

ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Научная группа истории онкологии

За последние годы появились новые понятия и подходы к раскрытию механизма степени агрессивности злокачественного процесса, но в настоящее время мы еще не располагаем четкими объективными критериями, оценивающими характер поведения злокачественной опухоли желудка в организме человека.

Методами активной ранней диагностики в Японии удалось добиться длительной выживаемости больных. Следовательно, сама ранняя диагностика рака желудка может быть поставлена в прямую связь с прогнозом. Говоря о прогнозировании, следует различать его этапы: прогноз течения злокачественного заболевания в случае, если не удастся провести лечение, прогноз после проведенного радикального лечения, после паллиативного лечения и прогноз, связанный не только с самим злокачественным процессом, но и с теми условиями, в которые попадает больной после проведенного лечения. В последнем случае мы имеем в виду продолжение воздействия на него тех факторов риска, которые могли быть причиной возникновения рака желудка. На всех этапах следует учитывать степень агрессивности злокачественного процесса. Именно этому мы хотели бы уделить особое внимание в данном обзоре.

Сложная проблема прогнозирования при раке желудка не может быть решена без понимания взаимосвязей между отдельными факторами, молекулярных механизмов эндогенной регуляции пролиферации опухолевых клеток, воздействия гормонов, сложных морфологических, иммунологических, биохимических изменений как в ткани опухоли, так и в целостном организме, многие из которых являются еще далеко не изученными. В литературе по раку желудка отражены попытки создания разнообразных систем, моделей, формул, схем для прогнозирования, включающих обычно 2—5 прогностических факторов, в основном разрозненных и несистематизированных. Было бы ошибкой упрощать злокачественный процесс в организме человека, ограничивая его лишь несколькими прогностическими факторами. В данной работе предпринята попытка сопоставить наиболее значимые (на наш взгляд) прогностические факторы при раке желудка.

В организме, уже пораженном злокачественной опухолью, к основным факторам прогноза прежде всего следует отнести особенности самой опухоли. Морфологический критерий при раке желудка целесообразно выделить и поставить на первое место. В этот критерий входит ряд известных, наиболее значимых факторов: гистологический тип, дифференцировка клеток, митотический индекс, степень злокачественности, инвазия лим-

фатических и кровеносных сосудов, поражение метастазами лимфатических узлов (ЛУ), анатомическая форма роста опухоли.

Известно, что содержание ДНК в ядрах злокачественных клеток является одной из биологических характеристик опухоли. Злокачественные опухоли могут быть как диплоидными, так и гетерогенными, анеуплоидными и др., при которых содержание ДНК в ядрах клеток отличается от нормального диплоидного. Известно также, что в разных злокачественных опухолях может быть несколько популяций клеток с различным содержанием в них ДНК. Оказалось, что плоидность связана с опухолевой инвазией, метастазами в ЛУ и прогнозом злокачественных опухолей желудка [19, 21, 35]. При раннем раке желудка преобладают клетки с диплоидным содержанием ДНК, а при распространенном раке — анеуплоидные и гипертетраплоидные клетки [21]. Рак желудка является довольно агрессивным. Доля анеуплоидных опухолей его составляет 80 % [27]. Статистически достоверно ($p < 0,01$) возрастает частота анеуплоидных опухолей по степени инвазии стенки желудка начиная от подслизистого слоя до серозной оболочки. 5-летняя выживаемость составила 73,3 % у больных, опухоли которых имели высокое содержание ДНК в ядрах клеток, по сравнению с 90,6 % выживаемостью ($p < 0,01$) при опухолях с низкой плоидностью [19].

Общеизвестно, что наличие метастазов в ЛУ (в том числе во внутриорганных) — один из критических факторов, влияющих на прогноз заболевания. Частота обнаружения метастазов в регионарные ЛУ выше при высоком содержании ДНК в ядрах клеток [13]. Интересно отметить, что у лиц старше 65 лет при низкой плоидности опухолей показатель 5-летней выживаемости равен 100 %, в то время как при высокой плоидности — 25,7 %. У этих больных высокое содержание ДНК в ядрах клеток опухоли ассоциировалось с более частым обнаружением сосудистой инвазии [13].

Степень поражения лимфатических сосудов стенки желудка относится к важным прогностическим факторам. Наиболее выраженная степень их поражения выявлена у больных с низкодифференцированной аденокарциномой медуллярного типа. Среди больных раком желудка с поражением лимфатических сосудов 82 % имели метастазы в ЛУ, а без поражения лимфатических сосудов — только 29 % больных имели метастазы в ЛУ [18]. Рак желудка характеризуется также повышенным числом клеток в S-фазе клеточного цикла [6].

Известно, что стероидные гормоны с кровью приносятся к клеткам, связываются с рецептором. В клетках рака желудка обнаружены рецепторы стероидных гормонов: эстрогенов, прогестерона, андрогенов. Рецепторы эстрогенов выявлены в 39,4 % случаев в низкодифференцированных аденокарциномах и в 5,4 % случаев в высокодифференцированных ($p < 0,01$) [34, 37]. В плане

решения вопросов прогнозирования и чувствительности к гормональной терапии рецепторы стероидных гормонов рака желудка недостаточно хорошо изучены.

Для прогрессирования злокачественного процесса имеет огромное значение иммунологический статус организма. У больных достоверно изменены показатели функциональной активности иммунной системы, имеется недостаточная активность естественных киллеров (НК-клеток), секреция простагландинов E_2 макрофагами с последующим развитием иммунодепрессии и ряд других [10]. НК-клетки занимают важное место в системе естественной резистентности организма, выполняя функцию первой линии защиты против роста опухолевых клеток, уничтожая появляющиеся в тканях и крови трансформированные клетки [4]. Низкая активность естественных киллеров связана с неблагоприятным прогнозом заболевания [5]. Самые низкие показатели естественных киллеров периферической крови выявлены у больных раком желудка IV стадии [7].

Известно, что у онкологических больных увеличивается синтез иммуноглобулинов (Ig) A, G, M и их повышенный уровень определяется в сыворотке крови. Выявлена связь повышенного уровня IgG с дифференцировкой клеток опухоли и метастазированием. Уровень IgA оказался значительно выше у больных с высокодифференцированной тубулярной аденокарциномой при наличии метастазов в печень, чем у больных при низкодифференцированных опухолях [24]. На поздних стадиях заболевания раком желудка чаще выявляются иммуноглобулинпродуцирующие клетки, представленные IgG и IgM [30].

Опухолевая ткань любой локализации в процессе малигнизации, на фоне нарушенных метаболических особенностей приобретает измененный антигенный состав. Изучение опухолевых антигенов дает дополнительную важную информацию не только для дифференциальной диагностики опухоли, но и для индивидуального прогнозирования, хотя известные опухолевые антигены не являются строго специфичными для рака желудка. Наиболее распространенным для рака желудка и кишечного тракта является раково-эмбриональный антиген (РЭА). Определение содержания РЭА в желудочном соке является более информативным, чем в других тканях и жидкостях организма [14, 33]. У больных раком желудка РЭА в желудочном соке достоверно ($p < 0,05$) выше по сравнению с больными доброкачественными заболеваниями желудка, исключая больных с хроническим атрофическим гастритом, связанным с кишечной метаплазией [12]. Высокое содержание РЭА в сыворотке крови больных выявляется преимущественно, когда его содержание высоко и в ткани опухоли. Высокое содержание РЭА в опухоли желудка чаще обнаруживают в высокодифференцированных опухолях по сравнению с умеренно- и низкодифференцированными. Поэтому РЭА известен как антиген, участвующий в дифференцировке злокачественных эпителиальных клеток [16, 26, 36]. С прогрессированием заболевания увеличивается содержание РЭА, достигая максимума при метастазах в печень. Снижение содержания РЭА может наблюдаться после радикальных операций, а при рецидивах нарастает его содержание в сыворотке крови больных [28, 38].

Для наблюдения за больными определяют также и другие антигены: тканево-полипептидный, углеводные антигены СА-19, СА-50 и др. [11, 25]. Помимо антигенов, прогностическую информацию о раке желудка может дать и целый ряд других маркеров, в том числе сывороточных.

Известно, что в сыворотке крови здорового человека фукоза содержится преимущественно в белках глобулиновых фракций, а при раке желудка она появляется преимущественно в больших количествах в сывороточном альбумине. Установлено, что в процессе развития рака желудка наряду с повышением общего содержания фукозы в сыворотке крови происходит фукозилирование сывороточного альбумина с одновременным снижением доли связанных с фукозой белков глобулиновых фракций. Содержание фукозы в сыворотке крови больных раком желудка достоверно ($p < 0,01$) возрастает в более поздних, особенно в запущенных стадиях заболевания ($p < 0,05$), в то время как в составе сывороточного альбумина фукоза появляется уже на начальных стадиях развития опухоли, т. е. значительно раньше, чем в сыворотке крови [8].

У больных раком желудка в мембранах эритроцитов средние уровни сиаловых кислот и фукозы значительно выше ($p < 0,001$) по сравнению со здоровыми лицами. Повышенное содержание сиаловых кислот в мембранах эритроцитов наблюдается у 95 % больных, а высокий уровень фукозы — у 94,7 % больных [29].

Среди маркеров рака желудка обращает на себя внимание α -1-антитрипсин, который относится к тканевому опухолевому маркеру и к биологическому маркеру высокой степени злокачественности [31].

Изучение вариабельности содержания некоторых опухолевых антигенов и маркеров наряду с другими факторами позволяет уловить закономерности опухолевого роста и предвидеть дальнейшее развитие заболевания. Известно, что повышение уровня некоторых маркеров после любого вида лечения может указывать на нерадикальность проведенных лечебных мероприятий.

Скорость роста злокачественной опухоли, продолжительность ремиссии, время появления рецидивов и метастазов зависят от многих факторов. Внимание онкологов привлекают факторы, участвующие в росте, пролиферации, дифференцировке и гибели клеток опухоли: факторы роста (эпидермальный, трансформирующий, тромбоцитарный, ангиогенный), система интерферонов, интерлейкины, факторы некроза опухолей, простагландины, полиамины. Механизмы взаимодействия их изучены недостаточно. Наличие рецепторов эпидермального фактора роста в раке желудка относится к биологическому фактору злокачественности. Высокодифференцированные опухоли желудка характеризуются более высоким содержанием эпидермального фактора роста по сравнению с низкодифференцированными [32]. Активность трансформирующего фактора роста может усиливаться эпидермальным фактором роста.

Трансформирующие факторы роста связаны с процессами злокачественной трансформации клеток [9]. Тромбоцитарный фактор роста наряду

с его сложной ролью участвует в регуляции нормального и патологического размножения клеток [15]. Очень важными являются взаимоотношения системы интерферонов и факторов роста для понимания механизмов роста и размножения злокачественных клеток. Интерферон известен как естественный фактор антиканцерогенеза [3]. К факторам антиканцерогенеза относятся и интерлейкины [2], дефицит интерлейкина-2 является первичным фактором иммунодефицита [23].

Известно, что макрофаги продуцируют фактор некроза опухолей, который обладает избирательной токсичностью в отношении опухолевых клеток, но его активность неоднозначна, сложна. Установлена тесная функциональная взаимосвязь факторов некроза опухолей с α -интерфероном и интерлейкином-1 [7]. Установлена важная роль полиаминов в регуляции пролиферации нормальных и злокачественных клеток. Выявлены существенные нарушения метаболизма полиаминов при неопластическом росте [1]. При раке желудка увеличен биосинтез полиаминов. Выявлена связь между уровнем полиаминов в ткани опухоли, моче больных и бурным ростом злокачественных клеток [20, 22].

Несмотря на то что тонкие механизмы роста, пролиферации, дифференцировки и гибели клеток опухоли еще недостаточно хорошо изучены, имеющиеся данные говорят о том, что различные функции многих описанных факторов составляют как бы разные звенья связей с другими факторами.

Для онкологов и врачей практической лечебной сети важное значение имеют клинические факторы прогноза: классификация опухолей по системе TNM, клиническая стадия заболевания, кислотность желудочного сока, проведенное лечение и его результаты, осложнения, возраст больных, продолжительность ремиссии, время появления рецидивов и метастазов, сопутствующие заболевания. Ведущими факторами прогноза являются радикальность и объем оперативного вмешательства. Естественно, что прогноз во многом зависит от возможности радикального хирургического вмешательства, от применения комбинированного лечения, возможностей химио- и иммунотерапии по показаниям, облучения открытого желудка, адекватного парентерального питания. Если лечение уже проведено и клиницисты сочли его радикальным, то на современном уровне наших возможностей 5-летние и, особенно, 10-летние отдаленные результаты лечения могут весьма варьировать.

Вышеописанным нельзя исчерпать перечень факторов прогноза. Известно, что к появлению опухолей организма приводит ряд условий внешней среды в сочетании с генетическим предрасположением, воздействием онкогенов. Формирование факторов риска возникновения этого заболевания определяется во многом условиями жизни, обычаями и привычками, среди которых особое место занимает характер питания. После проведенного лечения необходимы условия, исключающие действие вредных факторов. Речь прежде всего идет о химических, физических и биологических канцерогенах, воздействие которых на организм больного необходимо исключить. С другой стороны, это касается ряда бы-

товых, поведенческих факторов: алкоголизма, курения и др. Прогноз будет тем хуже, чем чаще больной будет возвращаться к своим старым вредным привычкам. Следует учесть и экологический фон мест проживания: возможное воздействие почв (радиоактивность), воды (степень хлорирования, состав макро- и микроэлементов), атмосферы (канцерогенные вещества), толщину слоя озона (повышенное воздействие ультрафиолетовых лучей) и др.

Обобщая изложенное, можно составить модель из 7 групп прогностических критериев с входящими в них наиболее значимыми, на наш взгляд, прогностическими факторами. Модель включает в себя исторически накопленные и частично уже систематизированные знания о критериях и факторах прогноза, требующих определенной направленности дальнейших исследований, хотя в модели есть еще и много спорных моментов.

Первая группа. Морфологические характеристики опухоли. Гистологический тип, дифференцировка клеток, митотический индекс, степень злокачественности, инвазия лимфатических и кровеносных сосудов, поражение метастазами ЛУ (внутриорганных, ЛУ 1-го и 2-го порядка), анатомическая форма роста опухоли. Пloidность — характер распределения ядерной ДНК в первичных опухолях и метастазах. Процент клеток в S-фазе клеточного цикла.

Вторая группа. Статус рецепторов стероидных гормонов в первичных опухолях и метастазах: эстрогенов, прогестерона, андрогенов.

Третья группа — иммунологический статус организма: количество и активность Т-, В-лимфоцитов, активность макрофагов, НК-клеток. Поведение иммуноглобулинов А, G, М.

Четвертая группа. Поведение опухолевых антигенов, маркеров.

Пятая группа. Факторы, участвующие в росте, пролиферации, дифференцировке и гибели клеток опухоли: факторы роста (эпидермальный, трансформирующий, тромбоцитарный, ангиогенный), система интерферонов, интерлейкины, факторы некроза опухолей, простагландины, полиамины.

Шестая группа. Клинические факторы: классификация опухолей по системе TNM, клиническая стадия заболевания, кислотность желудочного сока, проведенное лечение и его результаты, осложнения, возраст, пол, продолжительность ремиссии, время появления рецидивов и метастазов, сопутствующие заболевания.

Седьмая группа. Экологические и поведенческие факторы риска.

При анализе 7 групп прогностических критериев обнаруживается стройная система разнообразных взаимозависимых факторов прогноза. Наряду с наиболее значимыми (на наш взгляд) факторами прогноза существует целый ряд более благоприятных, менее благоприятных для прогноза факторов и признаков опухолей, которые необходимо учитывать: семейная предрасположенность к злокачественным заболеваниям желудка; особенности липидного, углеводного, белкового, азотистого обмена; эндокринные и нервно-психические нарушения; изменения в деятельности серотонинпродуцирующей APUD-системы, нарушение обмена макро- и микроэлементов, дефицит витаминов и др. По нашему мнению, именно опи-

санными 7 группами прогностических критериев изначально определяется характер поведения злокачественной опухоли желудка в организме человека. К проблеме прогнозирования необходим углубленный комплексный подход. Изучение и поливариантный дискриминантный анализ 7 групп прогностических критериев — модели прогнозирования позволит одновременно выявить разную степень выраженности того или иного прогностического фактора, а также его положительные и отрицательные, сильные и слабые связи с другими прогностическими факторами. Для таких исследований необходима концентрация сил и финансов, но финансирование исследований по модели обойдется намного дешевле, чем сумма расходов на исследования каждого отдельного фактора, их копирование в разных лабораториях и институтах. Результаты многофакторных исследований будут способствовать накоплению фонда знаний, которые, возможно, позволят подойти к направленному фармакологическому воздействию на патологическую пролиферацию, дифференцировку клеток, а в дальнейшем, возможно, и к контролю роста злокачественных клеток. Многофакторные исследования могут выявить более высокую степень точности индивидуального прогнозирования, дадут возможность лучше контролировать ход болезни, указать новые подходы к более эффективному лечению.

Будем признательны за критические замечания, предложения и дополнения к модели прогнозирования при раке желудка. Готовы обсуждать ее достоинства и недостатки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бердинских Н. К., Залеток С. П. Полиамины и опухолевый рост. — Киев, 1987.
2. Бережная Н. М., Горецкий Б. А. // Экспер. онкол. — 1989. — № 6. — С. 38—47.
3. Воронцова А. Л. // Там же. — С. 49—56.
4. Ломакин М. С., Майский И. Н. // Успехи соврем. биол. — 1985. — Т. 99, вып. 2. — С. 249—262.
5. Малыгин А. М., Куртенов О. А., Милехина Л. М. // Вопр. онкол. — 1988. — Т. 34, № 5. — С. 549—552.
6. Петрова А. С., Зубрихина Г. Н., Чистякова О. В., Лукина Т. А. // Арх. пат. — 1981. — Т. 43, № 4. — С. 47—52.
7. Подильчак М. Д., Терлецкая Л. М., Красивский Э. З. // Вопр. онкол. — 1990. — Т. 36, № 7. — С. 870—872.
8. Сорокин В. М., Борисенко С. Н., Касимова Г. А. // Вопр. мед. химии. — 1987. — Т. 33, вып. 4. — С. 49—52.
9. Стойка Р. С., Кусень С. И. // Успехи соврем. биол. — 1988. — Т. 106, № 1. — С. 69—84.

10. Шиян Д. Н., Гнатишак Е. А., Матусьяк М. Б. // Вопр. онкол. — 1990. — Т. 36, № 2. — С. 167—170.
11. Alvarez Benito M., Maleo A., Pumar Cebreiro J. M. et al. // Oncologia. — 1990. — Vol. 13. — P. 79.
12. Amadori D., Ravaioli A., Biserni R. et al. // Int. J. Biol. Markers. — 1987. — Vol. 2. — P. 101—104.
13. Baba H., Korenaga D., Okamura T. et al. // Cancer. — 1989. — Vol. 63. — P. 1768—1772.
14. Castelli M., Guadagni S., Bagnato A. et al. // Oncology. — 1986. — Vol. 43. — P. 149—153.
15. Deuel T. F., Silverman N. J., Kawahara R. S. // Bio Factors. — 1988. — Vol. 1. — P. 213—217.
16. Heidi G., Davaris P., Duchtig S., Asbach A. // Zbl. allg. — Path. und path. Anat. — 1989. — Bd. 135. — S. 193.
17. Hogan M. M., Vogel S. N. // J. Immunol. Immunopharmacol. — 1988. — Vol. 8. — P. 6—15.
18. Kawasumi H., Makino M., Takebayashi M. et al. // J. surg. Oncol. — 1987. — Vol. 36. — P. 32—35.
19. Korenaga D., Okamura T., Saito A. et al. // Cancer. — 1988. — Vol. 62. — P. 309—313.
20. Kubota Shunichuro, Yamasaki Zenua, Yoshimoto Masataka et al. // Cancer. — 1985. — Vol. 56. — P. 1630—1635.
21. Leoncini L., Vindigni C., Minacci Ch. et al. // Basic and Appl. Histochem. — 1987. — Vol. 31, Suppl. 2. — P. 664.
22. Lundell L., Rosengren E. // Scand. J. Gastroent. — 1986. — Vol. 21. — P. 829—832.
23. Montovani G., Coiano A., Massidda A. et al. // Cancer Detect. and Prev. — 1988. — Vol. 12, N 6. — P. 149—159.
24. Ohshio G., Kudo H., Yoshioka H. et al. // J. Cancer Res. clin. Oncol. — 1987. — Vol. 113. — P. 573—575.
25. Putzki H., Reichert B., Jablonski M., Heymann H. // Dtsch. Z. Verdau- und Stoffwechselkr. — 1988. — Bd. 48, N 3—4. — S. 145—148.
26. Santeusario G., Peronace L., Castagna G. et al. // J. surg. Oncol. — 1988. — Vol. 37. — P. 13—19.
27. Sasaki Kohenke, Hashimoto Takashi, Kawashino Kazutaka, Takahashi Manabu // Cancer. — 1988. — Vol. 62. — P. 2569—2575.
28. Skrobisz J. // Ponz. rocz. med. — 1988. — Vol. 9. — P. 137—138.
29. Sun Yue-xia et al. // Clin. J. Oncol. — 1988. — Vol. 10. — P. 346—348.
30. Sumiyoshi Hiromichi, Yaniyama Kiyoti, Ito Hisao et al. // Gann. Jap. J. Cancer Res. — 1984. — Vol. 75. — P. 166—176.
31. Tahara Euchi, Ito Hisao, Taniyama Kiyoti et al. // Hum. Path. — 1984. — Vol. 15. — P. 957—964.
32. Tahara Euchi, Sumiyoshi Hiromichi, Hata Jotaro et al. // Gann. Jap. J. Cancer Res. — 1986. — Vol. 77. — P. 145—152.
33. Tatsuta M., Iishi H., Yamamura H., Okuda Sh. // Oncology. — 1988. — Vol. 45. — P. 30—34.
34. Yokozaki Hiroshi, Takekura Naoki, Takanashi Atsushi // Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat. — 1988. — Bd. 413. — S. 297—302.
35. Yonemura Y., Sugiyama K., Fujimura T. et al. // Cancer. — 1988. — Vol. 62. — P. 1497—1502.
36. Wolf B., Schwinde A., von Kleist S. // Anticancer Res. — 1987. — Vol. 7. — P. 203—208.
37. Wu Chew-Wun, Chi Chin-Wen, Chang Tai-Jay et al. // Cancer. — 1990. — Vol. 65. — P. 1396—1400.
38. Zhimizu Norio, Wakatsuki Toshiro, Murakami Atsunobu et al. // Oncology. — 1987. — Vol. 44. — P. 240—244.

Поступила 21.06.91

ХРОНИКА

ПРОТОКОЛ

373-го заседания Научного общества онкологов Москвы и Московской области от 31 мая 1990 г.

Председатель — проф. А. И. Агеев
Секретарь — канд. мед. наук Е. П. Симакина

Повестка дня Доклады

1. З. Г. Кадагидзе. Достижения современной иммунологии (ВОНЦ АМН СССР)

В последние годы методы иммунотерапии все чаще используются в комплексном лечении злокачественных новообразований. Представлен анализ применяемых в настоящее время методов. Отмечено, что особый интерес представляет использование лимфокинов — интерферонов, интерлейкинов-1, 2, 3, колониестимулирующих факторов. Проведенные исследования показали, что единственным критерием отбора и оценки целесообразности назначения иммуномодуляторов является уровень иммунологического статуса организма. В то же время отмечается иммунодефицит различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток. В последние годы установлено различное действие иммуномодуляторов на популяции иммунокомпетентных клеток. Так, интерлейкин-2 стимулирует в основном