

Литература

1. Билинский Б.Т., Володько Н.Т., Шпарык Я.В. Иммунологические механизмы естественной противоопухолевой резистентности. – Киев: Наукова думка, 1991. – 248 с.
2. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Стилиди И.С. и др. Рак проксимального отдела желудка: стандарты хирургического лечения, основанные на 30-летнем опыте // Вестник Российской Акад. Мед. Наук. – 2002. – № 1. – С. 25–9.
3. Кожеевников В.С. Индукция дифференцировки Т-лимфоцитов человека тимическим фактором АФТ-6 (тактивин) // Иммунология. – 1985. – № 4. – С. 34–7.
4. Лыков А.П., Ложкин И.Д., Басс А.А. и др. Цитотоксическая активность клеток крови у больных раком желудка с различной активностью нервной системы // Иммунология. – 2000. – № 6. – С. 43–6.
5. Рыкова М.Т. Новая высокочувствительная техника тестирования нормальных киллеров // Иммунология. – 1983. – № 3. – С. 88–90.
6. Цой И.Г., Сапаров А.С., Булгенова М.Г. и др. Функциональная активность цитотоксических субпопуляций лимфоцитов локального и системного иммунитета при раке и язвенной болезни желудка // Иммунология. – 1994. – № 4. – С. 43–5.
7. Brenner H., Rothenbacher D., Arndt V. Epidemiology of stomach cancer // Methods Mol. Biol. – 2009. – 468. – P. 467–77.
8. Finley R.J., Incelet R.I. The results of esophagogastrectomy without thoracotomy for adenocarcinoma of the esophagogastric junction // Ann.Surg. – 1989. – 210(4). – P. 535–43.
9. Hansson L.E., Ekstrom A.M., Bergstrom R., Nyren O. Carcinoma of the gastric cardia: surgical practices and short-term operative results in a defined Swedish population // World. J. Surg. – 2000. – 24. – P. 473–8.
10. Ishigami S., Natsugoe S., Tokuda K. et al. Clinical impact of intratumoral natural killer cell and dendritic cell infiltration in gastric cancer // Cancer let. – 2000. – 159. – P. 103–8.
11. Kitamura H., Kodama F., Odagiri S. et al. Granulocytosis associated with malignant neoplasms: a clinicopathologic study and demonstration of colony-stimulating activity of tumor extracts // Hum. Pathol. – 1989. – 20. – P. 878–85.
12. Koo G., Manyak C.L. Suppressive effects of monocytic cells and transforming growth factor-beta on natural killer cell differentiation in autoimmune viable motheating mutant mice // J. Immunol. – 1991. – 147. – P. 1194–200.
13. Leung K.H. Inhibition of human NK cell and LAK cell cytotoxicity and differentiation by PGE2 // Cell. Immunol. – 1989. – 123. – P. 384–95.
14. Lochhead P., El-Omar E.M. Gastric cancer // Brit.Med.Bull. – 2008. – 85. – P. 87–100.
15. Long E.O., Rajagopalan S. Stress signals activate natural killer cells // J. Exp. Med. – 2002. – 196. – P. 1399–402.
16. Moretta L., Moretta A. Unravelling natural killer cell function: triggering and inhibitory human NK receptors // EMBO J. – 2004. – 23. – P. 255–9.
17. Parkin D., Pisani P., Ferley J. et al. Global cancer statistic // Ca. Cancer J. Clin. – 1999. – 49. – P. 33–64.
18. Siewert J.R., Stein H.J. Classification of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. // Br. J. Surg. – 1998. – 85. – P. 1457–9.
19. Taniguchi S., Dai C.H., Krautz S.B. Specific binding of interferon-gamma to high affinity receptors on human erythroid colon-forming cells // Exp. Hematol. – 1997. – 25. – P. 193–8.

УДК 616.33-006.6-033.2:616-08-036

2. Лечение метастатического рака желудка

Резюме

Экспрессия в опухоли факторов клеточной пролиферации и ангиогенеза является негативным прогностическим фактором при метастатическом раке желудка. Применение таргетной терапии позволяет улучшить результаты лечения этой группы больных.

Ключевые слова: метастатический рак желудка, химиотерапия, биотерапия, прогностические факторы.

2. The treatment metastatic gastric cancer

Abstract

Expression of cellular proliferation and angiogenesis are negative prognosis factors of metastatic gastric cancer. Application target therapies at metastatic gastric cancer to improve results of treatment.

Key words: gastric cancer, chemotherapy, biotherapy, factors of prognosis.

Введение

У пациентов с метастатическим раком желудка экспрессия факторов дифференцировки опухоли (HER-2/neu), ангиогенеза (VEGF), и других, прямо коррелирует с более агрессивным течением заболевания. Высокая пролиферативная активность опухоли

(Ki-67), отрицательно влияет на результат лечения, уменьшая длительность безрецидивной и общей выживаемости [3]. Существующие режимы химиотерапии малоэффективны [2; 6]. Применение совместно с химиотерапией таргетных препаратов, таких как герцептин, авастин, панитумумаб и др., дает значительные положительные результаты [1; 4; 5; 7].

Дальнейшее изучение биологических особенностей и факторов прогноза позволит избирательно применять различные варианты лекарственного воздействия на опухоль, что будет способствовать улучшению результатов терапии больных метастатическим раком желудка. Цель исследования – повышение эффективности лечения метастатического рака желудка. **Задачи** исследования – изучить особенности течения метастатического рака желудка ($T_{1-4}N_{1-3}M_1$) во взаимосвязи с биологическими особенностями, гистологической структурой, формой роста, локализацией и пролиферативной активностью опухоли. Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения больных метастатическим раком желудка.

Материалы и методы

В работе были использованы данные 17 пациентов, страдавших метастатическим раком желудка ($T_{1-4}N_{1-3}M_1$), получавших лечение в 2006–2009 гг. Группа состояла из 5 (29,4 %) женщин и 12 (70,6 %) мужчин. Средний возраст 54 года. Наибольшее число пациентов в этой группе были в возрасте 21–47 лет (41,1 %). Всем 17 (100 %) пациентам была проведена химиотерапия по схеме DCF (доцетаксел 75 мг/м² 1 день, цисплатин 75 мг/м² 1 день, 5-фторурацил 750 мг/м² 1–5 дни, суточная инфузия). Трое пациентов параллельно с химиотерапией получали авастин 7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели, с последующим продолжением после окончания химиотерапии до прогрессирования опухолевого процесса. Наряду с традиционными видами диагностики, выявляющими распространенность опухолевого процесса, также изучали гистологический тип и дифференцировку опухоли, а также ее биомолекулярные маркеры.

Хирургическое лечение, в объеме расширенной гастрэктомии (D2), получили четверо пациентов на первом этапе (до химиотерапии) и трое пациентов после химиотерапии по данной схеме (после полного исчезновения клинических признаков метастазирования).

Клинико-морфологические особенности метастатического рака желудка

Размеры опухоли в исследуемой группе были разнообразны: T_1 – 3 (17,6 %) пациента, T_2 – 3 (17,6 %), T_3 – 4 (23,5 %), T_4 – 7 (41,1 %) пациентов. Опухоль локализовалась: малая кривизна – 5 (29,4 %) пациентов, большая кривизна – 3 (17,6 %) пациента, субкардиальный отдел – 2 (11,7 %), инфильтративная форма – у 7 (41,1 %) пациентов. Все пациенты имели распространенный метастатический процесс с поражением: брюшины – 12 (70,6 %), печени – 10 (58,8 %), легких – 2 (11,7 %), забрюшинных и параортальных лимфоузлов – 7 (41,1 %) и лимфоузлов грудного лимфатического протока – 1 (5,8 %). Морфологическая характеристика опухоли: аденокарцинома – 14 (82,3 %); перстневидно-клеточный рак выявлен в 1 (5,8 %) случае; недифференцированный – в 2 (11,6 %) случаях. Степень дифференцировки опухоли G_3 была у 9 (52,9 %) больных.

Положительные рецепторы EGFR выявлены у 16 (94,1 %) больных (табл. 1). Отрицательные HER2/neu рецепторы в опухоли в группе выявлены только у 3 (17,6 %) пациентов, положительные HER2/neu (+; ++; +++) рецепторы – у 14 (82,3 %). Экспрессия VEGF определялась у всех 17 (100 %) пациентов (табл. 1). Максимальный уровень экспрессии маркера клеточной пролиферации (Ki-67) оказался у пациентов с опухолью T_4 (табл. 2).

Таблица 1

Экспрессия рецепторов EGFR, Her2/neu, VEGF у пациентов с метастатическим раком желудка

Рецепторы/пациенты	$T_1N_{1-3}M_1$	$T_2N_{1-3}M_1$	$T_3N_{1-3}M_1$	$T_4N_{1-3}M_1$
EGFR:				
–	–	–	–	1 (5,8 %)
+	–	1 (5,8 %)	–	1 (5,8 %)
++	1 (5,8 %)	1 (5,8 %)	2 (11,6 %)	1 (5,8 %)
+++	2 (11,6 %)	1 (5,8 %)	2 (11,6 %)	4 (23,6 %)
HER2/neu:				
–	1 (5,8 %)	1 (5,8 %)	–	1 (5,8 %)
+	2 (11,6 %)	–	–	2 (11,6 %)
++	–	1 (5,8 %)	3 (17,6 %)	3 (17,6 %)
+++	–	1 (5,8 %)	1 (5,8 %)	1 (5,8 %)
VEGF:				
–	–	–	–	–
+	–	–	1 (5,8 %)	–
++	1 (5,8 %)	1 (5,8 %)	1 (5,8 %)	2 (11,6 %)
+++	2 (11,6 %)	2 (11,6 %)	2 (11,6 %)	5 (29,4 %)

Таблица 2

Уровень пролиферации Ki-67 у пациентов, страдавших метастатическим раком желудка

Уровень Ki-67 /пациенты	$T_1N_{1-3}M_1$ n=3	$T_2N_{1-3}M_1$ n=3	$T_3N_{1-3}M_1$ n=4	$T_4N_{1-3}M_1$ n=7
0–25 %	–	–	–	1 (5,8 %)
26–50 %	–	–	1 (5,8 %)	1 (5,8 %)
51–75 %	2 (11,6 %)	1 (5,8 %)	1 (5,8 %)	2 (11,6 %)
76–100 %	1 (5,8 %)	2 (11,6 %)	2 (11,6 %)	3 (17,6 %)

Результаты терапии

Полный эффект (в том числе полный морфологический эффект) наблюдался у 1 (5,8 %) пациента. Частичная регрессия наблюдалась у 4 (23,4 %) пациентов, стабилизация процесса отмечена у 9 (52,9 %) пациентов, у 2 (11,6 %) – прогрессирующее опухолевое процесса.

Безрецидивная выживаемость наблюдалась у 15 (88,2 %) пациентов, у которых наблюдался положительный клинический эффект и составила 6,7 мес. У 12 (70,5 %) пациентов с положительными рецепторами EGFR, безрецидивная выживаемость была 5 мес.

Безрецидивная выживаемость пациентов с положительными HER2/neu (1+, 2+, 3+) рецепторами у 11 (64,7 %) пациентов составила 5,7 мес. У пациентов, получавших авастин, безрецидивная выживаемость была 8,6 мес.

В первый год лечения умерло 9 (52,9 %) пациентов, во второй – 5 (29,4 %) пациентов. Больше 2 лет прожили 3 (17,6 %) пациента, которые живы до настоящего времени.

Медиана выживаемости составила 14 мес. У 16 (94,1 %) пациентов с положительными рецепторами EGFR безрецидивная выживаемость составила 10,6 месяцев.

Выживаемость пациентов с положительными HER2/neu (+; ++; +++) рецепторами у 14 (82,3 %) пациентов была 12,3 мес. У пациентов, получавших авастин, выживаемость составила 20,3 мес.

Литература

1. *Jhawer M.P., Ilson D., Robinson E.* Interim results of a phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (m DCF), and bevacizumab (BEV) in patients with metastatic gastroesophageal (GE) adenocarcinoma // ASCO. – 2008. – Gastrointestinal Cancer Symposium. – abstr. 109.
2. *Kazmi S.M., Jhamb J.* Toxicity and efficacy of a weekly-based docetaxel, cisplatin, and 5FU (DSF) as first-line treatment for advanced gastric and esophageal cancer // ASCO. – 2009. – Gastrointestinal Cancer Symposium. – abstr. 68.
3. *Liotta L., Stetler-Stevenson W.* Principles of molecular cell biology of cancer: cancer metastasis. – Cancer principles and practice of oncology. – Ed. By V. De Vita, J. Lippincott company, 1989. – P. 98–115.
4. *Okines A.F., Ashley S.* Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine +/- panitumumab for advanced oesophagogastric (OG) cancer: Dose-finding study for prospective multicenter randomized phase II/III REAL3 trial // Gastrointestinal Cancer Symposium. – 2010. – abstr. 73.
5. *Stoecklein M., Schemanski O.* Intraoperative immunotherapy with the trifunctional antibody catumaxomab in patients with advanced gastric, colon, and pancreatic cancer: A pilot phase I study // ASCO. – 2008. – Gastrointestinal Cancer Symposium. – abstr. 120.
6. *Sym S., Ryu M., Lee J. et al.* Phase I study of docetaxel, capecitabine, and oxaliplatin (DXO) combination chemotherapy as a first-line treatment in patients with advanced gastric cancer // ASCO. – 2008. – Gastrointestinal Cancer Symposium. – abstr. 122.
7. *Van Cutsem E., Kang Y.* Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER 2)-positive advanced gastric cancer (GC) // J Clin Oncol. – 2009. – 27. – 18s (suppl; abstr LBA4509).

Выводы

Высокая агрессивность опухоли, плохие результаты выживаемости пациентов с метастатическим раком желудка, недостаточная эффективность химиотерапии требуют поиска современных способов ранней диагностики и наиболее эффективных методов лечения данной патологии.

У большинства пациентов с метастатическим раком желудка опухоль выходила за пределы органа, а также преобладала эндофитная форма роста – 7 (41,1 %). Морфологически метастатический рак был представлен с аденокарциномой в 82,3 %, причем низкодифференцированный вариант выявлен у 52,9 % больных.

Агрессивный характер течения опухолевого процесса у большинства пациентов был сопряжен с гиперэкспрессией рецепторов: EGFR – 94,1 %, HER2/neu (+; ++; +++) – 82,3 %, а VEGF – у всех 100 %. Максимальный уровень экспрессии маркера клеточной пролиферации (Ki-67) выявлен у пациентов с инвазивной опухолью T₄. Применение схемы DCF самостоятельно, а также в комбинации с авистином, улучшает результаты лечения, увеличивает выживаемость больных метастатическим раком желудка.

В будущем поиск новых предикторов прогнозирования метастазирования и применение современных препаратов таргетной терапии, направленных на подавление клеточной пролиферации, ангиогенеза и других механизмов прогрессирования опухолевого процесса, позволят улучшить результаты лечения пациентов с распространенным раком желудка.