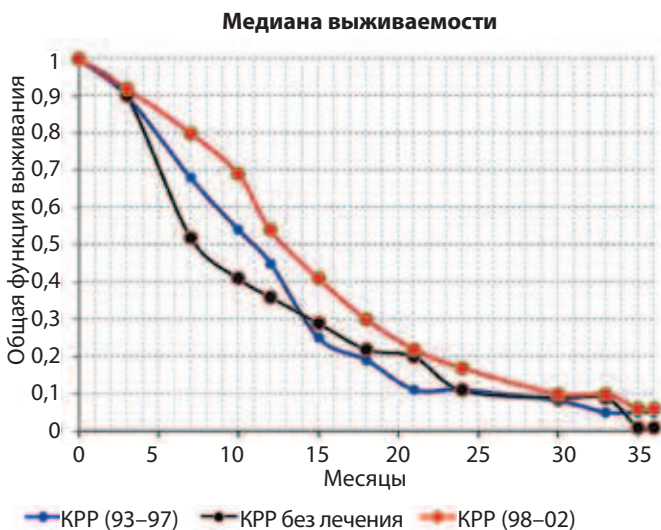


Рис. 4. Кривые выживаемости по Каплану–Майеру пациентов с дКРР, наблюдавшихся в разные периоды времени

(*MTHFR*), индекс пролиферативной активности Ki-67 использовали для прогнозирования токсических осложнений проводимой ХТ, но в основной работе они не были задействованы.

Таблица 7. Характеристика больных, участвующих в исследовании

Показатель	Пациенты (%)
Число больных	93
Возраст, лет	51,61 ± 12,93 (27–77)
Женщины	53 (56,9 %)
Мужчины	40 (43,1 %)
Локализация первичной опухоли:	
– проксимальный фланг ободочной кишки	14 (15,1 %)
– дистальный фланг ободочной кишки	35 (37,6 %)
– прямая кишка	44 (47,3 %)
Наличие циторедуктивной операции:	
– да	72 (77,4 %)
– нет	21 (22,6 %)
Локализация метастазов:	
– печень (изолированные)	44 (47,3 %)
– легкие (изолированные)	9 (9,6 %)
– брюшная полость	17 (18,3 %)
– только отдаленные лимфатические узлы	7 (7,5 %)
– метастазы в двух и более областях	16 (17,3 %)
Степень дифференцировки опухоли:	
– высокодифференцированная	37 (39,7 %)
– среднидифференцированная	22 (23,4 %)
– низкодифференцированная	31 (33,4 %)
– недифференцированная	3 (3,2 %)
Общесоматический статус по ECOG:	
– 0 баллов	52 (55,9 %)
– 1 балл	31 (33,3 %)
– 2 балла	10 (10,8 %)

Таблица 8. Показатели выживаемости больных с различным молекулярно-генетическим профилем

Молекулярно-генетический профиль	Кол-во случаев	Медиана выживаемости (мес)				Циторедуктивные операции
		до 6	до 12	до 24	до 36	
TS (+), TP (+), DPD (+), COX-2 (+), Ercc1 (+), KRAS (+)	7 (7,5 %)	100 %	0	0	0*	0
TS (-), TP (-), DPD (-), COX-2 (-), Ercc1 (-), KRAS (-)	12 (13 %)	0 (0 %)	1 (8,3 %)	1 (8,3 %)	10* (83,4 %)	8 (66 %)
TS (-), TP (-), DPD (-), COX-2 (-), Ercc1 (-), KRAS (+)	10 (9,3 %)	0 %	8 (80 %)	2 (20 %)	0* (0 %)	3 (30 %)
MSI (+)	5 (5,4 %)			1 (20 %)	4 (80 %)	
MSI (+), KRAS (+)	3	0	0	1	2	2 (40 %)
MSI (+), KRAS (-)	2	0	0	0	2	2 (40 %)

Примечание. \**p* < 0,001.



Рис. 5. Разделение больных по прогнозу выживаемости

С учетом сделанных ранее выводов из 93 пациентов выделены 2 группы: 1-я группа пациентов с дКРР, которая получила лечение в объеме 1-й линии ХТ, с положительным ответом на ХТ и медианой выживаемости более 12 мес. Во 2-ю группу вошли пациенты, у которых не было зафиксировано ответа на проводимое цитостатическое лечение и с медианой выживаемости менее 6 мес. Ретроспективно в этих группах определены молекулярно-генетические характеристики опухолевой ткани.

Проанализированы сочетания молекулярно-генетических маркеров. Различия в группах были принципиальными (табл. 8).

- Наименьшая выживаемость пациентов (100 % пациентов прожили менее 6 мес) зарегистрирована при сочетании высокой экспрессии 6 молекулярных факторов: TS (+), TP (+), DPD (+), COX-2 (+), Eгсс-1 (+), KRAS (+). Данный вариант сочетания молекулярных маркеров отмечен нами как крайне неблагоприятный для прогноза заболевания вне зависимости от проводимого лекарственного лечения (прогрессирование заболевания на фоне 1-й линии полихимиотерапии (ПХТ) зарегистрировано у 100 % пациентов);

- наибольшая выживаемость пациентов (3-годичная у 83,4 % пациентов) зарегистрирована при сочетании низкой экспрессии 6 молекулярных факторов: TS (-), TP (-), DPD (-), COX-2 (-), Eгсс-1 (-), KRAS (-). Данный вариант сочетания молекулярных маркеров отмечен нами как крайне благоприятный для прогноза заболевания и лекарственного лечения (объективный ответ на фоне 1-й линии ПХТ зарегистрирован у 75 % пациентов);

- регистрация *KRAS*-мутации у пациентов с благоприятным сочетанием молекулярных маркеров TS (-), TP (-), DPD (-), COX-2 (-), Eгсс-1 (-) нивелирует их благоприятное влияние на прогноз (3-годичная выживаемость у таких пациентов не достигнута, 2-годичная зарегистрирована в 20 % случаев, что сравнимо с выживаемостью в общей популяции пациентов);

- выявлено, что наличие микросателлитной нестабильности в опухолевой ткани, которая встречается

с частотой 5,4 %, вне зависимости от *KRAS*-статуса опухоли и сочетания других молекулярных показателей, является единственным независимым фактором для крайне благоприятного прогноза (3-годичная выживаемость зарегистрирована у 80 % пациентов).

При анализе молекулярно-генетических вариантов опухолевой ткани у остальных пациентов (у 59 из 93) четких закономерностей течения опухолевого процесса выявлено не было. Эти больные относятся к группе промежуточного прогноза. В опухолевой ткани этих пациентов сочетания молекулярно-генетических маркеров широко вариабельны. В этой группе пациентов прогностические молекулярные маркеры могут рассматриваться как предиктивные факторы для индивидуализации противоопухолевой лекарственной терапии с целью увеличения медианы выживаемости.

### Обсуждение

На основании анализа литературы отечественных и зарубежных авторов [7, 8] нами были выделены 5 предиктивных маркеров и мутация в генах *KRAS*, *p-53*, которые мы использовали для прогнозирования течения опухолевого процесса у пациентов с диагнозом дКРР. Мы составили панель, изучающую экспрессию дигидропиримидиндегидрогеназы, тимидилатсинтетазы, тимидинфосфорилазы, Eгсс-1, COX-2, мутацию в гене *KRAS*, наличие микросателлитной нестабильности, *p-53* [9].

Как показали результаты собственных исследований в нашей работе, молекулярно-генетические характеристики опухолевого процесса рака ободочной и прямой кишки широко вариабельны. Эти отличия играют существенную роль в течении опухолевого заболевания и в ответе опухоли на цитостатическую терапию.

В нашей работе были выделены молекулярно-генетические характеристики опухоли, ассоциирующиеся с благоприятным течением заболевания. Эта группа пациентов, составляющая 13 % от общего числа исследованных больных, имела хороший объективный ответ на применение препаратов 5-фторурацила в сочетании с лейковорином. У части пациентов было

выполнено циторедуктивное оперативное лечение, продолжительность жизни у пациентов этой группы самая длительная. Соответственно, выявляя из общей когорты пациентов больных с благоприятным молекулярно-генетическим профилем, клиницист может запланировать оптимальную по эффективности, токсичности и стоимости противоопухолевую терапию. В такой группе пациентов, по нашему мнению, целесообразно делать уклон в лечебной тактике в сторону циторедуктивного лечения. В этой группе пациентов целесообразно шире использовать и предоперационную ХТ перед удалением первичной опухоли с целью повышения абластики и радикальности хирургического этапа комплексного лечения больных. Эффективная ХТ дает возможность «не упустить момент» попытки излечения при диссеминированной стадии заболевания.

Исключением из этой закономерности были пациенты, у которых была выявлена микросателлитная нестабильность. Этим пациентам зарегистрировано в нашем исследовании 5,4 %. Эта группа больных имела разные молекулярно-генетические характеристики, однако отличалась благоприятным течением заболевания, склонностью к локальным рецидивам заболевания, ответом на ПХТ по схеме FOLFIRI. Общая выживаемость в этой группе составила более 3 лет, что позволило нам выделить этот маркер как независимый при формировании прогноза заболевания. По данным мировой статистики, в когорте больных КРР выявляются 4 % носителей микросателлитной нестабильности. Следовательно, при составлении панели предиктивных маркеров, которые клиницист планирует оценить, выявление микросателлитной нестабильности должно быть первым, так как факт выявления последней является благоприятным признаком и не зависит от других маркеров. У таких пациентов, по всей видимости, целесообразно стремиться к полному циторедуктивному оперативному лечению.

В результате проведенного исследования также были выявлены 2 группы пациентов с неблагоприятным прогнозом для лечения противоопухолевой терапией и течением опухолевого заболевания. К 1-й группе неблагоприятного прогноза мы отнесли пациентов, у которых имеется гиперэкспрессия предиктивных маркеров для лечения препаратами фторпиримидинового ряда (TS, TP, DPD) и одного или двух других маркеров из исследуемой панели (COX-2, Ercc-1, KRAS) при отсутствии микросателлитной нестабильности. У пациентов этой группы (их выявлено 4,3 %) было зарегистрировано прогрессирование заболевания при использовании в 1-й линии ПХТ препаратов фторпиримидинового ряда в 100 % случаев. У этих больных нами были проведены в последующем лечебные схемы ХТ без фторпиримидинов в 3-й и 4-й линиях ПХТ. Однако следует оговориться, что эти комбинации препаратов мы не применяли в 1-й линии ХТ ни у одного

пациента с таким молекулярно-генетическим профилем, поскольку режимы ХТ без фторпиримидинов не являются стандартом лечения в 1-й линии ХТ. Для регистрации такого подхода для назначения 1-й линии ХТ требуется рандомизированное многоцентровое исследование.

Ко 2-й группе неблагоприятного прогноза мы отнесли пациентов, у которых зарегистрирована гиперэкспрессия всех 5 маркеров (TS, TP, DPD, COX-2, Ercc-1) и мутация в гене *KRAS* при отсутствии микросателлитной нестабильности. Пациенты этой группы (их выявлено 7,5 %) не отвечали ни на одну линию ХТ, имели стремительное прогрессирование заболевания, продолжительность жизни составила не более 6 мес с момента установления диагноза дКРР. В начале курации этих пациентов мы считаем нецелесообразным проведение предоперационной ХТ перед удалением первичной опухоли. Хирургическое лечение должно быть выполнено в первую очередь и преследовать цель уменьшения опухолевой массы и устранения угрозы развития острых осложнений КРР, таких как острая кишечная непроходимость, кровотечение из опухоли, перфорация опухоли. В проведении ХТ у пациентов с таким молекулярно-генетическим профилем ввиду ее полной неэффективности мы не вправе отказать только на основании полученных в нашей работе данных.

### Выводы

Таким образом, было еще раз подтверждено, что КРР относится к гетерогенным солидным злокачественным образованиям. Изучение этой гетерогенности может быть использовано для определения прогноза течения опухолевого заболевания.

Общая когорта пациентов с дКРР делится на группы промежуточного, неблагоприятного и благоприятного прогноза. Очевидно, что в последних двух группах влиять на общую выживаемость методом проведения цитостатической терапии малоперспективно: одни будут погибать от прогрессирования опухолевого процесса стремительно на фоне ХТ, другие на фоне проведения специального лекарственного лечения будут демонстрировать длительную стабилизацию опухолевого процесса, редко — объективный ответ, удовлетворительное качество жизни.

В группе промежуточного прогноза увеличение общей выживаемости путем проведения цитостатической терапии является перспективной задачей, при решении которой прогностические факторы течения опухолевого процесса нужно рассматривать как предиктивные маркеры противоопухолевой терапии с целью индивидуализации химиотерапевтического лечения. Последнее позволит увеличить медиану выживаемости пациентов из группы промежуточного прогноза (63,4 % от общего количества пациентов), повысить количество циторедуктивных хирургических вмешательств.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге. СПб., 2007.
2. Гарин А.М., Базин И.С. Злокачественные опухоли пищеварительной системы. М., 2003. С. 96–98.
3. Bergamo N.A., Rogatto S.R., Poli-Frederico R.C. Comparative genomic hybridization analysis detects frequent overrepresentation of DNA sequences at 3q, 7p, and 8q in head and neck carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet* 2000 May; 119(1):48–55.
4. Зорина Е.Ю., Орлова Р.В. Молекулярно-генетические различия в опухолевой ткани у пациентов с диагнозом диссеминированного колоректального рака при благоприятном и неблагоприятном течении заболевания. *Клинико-лабораторный консилиум* 2013;2–3(46):77–9.
5. Зорина Е.Ю., Орлова Р.В. Оптимизация режимов химиотерапии диссеминированного колоректального рака на основе анализа комбинации молекулярных предиктивных маркеров. *Клинико-лабораторный консилиум* 2013;2–3(46):79–81.
6. Орлова Р.В. Обоснование принципов лекарственного лечения диссеминированных солидных опухолей. СПб., 2004.
7. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб., 2007.
8. Braun M.S., Richman S.D., Quirke P. et al. Predictive biomarkers of chemotherapy efficacy in colorectal cancer: results from the UK MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol* 2008;26:2690–8.
9. Lievre A., Bachet J.B., Boige V. et al. KRAS mutation as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374–9.