

УДК 616.34-006-08

**К.Т. ЖАБАГИН, Ю.М. СЕМЕНОВА, М.А. ДАУЛЕТЬЯРОВА, М.К. КАРИПОВА,
А.А. СЕЛИВЕРСТОВА, Ж. УАГЫЗХАНКЫЗЫ, А.С. ИМАНБЕКОВА,
А.Е. ТЮЛЕНЕВА, А.К. КАЙЫРХАН, А.Б. ТЕМИРХАНОВА**

Государственный медицинский университет, г. Семей

ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА НА ОСНОВАНИИ ИЗУЧЕНИЯ МАРКЕРА ПРОЛИФЕРАЦИИ Ki-67



Жабагин К. Т.

За последние годы иммуногистохимические исследования широко применяются в повседневной онкологической практике при многих формах злокачественных новообразований [1, 2]. ККР не является исключением из этого правила: в доступной литературе содержится ряд публикаций, посвященных изучению прогностического значения экспрессии различных биомаркеров [3, 4, 5].

Цель исследования. Подбор индивидуализированной химиотерапии на основе предиктивного маркера пролиферации Ki-67 и изучение влияния лекарственного лечения на показатели выживаемости при колоректальном раке.

Материал и методы. По дизайну исследование было когортным проспективным. Был проанализирован 201 случай колоректального рака (ККР), и для подбора индивидуализированной химиотерапии были включены в исследование 63 пациента с высоким уровнем экспрессии Ki-67 (>30%). Стат. обработка данных проводилась в программе SPSS (версия 20.0).

Результаты и обсуждение. Средний возраст пациентов составил 60,5 года (Me=62; Q1=54; Q3=68 лет). У 63 пациентов (31,1%) был выявлен высокий уровень пролиферации, в то время как у 138 пациентов (68,9%) – средний и низкий уровни экспрессии Ki-67.

Вывод. Изучение маркера пролиферации Ki-67, как прогностического фактора при ККР, дает возможность подбора индивидуализированной химиотерапии.

Ключевые слова: колоректальный рак, маркер пролиферации Ki-67, индивидуализированная химиотерапия.

Значение уровней экспрессии маркера пролиферации Ki-67 при ККР остается малоизученным, а доступные литературные источники зачастую содержат противоречивые данные. В связи с этим проведение дополнительных клинических исследований по выявлению связей между индексом экспрессии Ki-67 и клинико-морфологическими характеристиками опухоли, а также по установлению его прогностической роли при колоректальном раке, продолжает оставаться актуальным [6]. В лечении онкологических заболеваний широко используется таргетная терапия, а наиболее популярным ингибитором ангиогенеза является бевацизумаб. Было доказано, что в комбинации со стандартной химиотерапией бевацизумаб повышает выживаемость пациентов с метастатическим колоректальным раком в качестве терапии первой или второй линии [7]. Однако его роль у пациентов с неметастатическим ККР до конца не ясна.

Цель исследования – осуществить подбор схемы индивидуализированной химиотерапии на основе предиктивного маркера пролиферации Ki-67 и изучение влияния лекарственного лечения на показатели выживаемости при колоректальном раке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

По дизайну исследование было когортным проспективным. Был проанализирован 201 случай ККР у больных, у которых проводилось иммуногистохимическое исследование

маркера пролиферации Ki-67. Исследование проводилось с 1 января 2014 по 31 декабря 2015 гг. Перед началом этого этапа исследования мы получили одобрение Этического Комитета Государственного медицинского университета г. Семей. Критерием включения пациентов в исследование стало проведение хирургического вмешательства в сочетании с химиотерапией.

По уровню экспрессии Ki-67 мы разбили все случаи на две основные группы: с низким и средним уровнем экспрессии ($\leq 30\%$ пролиферирующих клеток) и высоким (свыше 30% пролиферирующих клеток). Для подбора индивидуализированной химиотерапии мы отобрали 63 пациента с высоким уровнем экспрессии Ki-67, разделив их на контрольную и опытную группы случайным методом при помощи генератора случайных чисел «Рандомус» [8]. В опытную группу вошли 32 пациента, а в контрольную – 31 пациент. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0 для Windows (ГМУ, г. Семей).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов составил 60,5 года (Me=62; Q1=54; Q3=68 лет).

Согласно полученным нами данным, у 63 пациентов (31,1%) был выявлен высокий уровень экспрессии

Контакты: Жабагин Куанткан Талгатович, докторант PhD кафедры онкологии и визуальной диагностики Государственного медицинского университета, г. Семей. Тел.: +7 775 105 5940, e-mail: kuantkan_85@mail.ru

Contacts: Kuantkan Talgatovich Zhabagin, PhD students of department of oncology and visual diagnostics Semey State Medical University. Ph.: +7 775 105 5940, e-mail: kuantkan_85@mail.ru

Ki-67, в то время как у 138 пациентов (68,9%) – средний и низкий уровни экспрессии.

На следующем этапе нашего исследования, в ходе проведения корреляционного анализа, было выявлено отсутствие корреляционной связи между уровнем экспрессии Ki-67 и этнической принадлежностью пациентов ($p=0,30$), а также их профессией ($p=0,53$). При анализе уровня экспрессии маркера пролиферации Ki-67 в зависимости от глубины прорастания первичной опухоли не было выявлено достоверных различий ($p=0,50$). Однако стоит отметить, что высокая экспрессия маркера Ki-67 преимущественно встречалась в опухолях с глубиной прорастания, соответствующих T3-T4 (91,5%). В то же время отмечалась статистически значимая связь между уровнем экспрессии Ki-67 и наличием метастазов в регионарных лимфоузлах ($p=0,003$), а также присутствием отдаленных метастазов ($p=0,02$). Представляет интерес сравнение этих результатов с исследованиями других авторов. Так, исследование Sen A. с соавторами показало наличие сильной корреляционной связи и между экспрессией Ki-67, и присутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах [8].

Это же исследование показало схожие с нами результаты в плане наличия сильной корреляционной связи между степенью дифференцировки опухоли и экспрессией Ki-67: у низкодифференцированных опухолей средний уровень экспрессии Ki-67 составил 43,08% [8]. Исследование Martins S.F. с соавторами подтвердило наличие сильной корреляционной связи между экспрессией Ki-67 и степенью дифференцировки опухоли [9].

После проведения корреляционного анализа следующим этапом нашего исследования стало проведение бинарной логистической регрессии. В регрессионную модель были включены следующие переменные: пол, стадия заболевания, присутствие отдаленных метастазов, наличие метастазов в регионарных лимфоузлах и степень дифференцировки опухоли. Окончательная модель бинарной логистической регрессии представлена в таблице 1.

Проведение регрессионного анализа позволило установить, что из всех переменных, включенных в модель, отмечалась связь между высоким уровнем экспрессии Ki-67 и стадией опухоли, наличием метастазов в регионарных лимфоузлах, присутствием отдаленных метастазов и степе-

Таблица 1 – Результаты бинарной логистической регрессии по установлению связей между уровнем экспрессии Ki-67 и характеристиками пациентов с КРР

Вопросы	Скорректированное отношение шансов	95% ДИ
Пол		
Женщины	1,00	Reference
Мужчины	4,93	0,50-7,78
Стадия		
Стадия I	1,00	Reference
Стадия II	2,63	1,22-5,70
Стадия III	3,16	1,42-7,05
Стадия IV	3,97	1,84-8,55
Наличием метастазов в регионарных лимфоузлах (N)		
N0	1,00	Reference
N1	2,00	1,58-31,0
N2	6,60	1,31-52,0
Nx	5,00	1,25-43,0
Степень дифференцировки рака		
высокодифференцированный	1,00	Reference
среднедифференцированный	2,80	1,04-3,63
низкодифференцированный	5,10	1,07-8,27
Присутствие отдаленных метастазов (M)		
M0	1,00	Reference
M1	1,92	1,06-4,20
Mx	0,58	0,15-2,25

Таблица 2 – Оценка эффективности лечения и выживаемости у пациентов опытной и контрольной групп

Переменные	Опытная группа (32 пациента)	Контрольная группа (31 пациент)	Значение P
Ответ опухоли на лечение			
Стабилизация процесса	18 (56,25%)	12 (38,7%)	0,01
Объективный ответ:	13 (40,6%)	9 (29%)	<0,001
частичный регресс	8 (61,5%)	9 (100%)	
полный регресс	4 (30,7%)	–	
прогрессирование на фоне лечения	1 (7,8%)	10 (32,3%)	
Время до прогрессирования	8,9±3,9 мес	5,1±3,0 мес	0,01
Выживаемость:			
до 12 месяцев	5	11	<0,001
от 13 до 24 месяцев	18	10	0,006
Степень лечебного патоморфоза:			
нет	0	4 (15,05%)	
1-2 степень	7 (21,9%)	4 (15,05%)	
3-4 степень	13 (40,6%)	1 (3,2%)	0,01

ню дифференцировки опухоли. В частности, по сравнению с I стадией рака, пациенты со II стадией имели в 2,63 раза более высокий шанс иметь высокий уровень экспрессии Ki-67, а пациенты с III и IV стадиями – в 3,16 и 3,97 раза, соответственно. Наличие метастазов в 4 и более регионарных лимфоузлах (N2) и присутствие отдаленных метастазов (M1) повышало шансы иметь высокий уровень экспрессии

Ki-67 в 6,6 и 1,92 раза, соответственно. Пациенты с низкодифференцированным раком имели в 5,1 раза более высокий шанс быть в группе с высоким уровнем экспрессии Ki-67, чем пациенты с высокодифференцированным раком.

Следующим этапом был подбор индивидуализированной химиотерапии на основе предиктивного маркера пролиферации Ki-67. На данном этапе в исследование были включены 63 пациента с высоким уровнем экспрессии Ki-67, которые были разделены на контрольную и опытную группы.

Пациенты в контрольной группе получали полихимиотерапию по стандартным схемам, а пациенты в опытной группе – химиотаргетную терапию с учетом предиктивного маркера пролиферации Ki-67. Курсы химиотерапии начались сразу, как только пациент восстанавливался после оперативного вмешательства, что в среднем составляло 3 недели.

В качестве схемы полихимиотерапии в контрольной группе была выбрана стандартная схема FOLFOX4. В опытной группе также использовалась схема FOLFOX4, но с включением ингибитора ангиогенеза – бевацизумаб (Авастин). Оценка эффективности лечения и выживаемости у пациентов опытной и контрольной групп представлена в таблице 2.

В опытной группе пациентов достоверно чаще ($p < 0,001$) отмечался объективный лечебный ответ и достоверно реже регистрировалось прогрессирование заболевания в ходе проведения химиотерапии. Различия в 2-летней выживаемости пролеченных пациентов были статистически значимы ($p < 0,001$).

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с I стадией рака по сравнению с пациентами со II стадией имели в 2,63 раза более высокий шанс иметь высокий уровень экспрессии Ki-67, а пациенты с III и IV стадиями – в 3,16 и 3,97 раза, соответственно.

2. Наличие метастазов в 4 и более регионарных лимфоузлах (N2) и присутствие отдаленных метастазов (M1) повышали шансы иметь высокий уровень экспрессии Ki-67 в 6,6 и 1,92 раза, соответственно

3. Пациенты с низкодифференцированным раком имели в 5,1 раза более высокий шанс быть в группе с высоким уровнем экспрессии Ki-67, чем пациенты с высокодифференцированным раком.

4. В группе пациентов, получивших полихимиотерапию в сочетании с ингибитором ангиогенеза (бевацизумаб), достоверно чаще ($p < 0,001$) отмечался объективный лечебный ответ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Kántor O., Cserpán D., Völgyi B., Lukáts Á., Somogyvári Z. The Retinal TNAP // *Subcell Biochem.* – 2015. – Vol. 76. – P. 107-123

2 Petrelli F., Viale G., Cabiddu M., Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients // *Breast Cancer Res Treat.* – 2015. – Vol. 153(3). – P. 477-491

3 Chen H., Hu Y., Xiang W., Cai Y., Wang Z., Xiao Q., Liu Y., Li Q., Ding K. Prognostic significance of matrix metalloproteinase 7 immunohistochemical expression in colorectal cancer: a meta-analysis // *Int J Clin Exp Med.* – 2015. – Vol. 15;8(3). – P. 3281-3290

4 Huang L., Ren F., Tang R., Feng Z., Chen G. Prognostic Value of Expression of Cyclin E in Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Technol Cancer Res Treat.* – 2016. – Vol. 15(1). – P. 12-19

5 Kang W.K., Lee J.K., Oh S.T., Lee S.H., Jung C.K. Stromal expression of miR-21 in T3-4a colorectal cancer is an independent predictor of early tumor relapse // *BMC Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 2

6 Sen A., Mitra S., Das R.N., Dasgupta S., Saha K., Chatterjee U., Mukherjee K., Datta C., Chattopadhyay B.K. Expression of CDX-2 and Ki-67 in different grades of colorectal adenocarcinomas // *Indian J Pathol Microbiol.* – 2015. – Vol. 58(2). – P. 158-162

7 Hubbard J.M., Grothey A. Colorectal cancer in 2014: progress in defining first-line and maintenance therapies // *Nat Rev Clin Oncol* – 2015. – Vol. 12 (2). – P. 73-74

8 Sen A., Mitra S., Das R.N., Dasgupta S., Saha K., Chatterjee U., Mukherjee K., Datta C., Chattopadhyay B.K. Expression of CDX-2 and Ki-67 in different grades of colorectal adenocarcinomas // *Indian J Pathol Microbiol.* – 2015. – Vol. 58(2). – P. 158-162

9 Martins S.F., Amorim R., Mota S.C., Costa L., Pardal F., Rodrigues M., Longatto-Filho A. Ki-67 Expression in CRC Lymph Node Metastasis Does Not Predict Survival // *Biomed Res Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 131685

REFERENCES

1 Kántor O, Cserpán D, Völgyi B, Lukáts Á, Somogyvári Z. The Retinal TNAP. *Subcell Biochem.* 2015;76:107-23

2 Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;153(3):477-91

3 Chen H, Hu Y, Xiang W, Cai Y, Wang Z, Xiao Q, Liu Y, Li Q, Ding K. Prognostic significance of matrix metalloproteinase 7 immunohistochemical expression in colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Mar 15;8(3):3281-90

4 Huang L, Ren F, Tang R, Feng Z, Chen G. Prognostic Value of Expression of Cyclin E in Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat.* 2016;15(1):12-9

5 Kang WK, Lee JK, Oh ST, Lee SH, Jung CK. Stromal expression of miR-21 in T3-4a colorectal cancer is an independent predictor of early tumor relapse. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:2

6 Sen A, Mitra S, Das RN, Dasgupta S, Saha K, Chatterjee

U, Mukherjee K, Datta C, Chattopadhyay BK. Expression of CDX-2 and Ki-67 in different grades of colorectal adenocarcinomas. *Indian J Pathol Microbiol.* 2015;58(2):158-62

7 Hubbard JM, Grothey A. Colorectal cancer in 2014: progress in defining first-line and maintenance therapies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(2):73-4

8 Sen A, Mitra S, Das RN, Dasgupta S, Saha K, Chatterjee U, Mukherjee K, Datta C, Chattopadhyay BK. Expression of CDX-2 and Ki-67 in different grades of colorectal adenocarcinomas. *Indian J Pathol Microbiol.* 2015;58(2):158-62

9 Martins SF, Amorim R, Mota SC, Costa L, Pardal F, Rodrigues M, Longatto-Filho A. Ki-67 Expression in CRC Lymph Node Metastasis Does Not Predict Survival. *Biomed Res Int.* 2015;2015:131685

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**Қ.Т. ЖАБАҒИН, Ю.М. СЕМЕНОВА,
М.А. ДӘУЛЕТҰРОВА, М.К. ҚАРЫПОВА,
А.А. СЕЛИВЕРСТОВА, Ж. УАҒЫЗХАНҚЫЗЫ,
А.С. ИМАНБЕКОВА, А.Е. ТЮЛЕНЕВА,
А.К. ҚАЙЫРХАН, А.Б. ТЕМІРХАНОВА**

Мемлекеттік медицина университеті, Семей қ.

КІ-67 ПРОФИЛЕРАЦИЯЛАУ МАРКЕРІН ЗЕРТТЕУ НЕГІЗІНДЕ КОЛОРЕКТАЛЬДЫ ОБЫРДЫҢ ДЕРБЕСТЕНДІРІЛГЕН ХИМИЯТЕРАПИЯСЫ

Соңғы жылдары иммуногистохимиялық зерттеулер қатерлі ісіктердің көптеген формаларында күнделікті онкологиялық практикада кеңінен пайдаланылады [1, 2]. ККР де бұл ережеден бөлек емес, қолжетімді әдебиетте әртүрлі биомаркерлер экспрессиясының болжамдық мәнін зерттеуге арналған бірқатар жарияланымдар бар [3, 4, 5].

Зерттеудің мақсаты. Ki-67 пролиферациялау предиктивті маркері негізінде дербестендірілген химиятерапияны іріктеу және дәрілік емнің колоректальды обыр кезінде аман қалу көрсеткіштеріне ықпалын зерттеу.

Материал және әдістері. Дизайн жағынан зерттеу когортты проспективті болды. Колоректальды обырдың (ККР) 201 жағдайы талданды және дербестендірілген химия терапияны таңдау үшін Ki-67 экспрессия деңгейі жоғары (>30%) 63 пациент зерттеуге қатыстырылды. Деректердің статистикалық өңделуі SPSS бағдарламасы (версия 20.0) бойынша жүргізілді.

Нәтижелері және талқылауы. Пациенттердің орташа жасы 60,5 жасты құрады (Me=62; Q1=54; Q3=68 жыл). 63 пациентте (31,1% пролиферацияның жоғары деңгейі анықталды, ал 138 пациентте (68,9%) Ki-67 экспрессия деңгейі орташа және төмен болды.

Қорытынды. ККР кезінде профилирациялау Ki-67 маркерін болжамдық фактор ретінде зерттеу дербестендірілген химия терапия таңдауға мүмкіндік береді.

Негізгі сөздер: колоректальды обыр, Ki-67 пролиферациялау маркері, дербестендірілген химия терапия.

SUMMARY

**K.T. ZHABAGIN, Yu.M. SEMENOVA,
M.A. DAULETYAROVA, M.K. KARIPOVA,
A.A. SELIVERSTOVA, Zh. UAGYZKHANKYZY,
A.S. IMANBEKOVA, A.Ye. TYULENEVA,
A.K. KAIYRKHAN, A.B. TEMIRKHANOVA**

State Medical University, Semey c.

THE INDIVIDUALIZED CHEMOTHERAPY OF THE COLORECTAL CANCER ON THE BASIS OF THE STUDY OF PROLIFERATION MARKER KI-67

In recent years, the immunohistochemical investigations are widely used in modern oncological practice in different forms of cancer [1, 2]. The colorectal cancer is not an exception: there are a number of publications in the literature dedicated to the study of prognostic value of different biomarkers expression [3, 4, 5].

Study purpose. Selection of an individualized chemotherapy on the basis of predictive proliferation marker Ki-67 and the study of the effect of medicinal treatment on survival index in colorectal cancer.

Material and methods. The investigation is prospective cohort study by its design. 201 cases of colorectal cancer (CRC) were analyzed and 63 patients with high expression level Ki-67 (>30%) were included in the investigation of the individual chemotherapy. Statistic data processing was done in SPSS program (version 20.0)

Results and discussion. The median age of the patients is 60,5 (Me=62; Q1=54; Q3=68). 63 patients (31,1%) had high proliferation level, and 138 patients (68,9%) – medium and low expression levels Ki-67.

Conclusion. The study of proliferation marker Ki-67 as the predictor in CRC allows a selection of the individual chemotherapy.

Key words: colorectal cancer, proliferation marker Ki-67, individualized chemotherapy.

Для ссылки: Жабәгин К.Т., Семенова Ю.М., Даулетұрова М.А., Қарипова М.К., Селиверстова А.А., Уағызханқызы Ж., Иманбекова А.С., Тюленева А.Е., Қайырхан А.К., Темірханова А.Б. Индивидуализованная химиотерапия колоректального рака на основании изучения маркера пролиферации Ki-67 // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – No 10 (172). – P. 16-19

Статья поступила в редакцию 21.10.2016 г.

Статья принята в печать 24.10.2016 г.