

Індивідуалізація хіміотерапії у хворих на рак шлунка (огляд літератури та власних досліджень)

І.Б. Щепотін^{1,2}, О.В. Васильєв¹, Д.О. Розумій¹, В.В. Приймак¹,
А.В. Лукашенко¹, Ю.О. Жуков¹, А.А. Бурлака²

¹Національний інститут раку

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, Київ

Резюме. Огляд містить аналіз сучасних схем хіміотерапії раку шлунка. Проаналізовано застосування комплексних методик лабораторного аналізу з метою індивідуалізації лікування пацієнтів шляхом визначення груп хворих, чутливих до поліхіміотерапії (ПХТ) як при поширених формах раку шлунка, так і при проведенні неoad'ювантної ПХТ при ранньому раку. Охарактеризовано молекулярні маркери, які відображають патогенез захворювання, формують клітинну гіпоксію, рівень злякисності та метастатичний потенціал пухлини. На наш погляд, визначення корелятивних зв'язків між активністю та експресією VEGF, Bcl-2, p53, 8-oxodGu, ММП-2, ММП-9, iNOS і чутливістю пухлин шлунка до хіміотерапії є перспективним напрямком клінічної онкології та потребує подальшого поглибленого дослідження.

Ключові слова: рак шлунка, маркери чутливості, поліхіміотерапія.

Рак шлунка — одна із найбільш частих локалізацій злякисних новоутворень. За даними ВООЗ, у світі щорічно діагностується 755 тис. нових випадків захворювання на рак шлунка. Захворюваність у США становить 8 випадків на 100 тис. населення, у країнах Європи — 20 випадків на 100 тис., в Росії — 51,1 випадків на 100 тис., в Японії 70–80 випадків на 100 тис. населення. За питомою вагою основних нозологічних форм злякисних новоутворень в Україні рак шлунка займає 2-ге місце серед чоловічого та 4-те — серед жіночого населення і становить 10,6% та 6,9% загальної захворюваності на злякисні новоутворення серед жіночого та чоловічого населення відповідно. Згідно з даними Українського канцер-реєстру загальна кількість випадків захворювання на рак шлунка в Україні станом на 2008 р. становила 11401. У 70% вперше виявлених пацієнтів в Україні діагностується неоперабельна пухлина, яка підлягає лише консервативному лікуванню (Щепотін І.Б. та співавт., 2008).

Незважаючи на те що шлях вибору універсального препарату для лікування хворих із неоперабельною формою раку шлунка триває вже понад 50 років, досі не визначено хіміопрепарату, який у режимі монохіміотерапії (МХТ) достовірно продовжить тривалість життя пацієнтів (Wöhner S.S. et al., 2004). Об'єктивний ефект при застосуванні різних препаратів в режимі МХТ становить <20%, за винятком мітоміцину, дослідженого до введення сучасних критеріїв оцінки ефективності лікування. Препарати цисплатин та флуороурацил також широко досліджували в режимах МХТ раку шлунка (об'єктивний ефект відповідно становив 19 та 21%). Із врахуванням незадовільних результатів МХТ розроблено декілька режимів поліхіміотерапії (ПХТ), включаючи комбінації флуороурацилу із доксорубіцином чи міто-

міцином (FAM); етопозиду із доксорубіцином, із цисплатином (EAP); флуороурацилу із кальцію фолінатом, із епірубіцином (EPI, FLEP); та флуороурацилу із цисплатином (FP). Ці схеми дозволили досягти об'єктивного ефекту відповіді пухлини на лікування у 29–40% пацієнтів, однак кількість повних регресій пухлини не перевищувала 2% (Macdonald J.S., Gohman J.J., 1988). Оскільки збільшення тривалості виживаності пацієнтів із дисемінованим процесом можливе лише у разі повної регресії пухлини, тому не виявлено достовірних переваг схем ПХТ над монохіміотерапією.

Останнім часом для лікування поширених форм раку шлунка застосовано декілька нових препаратів. Найбільш ефективними виявились іринотекан, таксани (доцетаксел, паклітаксел) та S-1 (комбінація тегафура із двома біомодуляторами, гімерацілом (gimeracil) та отерацілом (oteracil)), рівень об'єктивного ефекту становив 44–49%. Згідно з окремими дослідженнями комбінація препаратів, основана на S-1 (із паклітакселом, цисплатином та іринотеканом), дозволила досягти об'єктивного ефекту у 76% пацієнтів (Earle C.C., Maroun J.A., 1999) (таблиця).

МХТ		ПХТ	
	%		%
Мітоміцин	30	FAM	29
Цисплатин	19	FP	38
Флуороурацил	21	DCF	39
Доксорубіцин	17	ECF	46
Доцетаксел	23	S-1+ іринотекан	50
Паклітаксел	25	DC	25
Іринотекан	23	S-1+D	46–54
S-1	47	S-1+C	76

Примітки: F – флуороурацил; A – доксорубіцин; M – мітоміцин; E – епірубіцин, L – лейковорин; P або C – цисплатин; D – доцетаксел.

Необхідність призначення ад'ювантної хіміотерапії після радикальних операцій з приводу раку шлунка залишається невирішеною. J. Hermans та співавтори (1993) проаналізували результати лікування у 2096 пацієнтів, хворих на рак шлунка, у яких проводили лише хірургічне чи комбіноване з ад'ювантною ПХТ лікування. За результатами дослідження не виявлено різниці у виживаності пацієнтів, не змогли внести ясність щодо цієї проблеми й ряд інших авторів (Earle C.C., Maroun J.A., 1999; Mari E. et al., 2000; Janunger K.G. et al., 2001; Panzini I. et al., 2002).

У 2001 р. J.S. Macdonald та співавтори отримали достовірні дані про ефективність ад'ювантної хіміотерапії у хворих із резектабельним раком шлунка. Рандомізовано 556 хворих, яким попередньо виконали радикальне оперативне лікування, далі проводили рандомізацію пацієнтів із розподілом їх на групу спостереження чи групу, в якій проводили ад'ювантну хіміотерапевтичну терапію (флуороурацил із дистанційною променевою терапією 45 Гр). Медіана тривалості життя відповідно становила 27 та 36 міс. Описана комбінація активно обговорювалась Японською асоціацією «Рак шлунка», однак не рекомендована у зв'язку із недостатньою кількістю лімфаденектомій у дослідженні. В іншому дослідженні (Kinoshita T. et al., 2005) як ад'ювантну терапію застосовували пероральний препарат групи фторпіримідинів — UFT. Результати дослідження свідчили про достовірне збільшення медіани виживаності пацієнтів. Це дослідження включило 93 пацієнти (T2N1–2M0), розподілені на дві групи: лише хірургічне лікування та група хворих, яким проводили комбіноване хірургічне лікування з ад'ювантною хіміотерапією. В результаті 4-річна виживаність становила відповідно 73,6 та 86,3% (p=0,0176). Таке ж дослідження в подальшому про-

дубльоване із використанням маркерів чутливості до ПХТ.

В наш час для терапії раку шлунка запропоновано декілька схем ПХТ. Принцип вибору оптимальної комбінації цитостатиків для ад'ювантного лікування поширених форм раку шлунка досі залишається невстановленим. В Японії створена робоча група, завданням якої було визначити оптимальну схему хіміотерапії для раку шлунка, яка б підсумовувала результати досліджень застосування різних протипухлинних препаратів на фоні визначення маркерів чутливості до ПХТ (Voku N. et al., 1998). Це дослідження проводили в 42 лікувальних закладах, в яких досі проводиться розробка різних методів індивідуалізації хіміотерапії раку шлунка. На основі оцінки отриманих результатів запропоновано такі основні методики, що достовірно пов'язані із прогнозом ефективності застосування хіміотерапії у хворих на рак шлунка: ступінь інгібування аденозинтрифосфату (АТФ), визначення чутливості до цитостатиків методом «колагенової краплі», метод флуоресцентного фарбування, метод росту пухлинної культури, метод оцінки об'єктивного ефекту хіміотерапії на матеріалі гістокультури, клоногенне дослідження пухлини, вивчення рівня 3-(4,5-диметилтазол-2)-2,5-дифенілтетразолін броміду, ступінь інгібування сукцинатдегідрогенази, оцінка ступеня пошкодження клітинного ядра, виготовлення моделі ренальної капсули, кількісна оцінка проникнення тиміну (сцинтиляційний метод). Дані дослідження показали, що всі вищезазначені методики достовірно відповідали ефективності лікування (об'єктивний ефект у «чутливих» групах становив 47%, у «нечутливих» — 7%). Таким чином, автори зробили висновки про необхідність більш широкого застосування вищенаведених методик для визначення показань до проведення ПХТ при раку шлунка. Ці тести затверджені Міністерством охорони здоров'я Японії для використання їх у спеціалізованих клініках.

Японські онкологи дослідили також і більш прості методики індивідуалізації призначення ПХТ хворим на рак шлунка. Так, N. Voku та співавтори (1998) вивчили у 39 пацієнтів із поширеним раком шлунка методику дослідження чутливості пухлини до хіміотерапії за матеріалами пухлинної біопсії імуногістохімічним методом. Дослідники визначали ступінь експресії пухлинної факторів p53, bcl-2, фактора росту ендотелію судин (VEGF — vascular endothelial growth factor), глутатіон S-трансферази (GST — glutathione S-transferase), тимідилсинтетази (TS).

Зазначені фактори добре вивчені впродовж останніх 10 років, також вони показали свою високу специфічність і чутливість як прогноз об'єктивного відповіді пухлини. Як відомо, активація проапоптотичного білка p53 призводить до генетичних порушень та блокування клітинного циклу, зупиняючи його у фазі G1. При виникненні мутацій у гені p53 кодований ним білок втрачає здатність нормально виконувати свої функції, що призводить до неконтрольованого росту пухлин (Kim J.H. et al.,

1997). Білок Bcl-2 походить із родини регуляторів апоптозу, він володіє сильною антиапоптотичною дією, оскільки має здатність зв'язувати принаймні 5 інших білків цієї родини, які виконують проапоптотичні функції. Запуск цього механізму призводить до порушення формування мітохондріальних пор та блокує вихід із мітохондрій цитохрому c та APAF-1 (apoptotic protease activating factor 1 — фактор активації протеаз апоптозу-1), які активують каспазу-9 та ініціюють апоптоз. Така активність Bcl-2 зумовлює виживання пухлинних клітин при застосуванні протипухлинних препаратів, дія яких спрямована на активацію апоптозу (Gurova K.V. et al., 2002). Розвиток нової судинної сітки відбувається під впливом ангіогенного фактора росту VEGF-A, останній секретується клітинами пухлини та його роль в неоангіогенезі є доведеною. На сьогодні сімейство VEGF нараховує 6 факторів росту. Фактори росту сімейства VEGF взаємодіють із своїми рецепторами VEGFR, ініціюючи міграцію, проліферацію та диференціювання клітин ендотелію (Kitadai Y., 2010).

Отже, білки p53 та Bcl-2 підвищують хіміорезистентність пухлинної клітини шляхом захисту її від апоптозу, індукованого такими протипухлинними препаратами, як інгібітори топоізомери, антиметаболіти та інші (Lotem J., Saehs L., 1993; Cascinu S. et al., 2002). Концентрація VEGF корелює зі ступенем судинного забезпечення пухлини, що безпосередньо впливає на ефективність доставки хіміопрепарату до клітин пухлини (Zhang M. et al., 2007). GST — фермент, який відіграє провідну роль у детоксикації радикалів кисню та оксиду азоту в клітині, підвищення його концентрації свідчить про стійкість клітини пухлини до препаратів платини. Наявність експресії VEGF, Bcl-2, TS, p53 та GST було відмічено відповідно у 51; 10; 46; 38 та 69% пацієнтів. Позитивна експресія VEGF корелювала із більш високим рівнем об'єктивного ефекту (у 11 із 20 «позитивних» пацієнтів проти 2 із 19 «негативних» пацієнтів, $p=0,0057$). Негативні показники Bcl-2, TS, p53 та GST були більш прогностично сприятливими за показником об'єктивного ефекту. У 10 пацієнтів проведено 4–5 прогностично сприятливих поєднань, що корелювало із збільшенням тривалості життя щодо решти пацієнтів ($p=0,0069$) (Voku N. et al., 1998).

Слід також звернути увагу на маркери, актуальність яких у сучасній онкології зростає із кожним роком. До них належать 8-оксодезоксигуанозин (8-oxodGu) — продукт окиснення гуаніну ДНК в позиції C-8, рівні генерування супероксидних радикалів (O_2^-) та оксиду азоту (NO) мітохондріями та нейтрофілами, активність матриксних металопротеїназ.

Мембрани, електронотранспортний ланцюг мітохондрій та мітохондріальна ДНК (мДНК) є критичними клітинними мішенями для радикалів кисню, внаслідок чого виникає втрата мембранного потенціалу мітохондріями та зниження ефективності синтезу АТФ. мДНК клітин шлунка пошкоджується швидше радикальними формами

кисню і оксиду азоту порівняно з ядерною ДНК, що можна пояснити наявністю у компартментах цієї органели іонів заліза. Підвищені рівні утворення 8-oxodGu реєструють у тканині пухлин шлунка (Cooke M.S. et al., 2003). 8-oxodGu розглядається як зручний в ролі адекватного біомаркера оксидного пошкодження ДНК (Sova H. et al., 2010). На користь цього свідчить таке: 8-oxodGu є основним продуктом радикальної атаки гуаніну ДНК різними видами радикальних форм кисню (РФК); висока мутагенність адуку; можливість детекції 8-oxodGu в різних біологічних рідинах і тканинах; наявність високочутливих методик для визначення 8-oxodGu.

Матриксні металопротеїнази (ММП) — група ферментів, здатних модифікувати компоненти міжклітинного матриксу (колаген, еластин, желатин та ін.), необхідні для нормального перебігу ряду фізіологічних процесів в організмі, пов'язаних із тканинними перебудовами — ангіогенез, репарація. Заінтересованість більшості дослідників сконцентрована на групі желатиназ, відповідальних за руйнування желатину (колагену IV типу), основного структурного протеїну базальної мембрани. Це так звані желатинази А і В або, відповідно, ММП-2 і -9. Відомо, що клітини пухлини та оточуючих її тканин індукують синтез низки ферментів, серед них ММП, які шляхом протеолізу макромолекул міжклітинного матриксу усувають фізичні перепони для міграції пухлинних клітин, що є обов'язковою умовою інвазії та метастазування (Vihinen P., Kähäri V.M., 2002). РФК у пухлинах шлунка і кишечнику полегшують інвазію та метастазування, активуючи ММП-2 і -9 та пригнічуючи активність їх інгібіторів. Високі рівні експресії ММП-2 та -9 асоціюються із поганим прогнозом виживаності у хворих на рак шлунка (Koskensalo S. et al., 2010). Показано, що РФК можуть здійснювати активацію ММП також через фактори транскрипції (Davidson B. et al., 2002).

РФК у пухлинному мікрооточенні можуть підтримувати процес метастазування, підвищуючи проникність стінки судин шляхом оксидного пошкодження ендотелію та активацію індукційної NO-синтази (iNOS) та гемоксигенази-1.

За даними Z.J. Song та співавторів (2006) наведено аналіз виживаності хворих на рак шлунка від рівня експресії iNOS та НАДФН (нікотинамід-аденіндинуклеотидфосфат відновлений)-оксидази пухлиноасоційованих нейтрофілів у пухлинах раку шлунка: існує прямопропорційна залежність між рівнем експресії iNOS та НАДФН-оксидази в імунокомпетентних клітинах та 5-річною виживаністю хворих на рак шлунка.

Висновки

Комплексне застосування сучасних методик лабораторного аналізу: імуногістохімічний метод, сцинтиграфія, імунофлуоресцентний метод, застосування пухлинних моделей, ступінь визначення чутливості пухлинних культур, метод електронного парамагнітного резонансу перспективні з точки зору індивідуалізації лікування пацієнтів шляхом визначення груп хворих, чутливих до ПХТ як при поширеному раку

шлунка, такі при проведенні неоад'ювантної ПХТ при ранніх формах раку. Описані методи дозволяють підвищити виживаність пацієнтів і скоротити необґрунтоване застосування хіміотерапевтичного методу лікування. На наш погляд, визначення корелятивних зв'язків між активністю та експресією VEGF, bcl-2, p53, 8-oxodGu, MMP-2, -9, iNOS і чутливістю пухлин шлунка до хіміотерапії є перспективним напрямком клінічної онкології та потребує подальшого поглибленого дослідження.

Література

Щепотін І.Б., Федоренко З.П., Гулак Л.О. та ін. (2008) Рак в Україні, 2006–2007. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 9. Національний інститут раку. Київ (<http://www.ucr.gs.com.ua/dovida6/index.htm>).

Boku N., Chin K., Hosokawa K. et al. (1998) Biological markers as a predictor for response and prognosis of unresectable gastric cancer patients treated with 5-fluorouracil and cis-platinum. *Clin. Cancer Res.*, 4(6): 1469–1474.

Cascinu S., Graziano F., Del Ferro E. et al. (2002). Expression of p53 protein and resistance to preoperative chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma. *Cancer*, 83(9): 1917–1922.

Cooke M.S., Evans M.D., Dizdaroglu M., Lunec J. (2003) Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J.*, 17(10): 1195–1214.

Davidson B., Reich R., Risberg B., Nesland J.M. (2002). The biological role and regulation of matrix metalloproteinases (MMP) in cancer. *Arch. Patol.*, 64(3): 47–53.

Earle C.C., Maroun J.A. (1999) Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur. J. Cancer*, 35(7): 1059–1064.

Gurova K.V., Kwek S.S., Koman I.E. et al. (2002). Apoptosis inhibitor as a suppressor of tumor progression: expression of Bcl-2 eliminates selective advantages for p53-deficient cells in the tumor. *Cancer Biol. Ther.*, 1(1):39–44.

Hermans J., Bonenkamp J.J., Boon M.C. et al. (1993) Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J. Clin. Oncol.*, 11(8): 1441–1447.

Janunger K.G., Hafstroem L., Nygren P., Glimelius B.; SBU-group. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (2001) A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol.*, 40(2–3): 309–326.

Kinoshita T., Nakajima T., Ohashi Y., National Surgical Adjuvant Study Group for Gastric Cancer (N-SAS-GC) (2005) Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur (UFT) for serosa negative advanced gastric cancer: results of a randomized trial by National Surgical Adjuvant Study of Gastric Cancer. *Prog. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 23(Suppl.): 313s.

Kitadai Y. (2010). Angiogenesis and lymphangiogenesis of gastric cancer. *J. Oncol.*, 468725, Epub Mar. 29.

Koskensalo S., Mrena J., Wiksten J.P. et al. (2010) MMP-7 overexpression is an independent prognostic marker in gastric cancer. *Tumour Biol.*, 31(3): 149–155.

Lotem J., Saehs L. (1993) Regulation by bcl-2, c-myc, and p53 of susceptibility to induction apoptosis by heat shock and cancer chemotherapy compounds in differentiation-competent and -defective myeloid leukemia cells. *Cell Growth Differ.*, 4(1): 41–47.

Macdonald J.S., Gohmann J.J. (1988) Chemotherapy of advanced gastric cancer: present status, future prospects. *Semin. Oncol.*, 15(3 Suppl. 4): 42–49.

Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. et al. (2001) Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N. Engl. J. Med.*, 345(10): 725–730.

Mari E., Floriani I., Tinazzi A. et al. (2000) Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann. Oncol.*, 11(7): 837–843.

Panzini I., Gianni L., Fattori P.P. et al. (2002) Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori*, 88(1): 21–17.

Song Z.J., Gong P., Wu Y.E. (2006) Relationship between the expression of iNOS, VEGF, tumor angiogenesis and gastric cancer. *World J. Gastroenterol.*, 8(4): 591–595.

Sova H., Jukkola-Vuorinen A., Puistola U. et al. (2010) 8-Hydroxydeoxyguanosine: a new potential independent prognostic factor in breast cancer. *Br. J. Cancer*, 102(6): 1018–1023.

Vihinen P., Kähäri V.M. (2002) Matrix metalloproteinases in cancer: prognostic markers and therapeutic targets. *Int. J. Cancer*, 99(2): 157–166.

Wöhler S.S., Raderer M., Hejna M. (2004) Palliative chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann. Oncol.*, 15(11): 1585–1595.

Zhang M., Chen J., Fan X., Shen W. (2007). Expression and significance of vascular endothelial growth factor D in gastric cancer. *The Chinese-German J. Clin. Oncol.*, 6(6): 549–551.

Індивідуалізація хіміотерапії у больних раком желудка (обзор літератури і собствених исследований)

І.Б. Щепотін, О.В. Васильєв, Д.А. Розумий, В.В. Приймак, А.В. Лукашенко, Ю.А. Жуков, А.А. Бурлака

Резюме. В обзорі представлений аналіз сучасних схем хіміотерапії рака желудка. Проаналізовано використання комплексних методик лабораторного аналізу з метою індивідуалізації

лечения пациентов путем определения групп больных, чувствительных к полихимиотерапии (ПХТ) как при распространенных формах рака желудка, так и при проведении неоадьювантной ПХТ при раннем раке. Охарактеризованы молекулярные маркеры, отображающие патогенез заболевания, формирующие клеточную гипоксию, уровень злокачественности и метастатический потенциал опухоли. На наше мнение, определение коррелятивных связей между активностью и экспрессией VEGF, Bcl-2, p53, 8-oxodGu, MMP-2, -9, iNOS и чувствительностью опухоли желудка к химиотерапии является перспективным направлением клинической онкологии и требует дальнейшего углубленного изучения.

Ключевые слова: рак желудка, маркеры чувствительности, полихимиотерапия.

Individualization of chemotherapy in patients with a gastric cancer (the review of the literature and own researches)

I.B. Shchepotin, O.V. Vasiljev, D.A. Rozumy, V.V. Priymak, A.V. Lukashenko, Yu.A. Zhukov, A.A. Burlaka

Summary. The review presents an analysis of modern chemotherapy of gastric cancer. The complex methods of laboratory analysis were analyzed to individualize patients care by identifying groups of patients that are sensitive to polychemotherapy as in advanced gastric cancers and during neo-adjuvant polychemotherapy in patients with early stages of gastric cancer. We characterize the molecular markers that reflect the pathogenesis of the disease, generate the cell hypoxia, the level of malignancy and metastatic potential of tumors. From our point of view, the ascertainment of correlation between activity and expression of VEGF, Bcl-2, p53, 8-oxodGu, MMP-2, -9, iNOS and the chemotherapy sensitivity of gastric tumor is a promising area of clinical oncology and requires further in-depth study.

Key words: gastric cancer, susceptibility markers, polychemotherapy.

Адреса для листування:

Щепотін Ігор Борисович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43,
Національний інститут раку