

4. Sundt T. M., Kouchoukos N. T., Saffitz J. E., Murphy S. F., Wareing T. H., Stahl D. J. Renal dysfunction and intravascular coagulation with aprotinin and hypothermic circulatory arrest // Ann. thorac. surg. – 1993. – V. 55. № 6. – P. 1418–1424.

5. Kitchens C. S. Disseminated Intravascular coagulation // In: Kitchens C. S. Consultative hemostasis and thrombosis. W. B. Saunders company. – 2004. – P. 165–178.

Поступила 27.08.2010

А. В. ЯНКИН, Е. Н. ИМЯНИТОВ, А. К. ЖАНЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМАХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

*Современный медицинский центр им. Х. М. Совмена – Клиника XXI века,
Россия, 385123, Республика Адыгея, Тахтамукайский р-н, а. Афипсип, ул. К. Х. Жанэ, 5,
тел.: +7 (861) 272-59-11, +7 (861) 270-02-85*

Использование молекулярно-генетических маркеров чувствительности опухоли к химиотерапии и предикторов опухолевого роста в ряде случаев позволяет оценить целесообразность операции и своевременно начать оптимальное лекарственное лечение. В данной работе мы продемонстрировали собственный опыт использования молекулярно-генетических маркеров в определении показаний к циторедуктивным операциям по поводу генерализованных форм рака желудка и толстой кишки.

Ключевые слова: рак желудка, толстая кишка, хирургическое лечение.

A. V. YANKIN, E. N. IMYANITOV, A. K. ZHANE

UP-TO-DATE FACILITIES INDIVIDUALIZE SURGICAL TREATMENT OF ADVANCED MALIGNANT TUMORS OF ABDOMINAL CAVITY

*The modern medical center it. H. M. Sovmena – Clinic of XXI century,
Russia, 385123, Republic Adygea, Area Tahtamukajsky, aul Afipsip, K. H. Zhane st., 5,
tel.: +7 (861) 272-59-11, +7 (861) 270-02-85*

The molecular-genetic markers of the sensitivity to chemotherapy and predictors of tumor gross, in a number of cases makes it possible to estimate necessity of surgery. In this work we demonstrate our own experience for the usage molecular-genetic markers in determination of indications to the cytoreductive operations for advanced (metastatic) colorectal and gastric cancers.

Key words: gastric cancers, colorectal, surgical treatment.

Введение

Генерализованные формы злокачественных новообразований органов брюшной полости являются актуальной проблемой современной онкологии. В зависимости от локализации опухоли метастазы выявляются при первичном обращении больного в 40–50% случаев [4, 5]. С учетом солидного характера опухолей общепринятым является фатальный взгляд на исход заболевания у данной группы больных. Однако в ряде случаев (при метастатическом раке желудка, при метастатических формах колоректального рака, не говоря уже о раке яичника) после комплексного лечения – циторедуктивная операция + стандартная химиотерапия, удается добиться длительной ремиссии и 5-летней выживаемости.

В связи с бурным развитием в конце XX века молекулярной генетики и появившейся возможности оценить фенотип и генотип опухоли, многие причины наших неудач, как и неожиданных успехов, стали объяснимыми. Все это реализовалось в создании нового направления в онкологии, так называемой таргетной терапии, т. е. создании препаратов, воздействующих

на определенные локусы опухолевой клетки, ответственные за поддержание ее пролиферации. Одним из наиболее ярких препаратов явился иматиниб. Его появление дало возможность в 3 раза увеличить выживаемость при метастатических формах гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST) и с надеждой взглянуть на лечение солидных метастатических опухолей. Но в данном случае мы коснемся не самой терапии иматинибом, а на примере GIST проиллюстрируем эффективность использования молекулярно-генетических маркеров в выборе тактики лечения больного. Как известно, иматиниб, воздействуя на тирозинкиназный рецептор CD-117 (C-Kit), блокирует и как бы выключает процесс пролиферации опухоли [2]. Определение CD-117 дало возможность среди стромальных опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства (лейомиосарком, шваномы) выделить совершенно иную нозологическую единицу – гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST). До этого больные с лейомиосаркомой при генерализации процесса считались бесперспективными и получали лишь поддерживающую терапию, что, собственно, проис-

ходит до сих пор в большинстве клиник России из-за незнания, отсутствия возможности типирования GIST или отсутствия препарата. Примером изменения тактики и результатов лечения с появлением возможности диагностики GIST является следующая история болезни. Больная Б., 33 года, впервые обратилась в клинику с солитарным образованием S6 правой доли печени. В анамнезе по месту жительства за 1 год до обращения была прооперирована по поводу опухоли тонкой кишки, осложненной непроходимостью. ПГИ – хемодектома тонкой кишки. Выполнена правосторонняя гемигепатэктомия. ПГИ – МТС хемодектомы. Из-за отсутствия возможности определения CD-117 гистологический диагноз оставался прежним. Через 2 года больная поступила в клинику с МТС в гипертрофированной правой доле. Выполнена резекция гипертрофированной правой доли в объеме расширенной правосторонней гемигепатэктомии. Опухоль типирована, выявлена экспрессия CD-117, установлен диагноз GIST. После операции начато лечение иматинибом, продолжавшееся в течение 1 года. После последнего контрольного осмотра признаков рецидива заболевания нет. Данный пример иллюстрирует не только значимость индивидуального подхода в постановке диагноза, но и безусловную эффективность комплексного подхода – операция+таргетная терапия на основе определения маркера-мишени CD-117.



Рис. 1. Компьютерная томография опухоли малого таза до и после лечения иматинибом

В то же время правильный дооперационный диагноз может драматически влиять на тактику лечения и объем хирургического вмешательства. Представленные КТ-сканы демонстрируют огромную GIST прямой кишки, занимающую весь малый таз (рис. 1). Удаление данной опухоли в объеме экзисцерации привело бы к инвалидизации больного. Однако дооперационное верифицирование опухоли и установление диагноза GIST дали возможность начать терапию иматинибом, значительно уменьшить опухоль (рис. 2) и выполнить органосохраняющую операцию.

На самом деле не все обстоит так безоблачно, существуют резистентные к лечению опухоли, и одной из форм резистентности является мутация в экзоне E-9 рецептора CD-117 [2]. Экстраполируя ситуацию с предыдущим больным, наличие данной мутации не дало бы никакого эффекта от лечения, и опухоль продолжала бы прогрессировать. Таким образом, планирование лечения у больного без мутационного анализа вновь бы имело эмпирический характер, отсрочило необходимое лечение, что, безусловно, ухудшило бы отда-

ленный результат. Поэтому, опираясь на сегодняшние знания и возможности молекулярной диагностики, при больших GIST с высоким риском обязательным является не только фенотипирование опухоли, но и мутационный анализ. По сути, идет речь об индивидуализации диагностики и лечения больного на основе молекулярно-генетических маркеров опухоли.

Однако GIST – достаточно редкое заболевание, и актуальным является использование такого подхода при раке желудка и толстой кишки.

Основными целями хирургического вмешательства при метастатических формах рака вышеуказанных локализаций являются:

- уменьшение массы опухоли,
- улучшение качества жизни больного,
- замедление прогрессирования.

При осложненных формах опухоли (стеноз, кровотечение, паратуморозное воспаление) операция практически всегда абсолютно показана и зачастую выполняется по жизненным показаниям. Выполнение операции значительно улучшает качество жизни и дает возможность проводить дальнейшее лекарственное лечение, продлевая жизнь больному.

Открытым остается вопрос о показаниях и целесообразности выполнения циторедуктивных операций. Использование молекулярно-генетических

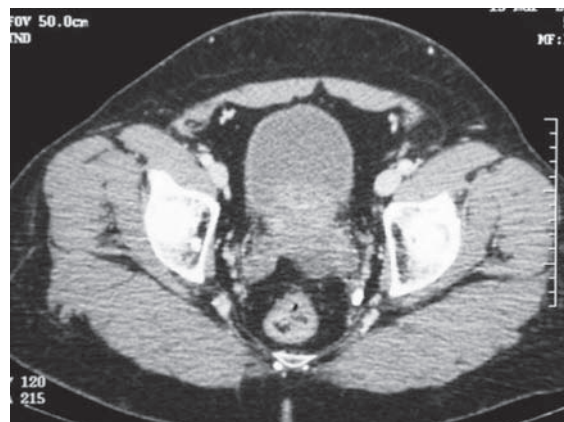


Рис. 2. Компьютерная томография опухоли малого таза после лечения иматинибом

маркеров чувствительности опухоли к химиотерапии и предикторов опухолевого роста в ряде случаев позволяет оценить целесообразность операции и своевременно начать оптимальное лекарственное лечение.

Материалы и методы

Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе проведен ретроспективный анализ парафиновых блоков удаленных опухолей. В исследование включены 79 больных раком желудка с различной степенью канцероматоза и 45 больных с метастазами колоректального рака в печень. При раке желудка исследовались следующие маркеры:

- DPD-дигидропиримидин-дегидрогеназа,
- TS-тимидилат синтаза,
- TP-тимидинфосфорилаза,
- экспрессия гена ERCC1,
- экспрессия мембранной тирозинкиназы ERBB2/HER2.

При метастатическом колоректальном раке исследовались:

- DPD-дигидропиримидин-дегидрогеназа,
- TS-тимидилат синтаза,
- TP-тимидинфосфорилаза,
- экспрессия гена ERCC1,
- экспрессия гена UGT1A1,
- амплификация онкогена EGFR,
- микросателлитная нестабильность и мутация генов hMLH1/hMSH2 для диагностики наследственного неполипозного рака толстой кишки,
- мутация в гене K-RAS и BRAF.

Оценка перечисленных маркеров проводилась в молекулярно-генетической лаборатории НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова (заведующий лабораторией профессор Е. Н. Имянитов). Исследование осуществлялось при помощи иммуногистохимии, ДНК-анализа и ПЦР-детекции соответствующих транскриптов.

На втором этапе оценка маркеров проводилась до начала лечения с целью определения показаний к циторедуктивной операции и составления плана полихимиотерапии, а также определения последовательности этапов лечения. На момент публикации в исследование включено 3 больных с раком желудка и 6 больных с колоректальным раком.

Результаты и обсуждение

Толчком к использованию молекулярно-генетических маркеров чувствительности опухоли к химиотерапии и предикторов опухолевого роста послужил анализ собственных результатов циторедуктивных операций по поводу рака желудка с различной степенью поражения брюшины канцероматозом. В таблице представлены результаты лечения этой группы больных. Все больные в предоперационном периоде и после операции получали химиотерапию по схеме ECF. Безусловно, эти результаты нельзя назвать блестящими. В то же время были выявлены больные с выживаемостью до 24 месяцев, в том числе один больной с канцероматозом P3. Наибольшую продолжительность жизни имели больные, ответившие на неоадьювантную ПХТ, что характеризовалось исчезновением асцита, уменьшением канцероматоза. Ретроспективный анализ маркеров чувствительности к химиопрепаратам (DPD, TS, ERCC-1) показал низкий уровень TS и ERCC-1 у данной группы больных, что, на наш взгляд, и объясняло эффект от лечения.

Учитывая то, что в группе больных с канцероматозом без нарушения качества жизни циторедуктивная операция не увеличивает выживаемость и безреци-

дивный период, в дальнейшем показанием к операции при канцероматозе выставляли после биопсии и оценки чувствительности опухоли к ХТ. Операцию выполняли лишь в той группе, где отмечалась на основании оценки молекулярно-генетических маркеров чувствительность опухоли к химиотерапии. При этом ПХТ по схеме ECF проводили в адьювантном режиме. На сегодняшний день мы наблюдаем 3 больных, пролеченных по данной схеме, причем все больные пережили 15 месяцев. Иллюстрацией является следующий клинический случай:

Больная Р., 39 лет, при поступлении выявлена низкодифференцированная аденокарцинома тела и антрального отдела желудка с канцероматозом P3. Клинически качество жизни больной практически не страдало (беспокоило лишь увеличение живота за счет асцита). Проведена молекулярно-генетическая оценка маркеров чувствительности опухоли к ПХТ: отмечен низкий уровень TS и ERCC-1. Выполнены циторедуктивная комбинированная расширенная гастрэктомия с гемирезекцией поджелудочной железы, перитонеумэктомия, овариэктомия. Через 6 недель после операции начато ПХТ-ECF – 8 курсов, ремиссия 3 года. В 2006 г. диагностирован рецидив заболевания, который удалось стабилизировать второй линией ПХТ: таксотер + 5-ФУ. В общей сложности больная живет 5 лет после операции.

При этом анализировались следующие маркеры: DPD, TS, TP и ERCC-1, перспективными являются диагностика HER-2/ErBB2, определение маркера чувствительности к таксанам.

Не менее актуальным является вопрос о тактике при метастатическом колоректальном раке. Благодаря достижениям хирургической техники и анестезиологии обширные резекции печени стали стандартной операцией при вторичном ее поражении. 5-летняя выживаемость больных после резекции печени по поводу метастазов колоректального рака достигает 60% [1]. На сегодняшний день существуют клинко-морфологические прогностические критерии при поражениях печени [3]:

- количество метастазов >3;
- наличие внепеченочных МТС,
- размер метастаза > 5 см,
- низкая дифференцировка опухоли,
- наличие МТС в л/у,
- РЭА >60 нг/л.

Используя их, можно оценить перспективы и показания к операции у больных колоректальным раком с метастазами в печень. В то же время определение ряда молекулярно-генетических маркеров для каждого конкретного случая, дает возможность отказаться от

Результаты лечения больных раком желудка с различной степенью поражения брюшины канцероматозом

Группировка больных по степени канцероматоза	Летальность	Осложнения	Выживаемость
P1 – 48	2–4,2%	6–12,5%	19,3 мес.
P2 – 22	1–4,6%	7–31,8%	18 мес.
P3 – 9	3–33,3%	5–55,6%	4,5 мес.
Всего – 79	6–7,6%	18–22,8%	13,9 мес.

бесперспективных операций и оптимально спланировать лекарственное лечение.

Для колоректального рака в настоящее время проводятся следующие молекулярно-генетические тесты:

- определение экспрессии генов DPD, TS, TP – чувствительность опухоли к фторпиримидинам,
- определение экспрессии генов ERCC-1 – чувствительность опухоли к препаратам платины,
- определение экспрессии генов UGT1A1 – определения переносимости и подбор дозы иринотекана,
- амплификация онкогена EGFR – чувствительность к цетуксимабу,
- микросателлитная нестабильность и мутация генов hMLH1/hMSH2 для диагностики наследственного неполипозного рака толстой кишки,
- мутация в гене K-RAS и BRAF.

Индивидуальный анализ вышеуказанных маркеров метастатической опухоли дает возможность сделать ряд очень важных выводов:

- при больших метастатических опухолях и биллобарном поражении в случае отсутствия (по данным анализа) чувствительности опухоли к химиопрепаратам показания к операции сомнительны, так как после операции с высокой долей вероятности наступит прогрессирование процесса. И, соответственно, наоборот, наличие индивидуальных генетических признаков чувствительности опухоли к современным схемам лекарственного лечения дает определенные надежды на длительную ремиссию после резекции;
- определение маркеров наследственного рака, являющихся кроме всего прочего хорошим прогностическим фактором, дающим надежды на продление жизни при больших метастатических опухолях и биллобарном поражении, и является показанием к резекции печени.

Примером практического использования данного подхода является следующий случай. Больной Т., 58 лет, поступил в клинику с диагнозом С-г восходящего отдела ободочной кишки: 4 ст. Т3; Nx; M1 (hepar S5;7), G2, ПГИ. Умеренно дифференцированная аденокарцинома толстой кишки. В правой доли печени – S5; 7, два МТС 2 и 6 см соответственно.

Проведено молекулярно-генетическое исследование опухоли:

Исследование уровня экспрессии генов

Дигидропиримидин-дегидрогеназа	(DPD)	Низкий
Тимидинфосфорилаза	(TP)	Низкий
Тимидилат-синтетаза	(TS)	Низкий
Циклооксигеназа-2	(COX-2)	Низкий
ERCC-1		Низкий
Фактор роста эндотелия	(VEGF)	Отр.

Тест на микросателлитную нестабильность (MSI) отр (только для рака толстой кишки)

Генотипирование

Мутации в гене EGFR (микроделеция в 19-й экзоне, EGFR L858R)	Нет
Полиморфизм UGT1A1*28	

По результатам анализа выявлена чувствительность опухоли к фторпиримидинам и препаратам платины, что говорит о наличии перспектив лекарственной терапии и целесообразности выполнения операции. Больному выполнена циторедуктивная правосторонняя гемиколэктомия с правосторонней гемигепатэктомией S5-8. Послеоперационный период без осложнений. Через 6 недель после операции начата ПХТ по схеме FOLFOX. Проведено 6 курсов. В настоящее время – 12 месяцев после операции. Признаков рецидива заболевания нет.

Заключение

Молекулярно-генетический анализ дает возможность идентифицировать фенотип и генетические особенности опухоли, что в ряде случаев кардинально меняет исход заболевания.

Анализ молекулярно-генетических маркеров опухоли позволяет индивидуализировать лечение больного, опираясь на объективные критерии.

При генерализованных опухолях использование данного подхода дает возможность решать следующие проблемы:

- выбор адекватного хирургического вмешательства;
- подбор оптимальных схем адъювантной лекарственной терапии и неоадъювантной терапии для уменьшения опухолевой массы и выполнения адекватной операции как с точки зрения радикальности, так и с точки зрения функциональности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adam R., Hoti E., Folprecht G., Benson A. B. Accomplishments in 2008 in the management of curable metastatic colorectal cancer // Gastrointestinal cancer research. – V. 3. – Issue 5. Sup. 2. – P. 15–22.
2. Demetri G. D., Joensuu H. Systemic treatment of patients with gastrointestinal stromal tumor: Current status and future opportunities // Eur. j. cancer. – 2008. – Sup. 6. № 1. – P. 1–14.
3. Robbert J. de H., Dennis A. W., Eduardo Flores M., Michel D. etc. Tumor marker evolution: Comparison with Imaging for assessment of response to chemotherapy in patients with colorectal liver metastases // Ann. surg. oncol. – 2010. – V. 17. – P. 1010–1023.
4. Statistics and information department, ministry of health, labour and welfare. Report on the health services for the elderly. – 2002.
5. Tajima K., Kuroishi T., Oshima A. eds. Cancer mortality and morbidity statistics: Japan and the world. – Tokyo: Japan Scientific societies press, 2004.

Поступила 29.09.2010