

Ю.С. Русайкина, А.А. Завьялов

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ С УЧЕТОМ ИНДЕКСА КОМОРБИДНОСТИ, ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С МУТАЦИЕЙ ГЕНА KRAS

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Русайкина Юлия Сергеевна: rysoul@mail.ru

Резюме

Колоректальный рак является одной из основных причин смертности от злокачественных новообразований в России и других развитых странах. В последнее десятилетие во всем мире наблюдается ежегодное увеличение контингента пациентов с колоректальным раком, что связано с ростом онкологической заболеваемости, улучшением диагностики, хорошими результатами лечения. При этом, заболеваемость опухолями толстой и прямой кишки неуклонно увеличивается с возрастом. До начала лечения пациентов пожилого и старческого возраста, необходимо особенно тщательно взвешивать потенциальные риски и возможность достижения положительных результатов противоопухолевой терапии. В литературных источниках встречаются немногочисленные данные о важности использования комплексной гериатрической оценки (CGA), оценки токсичности Cancer and Aging Research Group (CARG) для пациентов пожилого и старческого возраста перед началом специализированного противоопухолевого лечения (химиотерапии). В статье представлен клинический случай химиотерапевтического лечения пожилого пациента (76 лет) с метастатическим колоректальным раком, ассоциированным с мутацией гена KRAS.

Ключевые слова: *злокачественные новообразования, метастатический колоректальный рак, старческий возраст, противоопухолевая лекарственная терапия, индекс коморбидности*

Русайкина Ю.С., Завьялов А.А. Клинический случай химиотерапевтического лечения с учетом индекса коморбидности, пожилого пациента с метастатическим колоректальным раком, ассоциированным с мутацией гена KRAS // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №4. С. 20–24. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-20-24

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-20-24

Y.S. Rusaykina, A.A. Zavialov²**A Clinical Case of Metastatic Colorectal Cancer Associated with a Mutation of the Kras Gene in an Elderly Patient, Taking into Account the Comorbidity Index**

International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Rusaykina Yulia Sergeevna: rysoul@mail.ru

Abstract

In Russia and other developed countries, a colorectal cancer is one of the main causes of deaths from malignant neoplasms. For last ten years a number of patients with colorectal cancer has been growing up each year all around the world. It relates with cancer incidence increase, diagnosis improvement, good treatment results. At the same time, the incidence of colorectal tumors steadily increases with age. Before the start of elderly and senile people anticancer therapy it's necessary to assess potential risks and ability of positive results achieve.

There is a little information in the literature on usage of complex Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), Cancer and Aging Research Group (CARG) toxicity assessment for elderly and senile people before the start of specialized antitumor therapy (chemotherapy).

In this article the author observed a clinical experience of chemotherapy treatment of elderly patient (76 years old) with metastatic colorectal cancer associated with KRAS gene mutation.

Keywords: *malignant neoplasms, metastatic colorectal cancer, advanced age, antitumor drug therapy, comorbidity index*

For citation: RusaykinaYS, ZavialovAA. A Clinical Case of Metastatic Colorectal Cancer Associated with A Mutation of the Kras Gene in an Elderly Patient, Taking into Account the Comorbidity Index. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.4:20-24. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-20-24

Введение

Проблема лечения пациентов старческого возраста является одной из актуальнейших в современной клинической медицине. Показатель распространенности злокачественных новообразований (ЗНО) в России в 2022 г. составил 2758,3 на 100 тыс. населения, что выше уровня 2012 г. (2091,9) на 31,9%. Рост данного показателя обусловлен, как ростом заболеваемости и выявляемости ЗНО, так и увеличением выживаемости

и продолжительности жизни пациентов с различными онкологическими заболеваниями.

Колоректальный рак (КРР) является одной из основных причин смертности от злокачественных новообразований в России и других развитых странах. Заболеваемость КРР неуклонно увеличивается с возрастом. Почти 60 % случаев развиваются в возрасте 65+ лет; до 30% пациентов – люди в возрасте 75 лет и старше [1].

Несмотря на то, что значительную часть пациентов с онкологическими заболеваниями, составляют люди пожилого и старческого возраста, это группа недостаточно представлена в клинических рекомендациях [2,3]. Кроме того, пациенты пожилого возраста, участвующие в клинических исследованиях, представляют собой тщательно отобранную, относительно небольшую, подгруппу.

Систематический обзор 345 совместных групповых исследований не выявил доказательств ухудшения выживаемости или увеличения смертности, связанной с химиотерапевтическим лечением, пациентов старческого возраста по сравнению с молодыми пациентами, несмотря на опасения по поводу повышенного риска токсичности [3]. Однако, даже при включении более значительного числа пожилых пациентов в проводимые исследования, полученные результаты не могут быть экстраполированы на все пожилое население. Это особенно верно для пациентов старше 80 лет.

Прогностические биомаркеры (специфические целевые молекулярные изменения, обнаруживаемые при колоректальном раке) все чаще используются для выбора специализированного лекарственного лечения при метастатическом колоректальном раке (мКРР). Генное профилирование опухолевой ткани следует проводить как можно быстрее после постановки диагноза, чтобы определить наличие этих молекулярных изменений, значительно влияющих на выбор противоопухолевой лекарственной терапии.

Белки семейства RAS функционируют как молекулярные переключатели на пересечении сигнальных путей, обеспечивающих рост, пролиферацию, дифференцировку и выживание клетки [4]. Наличие драйверной мутации гена *KRAS* ассоциировано с агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом [5]. Известно, что наличие активирующей мутации в гене *KRAS* предопределяет нечувствительность опухоли к анти-EGFR (epidermal growth factor receptor) терапии и низкую эффективность стандартной полихимиотерапии (ПХТ) [6]. Разработка таргетных препаратов, специфичных к онкогенам семейства *RAS*, считается перспективным направлением для лечения КРР [7].

Хронологический возраст является предвестником «плохих» показателей функционального состояния пациента. До начала лечения требуется тщательная оценка общесоматического статуса [8]. Существуют различные инструменты для комплексной гериатрической оценки, но все они включают некоторую междисциплинарную оценку следующих областей: физическая функция, сопутствующие заболевания, психологическое состояние, социальная поддержка, когнитивные функции, питание и полипрагмазия [9]. Для прогнозирования токсичности химиотерапии были разработаны модели, основанные на гериатрической оценке [10].

Инструмент токсичности Cancer and Aging Research Group (CARG) может быть полезен для прогнозирования того, какие пациенты подвергаются

повышенному риску развития тяжелой или смертельной токсичности от химиотерапии [11]. Эта модель включает: возраст, тип злокачественного новообразования, предполагаемый режим химиотерапии, почечную и гематологическую функцию, слух и уровни активности CGA (способность принимать лекарства, физическая активность, социальная активность). Такой подход оказался значительно лучше, чем оценка статуса Карновского для прогнозирования токсичности химиотерапии.

Клинический случай

Пациент Х. 76 лет (1948 года рождения), поступил в отделение противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России 08.07.21 г. с клиническим диагнозом: Низкодифференцированная аденокарцинома восходящей ободочной кишки cT3N0M1, IVст., биллобарное метастатическое поражение печени. Состояние после 8 курсов химиотерапии по схеме XELOX. Прогрессирование процесса.

ПГИ № 21570–73: аденокарцинома восходящей ободочной кишки.

Осложнения: Субкомпенсированный стеноз восходящего отдела ободочной кишки за счет инфильтративно-язвенного поражения. Хроническая гипохромная, микроцитарная железодефицитная анемия лёгкой степени тяжести.

Сопутствующий диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения ПФК. Атеросклеротический кардиосклероз. ХСН I ст. НРС: экстрасистолия Iva класс. Гипертоническая болезнь 2 степени, 2 стадии, риск ССО 4. Мочекаменная болезнь с конкрементами правой почки, стенозом почечной артерии в области устья. Вторично сморщенная левая почка. Хронический вторичный пиелонефрит, латентное течение. ХБП 3а ст. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. ТУР в 2010 и 2018 гг. Атрофический гастрит. Полипы нисходящей ободочной кишки, сигмовидной кишки.

По данным генного профилирования опухоли: МГИ №5956/21: не обнаружено аллельных вариаций исследуемых локусов (менее 2), что указывает на отсутствие признаков микросателлитной нестабильности.

МГИ №5956/21: при исследовании полученного образца ДНК выявлена активирующая мутация в 2 экзоне гена *KRAS* (NM_004985), предполагающая резистентность опухоли к терапии таргетными препаратами, направленными против рецептора эпидермального фактора роста.

При исследовании полученных образцов ДНК не выявлено активирующих мутаций в 2,3,4 экзонах гена *NRAS* (N_002542).

При исследовании полученных образцов ДНК не выявлено активирующих мутаций в 15 экзоне гена *BRAF* (NM_004333).

Прогрессирование заболевания после проведенного лечения критериям RECIST 1.1 выражалось в появлении метастатического очага в S6 правого легкого, увеличение в размерах ранее выявленных очагов в печени. (рис 1).

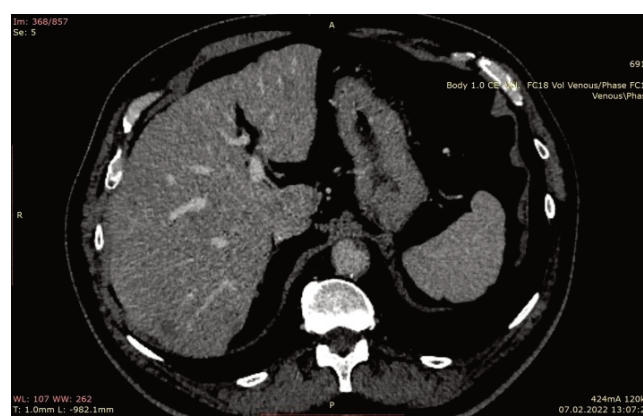
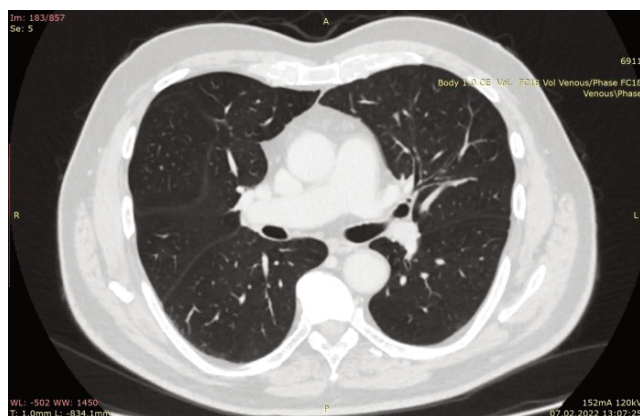


Рис. 1. КТ грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием. Метастаз в S6 правого легкого, увеличение в размерах очагов в печени

Fig. 1. CT scan of the chest and abdomen with intravenous contrast. Metastasis in S6 of the right lung, increase in the size of foci in the liver

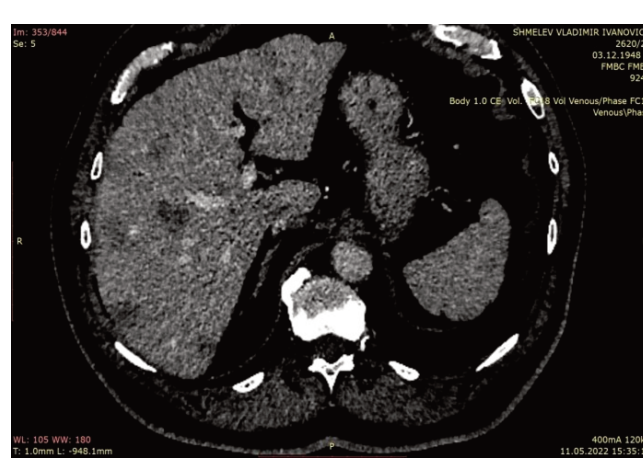
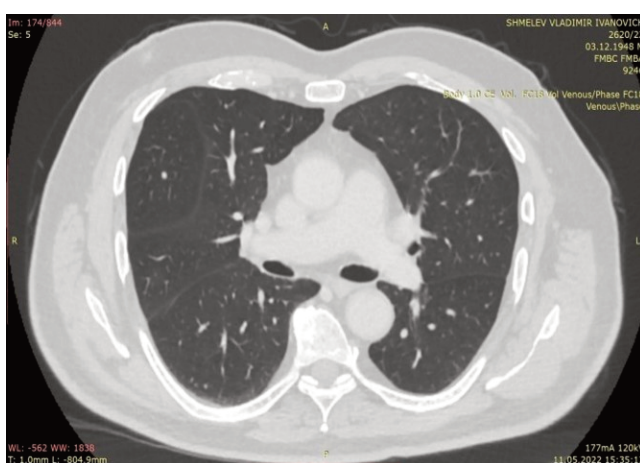


Рис. 2. КТ грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием. Метастаз в S2 и S6 правого легкого, билобарное поражение печени

Fig. 2. CT scan of the chest and abdomen with intravenous contrast. Metastasis to S2 and S6 of the right lung, bilobar liver lesion

Общее состояние пациента: относительно удовлетворительное, общий соматический статус по шкале ECOG:1, индекс Карновского: 80%, риск токсичности по шкале CARG– 8б (средний риск). Отмечает онемение кончиков пальцев, общую слабость.

Проведен онкологический консилиум № 2937: Учитывая клинический диагноз, общее состояние пациента, результаты контрольного обследования и ранее проведенное лечение, рекомендовано проведение ПХТ по схеме FOLFIRI. После оценки риска токсичности по шкале CARG была проведена редукция стартовой дозы на 20%.

Проведено 5 курсов ПХТ. Лечение перенес удовлетворительно, из нежелательных явлений отмечена гастроинтестинальная токсичность 1 ст.

При проведении контрольного обследования отмечено прогрессирование основного заболевания. Увеличения размеров прежних и появление новых метастатических очагов в легких, печени. (рис 2)

Проведен онкологический консилиум №3045: Учитывая последовательное прогрессирование на 2-х линиях химиотерапии, показано проведение 3 линии ХТ по схеме: регорафениб 80 мг в сутки внутрь – 1-я неделя, 120 мг в сутки внутрь – 2-я неделя, 160 мг в сутки внутрь – 3-я неделя однократно

в 1–21-й дни, 1 неделя перерыв. Контрольное обследование через 3 курса МХТ.

В связи с высоким риском развития токсичности (ладонно-подошвенный синдром, диарея) по шкале CARG, общим соматическим статусом по шкале ECOG:1, эскалация дозы регорафениба до 160 мг не проводилась. Лечение перенес удовлетворительно, токсические реакции выражены умеренно.

Проведено контрольное обследование. Отмечено увеличение размеров очагов в легких и печени (рис 3). Ранее отмечаемое полуциркулярное утолщение стенок восходящей ободочной кишки при настоящем исследовании не выявлено.

Проведен онкологический консилиум №963944 (ФГБУ «НМИЦ Онкологии им.Н.Н.Блохина» МЗ РФ): Учитывая исчерпанность опций лечения, последовательное прогрессирование на 3-х линиях химиотерапии, высокий риск развития токсичности по шкале CARG, по жизненным показаниям показано проведение 4 линии ХТ с редукцией стартовой дозы на 20% по схеме: Трифлуридин-Типирацил (Лонсурф) + бевацизумаб 5 мг/кг внутривенно капельно, каждые 2 недели.

Проведено 6 курсов ХТ. Осложнение: гематологическая токсичность 2ст (нейтропения). По данным

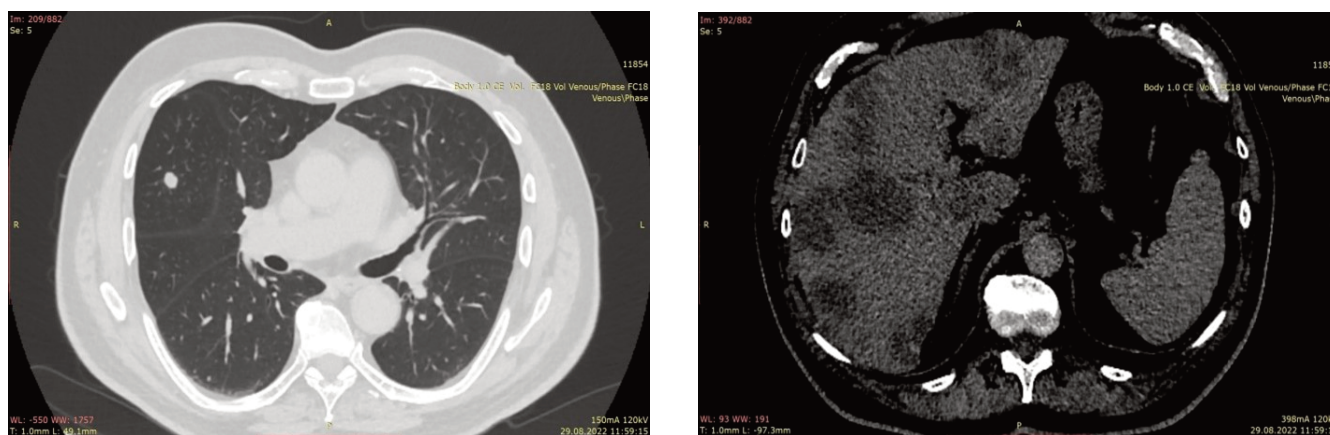


Рис. 3. КТ грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием после 3-й линии Увеличения размеров метастатических очагов в легких, печени

Fig. 3. CT of chest and abdomen with intravenous contrast after 3rd line Increased size of metastatic foci in lungs, liver

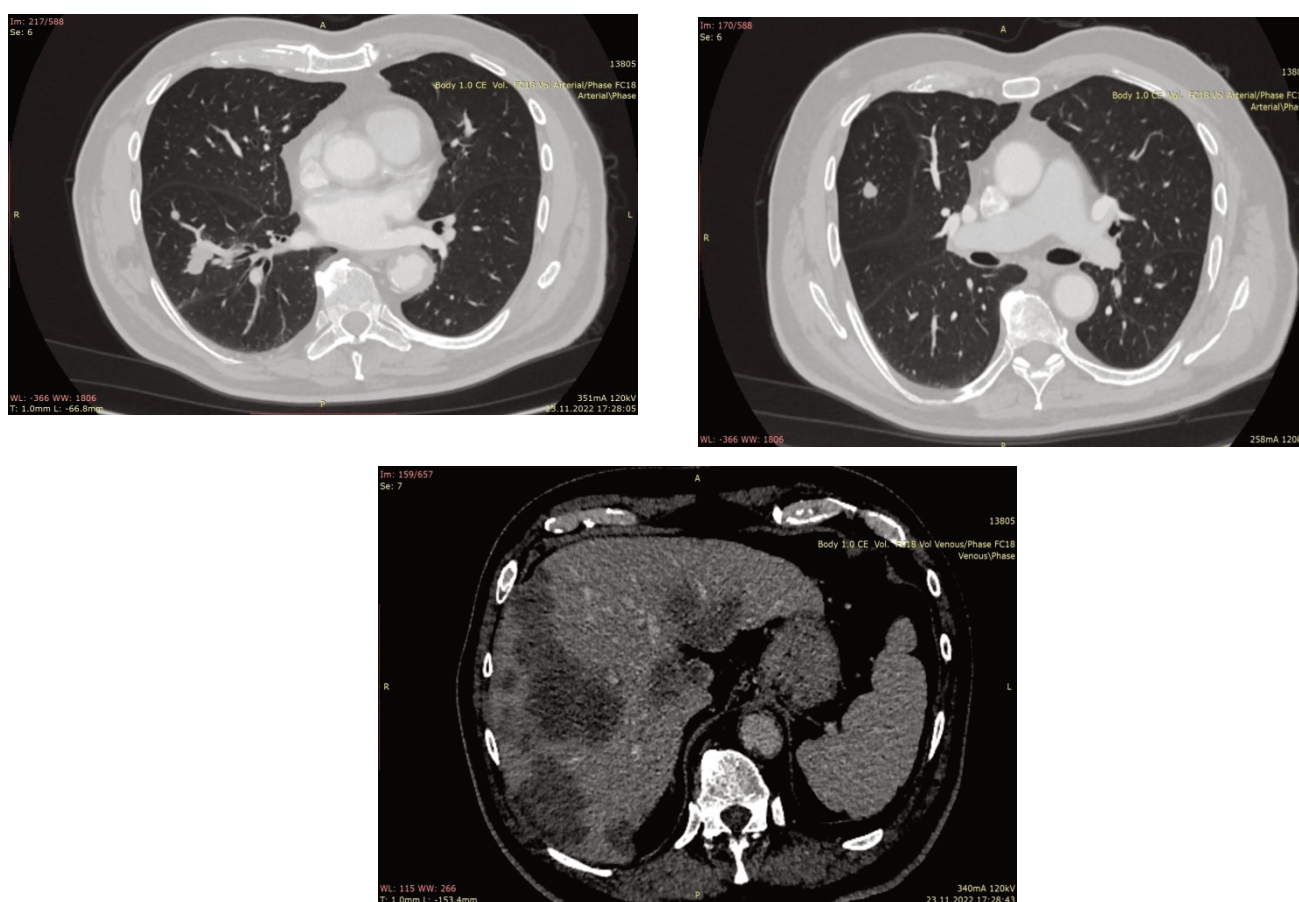


Рис. 4. КТ грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием Увеличение размеров имевшихся и появление новых метастатических очагов в легких, печени

Fig. 4. CT of the chest and abdomen with intravenous contrast Increase in the size of existing and appearance of new metastatic foci in the lungs, liver

КТ ОГК, ОБП после 3 курса имелась стабилизация опухолевого процесса. После 6 курсов вновь прогрессирование. (рис 4).

Общая продолжительность жизни у данного пациента с начала лечения- составила 22 месяца.

Заключение

Рассмотренный клинический случай иллюстрирует возможность получения пожилыми больными

с мКРР эффективного лечения, приводящего к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни. Биологический возраст не является абсолютным прогностическим признаком эффективности и токсичности лечения.

Выбор режима химиотерапии должен быть индивидуальным для каждого пациента. Исходя из данного случая, становится очевидным, что редукция стартовой дозы на 20% является возможным

вариантом, позволяющим снизить возможность возникновения нежелательных реакций у гериатрических пациентов без потери в показателях общей выживаемости.

В третьей линии специализированного лекарственного лечения терапию пероральным мультикиназным ингибитором регорафенибом следует начинать с эскалации дозы: 1-я неделя 80 мг в сутки, 2-я неделя 120 мг в сутки, 3-я неделя 160 мг в сутки. Однако стоит отметить, что эскалацию дозы до 160 мг проводят только в случае хорошей переносимости. У пожилых пациентов с высоким риском развития нежелательных явлений по шкале CARG оптимальная доза регорафе-

ниба 80 мг в сутки внутрь однократно 1-21 дни, 1 неделя перерыв.

Комплексная гериатрическая оценка, а также прогностические инструменты токсичности Cancer and Aging Research Group (CARG) с целью определения рисков развития нежелательных явлений при проведении лекарственного противоопухолевого лечения (полихимиотерапии и последовательной монокимиотерапии) у пациентов пожилого возраста должны быть обязательно использованы до начала лечения. Несомненно, комплексная гериатрическая оценка (CGA) помогает достичь необходимого баланса между потенциальной эффективностью и нежелательными явлениями от проведения химиотерапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Старостин Р.А., Гатаулин Б.И., Валитов Б.Р., Гатаулин И.Г. Колоректальный рак: эпидемиология и факторы риска // Поволжский онкологический вестник. 2021. Т.12. № 4. С. 52-59.
2. Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Старческая астения и артериальная гипертензия: вопросы клинической практики // Артериальная гипертензия. 2023. Т.29. №3. С.246-252.
3. Манукян М.Ш., Базин И.С., Трякин А.А. Химиотерапия распространенного рака поджелудочной железы у пациентов старшей возрастной группы (обзор литературы) // Тазовая хирургия и онкология. 2022. Т.12. №3. С.51-55.
4. Hofmann M.H., Gerlach D., Misale S., et al. Expanding the Reach of Precision Oncology by Drugging all KRAS Mutants // Cancer Discov. 2022 Apr 1. V.12. No.4. P. 924-937.
5. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В. и др. Современные прогностические факторы при колоректальном раке // Колопроктология. 2021. Т.20. №2. С.42-49.
6. Giapanou I., Pintzas A. RAS and BRAF in the Foreground for Non-Small Cell Lung Cancer and Colorectal Cancer: Similarities and Main Differences for Prognosis and Therapies // Crit Rev OncolHematol. 2020 Feb. No.146. P.102-859. Epub 2019 Dec17.
7. Araki M., Shima F., Yoshikawa Y., et al. Solution Structure of the State 1 Conformer of GTP-bound H-RAS Protein and Distinct Dynamic Properties between the State 1 and state 2 Conformer // J Biol Chem. 2011 Nov 11. V.286. No.45. P.39644–39653.
8. Дмитриева Н.В., Агинова В.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С. Автоматизация микробиологической лаборатории – путь к снижению летальности онкологических больных // Злокачественные опухоли. 2020. Т.10. №3. С.49–53.
9. Elsayy B., Higgins K. E. Geriatric Assessment // American Family Physician.2011. V.83. No.1. P. 48-56.
10. Пензин О.В., Швырёв С.Л., Зарубина Т.В. Результаты внедрения в клиническую практику прогностической модели для оценки риска развития миелотоксических осложнений химиотерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2019. Т.26. №1. С.112-118.
11. Остапенко В.С., Абсальмов Р.И. На стыке гериатрии и онкологии: состояние проблемы // Российский журнал гериатрической медицины. 2023. Т.2. №14. С.86–91.

REFERENCES

1. Starostin R. A., Gataulin B. I., Valitov B. R., Gataulin I. G. Colorectal Cancer: Epidemiology and Risk Factors. Povolzhskiy Onkologicheskii Vestnik = Volga Region Oncological Bulletin. 2021;12;4:52-59 (In Russ.).
2. Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N. Senile Asthenia and Arterial Hypertension: Issues of Clinical Practice. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29;3:246-252 (In Russ.).
3. Manukyan M.Sh., Bazin I.S., Tryakin A.A. Chemotherapy of Advanced Pancreatic Cancer in Older Patients (Literature Review). Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology. 2022;12;3:51-55 (In Russ.).
4. Hofmann M.H., Gerlach D., Misale S., et al. Expanding the Reach of Precision Oncology by Drugging all KRAS Mutants. Cancer Discov. 2022 Apr 1;12;4:924-937.
5. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., et al. Modern Prognostic Factors in Colorectal Cancer. Koloproktologiya = Coloproctology. 2021;20;2:42-49 (In Russ.).
6. Giapanou I., Pintzas A. RAS and BRAF in the Foreground for Non-Small Cell Lung Cancer and Colorectal Cancer: Similarities and Main Differences for Prognosis and Therapies. Crit Rev OncolHematol. 2020 Feb;146:102-859. Epub 2019 Dec17.
7. Araki M., Shima F., Yoshikawa Y., et al. Solution Structure of the State 1 Conformer of GTP-bound H-RAS Protein and Distinct Dynamic Properties Between the State 1 and State 2 Conformers. J Biol Chem. 2011 Nov 11;286;45:39644–39653.
8. Dmitrieva N.V., Aginova V.V., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S. Automation of a Microbiological Laboratory – a Way to Reduce Mortality in Cancer Patients. Zlokachestvennyye Opukholi = Malignant Tumors. 2020;10;3:49–53 (In Russ.).
9. Elsayy B., Higgins K.E. Geriatric Assessment. American Family Physician.2011;83;1:48-56.
10. Penzin O.V., Shvyrev S.L., Zarubina T.V. Results of the Introduction Into Clinical Practice of a Prognostic Model for Assessing the Risk of Developing Myelotoxic Complications of Chemotherapy. Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy = Bulletin of New Medical Technologies. 2019;26;1:112-118 (In Russ.).
11. Ostapenko V.S., Absalyamov R.I. At the Intersection of Geriatrics and Oncology: State of the Problem. Rossiyskiy Zhurnal Geriatricheskoy Meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine. 2023;2;14:86–91 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 18.08.2024. Принята к публикации: 11.09.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 18.08.2024. Accepted for publication: 11.09.2024