

# Молекулярне профілювання пухлини та віддалених метастазів метастатичного колоректального раку

## Огляд літератури

Захворюваність на колоректальний рак (КРР) упродовж останніх 10 років постійно зростає. Всесвітня організація охорони здоров'я щорічно реєструє понад 940 тис. нових випадків захворювання та близько 500 тис. смертей від КРР.

За даними Національного канцер-реєстру, в Україні КРР посідає 3-4-те місце в структурі смертності від злоякісних новоутворень.



О.О. Колеснік

Найчастіше органами-мішенями метастатичного ураження при КРР є печінка та легені. У 50% хворих на КРР виявляють метастази в печінці, в 1/3 випадків метастази в печінці є синхронними з первинною пухлиною. Згідно з даними світових статистичних відомств, 80-90% хворих з IV стадією КРР мають нерезектабельні форми метастатичного ураження печінки. Медіана виживаності в таких хворих без хірургічного лікування перебуває в межах 6-12 міс, а застосування сучасної поліхіміотерапії (ПХТ) як самостійного методу лікування може підвищити виживаність таких хворих до 19 міс.

Вибір тактики лікування хворих на КРР залежить від низки чинників, зокрема стадії захворювання, морфометричних даних, рецепторного статусу, супутньої патології хворого тощо. Біологія пухлин КРР дозволяє застосовувати на певних етапах захворювання широкий арсенал наявних методів лікування (хірургія, хіміо-, променева й таргетна терапія) і діагностики, однак оптимальна послідовність їх використання досі залишається приводом для дискусій.

За останні 2 десятиліття терапевтичні можливості при КРР значно розширилися. Застосування оксаліплатину та іринотекану в поєднанні з тривалими інфузіями 5-фторурацилу (FOLFOX та FOLFIRI) суттєво поліпшило віддалені результати лікування хворих на метастатичний колоректальний рак (мКРР) порівняно з монотерапією 5-фторурацилом. Таргетна терапія сигнальних шляхів EGFR (цетуксимаб/панітумумаб), VEGF-терапія бевацизумабом і зів-афліберцептом (анти-VEGF) чи рамцірумабом (anti-VEGFR2) також поліпшили віддалені результати лікування. Інгібітор мультикіназ регорафеніб підвищив виживаність хворих на мКРР на тлі значної токсичності. Застосування значаєних схем хіміо- та таргетної терапії поліпшило медіану виживаності при мКРР до 2,5 року.

Водночас активний розвиток гепатобілярної хірургії дозволив суттєво розширити показання до хірургічного лікування хворих на мКРР. Наразі такі критерії, як кількість метастазів у печінці, наявність запечінкового ураження, необхідність резекції крупних судин та суміжних органів, є відносними обмеженнями в плануванні хірургічного лікування. Основною проблемою хірургії печінки є дефіцит залишкового об'єму при резекціях печінки з приводу білобарних метастазів. Гостра печінкова недостатність залишається одним з найбільших ризиків розвитку ускладнення та смертності в ранньому післяопераційному періоді при розширених («великих») гемігепатектоміях. Однак певних хірургічних успіхів було досягнуто і в цій категорії хворих шляхом впровадження методик двоетапних резекцій печінки, а також застосування методів прискорення гіпертрофії залишкової паренхіми печінки. У такої когорти пацієнтів системна терапія почала відігравати як ніколи важливу роль, метою якої стало досягнення ефекту downsizing/downstaging за умови мінімальних побічних незворотних змін в органах та системах. З метою подальшого поліпшення віддалених результатів лікування хворих на мКРР, у тому числі і з синхронним ураженням печінки, необхідно здійснювати пошук нових терапевтичних можливостей.

Особливу роль у персоналізації відіграє діагностика, яка вже виходить за межі виявлення конкретної мішені для таргетної терапії, визначаючи комплекс молекулярних маркерів та мутації генів шляхом секвенування ДНК.

За останнє десятиріччя активно вивчалася можливість поліпшення віддалених результатів лікування пацієнтів з резектабельними формами мКРР шляхом застосування нових режимів ПХТ. А вивчення можливостей прогнозування відповіді первинної пухлини та її метастазів на ПХТ та таргетні препарати відкрило нові можливості для планування персоналізованої комплексної терапії.

**Хіміотерапія та її ефективність.** Протягом 10 років ми аналізували наукові праці щодо застосування ПХТ та таргетної терапії при мКРР. Так, автори досліджували результати лікування пацієнтів з резектабельними формами мКРР, у тому числі із синхронним ураженням печінки/легеня після проведення неoad'ювантної поліхіміотерапії (нПХТ). Проаналізовано 28 досліджень, які мали ретроспективний чи проспективний характер. В одному з них – мультимодальному мультицентровому рандомізованому дослідженні – автори порівнювали ефективність нПХТ у комбінації з подальшим хірургічним втручанням. Групу порівняння склали хворі, які отримували лише резекцію печінки. Результати 2 рандомізованих досліджень з вивчення ефективності застосування схеми нПХТ на основі 5-фторурацилу наведено в роботі E. Mitry і співавторів.

Співробітники EORTC Intergroup опублікували результати клінічних досліджень за участю 364 хворих на синхронний метастатичний колоректальний рак (смКРР), рандомізованих у 2 групи. Хворим першої групи виконували тільки резекцію печінки з приводу метастазів, а хворим другої було призначено комбіноване лікування із застосуванням нПХТ та резекції печінки. Автори зареєстрували кращу 3-річну безрецидивну виживаність хворих у групі комбінованого лікування із застосуванням нПХТ порівняно з групою, що отримувала монотерапію (35,4 та 28,1% відповідно). У групі хворих із застосуванням нПХТ медіана безрецидивного періоду складала 18,7 міс проти 11 міс у групі лікованих хірургічним методом (p=0,025). Близькі результати отримані 2 науковими групами, які виявили статистично значущу різницю за безрецидивною виживаністю в групах хворих, яким виконали резекцію та провели нПХТ. Різниця за показником загальної 5-річної виживаності складала 8,1%. Крім того, у групі хворих на смКРР (n=303), яким виконували повторні резекції печінки і проводили нПХТ, також зареєстрували статистично кращі на 9,2% (95% ДІ 0,55-0,97, p=0,025) показники 3-річної безрецидивної виживаності. Використовуючи отримані дані, автори зробили висновок, що нПХТ у режимі FOLFOX4 знижує ризики прогресування у хворих із резектабельними формами смКРР.

E. Mitry і співавторів провели порівняльний аналіз результатів двох досліджень (FFCD Trial 9002 та ENG Trial), в яких були однакові критерії включення пацієнтів із смКРР, а саме ≤4 метастатичних вогнища унілобарно в печінці (FFCD Trial) чи в легені (ENG Trial). Також критерієм включення була можливість виконання R0-резекції. Хворі отримували 6 циклів нПХТ з інтервалом у 28 днів, схема включала 5-фторурацил та лейковорин. Загалом у дослідженні брали участь 278 пацієнтів, і його результати не показали значущої різниці між групами комбінованого лікування із застосуванням нПХТ та самостійного хірургічного втручання. Медіана безрецидивної виживаності становила 27,9 міс у групі резекцій із застосуванням неoad'ювантної хіміотерапії та 18,8 міс у групі хворих, де виконували лише резекції (95% ДІ 1-1,76; p=0,058). У групі хворих, яким лікували із застосуванням нПХТ, медіана загальної виживаності становила 62,2 міс порівняно з 47,3 міс у пацієнтів, які отримали лише резекції (95% ДІ 0,95-1,82; p=0,095). Також не виявлено відмінностей за рівнем 3-річної виживаності (69,4 та 71% відповідно) і 5-річної загальної виживаності (52,8 та 39,6% відповідно) у групах комбінованого та самостійного хірургічного лікування. Таким чином, автори продемонстрували ефективність застосування схем ад'ювантної хіміотерапії на основі фторпіримідинів після R0-резекції первинної пухлини та печінки. Такі висновки було зроблено через вищий ризик прогресування захворювання (HR=1,39; p=0,026) та смерті (HR=1,39; p=0,046) у групі хворих, що лікувалися лише хірургічним методом.

Аналіз нерандомізованих досліджень продемонстрував значну гетерогенність режимів хіміотерапії за кількістю циклів та строком їх проведення. Нами проаналізовано наукові праці, які порівнювали ефективність неoad'ювантної хіміотерапії з подальшою резекцією метастазів у печінці та лише резекції у хворих на рак прямої кишки із синхронним метастатичним ураженням печінки. Більшість досліджень вказують на те, що рівень

резектабельності віддалених метастазів у печінці не перевищує 80%. Дослідження рівня післяопераційних ускладнень за результатами більш ніж 20 наукових робіт продемонстрували варіабельність цього показника в діапазоні від 0 до 54%. Статистично значущу різницю між результатами хірургічного лікування було виявлено лише в одному з досліджень: Kaoui і співавторів спостерігали вищі рівні післяопераційних ускладнень у групі хворих після комбінованого лікування із застосуванням нПХТ порівняно із самостійним підходом (38 та 13,5% відповідно, p=0,03). Рівень післяопераційної смертності не перевищував 5% у всіх дослідженнях.

На момент проведення нами аналізу в 9 наукових працях було зареєстровано дані щодо пошкодження паренхіми печінки хіміотерапевтичними препаратами в неoad'ювантному режимі використання. Було показано, що застосування схем на основі іринотекану асоціювалось із розвитком у хворих стеатогепатиту, а оксаліплатин спричиняв синусоїдальну обструкцію кровотоку в паренхімі печінки. За результатами проведених досліджень не можна достовірно стверджувати про наявність прямої кореляції між призначенням нПХТ та зростанням рівня післяопераційних ускладнень чи смертності. Однак деякі автори стверджують, що нПХТ на основі оксаліплатину чи іринотекану достовірно впливає на рівень післяопераційної смертності, а в одному дослідженні було виявлено зв'язок між призначенням іринотекану та високим рівнем післяопераційних ускладнень. У двох проаналізованих дослідженнях автори не виявили зростання рівня ускладнень та смертності після застосування нПХТ. При дослідженні впливу таргетної терапії (бевацизумаб) в неoad'ювантному режимі автори не спостерігали проявів гепатотоксичності, асоційованої при комбінації бевацизумабу зі схемами нПХТ. За даними дослідження Reddy і співавторів, в якому бевацизумаб призначався впродовж 8 тиж до резекції печінки, не було зареєстровано підвищення рівня післяопераційної смертності та тяжкості ускладнень, але дещо збільшилася кількість післяопераційних ускладнень.

За даними літератури, близько 1/3 хворих на нерезектабельні форми смКРР після проведення нПХТ переносять резекцію завдяки досягненню ефекту downsize. Згідно з даними метааналізу, загальна 5- та 10-річна виживаність у такій групі хворих становить 33 та 23% відповідно. Деякі автори виявили закономірність між застосуванням нПХТ при резектабельних формах мКРР та збереженням більшого об'єму паренхіми печінки і числом виконаних R0-резекцій, що відбуваються за умови досягнення ефекту downsize. Аргументом противників нПХТ при резектабельних формах смКРР є факт зростання ймовірності прогресування захворювання та його переходу в нерезектабельну форму на тлі проведеного лікування. Крім того, існує висока ймовірність токсичного пошкодження здорової тканини печінки, зокрема, оксаліплатин-вмісними режимами, що своєю чергою може підвищувати ризики виникнення гострої печінкової недостатності в післяопераційному періоді. На сьогоднішній день відсутні достовірні дані, що підтверджують чи спростовують цю проблему. Тому вважається важливим проведення досліджень з розкриття механізмів розвитку пошкодження печінки внаслідок токсичного впливу хіміотерапевтичних агентів та пошук препаратів для його мінімізації.

**Вплив токсичних хіміотерапевтичних агентів на результати резекцій печінки.** У 2004 р. Rubbia-Brandt і співавторів першими опублікували клінічні дані про синдром синусоїдальної обструкції (ССО), який розвинувся після нПХТ у хворих на мКРР. Автори запропонували класифікацію ССО (0 – зміни відсутні; 1 – легкий ступінь, центральна доля уражена до 1/3 поверхні; 2 – помірний ступінь, центральна доля уражена до 2/3 поверхні; 3 – виражені зміни, повне ураження долі). За даними цього дослідження, у 34 із 43 хворих (79,1%), яким призначали оксаліплатин, діагностували ССО. Також було виявлено кореляційний зв'язок між ССО та призначенням схем хіміотерапії на основі оксаліплатину та 5-фторурацилу: у 8,3-51,6% випадків розвивається асоційований з хіміотерапією ССО 2-3 ступеня. Досліджуючи залежність ступеня ССО від тривалості призначення оксаліплатину, Kishi і співавторів

установили, що пошкодження синусоїд печінки відбувається у 46 із 79 (46%) та у 22 із 38 пацієнтів (58%) після відповідно короткої (1-8 циклів) та тривалої (39 циклів) хіміотерапії. Nakano і співавт. стверджують, що тільки  $\geq 6$  циклів хіміотерапії на основі оксаліплатину можуть призводити до вираженого ССО у хворих на смКРР.

При ретроспективному аналізі 153 зразків тканини печінки хворих на мКРР встановлено кореляційний зв'язок між неoad'ювантною хіміотерапією на основі оксаліплатину та пошкодженням синусоїд печінки (дилатація, фіброз та венозна оклюзія). Такі зміни в паренхімі печінки виявили у 78% хворих, тоді як у групі контролю (застосовувалося тільки хірургічне лікування) такої патології не спостерігалося. У 6 дослідженнях вивчали зв'язок між розвитком пошкодження синусоїд печінки та післяопераційними ускладненнями. Авторам не вдалося продемонструвати зростання рівня післяопераційної летальності, а рівень післяопераційних ускладнень незначно підвищився в групах хворих, яким призначали короткі курси нПХТ.

У проспективному дослідженні від Європейської організації з дослідження й лікування раку (EORTC) 159 хворих на смКРР отримували нПХТ у режимі FOLFOX-6. У результаті тільки у 1 пацієнта не вдалося виконати хірургічне втручання через нерезектабельність у зв'язку з вираженим пошкодженням паренхіми печінки хіміотерапевтичними агентами. Автори стверджують, що тривалі курси хіміотерапії асоціюються з підвищенням рівнем ускладнень у післяопераційному періоді при резекції печінки у хворих на смКРР. А проведення  $\geq 6$  циклів хіміотерапії на основі оксаліплатину є незалежним чинником, що корелює з розвитком синусоїдальної обструкції. Інші автори також продемонстрували зростання рівня післяопераційних ускладнень у групі хворих, які перенесли  $\geq 6$  циклів нПХТ на основі оксаліплатину: 38% у дослідній групі та 14% у групі контролю. Основною причиною ускладнень стала гостра печінкова недостатність у групі призначення хіміотерапії (11%) за відсутності її у групі контролю.

Виразеність гострої печінкової недостатності в післяопераційному періоді перебуває в кореляційній залежності від кількості курсів проведеної неoad'ювантною хіміотерапією, а післяопераційні ускладнення пов'язані з дисфункцією печінки й більш характерні для групи хворих з уже наявними захворюваннями печінки. У дослідженнях від Vauthey і співавт. підтверджено той факт, що пошкодження синусоїд печінки більш характерне при ПХТ на основі оксаліплатину. За їхніми даними, режими хіміотерапії на основі цисплатину асоціювались із 5-кратним підвищенням рівня пошкодження синусоїд печінки порівняно з групою хворих, які отримували іринотекан (19 та 4% відповідно). Ризик розвитку ССО підвищувався при більш тривалому лікуванні, однак слід враховувати, що в цьому дослідженні пацієнтам призначали відносну коротку курс хіміотерапії – 3-4 міс. Також дослідження підтвердило висновок вищезазначених авторів про те, що короткий курс ПХТ на основі оксаліплатину не асоціюється зі збільшенням кількості ранніх післяопераційних ускладнень.

Встановлено, що часовий проміжок між останнім курсом нПХТ та хірургічним лікуванням може впливати на безпосередні результати резекції печінки. У дослідженні, яке включало 750 хворих на смКРР після резекції печінки, у 245 пацієнтів проводилась нПХТ (50% на основі оксаліплатину, 22% – 5-фторурацилу чи капецитабіну, 7% – іринотекану тощо), і було показано, що найвищий рівень післяопераційних ускладнень спостерігається у пацієнтів, яким оперували печінку менше ніж через 5 тиж після завершення останнього циклу нПХТ. Крім того, рівень післяопераційних ускладнень знижувався відповідно з кожним додатковим місяцем перерви між нПХТ та виконанням резекції.

Публікації з описом клінічних випадків розвитку гострої печінкової недостатності на тлі вираженого стеатогепатиту після виконання резекції печінки у пацієнтів із мКРР призвели до активного вивчення можливого впливу нПХТ на розвиток стеатогепатиту. Для цього було проведено багатоцентрове рандомізоване дослідження, в якому вивчали наявність зв'язку між типом хіміотерапії та пошкодженням паренхіми печінки. Результати досліджень показали наявність специфічної кореляції між розвитком стеатогепатиту та призначенням нПХТ. Також у цих хворих виявлено підвищений рівень післяопераційних ускладнень, 248 пацієнтам із 406 призначали нПХТ за схемами: 16% – 5-фторурацил; 23% – іринотекан; 20% – оксаліплатин. За результатами дослідження паренхіми печінки у 22,7% пацієнтів виявили патологічні зміни, із них у 8,4% діагностували стеатогепатит згідно зі шкалою NASH. Призначення іринотекану асоціювалося з розвитком стеатогепатиту (у 20% хворих у групі призначення іринотекану виявили стеатогепатит, тоді як у групі без нПХТ цей показник становив 4,4%,  $p=0,0001$ ). Слід підкреслити, що в даному аналізі 5-фторурацил та оксаліплатин не асоціювались із розвитком стеатогепатиту. Деякі автори реєстрували значний вплив стеатогепатиту на безпосередні результати хірургічного лікування хворих на смКРР. В окремих працях автори довели кореляційний зв'язок між стеатогепатитом та підвищенням рівня летальності в післяопераційному періоді (упродовж 90 діб).

Співвідношення шансів склало 10,5 між групами з наявністю чи відсутністю стеатогепатиту ( $p=0,001$ ).

Крім того, така патологія призводить до розвитку печінкової недостатності, яка своєю чергою підвищує ризик смерті хворих на смКРР у післяопераційному періоді (співвідношення шансів 7,7 між групами з наявністю стеатогепатиту та його відсутністю,  $p=0,001$ ). Слід зазначити, що ризики виникнення іринотекан-асоційованого стеатогепатиту подвоюються за наявності у хворого стеатозу, особливо серед хворих на смКРР, яким виконували резекцію печінки після попереднього лікування іринотеканом. Стеатогепатит було виявлено у 12% пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ)  $\leq 25\%$  і у 25% – з ІМТ  $\geq 25\%$ .

**Оцінка резектабельності.** В умовах активної розробки сучасних протипухлинних хіміопрепаратів рентгенологі реєструють повну регресію метастатичних вогнищ КРР у печінці. Тому виникає питання стосовно вибору об'єму резекції паренхіми печінки в таких клінічних випадках. Деякі автори вважають, що наразі на етапах обстеження хворого встановити повну патологічну відповідь пухлини на хіміотерапію неможливо, тому цей термін є дискусійним. Відомо два дослідження, які вивчали повну регресію метастатичних вогнищ на тлі проведення нПХТ з використанням follow-up із застосуванням СКТ/МРТ чи гістологічним дослідженням раніше уражених зон в макропрепаратах. Інші автори з метою оцінки терапевтичної відповіді на хіміотерапію у хворих на смКРР застосовували метод позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) після стандартного обстеження. Результати були практично однаковими: 83% повних регресій за даними СКТ та 81% за даними ПЕТ.

Згідно з останніми даними літератури, регресія метастатичних вогнищ КРР після проведеної нПХТ вважається потужним прогностичним чинником «задовільного» ефекту від хірургічного лікування. Доведено, що не тільки радіологічна регресія метастатичних вогнищ, а й патологічна відповідь корелюють із задовільними віддаленими результатами лікування хворих на смКРР. Дослідження наявності кореляційного зв'язку між відповіддю метастазів КРР у печінці на нПХТ та віддаленими результатами лікування показали, що прогресування  $\geq 4$  метастатичних вогнищ на тлі проведення хіміотерапії є чинником «незадовільних» віддалених результатів. Та, навпаки, стабілізація росту метастазів у печінці, як правило, корелює з кращими показниками виживаності хворих на смКРР.

Відповідь метастазів смКРР на проведення нПХТ може слугувати чинником відбору кандидатів для хірургічного лікування. В одному з досліджень цей чинник був обраний як показання до відбору хворих у групу проведення резекції множинних білобарних метастазів смКРР у печінці (медіана кількості метастатичних вогнищ дорівнювала 7). Автори стверджують, що такий підхід забезпечив винятково позитивний результат. Проспективне рандомізоване дослідження III фази, в якому хворим на смКРР призначали самостійне хірургічне лікування чи хірургічне лікування в поєднанні з ПХТ у режимі FOLFOX у перед- чи післяопераційному періоді (по 6 курсів), продемонструвало нові критерії для відбору хворих із смКРР для резекції печінки після нПХТ. Перший висновок авторів стосується того, що проведення нПХТ унеможливило резекцію печінки. Так, автори показали, що зі 182 пацієнтів, рандомізованих у групу комбінованого лікування, резекцію печінки було виконано 151 хворому, тоді як у групі самостійного хірургічного лікування зі 182 пацієнтів резекції печінки були проведені у 152 випадках. Цікаво, що тільки в 7% зареєстровано прогресування на тлі проведення нПХТ, у 35% випадків відзначено стабілізацію захворювання та в 44% – часткову регресію. Другий висновок стосується точки зору, що застосування нПХТ може спричинити зменшення кількості хворих, яким показане проведення резекції печінки, внаслідок токсичного впливу на паренхіму печінки. За даними цього дослідження, у групі комбінованого лікування зі 182 хворих тільки в 1 клінічному випадку резекцію не було виконано через супутню патологію печінки. Слід зазначити, що в цьому дослідженні реєструвалися високі показники післяопераційних ускладнень у групі комбінованого лікування – 25% та 16% у групі самостійного хірургічного лікування. Цей факт можна пояснити коротким проміжком часу (3 тиж) між завершенням нПХТ та хірургічним етапом лікування. Наведені післяопераційні результати можна порівняти з результатами виконання великих гемігепатектомій у хворих на смКРР.

В опрацьованих 2 наукових роботах, присвячених вивченню патологічної відповіді метастазів КРР у печінці на ПХТ, R. Adam та співавт. встановили, що із 767 хворих на мКРР, які отримували нПХТ із подальшою резекцією печінки, тільки у 4% було встановлено повну патологічну відповідь тканини пухлини. Важливо, що жоден з досліджуваних клінічних випадків повної рентгенологічної відповіді не був підтверджений патоморфологічним дослідженням, та навпаки. Мультиваріаційний аналіз чинників прогнозу, проведений у цій роботі, встановив, що рівень раковомембронального антигену  $\leq 5$  нг/мл, максимальний діаметр метастатичного вогнища  $< 3$  см та комбінація фторпіримідинів та оксаліплатину з бевацизумабом є незалежними чинниками задовільної патологічної відповіді метастатичних вогнищ смКРР у печінці на лікування.

**Молекулярне профілювання КРР.** За останні декілька років передові онкологічні центри опублікували результати призначення сучасних хіміотерапевтичних агентів та препаратів таргетної терапії не на основі емпіричних показань, а з урахуванням біології пухлини шляхом багатоплатформного профілювання кожної первинної пухлини / віддалених метастазів. Системна терапія КРР з урахуванням молекулярного профілювання пухлини хворого продемонструвала переваги при поширених та метастатичних формах захворювання. У широкомасштабному дослідженні Wafik S. El-Deiry і співавт. використали багатопрофільне молекулярне профілювання (БМП) з метою виявлення змін, які дозволять поліпшити терапевтичні результати при мКРР. Автори проаналізували 6892 клінічних випадки мКРР у межах БМП Caris Life Sciences, включаючи секвенування (Sanger/NGS), імуногістохімічне дослідження (ІГХ) та in-situ гібридизацію. Такий підхід дозволив отримати достовірно кращі віддалені результати лікування порівняно з традиційними алгоритмами призначення ПХТ. Автори використали комплексний підхід для узагальнення частоти й інтенсивності вираженості біомаркерів, що реєструють у великій групі пацієнтів з мКРР, з метою аналізу ефективності потенційних хіміотерапевтичних та таргетних препаратів.

Порівняння біомаркерних профілів у великій вибірці хворих на мКРР включало визначення експресії в первинних пухлинах та 8 різних сайтах, уражених віддаленими метастазами. Результатом такого науково-експериментального підходу стало відкриття нових терапевтичних впливів наявних хіміопрепаратів та таргетної терапії на клітини первинної пухлини й віддалених метастазів у печінці, легені, мозку. Так, рівень ампліфікації *HER2/neu* був нижчим у досліджуваній авторами когорті хворих порівняно з літературними даними. Цікаво, що різні рівні ампліфікації було виявлено в тканині первинних пухлин мКРР та метастазів у легені (1,8 і 4% відповідно). У дослідженні Ramanathan і співавт. пацієнти з мКРР та позитивним статусом *HER2/neu* отримували трастузумаб (герцептин та іринотекан). Зі 138 скринінгових хворих надмірну експресію *HER2/neu* було виявлено лише в 11 (8%) клінічних випадках, із них 2+ у 5 та 3+ у 6 хворих, що призвело до передчасного припинення дослідження. Однак на сьогоднішній день ми маємо дані, що  $> 5\%$  хворих на рак ободової кишки мають надмірну експресію *HER2* як у первинній пухлині, так і в метастатичній, а отже, терапія трастузумабом все ще є актуальною для  $> 60$  тис. хворих у усьому світі. Надекспресія *HER2* не продемонструвала впливу на прогноз перебігу захворювання, проте її слід враховувати у хворих з потенційною резистентністю до EGFR-інгібіторів (цетуксимаб, панітумумаб). Автори також засвідчують часту наявність ампліфікації *HER2/neu* у пухлинах мКРР з диким типом *KRAS*. Терапія (у тому числі і трастузумабом), спрямована на *HER2/neu*, продемонструвала хороші результати при раку грудної залози та раку шлунка, проте до цього часу не було опубліковано позитивних результатів такої терапії при мКРР. Наразі триває рандомізоване дослідження II фази HERACLES, яке передбачає вивчення ефективності подвійної таргетної терапії при надекспресії *HER2/neu* (лапатиніб та трастузумаб). Більшість клінічних досліджень акцентують увагу на розробці схем терапії HER2-позитивним хворим з метастазами в легені та диким типом *KRAS*.

Початок нової ери в індивідуалізованому лікуванні раку

CARIS MOLECULAR INTELLIGENCE  
ENABLING PRECISION MEDICINE

Амакса Фарма представляє найбільш комплексний біомаркерний аналіз пухлин у світі\*

- Клінічно значимі біомаркери виявлені в 95% випадків
- Клінічна база даних - більше 120 тисяч наукових публікацій
- Мультитехнологічний метод визначає 55 асоціацій «лікарський засіб/ціль»
- Складені профілі більше 70 000 пухлин

www.amaxa.ua  
www.caris.amaxa.online  
www.carislifesciences.com

AMAXA

Інформація для медиків. Прозорова дія розробки та стандартизація даних, проміжних даних, етапів лікування, а також розробка алгоритмів аналізу, вивчення, інтерпретації та передачі даних. © 2015 Caris Life Sciences, LLC. Всі права захищені. \*2013-2015. \*www.HER2.com. \*www.CARIS.com

Продовження на стор. 40.

# Молекулярне профілювання пухлини та відгалених метастазів метастатичного колоректального раку

## Огляд літератури

Продовження. Початок на стор. 38.

Відомо, що перитонеальний канцероматоз при мКРР традиційно є підтипом, який слабо піддається керуванню й лікуванню. Сучасні стандарти включають системну хіміотерапію, циторедуктивну хірургію та інтраперитонеальну хіміотерапію. Попередні дослідження показали вкрай незадовільні результати лікування цієї групи хворих та пропонували застосовувати системну хіміотерапію на основі оксаліплатину без проведення селекції. Відкриття, яке зробили автори з вивчення профілювання пухлин мКРР, – це наявність експресії білків ТРОР1 та ERCC1 у клітинах перитонеальних метастазів. Тому дослідження з оцінки ефективності іринотекану при значених даних експресії пухлинних клітин мКРР потребують перегляду. Змінення поглядів на способи лікування перитонеальних метастазів мКРР спонукало низку авторів до застосування терапії на основі іринотекану при надекспресії ТРОР1. Крім того, раніше було опубліковано дані, що підвищена експресія ERCC1 у тканині перитонеальних метастазів мКРР є незалежним чинником резистентності до оксаліплатину. Наведені дані свідчать про можливість вибіркового застосування схем хіміотерапії на основі іринотекану чи цисплатину залежно від результатів тестування клітин мКРР на рівень експресії ERCC1/ТРОР1.

Цікаво, що зниження рівня експресії білка RRM1 у перитонеальних метастазах дозволяє отримувати хороший терапевтичний ефект завдяки застосуванню гемцитабіну, що зазвичай не призначається при КРР. Секреторний кислий білок, багатий на цистеїн (SPARC), є членом сімейства внутрішньоклітинних глікопротеїнів, чия функція полягає в моделюванні клітинного матриксу та функції клітин. Його функція при КРР вперше вивчалась як чинник оцінки перебігу захворювання 292 хворих. Було встановлено, що хворі зі зниженим рівнем експресії SPARC мали гірший прогноз, ніж з підвищеним

(56,79 та 75,83% 5-річна виживаність,  $p=0,0014$ ). Автори виявили, що високі рівні експресії SPARC у перитонеальних метастазах мКРР є потенційним маркером чутливості пухлинних клітин до хіміотерапії (наб-паклітаксел).

Результати деяких досліджень показали високу експресію с-MET у метастазах КРР у печінці. Zeng і співавт. виявили ампліфікації с-MET у метастазах у печінці (9%), що свідчить про погані результати виживаності. Триває низка клінічних рандомізованих досліджень з вивчення інгібітора с-MET у хворих на мКРР з ураженням печінки (NCT00788957, NCT01892557). У більшості пацієнток з мКРР з метастатичним ураженням яєчника не вдалося виявити специфічних молекулярних маркерів, проте спостерігалось зниження рівня мутацій *PIK3CA* порівняно з первинними пухлинами. Однак це не може бути поясненням низької ефективності системної терапії при метастатичному ураженні КРР придатків матки, тому до цього часу хірургічний метод залишається основним у таких клінічних випадках. Високий рівень експресії Sox-2 в метастазах КРР у кістках є чинником хорошої відповіді на хіміотерапію у поєднанні з таргетними препаратами. Мутації *KRAS* у клітинах мКРР сприяють метастазуванню в головний мозок і наднирники, що потрібно враховувати при виборі EGFR-спрямованої таргетної терапії.

Метастази КРР у печінці, мозку, яєчнику чи легені продемонстрували різні результати за рівнем експресії маркерів ТРОР1 (52%) та/чи RRM1 (57%), TS (71%) і MGMT (39%), що свідчить про вірогідну користь при застосуванні іринотекану, гемцитабіну, 5-фторурацилу/капецитабіну та метозоломіду відповідно. Метастази в легені містили вищі рівні експресії білка HER2, ніж первинні пухлини товстого кишечника (4 та 1,8% відповідно,  $p=0,028$ ). А метастази КРР у мозку та легені мали вищі рівні мутації *KRAS*, ніж інші локалізації (65, 59 та 47% відповідно,  $p=0,07$ ,  $<0,01$ ), що свідчить про поганий терапевтичний ефект від анти-EGFR-терапії.

Клітини мКРР з мутаціями *BRAF* ( $n=455$ ) мали високі рівні експресії білків RRM1 (56%), TS (53%) та низькі PDGFR (22%). Тоді як *KRAS*-мутації мКРР мали вищі рівні експресії с-MET (47 та 36%) і низькі MGMT (56 та 63%), що дозволяє застосовувати в цій групі с-MET-інгібітори та темозоломід. *KRAS*-мутовані клітини пухлин мКРР також містили високі рівні TUBB3 (42 та 33%) та низькі рівні HER2 при ІГХ (0,5%) та при FISH (3%,  $p<0,05$ ). Первинні пухлини КРР мали низьку вираженість мутації *PIK3CA* та *BRAF* первинних пухлин раку прямої кишки порівняно з раком ободової кишки (10 та 3,3% відповідно).

Персоніфікація в лікуванні хворих на мКРР – це вже не майбутнє, а сьогодення, яке з кожним новим днем відкриває для нас нові знання про різноманітні молекулярні структур, генетичну та фенотипічну неоднорідність клітин у межах однієї пухлини. Профілювання набуває все більшого значення в Україні завдяки компанії «Амакса Фарма» (Amaha Pharma), яка представляє найбільш комплексний біомаркерний аналіз пухлин у світі – Caris Molecular Intelligence (Caris MI).

Ми віримо, що подальші дослідження створять раціональний підхід до застосування системної терапії при мКРР. Крім того, раціоналізація досліджень у сфері вивчення різноманітності біомаркерів мКРР дозволить розробити та впровадити новітні малотоксичні препарати із селективною дією на ту чи іншу популяцію пухлинних клітин. Вкрай важливо, щоб молекулярна гетерогенність при мКРР вивчалась у всіх хворих без винятку, що дозволить створювати дизайн персоніфікованої терапії.

Список літератури знаходиться в редакції.

### Диагностические аспекты в помощь практикующему врачу

Злоупотребление алкоголем – это регулярное употребление спиртных напитков в дозах, ассоциированных с риском повреждения внутренних органов. Для женщин это более 2-3 доз в день, или 14 доз в неделю, для мужчин – более 3-4 доз в день, или 21 доза в неделю (табл. 1).

Таблица 1. Дозы алкоголя, ассоциированные с риском вреда здоровью (по данным ВОЗ\*)

	Стандартные дозы** (12,7 мл этанола в неделю)	Крепкие напитки (водка, коньяк, виски), мл в неделю	Сухое вино 11-13% об., мл в неделю	Пиво (5% об.), мл в неделю
Мужчины	≥ 21	≥ 670	≥ 2050	≥ 5330
Женщины	≥ 14	≥ 420	≥ 1400	≥ 3500

\*WHO International guide for monitoring of alcohol consumption and related harm //http://who.int/publication/en. International Center for Alcohol Policies (ICAP). The ICAP Blue Book, Module 20: Standard Drinks.  
\*\*Стандартная доза алкоголя (один дринок) – количество алкогольного напитка, в котором содержится этиловый спирт в количестве, эквивалентном 10 г чистого спирта (чистый алкоголь). (Количество стандартных доз, или дринок, рассчитывается так: объем тары (л) X объемный % этилового спирта (мл/100 мл) X 0,789.)

Выявление факта злоупотребления алкоголем имеет важное значение для дальнейшего ведения пациента, выработки рекомендаций по изменению образа жизни и назначения при необходимости соответствующей медикаментозной терапии. Поскольку многие пациенты на приеме у врача скрывают свое пристрастие к алкоголю, в подобной ситуации при сборе анамнеза рекомендуется применять специальные анкеты-опросники (В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, 2007).

Одним из наиболее популярных является опросник CAGE (табл. 2). Положительный ответ на 2 вопроса и более указывает на скрытую привязанность к алкоголю.

#### Тест CAGE

Ответьте на поставленные вопросы, таким образом, как Вы их понимаете. При утвердительном ответе – «Да», при отрицательном ответе – «Нет».

Таблица 2. Тест CAGE	
С	Возникло ли у Вас ощущение того, что Вам следует сократить употребление спиртных напитков?
А	Вызывало ли у Вас чувство раздражения, если кто-то из окружающих (друзья, родственники) говорил Вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков?
Г	Испытывали ли Вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?
Е	Возникло ли у Вас желание принять спиртное, как только Вы проспались после имевшего место употребления алкогольных напитков?

С хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ) часто связано развитие алкогольной депрессии. Выявить у пациента алкогольную депрессию также может помочь специальный опросник (табл. 3а, 3б).

Рекомендации по оценке скрининговых анкет и отбору больных для клинической диагностики депрессивных состояний включают положительные ответы не менее чем на три любых вопроса; положительные ответы на 4-й и 5-й вопросы одновременно; положительный ответ на 6-й вопрос (изолировано или в любой комбинации); положительный ответ на 7-й вопрос (изолировано или в любой комбинации). В сомнительных случаях необходима консультация врача-психиатра.

#### Скрининговая анкета для выявления депрессии

Уважаемый пациент!

Вам предлагается заполнить опросник, который поможет Вашему врачу лучше понять состояние Вашего здоровья. Ваш доктор может задать Вам дополнительные вопросы по каждому из приведенных ниже пунктов. Пожалуйста, проследите за тем, чтобы каждый пункт был заполнен.

Таблица 3а. Скрининговая анкета опросника для выявления депрессии

Ф.И.О.	
Пол: мужской/женский	
Год рождения/возраст	
Дата	
<b>Профессиональная занятость</b>	
Работаю	Временно не работаю
Инвалид вследствие заболевания	Пенсионер по возрасту
<b>Семейное положение</b>	
<b>Образование</b>	
Состою в браке	Незаконченное среднее
Вдовец/вдова	Среднее
В разводе либо расстались	Незаконченное высшее
В браке никогда не состоял(а)	Высшее

Таблица 3б. Скрининговые вопросы для выявления депрессии

Скрининговые вопросы		Ответы	
№ п/п	В течение последнего месяца Вы часто испытываете:	Да	Нет
1	Боли, неприятные ощущения в голове, других частях тела		
2	Ощущение слабости, упадка сил		
3	Нарушение сна		
4	Снижение интереса к привычным занятиям		
5	Снижение удовольствия от ранее приятного		
6	Чувство подавленности, угнетенности		
7	Чувство беспокойства, напряженности		