

С.А. Тюлядин, д.м.н., профессор, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

Адьювантная терапия рака желудка: настало ли ее время?

Несмотря на то что до настоящего времени хирургическое лечение остается главным методом лечения ранних стадий рака желудка, становится все более очевидным, что в большинстве случаев он представляет собой системное заболевание. Системность подтверждается неудовлетворительными результатами хирургических вмешательств у больных с I-III стадиями рака. Более чем у 50% из них после радикальной операции в последующем отмечается прогрессирование заболевания в основном за счет развития отдаленных метастазов.

Примерно у 30% больных раком желудка I-II стадий определяются циркулирующие опухолевые клетки в периферической крови и/или микрометастазы в костном мозге, наличие которых значимо увеличивает риск развития отдаленных метастазов после операции. Все это делает обоснованным желание использовать системную терапию, в частности химиотерапию, на предоперационном или послеоперационном этапах у пациентов с операбельным раком желудка для улучшения отдаленных результатов лечения.

Для оценки эффективности адьювантной терапии рака желудка в конце 1990-х – начале 2000-х гг. было проведено несколько рандомизированных исследований, однако немногочисленность больных, включенных в эти исследования, и противоречивость результатов не позволили сделать однозначного заключения о клинической целесообразности подобного подхода. Вместе с тем проведенный метаанализ этих исследований свидетельствовал о том, что проведение адьювантной терапии с включением фторпиримидинов может увеличивать 5-летнюю общую выживаемость на 4,8% (с 49,5% в группе хирургического лечения до 55,3% в группе комбинированного лечения; ОШ=0,82, $p<0,001$) [1].

Однако адьювантная терапия до сегодняшнего дня не является стандартным подходом в лечении больных раком желудка. И для этого есть несколько причин. Основной причиной является отсутствие эффективных препаратов и комбинаций для лечения рака желудка. Сегодня ни одна из используемых комбинаций для терапии метастатического рака желудка не позволяет достигнуть медианы продолжительности жизни ≥ 12 мес, что ставит под сомнение эффективность этих же комбинаций при использовании их в адьювантном режиме (с целью увеличения шанса на излечение).

Вследствие этого отсутствует единое мнение о стандарте проведения первой линии химиотерапии. В некоторых странах используют комбинацию цисплатина и капецитабина или инфузий 5-фторурацила (5-ФУ), в других – режим ECF (эпирубицин, цисплатин, 5-ФУ). Остается популярным назначение комбинации TCF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил). Все большую популярность завоевывает режим CAPOX (капецитабин + оксалиплатин).

Другая важная причина непопулярности адьювантной терапии – неудовлетворительное общее состояние больных после перенесенной гастрэктомии, часто или всегда сопровождаемой лимфодиссекцией в разном объеме. На момент начала лечения большинство подобных пациентов имеют серьезный дефицит массы тела, который продолжает нарастать после операции в связи с нарушениями всасывания и развитием у части больных демпинг-синдрома. Проведение химиотерапии на этом фоне сопровождается частым развитием тяжелых осложнений, требующих снижения доз препаратов,

увеличения интервалов или отказа от дальнейшего лечения. Все это приводит к уменьшению потенциальной пользы от проведения адьювантной терапии у больных раком желудка.

Однако результаты последних исследований заставляют по-новому оценить возможности адьювантной химиотерапии рака желудка. В исследовании японских авторов пациентам с раком желудка II-III стадий выполняли гастрэктомию с лимфодиссекцией D2 с или без добавления в послеоперационном периоде препарата S-1 (комбинированный препарат, состоящий из тегафура и ингибитора дигидропиримидиндегидрогеназы, разрушающей фторпиримидины) в течение года [2]. В исследование было включено 1059 больных, на сегодняшний день известны результаты 5-летнего наблюдения.

Общая 5-летняя выживаемость в группе, получившей только хирургическое лечение, составила 61,1%, а в группе адьювантной терапии – 71,7% (снижение относительного риска смерти на 33%, ОШ=0,67; $p<0,05$), 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 53,1 и 65,4% соответственно (уменьшение относительного риска прогрессирования заболевания на 35%, ОШ=0,65; $p<0,05$) (рис. 1). Лечение S-1 переносилось хорошо, основным проявлением токсичности было снижение аппетита. Нежелательные явления 3-4 степени выраженности наблюдались лишь у 5% больных.

12-месячный курс лечения завершили 66% больных, половине из них потребовалось снижение дозы. Подгрупповой анализ показал, что улучшение результатов лечения при назначении адьювантной терапии наблюдалось вне зависимости от стадии заболевания, морфологии опухоли, возраста и пола пациентов. На основании этих данных авторы сделали вывод о том, что годичная адьювантная терапия пероральным фторпиримидином S-1 улучшает результаты лечения больных раком желудка II-III стадии, подвергнутых гастрэктомии с лимфодиссекцией D2.

Другое исследование (CLASSIC) было также выполнено в странах Азии (Китае, Корее, Тайване) у больных раком желудка после гастрэктомии и лимфодиссекции D2 [3]. В этом исследовании, в которое было включено 1035 больных, в качестве адьювантной терапии использовали комбинацию CAPOX (оксалиплатин в дозе 130 мг/м² в 1-й день и капецитабин в дозе 1000 мг/м² внутрь 2 раза в день в течение 1-14 дней каждые 3 нед (8 курсов лечения). При среднем сроке наблюдения 34 мес 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 59% в группе только хирургического лечения и 74% в группе адьювантной терапии (снижение относительного риска прогрессирования на 44%, ОШ=0,56; $p<0,0001$) (рис. 2).

Назначение химиотерапии сопровождалось развитием нежелательных явлений 3-4 степени у 56% больных

(наиболее часто наблюдали нейтропению (22%), тромбоцитопению (8%), тошноту (8%) и рвоту (8%), общую слабость). Частота развития сенсорной нейропатии 1-2 степени составила 10%, и лишь у 3 пациентов это осложнение достигло 3 степени выраженности. Все 8 курсов терапии получили 67% больных, однако почти у всех потребовалось снижение дозы. Токсичность была причиной прекращения терапии у 10% пациентов.

Подгрупповой анализ показал, что польза от проведения адьювантной терапии отмечена у больных мужского пола с опухолями N₁₋₂ и не зависела от стадии заболевания и возраста. Авторы данного исследования также сделали вывод о том, что проведение адьювантной терапии после гастрэктомии с лимфодиссекцией D2 уменьшает риск прогрессирования заболевания у больных раком желудка.

Картина адьювантных методов лечения рака желудка будет неполной без упоминания химиолучевой терапии. Американские ученые в исследовании SWOG-0116 показали, что введение 5-ФУ и лейковорина до, в процессе и после лучевой терапии на верхний этаж брюшной полости СОД 45 Гр улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости больных раком желудка T₃₋₄ и N+ после гастрэктомии и лимфодиссекции D0-1 [4].

Данная методика стала стандартной в США, где гастрэктомия зачастую не сопровождается расширенной лимфодиссекцией. Большинство ученых пришли к заключению, что проведение лучевой терапии в данном случае компенсирует недостаточный объем оперативного вмешательства. В исследовании ARTIST корейскими учеными была предпринята попытка оценить целесообразность добавления лучевой терапии к адьювантной химиотерапии CAPOX у больных раком желудка после гастрэктомии и лимфодиссекции D2 [5].

Добавление лучевой терапии не улучшило результаты адьювантного лечения, хотя в группе больных с метастазами в регионарных лимфоузлах была отмечена тенденция к улучшению безрецидивной выживаемости. Была предпринята попытка повышения результатов химиолучевой терапии за счет замены 5-ФУ и лейковорина на режим ECF [8]. Предварительный анализ показал отсутствие преимуществ при использовании более интенсивной химиотерапии.

В России проведение химиолучевой терапии при раке желудка в целом (включая местнораспространенные, неоперабельные опухоли) и в качестве адьювантной терапии в частности не пользуется популярностью. Во всяком случае, в моей практике не было ни одного больного, получившего данное лечение в нашей стране. Методика облучения верхнего этажа брюшной полости трудоемка, требует современных ускорителей и тщательного дозиметрического планирования.

Поэтому я не берусь обсуждать перспективы химиолучевой терапии при раке желудка в нашей повседневной практике, тем более что в РФ отмечается тенденция к увеличению количества больных, у которых гастрэктомия сопровождается лимфодиссекцией D2, после которой проведение химиолучевой терапии не продемонстрировало преимуществ.

Еще одним подходом, исследуемым при операбельном раке желудка, является проведение лекарственного лечения до и после операции. Cunnignam и соавт.

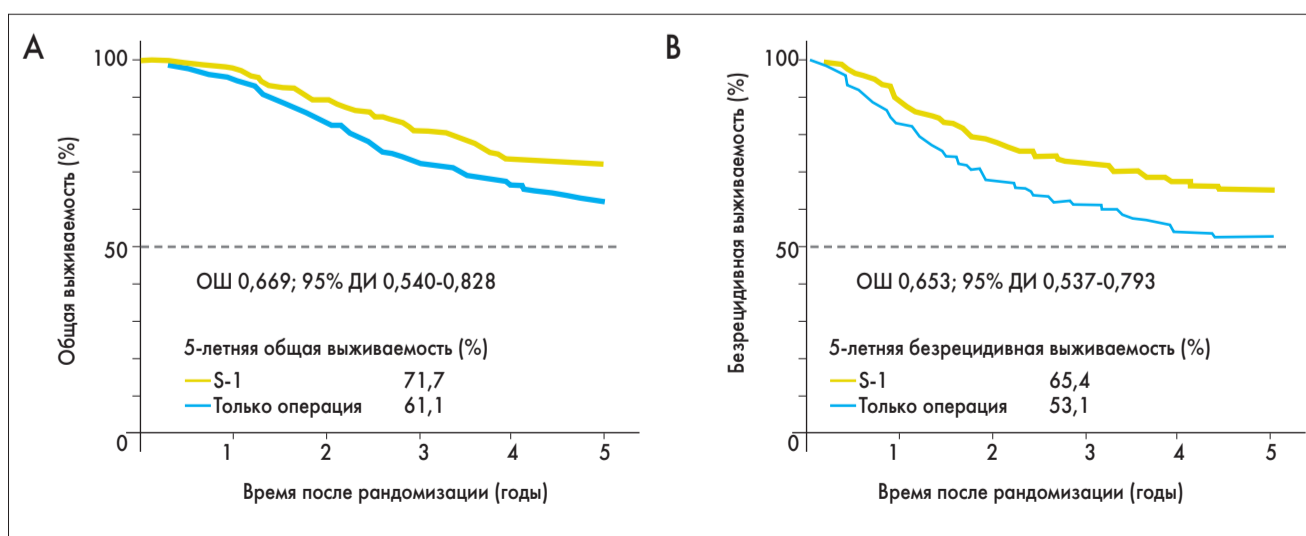


Рис. 1. Общая (А) и безрецидивная (В) выживаемость больных раком желудка после радикального хирургического лечения с или без адьювантной терапии S-1 (2)

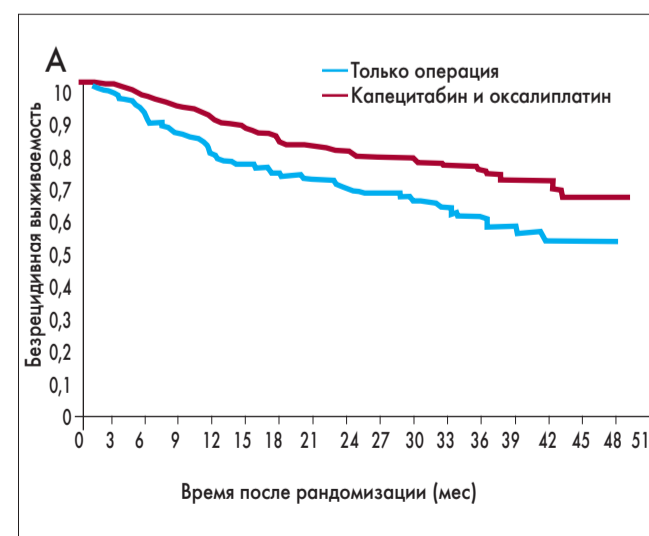


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных раком желудка после хирургического лечения с или без проведения адьювантной терапии комбинацией CAPOX (3)

оценивали эффективность добавления к операции 3 курсов лечения в режиме ECF предоперационно и 3 курсов адьювантно [7]. Потенциальными преимуществами предоперационной системной терапии являлось ожидаемое увеличение частоты R₀-резекции вследствие уменьшения размеров опухоли, элиминация микрометастазов, уменьшение выраженности симптомов, обусловленных опухолевым процессом, и оценка чувствительности опухоли к проводимой химиотерапии.

Комбинация ECF предусматривала введение каждые 3 нед эпирубина в дозе 50 мг/м², цисплатина 60 мг/м² и постоянную инфузию 5-ФУ в суточной дозе 200 мг/м² в течение 21 дня. В исследование были включены 503 пациента с резектабельной аденокарциномой желудка и нижних отделов пищевода, которые были рандомизированы на группы проведения радикальной операции с или без дополнительного лекарственного лечения.

Больные, получившие предоперационную химиотерапию, продемонстрировали хорошую переносимость, меньшую опухолевую распространенность и одинаковую частоту послеоперационных осложнений. Из 250 пациентов, рандомизированных в группу химиотерапии, 215 (86%) получили 3 курса предоперационно и 104 (42%) закончили 6 курсов химиотерапии. По сравнению с больными, которым была выполнена только операция, проведение системной терапии уменьшило относительный риск прогрессирования на 34% (ОШ=0,66, p<0,001) и риск смерти на 25% (ОШ=0,75, p=0,009), что позволило увеличить 5-летнюю выживаемость с 23 до 36%.

Выражу свое субъективное мнение, что предоперационная терапия рака желудка в ближайшее время не будет востребована в России. Это потребует изменения психологии хирургов, к которым в первую очередь попадают больные операбельным раком желудка и которые рассматривают это заболевание как чисто хирургическую проблему.

Системность рака желудка, как и всех других злокачественных опухолей, требует мультидисциплинарного подхода, обсуждения тактики лечения больного, в том числе и целесообразность выполнения операции или проведения системной терапии на первом этапе, онкологами различных специальностей сразу после постановки диагноза. Пока это не станет повседневной практикой в работе любого онкологического учреждения, предоперационная системная терапия у операбельных больных не будет популярной.

Однако уже сегодня онкологи-химиотерапевты могли бы более активно использовать в своей практике назначение адьювантной системной терапии. За последние годы получены убедительные свидетельства, что проведение адьювантной химиотерапии достоверно улучшает отдаленные результаты оперативного лечения рака желудка, в том числе гастрэктомии с лимфодиссекцией D2.

Комбинация CAPOX широко используется в нашей стране для лечения колоректального рака, и большинство практикующих химиотерапевтов имеют личный опыт ее применения. С учетом 15% разницы в 3-летней безрецидивной выживаемости у нас нет оснований отказываться в проведении адьювантной химиотерапии CAPOX больным раком желудка, имеющим удовлетворительное общее состояние после гастрэктомии и лимфодиссекции D2 (как минимум при наличии метастазов в удаленных лимфоузлах).

Литература

1. GASTRIC Group, Paoletti X., Oba K., Burzykowsky T. et al. Benefit of Adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis // JAMA 2010. 303: 1729-37.
2. Sasako M., Sakumoto S., Katai H. et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer // J. Clin. Oncol. — 2011. — 29: 4387-93.
3. Bang Y.-J., Kim Y.-W., Yang H.-K. et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial // Lancet. — 2012. — 379: 315-21.
4. Smalley S.R., Benedetti J.K., Haller D.G. et al. Updated analysis of SWOG-directed Intergroup study 0116: A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection // J Clin Oncol. — 2012. — 30: 2327-2333.
5. Lee J., Lim do H., Kim S. et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial // J Clin Oncol. — 2012. — 30: 268-273.
6. Fuchs C.S., Tepper J.E., Niedzwiecki D. et al. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101 // J Clin Oncol. — 2011. — 29 (suppl): 256s, abstr 4003.
7. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer // N Engl J Med. — 2006. — 355: 11-20.

Российский онкологический портал профессионального общества онкологов-химиотерапевтов в составе проекта oncology.ru

<http://www.rosoncweb.ru/news/oncology/2012/10/18/>

НОВОСТИ

На поверхности раковых клеток выявлен белок, способствующий доставке токсинов в опухоль

Американские ученые обнаружили на поверхности раковых клеток белок, который помогает доставить токсины в опухоль. Результаты исследования, проведенного учеными из Института биомедицинских исследований Whitehead (г. Кембридж, США) под руководством Дэвида Сабатини, опубликованы в журнале Nature Genetics. Биологи изучали способы, при помощи которых можно доставить в опухолевые клетки потенциальный синтетический противоопухолевый препарат 3-бромпируват. В ходе доклинических испытаний была доказана эффективность этого вещества в борьбе с агрессивным раком печени при наличии приемлемых по степени выраженности побочных эффектов. 3-бромпируват подавляет процесс ферментативного расщепления глюкозы (гликолиза), который сопровождается синтезом АТФ, и таким образом ингибирует выработку энергии в клетках опухоли.

В ходе эксперимента был обнаружен ген, отвечающий за синтез белка МСТ1, который доставляет 3-бромпируват в опухолевые клетки. Оказалось, что разные виды злокачественных опухолей синтезируют МСТ1 в большом количестве. Эти результаты подтвердились в ходе исследований, проведенных на клетках раковых опухолей различных видов. Ученые пришли к выводу, что МСТ1 следует считать потенциальным биомаркером для чувствительности опухоли к 3-бромпирувату. Они предложили использовать этот белок как индикатор, если 3-бромпируват получит разрешение к применению в качестве лекарственного средства.

Кроме того, ученые сформулировали новый подход к поиску противоопухолевых препаратов, предложив использовать возможность специфических транспортных белков, находящихся на поверхности раковых клеток. Обнаружение расположенных на поверхности клеток опухоли транспортирующих молекул позволяет также идентифицировать вещества, которые они способны доставлять внутрь клетки. Эти вещества, в свою очередь, могут оказаться токсичными для клеток. Таким образом, можно обнаружить препарат более селективный в отношении клеток опухоли.

Источник: medportal.ru

Исследуется перспективный метод диагностики рака

Исследователи из Школы медицины при Университете Джона Хопкинса (г. Балтимор, США) прогнозируют внедрение в медицинскую практику в ближайшие годы универсального неинвазивного генетического теста, позволяющего по анализу крови диагностировать на ранних стадиях различные виды злокачественных опухолей. По мнению ученых, результаты опубликованного в журнале Science Translational Medicine исследования по выявлению свободно циркулирующих в кровотоке фрагментов бесклеточных опухолевых ДНК на основе отражаемых ими хромосомных нарушений свидетельствуют о том, что эта перспектива стала реальной.

Существующие разработки в этой области нацелены на выявление в крови фрагментов ДНК опухолевых клеток, источником которых стали определенные виды новообразований (т. е. генетический фон объекта поиска заранее известен). Ученые поставили перед собой задачу по идентификации циркулирующих опухолевых ДНК вне зависимости от типа опухоли, основываясь при этом на предположении, что все без исключения опухолевые клетки содержат множественные хромосомные аномалии, отличающие их от здоровых клеток. Этот факт был подтвержден после проведения полногеномного анализа бесклеточных ДНК, выделенных из плазмы крови пациентов с запущенными стадиями рака грудной железы и рака прямой кишки с применением метода массовного параллельного секвенирования.

Выяснилось, что в крови всех онкологических больных содержались свободно циркулирующие бесклеточные ДНК, свидетельствующие о хромосомных мутациях, в то время как у здоровых людей такие структурные изменения бесклеточных ДНК отсутствовали. Уровень опухолевых ДНК в крови онкологических пациентов колебался от 1,4 до 47,9%. У некоторых больных в ходе исследования обнаружены хромосомные аномалии было выявлено увеличение количества копий двух онкогенов ERBB2 и CDK6. Пока метод поиска опухолевых ДНК требует много времени и финансовых средств: на каждого пациента было потрачено несколько тысяч долларов, а на выполнение всех процедур ушел месяц. Однако авторы полагают, что этот метод является очень многообещающим, так как позволяет обнаруживать в образцах крови присутствие менее 0,1% дефектных ДНК и диагностировать рак на самых ранних стадиях. Кроме того, в ближайшем будущем такой анализ станет значительно более доступным, так как стоимость секвенирования постоянно снижается. По мнению экспертов из Кембриджского университета (Великобритания), подобное генетическое тестирование может получить широкое использование в медицинской практике в ближайшие 5-10 лет.

Источник: medlinks.ru

Предложен новый метод диагностики агрессивных опухолей мозга

Ученые под руководством Ральфа Уайслера из Массачусетской больницы общего профиля в г. Бостоне (США) предложили новый метод диагностики агрессивных опухолей мозга по образцам крови. В исследовании изучалось свойство клеток секретировать микровезикулы, или экзосомы. Эти небольшие пузырьки, окруженные клеточной мембраной, обеспечивают межклеточное взаимодействие, в частности транспорт белков и нуклеиновых кислот. Микровезикулы принимают участие во множестве процессов, в том числе в образовании метастазов, регенерации тканей, а также в формировании новых сосудов (ангиогенезе). Клетки злокачественной опухоли мозга выделяют в кровяное русло специфичные микровезикулы, однако определить наличие таких элементов в крови затруднительно из-за их небольшого размера. Для диагностики опухолей исследователи предложили использовать намагниченные наночастицы, которые прикрепляются к белкам глиобластомных микровезикул. Помеченные таким образом элементы можно отследить с помощью лаборатории на чипе. Данная методика была успешно испытана на лабораторных животных, а затем у онкологических больных. Точность диагностики превысила 90%.

Исследователи считают, что описанная методика поможет не только выявить микровезикулы, специфичные для опухолей мозга (глиобластом), но и распознать мутации, оценить активность опухолевого роста, а также эффективность проводимой терапии.

Глиобластома является наиболее распространенной и агрессивной злокачественной опухолью головного мозга. По данным Всемирной организации здравоохранения, на данный вид первичных новообразований приходится более половины всех новообразований тканей мозга, а также пятая часть всех внутричерепных опухолей.

Источник: medportal.ru

Крипторхизм рассматривается как фактор риска развития рака яичек

Новые исследования показали, что наличие неопущения яичек (крипторхизма) у мальчиков при рождении почти в 3 раза увеличивает риск развития рака яичек в более позднем возрасте. По данным ранее проведенных научных исследований, от 5 до 10% больных раком яичек родились с данной патологией. Конечной точкой нового исследования было достоверно оценить вероятность последующего возникновения рака яичек у мальчиков с изолированным крипторхизмом и выяснить, с чем этот риск связан. Ученые изучили результаты 12 исследований, проведенных в период с 1980 по 2007 год и включавших в общей сложности более 2 млн участников. Было обнаружено, что у мальчиков с неопущением яичек был в 3 раза выше риск развития рака изучаемой локализации.

Рак яичек составляет 1-1,5% всех случаев злокачественных опухолей у мужчин; 90-95% данной патологии составляют герминогенные опухоли, т. е. опухоли, происходящие из эпителия зародышевых клеток. Неопущение яичек диагностируется примерно у 6% новорожденных мальчиков. Температура в брюшной полости на 1-2 градуса выше, чем в мошонке, в связи с чем в тканях, не приспособленных к таким условиям, чаще возникают мутации, со временем способствующие развитию рака. Наиболее высокий риск развития рака яичек отмечается у больных с внутрибрюшным расположением яичек. Также существует гипотеза относительно наличия общих гормональных факторов, предрасполагающих как к крипторхизму, так и к раку яичек.

Источник: medportal.ru

Синдром обструктивного апноэ более чем в два раза повышает риск развития рака

Исследователи из Hospital de Valme в г. Севильи (Испания) выяснили, что синдром обструктивного апноэ сна (заболевание, характеризующееся наличием храпа) повышает риск развития рака. В течение 4,5 лет ученые наблюдали почти 5 тыс. пациентов разного возраста и установили зависимость между наличием у людей храпа во время сна и заболеванием раком. На момент начала исследования ни у одного из пациентов не было онкологических заболеваний. Исследователи обнаружили, что чем сильнее у участников эксперимента проявлялся синдром апноэ, тем выше была вероятность диагностирования различных злокачественных опухолей. Наличие синдрома обструктивного апноэ сна повышало риск развития различных онкологических заболеваний более чем в 2 раза по сравнению с таковым у тех пациентов, у которых остановок дыхания во время ночного сна не наблюдалось. Ученые подчеркивают, что подобная связь между наличием апноэ и развитием рака была обнаружена только у мужчин возрастом <65 лет. Авторы исследования допускают, что ведущим фактором онкогенеза была гипоксия, развивающаяся в результате частых остановок дыхания.

Источник: MIGnews.com