

УДК 616.33-006.6-089.87:576.358.5

*А.Г. Барышев***ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА
В СВЕТЕ БИМОЛЕКУЛЯРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОПУХОЛИ***ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Росздрава, Краснодар***Контактная информация:***Барышев Александр Геннадиевич, доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС***адрес:** 350004, г. Краснодар, ул. Седина, 4; **тел.** +7(988)247-88-91**e-mail:** sashapurlev@mail.ru

Статья поступила 22.04.2010, принята к печати 18.03.2011.

Резюме

Работа посвящена изучению результатов гастрэктомии, выполненной по поводу рака желудка с объемами лимфодиссекции D₁ и D₂ во взаимосвязи с биологическими особенностями опухоли – наличием рецепторов c-erbB-2 (HER2) и VEGF.

Ключевые слова: гастрэктомия, рак желудка, экспрессия c-erbB-2 (HER2), VEGF.*A.G. Baryshev***THE EXTERNAL TREATMENT RESULTS
OF GASTRIC CANCER INSPIRE WITH TUMORS BIMOLECULAR CHARACTERISTICS***Kuban State Medical University, oncology department with thoracic surgery course, Krasnodar***Abstract**

In this study we analyzed the gastrectomy results which were performed due to stomach cancer with lymph dissection volume D₁ and D₂ in correlation with biomolecular tumor characteristics – c-erbB-2 (HER-2) and VEGF receptors presence.

Key words: gastrectomy, stomach cancer, c-erbB-2 (HER-2) and VEGFR expression.**Введение**

Ежегодно в мире диагностируется около 800 000 новых случаев рака желудка (РЖ). Несмотря на стойкое снижение заболеваемости и нынешнее 4 место в этом печальном списке, blastoma желудка продолжает оставаться второй как причина смертности от онкопатологии, что составляет примерно 10 % от общего числа летальных исходов, связанных с карциномами [9]. Плохой прогноз РЖ объясним, с одной стороны, поздней диагностикой заболевания, а с другой, – агрессивным характером течения опухолевого процесса [1]. В Европе и США 5-летняя выживаемость не превышает 15 %. В Японии, которая является лидером по заболеваемости – 114,7 на 100 000 населения, половина заболевших РЖ преодолевает 5-летний рубеж – благодаря тщательной диспансеризации, позволяющей осуществлять раннюю и своевременную диагностику, а также наблюдению стандартов лечения [8].

Одними из важнейших факторов, определяющих развитие РЖ, являются изменения в слизистой на молекулярном уровне и связаны они с активацией онкогенов и патологией генов супрессоров, в частности – гена p53, который подвергается инактивации из-за микромутаций или вследствие делеции соответствующего локуса хромосомы 17 [6; 11]. Почти у половины больных РЖ встречается гиперэкспрессия гена, кодирующего эпидермальный фактор роста – EGFR (HER1), у 10–15 % пациентов – его гомолог – c-erbB-2 (HER2) [2; 4; 7]. Амплификация и экспрессия этого гена чаще всего наблюдается в карциноме молочной железы и редко определяется в опухолях других локализаций. Кроме этого, прогрессия практически всех новообразований обуслов-

лена развитием сосудистой системы опухоли. Главным регулятором этого процесса является сосудистый фактор роста (VEGF). Наличие HER2–рецепторов на поверхности опухолевой клетки РЖ, а также гиперэкспрессия VEGF сочетается с плохим прогнозом заболевания [5]. В этой связи мы изучили результаты 5-летней выживаемости больных, которым по поводу РЖ выполнялась гастрэктомия со стандартной (D₁) и расширенной (D₂) лимфодиссекцией (ЛД), определив ретроспективно молекулярные особенности опухолей.

Цель исследования – изучить влияние расширенной лимфодиссекции (D₂) и рецепторного статуса опухоли, c-erbB-2 (HER2) и VEGF, на отдаленные результаты лечения больных РЖ, которым выполнялась гастрэктомия.

Материалы и методы

Ретроспективно оценены результаты 296 гастрэктомий (ГЭ) с лимфодиссекцией D₁ (группа 1), выполненных с 1993 по 1997 г. и 347 расширенных ГЭ с лимфодиссекцией D₂ (группа 2), сделанных в 2001–2004 гг. Для обеспечения «чистоты» проводимого исследования в него не были включены пациенты, которым ГЭ производилась в 1998–2000 гг., потому что в этот период проходило освоение методики выполнения расширенной лимфодиссекции (РЛ), менялась техника мобилизации желудка, не были до конца отработаны и не всегда соблюдались единые стандарты при проведении хирургического вмешательства. Изучаемые группы больных сопоставимы по распространенности опухолевого процесса, возрасту и полу (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по стадии заболевания, полу и возрасту

Стадия	п больных (м/ж)		Возраст (лет).											
			30–39		40–49		50–59		60–69		70–79		80–89	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
I	15/13	8/10	0/0	1/1	1/0	1/2	3/2	4/2	8/7	2/3	3/4	0/2	0/0	0/0
II	21/20	40/39	0/0	3/2	1/1	4/3	5/3	12/11	9/9	15/16	5/7	5/5	1/0	1/2
III	175/36	161/51	1/0	0/1	5/2	7/3	38/6	44/9	98/19	81/26	32/8	29/10	1/1	0/2
IV	10/6	26/12	1/1	0/0	1/1	3/1	5/3	8/3	2/1	13/5	1/0	2/3	0/0	0/0
Всего	221/75	235/112	2/1	4/4	8/4	15/9	51/14	68/25	117/36	111/50	41/19	36/20	2/1	1/4

Надо отметить, что техника ГЭ в группах отличалась, поскольку в 1990-е гг. не было однозначного мнения о необходимости стандартного выполнения РЛ. При проведении операции в 1 группе процесс мобилизации органа начинали с отделения большого сальника от поперечно-ободочной кишки и рассечения желудочно-ободочной связки, после чего выходили на поджелудочно-желудочную связку, обрабатывали коллектор левой желудочной артерии, перевязывая и пересекая коронарную вену и левую желудочную артерию. Далее обрабатывали левые желудочно-сальниковые сосуды, желудочно-селезеночную связку, правые желудочные и желудочно-сальниковые сосуды. Во второй группе пациентов мобилизацию желудка проводили иначе: изначально рассекали брюшину с одновременной лимфодиссекцией от печеночного изгиба ободочной кишки по краю двенадцатиперстной кишки и далее по печеночно-двенадцатиперстной связке, отделяли от печени малый сальник до кардии, затем вскрывали брюшину по переднему краю правой ножки диафрагмы и ниже, к чревному стволу. После перевязки правой желудочной артерии, проводилась лимфодиссекция по ходу печеночной артерии, чревного ствола, селезеночной артерии, ворот селезенки, раздельно перевязывались коронарная вена и левая желудочная артерия. После этого большой сальник отделялся от поперечно-ободочной кишки и обрабатывались желудочно-сальниковые сосуды. В итоге при выполнении расширенной ГЭ с ЛД D₂ нами удалены следующие группы лимфоузлов: перигастральные, по ходу печеночной артерии, чревного ствола, селезеночной артерии, в воротах селезенки, ретропанкреатодуоденальные, печеночно-12-перстной связки, а лимфатические пути аорто-кавального промежутка и в воротах левой почки – при локализации опухоли в антральном отделе желудка.

Ретроспективно двойным слепым методом были отобраны 104 пациента (по 52 в каждой группе), у которых по гистопрепаратам определялся уровень содержания в опухоли c-erbB-2 (HER2) и VEGF. На депарафинированный срез с ткани опухоли, зафиксированный на предметном стекле и покрытый специальным адгезивом, наносился на 5 минут раствор перекиси водорода, затем стекла промывались в фосфатном буфере. Срезы на стеклах прогревались в буфере для демаскировки антигенов в СВЧ-печи. Наносились первичные антитела к исследуемым антигенам (рецепторам к HER2/neu и VEGF). После инкубации стекла промывались в фосфатном буфере, и наносился реагент для визуализации (использовались реагенты фирм «DAKO» и «DBS»). После чего стекла обрабатывались хромогеном DAB, который выпадает в нерастворимый осадок коричневого цвета в области образования иммунных комплексов на срезах ткани. Срезы докрашивались гематоксилином, обезживались и заключались в специальную покрываю-

щую среду. В световом микроскопе образцы изучались при увеличении $\times 400$ – 1200 . Гиперэкспрессия HER-2/neu интерпретировалась по количеству и интенсивности окраски мембран раковых клеток. Результат определялся по бальной системе как отрицательный (0), 1⁺, 2⁺, 3⁺ в соответствии с международными критериями. Результат экспрессии VEGF определялся по интенсивности окрашивания: 1) отрицательный (отсутствие окрашивания (0), слабopоложительный (+)), 2) положительный (умеренно положительный (++)), сильно выраженный (+++)). Иммуногистохимическое изучение тканей, фиксированных в формалине и заключенных в парафин, было до последнего времени методологически затруднено в связи с трудностями стандартизации результатов. Однако благодаря тест-системе для оценки экспрессии белка HER-2, – HercepTest for Immunoenzymatic Staining, Dako Corp, Carpinteria, CA – которая была нами применена в исследовании, чувствительность и специфичность результатов были достоверны. По данным T.W. Jacobs et al. совпадение результатов иммуногистохимического изучения парафиновых блоков с данными флуорисцентной гибридизации *in situ* наблюдается в 90 % случаев [3].

Результаты и обсуждение

При изучении отдаленных результатов лечения РЖ имеется положительный эффект стандартного выполнения ЛД D₂ по сравнению с ЛД D₁: в первой группе общая 5-летняя выживаемость составила 41,5 %, во второй – 53,6 % (p<0,05). Неадекватный объем ЛД D₁ и принятая в 1990-е гг. техника мобилизации желудка, с одной стороны, не обеспечивали полноценного радикализма хирургического вмешательства у пациентов 1 группы, а с другой, – не давали правильного представления о распространенности опухолевого процесса (феномен «миграции стадии – Will Rogers»).

Надо отметить, что в исследование по изучению результатов ГЭ с ЛД D₂ были включены пациенты, которым данная операция проводилась в 2001–2004 гг., когда она стала рассматриваться нами как рутинное хирургическое вмешательство и выполнялась стандартно всеми хирургами специализированного онкологического отделения.

За предшествующие 3 года освоения методики проведения РЛ был получен практический опыт, который позволил с высокой вероятностью ожидать удовлетворительных ближайших и отдаленных результатов.

Во многом это было связано с увеличением количества, выполняемых в отделении за год ГЭ (более 120). Качественный результат этой операции, как утверждают T. Sano et al.[10], зафиксирован в тех лечебных учреждениях, где делается не менее 80 операций в год, и суммарный опыт оперирующих хирургов не менее 100 ГЭ.

Таблица 2

Отдаленные результаты лечения больных РЖ в зависимости от объема лимфодиссекции

5-летняя выживаемость (%)						
Стадия	Группа 1 ♂	Группа 2 ♂	p	Группа 1 ♀	Группа 2 ♀	p
I	73,3	75,0	>0,05	76,9	85,5	>0,05
II	61,9	77,5	>0,05	65,0	76,9	>0,05
III	35,4	48,5	<0,05	36,1	49,0	<0,05
IV	0	19,2	<0,05	0	16,6	<0,05

Таблица 3

Результаты изучения рецепторного статуса больных РЖ

Наличие рецепторов в опухоли	Группа 1	Группа 2	p
HER2	12 (23%)	11 (21,1%)	>0,05
VEGF	25 (48%)	24 (46,1%)	>0,05

Таблица 4

Выживаемость больных РЖ в связи с наличием VEGF рецепторов и регионарным метастазированием

Медиана выживаемости						
Группа 1				Группа 2		
VEGF	N ₁	N ₂	p	N ₁	N ₂	p
VEGF ⁻	23,0±2,1	10,2±1,4	<0,05	27,8±2,3	11,7±1,5	<0,05
VEGF ⁺	16,4±1,1	8,0±0,8	<0,05	18,0±1,3	8,5±1,0	<0,05

Преимущество расширенных операций больше отразилось в группах пациентов с распространенным раком (табл. 2).

Невысокая 5-летняя выживаемость в I стадии заболевания обусловлена небольшой численностью больных в этой группе, что затрудняет получение достоверного результата.

Надо отметить, что при сопоставлении показателей 5-летней выживаемости больных в 1 и 2 группах нами получен результат, позволяющий говорить о преимуществах ГЭ с РЛ D₂, что больше проявилось при распространенных стадиях заболевания.

При изучении молекулярных особенностей опухолей в первой группе обнаружена положительная экспрессия:

- HER2 у 12 (23,0 %)
- VEGF у 25 (48,0 %),
- во второй группе соответственно – у 11(21,1 %) и 24 (46,1 %) (табл. 3).

Надо отметить, что большинство случаев обнаружения экспрессии VEGF в обеих группах (1/2) соответственно: 20 (80,0 %) / 22 (91,6 %) прямо коррелировало с поражением лимфатических узлов, т.е. это были пациенты с III A и III B стадиями.

Медиана выживаемости в 1/2 группах с N₁ и отрицательными VEGF рецепторами составила:

- 23,0±2,1/27,8±2,3 мес (p>0,05),
- у пациентов с N₁ и экспрессией VEGF рецепторов соответственно – 16,4±1,1мес/18,0±1,3 мес (p>0,05),
- у больных с N₂ без рецепторов VEGF – соответственно 10,2±1,4мес/11,7±1,5 мес (p>0,05),
- при экспрессии VEGF рецепторов – 8,0±0,8мес/8,5±1,0 (p>0,05).

Литература

1. Berrino F. The EURO CARE Study: strengths, limitations and perspectives of population-based, comparative survival studies // Ann Oncol. – 2003. – 14(5). – P. 9–13.
2. Galizia G., Lieto F., Orditura M. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression is associated with a worse prognosis in gastric cancer patients undergoing curative surgery // World J. Surg. – 2007. – 31. – P. 1458–68.

При сопоставлении медианы выживаемости достоверно хуже (p<0,05) результат лечения у пациентов с N₂ распространенностью регионарного метастазирования независимо от рецепторного статуса по VEGF (табл. 4). Надо отметить, что у большинства пациентов с экспрессией HER2 в обеих группах, – 9 (75,0 %)/8 (72,7 %) (p>0,05), при изучении характера прогрессирования заболевания было установлено развитие канцероматоза брюшной полости. В обеих группах не было определено достоверной взаимосвязи уровня экспрессии HER2 и VEGF с гистологической структурой опухоли, стадией процесса.

Заключение

Улучшение отдаленных результатов лечения у пациентов во 2 группе, которое больше отмечено при III и IV стадиях заболевания, связано с адекватным стадированием и непосредственной эффективностью расширенной ГЭ с ЛД D₂. Экспрессия c-erbB-2 (HER2) и VEGF возможна при любой стадии и гистологической структуре опухоли, чаще сочетается с лимфогенным метастазированием и последующим имплантационным распространением. Ухудшение отдаленных результатов лечения РЖ достоверно отмечено у больных с N₁ при положительном VEGF рецепторном статусе, а также независимо от наличия рецепторов при регионарных лимфогенных метастазах N₂.

Изучение молекулярно-биологических особенностей опухоли необходимо для адекватной оценки возможных перспектив прогрессии для индивидуализации лечения и аргументированного применения комплексного метода на ранних стадиях РЖ. Это с одной стороны, при адекватной лекарственной терапии позволит надеяться на улучшение отдаленных результатов, а с другой, – позволит избежать неоправданных экономических потерь при необоснованном назначении дорогостоящих медикаментов.

3. Jacobs T.W., Gown A.M., Yaziji H. et al. Comparison of Fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry for the evaluation of HER-2/neu in breast cancer // J Clin Oncol. – 1999. – 17. – P. 1974–82.
4. Johnson S.M., Evers B.M. Translational research in gastric malignancy // Surg. Oncol. Clin. N. Am. – 2008. – 17. – P. 323–40.
5. Lieto E., Ferraccio F., Orditura M. et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients // Ann.Surg.Oncol. – 2008. – 15. – P. 69–79.
6. Panani A.D. Cytogenetic and molecular aspects of gastric cancer: clinical implications // Cancer Lett. – 2008. – 266. – P. 99–115.
7. Park D.I., Jun J.W., Park I.H. et al. Her-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer // Dig Dis Sci. – 2006. – 51. – P. 1371–9.
8. Parkin D., Pisani P., Ferley J. et al. Global cancer statistics // Ca. Cancer J. Clin. – 1999. – 49. – P. 33–64.
9. Parkin D.M. International variation // Oncogene. – 2004. – 23. – P. 6329–40.
10. Sano T., Sasako M. For the Gastric Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) "Randomised controlled trial to evaluate para aortic lymphadenectomy for gastric cancer (JCOG9501) // IV th International Gastric Cancer Congress, 2001. – Abstr. S45. – P. 663.
11. Smith M.G., Hold G.L., Tabara E., El-Omar E.M. Cellular and molecular aspects of gastric cancer // World J. Gastroenterol. – 2006. – 12. – P. 2979–90.

Информационное письмо № 1

III Всероссийская научная конференция с международным участием «Наноонкология», САРАТОВ, 6–7 СЕНТЯБРЯ 2011 г.

Глубокоуважаемые коллеги!

Нанотехнологическое общество России,
Российская академия медицинских наук, РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН,
Российская академия наук,
Министерство промышленности и энергетики Саратовской области,
Саратовский научный центр РАН,
Учреждение Российской академии наук,
Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН (ИБФРМ РАН),
ГОУ ВПО Саратовский Государственный Университет имени Н.Г. Чернышевского,
ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского
6–7 сентября 2011 года проводят

III Всероссийскую научную конференцию с международным участием «Наноонкология»

Регистрация участников и срок подачи тезисов строго до 01 июля 2011 г.

Правила оформления тезисов:

- объем тезисов не должен превышать 1 страницы машинописного текста (А4);
- в **начале** следует указать инициалы и фамилии авторов, **затем** – название тезисов,
- **потом** – название учреждения;
- текст должен быть набран шрифтом Times New Roman 12, через полуторный интервал; ширина полей: левое – 30 мм, верхнее – 20 мм, правое – 15 мм, нижнее – 20 мм; текст должен быть выровнен по левому краю, не содержать переносов;
- тезисы должны содержать следующие разделы: **задачи исследования, материалы и методы, результаты и выводы**;
- текст должен быть отредактирован и представлен в электронном виде.

Тезисы и заполненную регистрационную форму необходимо выслать секретарю Оргкомитета Решетниковой В.В. по электронной почте: nanoconference2011@rambler.ru