

РАК ЖЕЛУДКА: СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Кит О.И.¹, Самойленко Н.С.¹, Франциянц Е.М.¹, Солдаткина Н.В.¹, Сагакянц А.Б.¹, Харагезов Д.А.¹, Дашков А.В.¹, Милакин А.Г.¹, Полужэктов С.И.¹, Толмах Р.Е.¹, Каймакчи Д.О.¹, Геворкян Э.Ю.¹, Колесников В.В.¹, Шевченко Н.А.¹

¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: nsamoilenko24051989@gmail.com

Цель: провести анализ работ, посвященных фундаментальным достижениям в области лечения больных раком желудка, исследования процессов метастазирования. Рак желудка остается одним из распространенных злокачественных новообразований, занимая 5-е место в структуре онкологической заболеваемости в мире. Выявляемость рака желудка в запущенных стадиях остается высокой (IV стадия) – 40,4%. В связи с большим количеством генерализованных форм рака желудка пересматриваются диагностические и лечебные аспекты. Определены существенные успехи в лечении рака желудка: совершенствование хирургических подходов, проведение расширенных лимфодиссекций, разработка и внедрение новых схем химиотерапевтических препаратов. Определены имеющиеся проблемы в обследовании и лечении онкологических больных. Современные фундаментальные исследования направлены на изучение формирования метастатических ниш, путей их возникновения и особенностей количественного и качественного состава компонентов их микроокружения, а также поиски эффективных способов воздействия на них. Определена оценка молекулярных и иммунологических факторов, влияющих на формирование метастатических ниш. Дальнейшее изучение путей формирования метастатических ниш и их особенностей, а в последующем поиски терапевтического воздействия помогут разработать новые подходы в терапии рака желудка и улучшить результаты лечения этой тяжелой категории больных.

Ключевые слова: рак желудка, канцероматоз, преметастатическая ниша

GASTRIC CANCER: MODERN DIRECTIONS IN BASIC RESEARCH

Kit O.I.¹, Samoylenko N.S.¹, Frantsiyants E.M.¹, Soldatkina N.V.¹, Sagakyants A.B.¹, Kharagezov D.A.¹, Dashkov A.V.¹, Milakin A.G.¹, Poluektov S.I.¹, Tolmakh R.E.¹, Kaymakchi D.O.¹, Gevorkyan E.Y.¹, Kolesnikov V.V.¹, Shevchenko N.A.¹

¹Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: nsamoilenko24051989@gmail.com

Aim: to analyze publications on significant advances in the treatment of patients with gastric cancer and on the study of metastatic processes. Gastric cancer remains one of the most frequent cancer types, being the fifth most common cancer worldwide. Detection of gastric cancer at advanced stages remains high (stage IV) – 40.4%. The large number of generalized forms of gastric cancer requires revision of diagnostic and therapeutic aspects. The main advances in the treatment for gastric cancer were determined: the improvement of surgical techniques, implementation of extended lymph node dissection, the development and introduction of new chemotherapeutic regimens. Problems in the examination and treatment of cancer patients were identified. We determined fundamental studies on the formation of metastatic niches, characteristics of the quantitative and qualitative microenvironment, and possible effects on them. Molecular and immunological factors affecting the formation of metastatic niches were assessed. Further study of the ways of metastatic niche formation and their characteristics, and then the search for therapeutic effects, will help to develop new approaches to the treatment of gastric cancer.

Keywords: gastric cancer, carcinomatosis, premetastatic

Рак желудка остается одним из распространенных злокачественных новообразований, занимая 5-е место в структуре онкологической заболеваемости в мире. В России в 2010 г. рак желудка занимал 4-е место (9,4%) в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и 5-е место (6,2%) среди женщин. В 2016 г. рак желудка также занимал 4-е место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин (7,9%) и 5-е место среди женщин

(5,2%). При этом уровень смертности от рака желудка остается неизменно высоким. В 2010 г. в России в структуре смертности рак желудка занимал 2-е место как среди мужчин (12,6%), так и среди женщин (11,0%). Ситуация не улучшилась к 2016 г., и эти показатели остались неизменными [1]. Выявляемость рака желудка в запущенных стадиях остается высокой (IV стадия) – 40,4%. Примерно у такого же числа больных дальнейшее прогрессирование опухоли наблюдается после лечения. В итоге у 85% больных сразу или в течение 3 лет болезнь переходит в метастатическую форму. Это определяет неблагоприятный прогноз заболевания. В связи с большим количеством генерализованных форм рака желудка пересматриваются диагностические аспекты. Современные фундаментальные исследования направлены на изучение формирования метастатических ниш, путей их возникновения, особенностей количественного и качественного состава компонентов их микроокружения, а также поиски эффективных способов воздействия на них.

Цель: провести разбор публикаций и изданий, посвященных важным достижениям в лечении больных раком желудка, исследованию процессов метастазирования.

Материалы и методы исследования: анализ и систематизация данных, публикаций, посвященных новым методикам в лечении больных раком желудка, изучению процессов метастазирования, базы данных отечественных и зарубежных работ.

Основные положения. Высокая частота метастатического поражения брюшины, в том числе и субклинического, привела к изменению стандартов тактики лечения и обследования больных раком желудка. При постановке диагноза, установлении клинической стадии и определении лечебного плана пациентам, у которых намечается прорастание злокачественной опухолью серозной оболочки, и больным с тотальным, а также субтотальным поражением желудка выполняется диагностическая лапароскопия. При отсутствии видимого метастатического поражения выполняется забор смывов с брюшины с последующим цитологическим исследованием полученного операционного материала. Выявление опухолевых клеток требует проведения курсов предоперационной химиотерапии.

Во время хирургического вмешательства свободные опухолевые клетки, оторвавшиеся от поврежденной серозной оболочки желудка как до, так и, преимущественно, во время оперативного вмешательства, являются первопричиной развития внутрибрюшного рецидива.

По данным литературы процесс метастазирования злокачественных опухолей представлен этапами, нарушение одного из которых может привести к остановке самого процесса: распад опухолевых клеток с потерей межклеточных контактов, прохождение сквозь базальную мембрану эпителиев, присоединение к элементам межклеточного

матрикса, перемещение по отводам деградации, ферментолит, проход злокачественной опухоли в капилляры, круговорот опухолевых клеток по лимфо- и гематогенному руслу, присоединение клеток к стенке сосуда, деградация элементов этой стенки, начало опухолевой инвазии в органе-мишени, разделение опухолевых клеток в зоне экстравазальной инвазии, формирование метастатического очага.

Преимущественной локализацией отдаленных метастазов при раке желудка являются брюшина и большой сальник. Метастатическое поражение брюшной полости при раке желудка происходит более чем у 55–60% пациентов [2]. Метастатическое поражение брюшины у больных с впервые выявленным раком желудка диагностируется до 40% случаев, при выполнении оперативного вмешательства по поводу резектабельного рака желудка канцероматоз брюшины выявляется у 20% больных, после радикально выполненных операций перитонеальный канцероматоз выявляется у 19% пациентов [3]. Ежегодно из впервые выявленных больных в 85% случаев сроком до 3 лет заболевание переходит в метастатическую форму. Метастатические формы рака желудка определяют неблагоприятный прогноз заболевания, а уровень выживаемости больных метастатическим раком желудка ограничивается сроком в 3–4 месяца [4]. Развивающееся в результате перитонеального поражения является самым распространенным и клинически важным проявлением, что приводит к плохим клиническим прогнозам [5].

Развитие перитонеального метастаза является многоступенчатым процессом: 1 – отделение раковых клеток от первичной опухоли; 2 – их выживаемость в микроокружении брюшной полости; 3 – прикрепление свободных опухолевых клеток к перитонеальным мезотелиальным клеткам и инвазия базальной мембраны; 4 – рост опухоли совместно с активацией ангиогенеза [6].

Процесс метастатического поражения включает изменение морфологических характеристик и появление возможности опухолевых клеток к миграции. Изменения, приводящие к формированию преметастатических ниш – сформированного микроокружения в органе-мишени, способствующего вовлечению и выживанию опухолевых клеток и тем самым формированию метастатического очага [7].

Во многих печатных источниках процессы метастазирования рассматриваются с позиций изучения стволовой клетки, дремлющих опухолевых клеток и их взаимодействия с элементами преметастатической ниши.

Современная теория преметастатической ниши представляет собой концепцию об определенном взаимоотношении между первичной опухолью, клетками костного мозга и непосредственно органом, тканью, где будет формироваться будущий метастатический очаг. Основное значение при формировании преметастатической ниши играют три типа клеток:

гемопоэтическая стволовая клетка, васкулогенная стволовая клетка и мезенхимально-стромальная стволовая клетка. Формирование премеаастатической ниши начинается с воздействия на клетки костного мозга факторами первичной опухоли, которые вызывают сбой в его физиологической работе [8]. После попадания гемопоэтической прогенераторной клетки, которая экспрессирует рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста, на территории будущей премеаастатической ниши происходит ее соединение с фибронектином, и осуществляется инициация формирования клеточного состава. Движение метастатически активных клеток осуществляется путем контакта между поверхностными клеточными рецепторами (интегринами) и компонентами внеклеточной матрицы (коллаген и фибронектин). Опухолевая клетка начинает свое движение в сформированную область будущего метастатического очага. После имплантации опухолевой клетки происходит формирование в подготовленной премеаастатической нише. Следующим этапом запускается процесс васкулогенеза и соответственно роста метастатических клеток.

В процессе метастазирования одну из главных ролей играет деструкция межклеточных контактов, в образовании которых принимают участие различные молекулы, но особая роль отводится кадгеринам. Кадгеринины – гликопротеины, участвующие в формировании этих соединений. Связываясь с актином, белком мышечных волокон, участвующим в сократительных процессах в клетке, кадгеринины посредством катенинов поддерживают надежные межклеточные связи. В случае мутации E-кадгерина происходят разрушение межклеточных контактов, образование микроокружения, способствующего формированию метастатической ниши [9].

По данным литературы главными факторами в определении результатов лечения являются радикальность оперативного вмешательства и стадия злокачественного опухолевого процесса, форма роста опухоли и ее тип. Формирование и прогрессия опухоли являются отражением сложного взаимодействия опухоли и целого организма.

Молекулярные механизмы являются центральными в развитии канцерогенеза при раке желудка. Понимание устройства сосудистого роста позволило определить ряд активирующих и ингибирующих цитокинов, определяющую роль в которых играет фактор роста эндотелия сосудов. Накопленные знания позволили разработать блокаторы ангиогенеза, используемые в онкологии, но их эффективность не всегда превосходит эффективность стандартных схем химиотерапии. Разрабатываются препараты, направленные сразу на несколько основных регуляторов ангиогенеза, ведется поиск механизмов, ограничивающих специфичные для онкогенеза пути роста сосудов: сосудистое обогащение, «васкулогенная» мимикрия и дифференцировка опухолевых клеток в эндотелиоциты.

Также в последнее время актуально изучение роли протеиназ в росте, инвазии и

метастазировании злокачественных опухолей, но до сих пор не выяснена окончательно степень вовлеченности многих протеолитических ферментов в канцерогенез. Сериновая протеиназа урокиназный активатор плазминогена (uPA) играет важнейшую роль в росте и инвазии злокачественных опухолей. Тканевой активатор плазминогена уже понимается как один из ферментов, вовлекаемых в процессы разрушения базальной мембраны, внеклеточного матрикса и инвазии злокачественных клеток.

Также известно, что рак пищевода, желудка, головки поджелудочной железы, сигмовидной и прямой кишки (аденокарцинома) секретирует uPA в окружающую ткань, tPA является опухоль-ассоциированным белком и может играть защитную роль [10].

Противоопухолевый иммунный ответ состоит из трех отдельных фаз: дендритные клетки (ДК) соединяются с опухолевыми антигенами и вызывают эффективный противоопухолевый Т-клеточный ответ с активацией CD4⁺ Т-клеток в лимфатических узлах с последующей генерацией цитотоксических CD8⁺Т-клеток, после чего Т-клетки попадают в опухоль, где осуществляют специфический цитолиз.

Стартовым звеном противоопухолевой защиты являются макрофаги. В последнее время стало доподлинно известно, что клетки злокачественных опухолей оказывают влияние на дифференцировку и созревание макрофагов. Именно это оказывает влияние на снижение функциональной активности макрофагов [11]. Также известно, что при раке желудка снижается способность нейтрофилов к кислородзависимой цитотоксичности, что коррелирует с прогрессированием опухоли. Кроме этого, синтезируемые опухолью вещества вызывают миграцию моноцитов из сосудистого русла и их трансформацию в макрофаги M1 и M2. При этом макрофаги M1, которые активируются IFN- γ , вырабатывают провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12 и IL-23), молекулы главного комплекса гистосовместимости и индуцибельной азотной синтазы, что снижает пролиферацию клеток опухоли. Макрофаги M2 вызывают подавление МНС класса II и экспрессию IL-12. Также при этом наблюдается повышенная экспрессия цитокина IL-10, а это может способствовать росту и метастазированию опухоли [12]. Цитокины, которые вырабатываются M1, по сути являются цитокинами онкогенеза. В отличие от этого M2-ассоциированные цитокины (например, IL-10) могут подавлять опухоль.

В настоящее время ведется поиск маркеров, способных определить риск опухолевой прогрессии. Адекватная оценка молекулярных и иммунологических факторов, коррелирующих с метастатическим и инвазивным потенциалом злокачественной опухоли, прогнозом заболевания и продолжительностью жизни пациентов, важна как при локализованных, так и при распространенных и диссеминированных формах рака желудка. Рост опухолевой ткани сопровождается изменением функционального состояния общей

иммунной системы [13]. Опухоль за счет синтеза регуляторных веществ индуцирует иммуносупрессию, что, в частности, приводит к неэффективности противоопухолевой иммунотерапии. У больных раком желудка определяется уменьшение относительного содержания общих Т-лимфоцитов и CD4+клеток. В иммунном статусе выявляются компенсаторные процессы, запускающие активацию противоопухолевого иммунитета: повышение содержания NK-клеток на всех наблюдаемых стадиях заболевания и увеличение количества цитотоксических Т-лимфоцитов. Высокий показатель В-лимфоцитов в периферической крови больных раком желудка не зависит от стадии заболевания и определяется функционально незрелыми клетками. Реакция гуморального иммунитета характеризуется только снижением концентрации IgG в сыворотке крови. Повышенный уровень ЦИК может определяться пониженной реактивностью фагоцитирующих клеток. Следовательно, при наличии иммунодефицитного состояния у больных раком желудка могут развиваться реакции противоопухолевого иммунитета [14].

Кроме того, в настоящее время изучаются и внедряются в клиническую практику маркеры, характеризующие степень агрессивности опухолевого процесса, влияющие на прогноз клинического течения и чувствительность опухоли к терапии. Белок nm23 является участником клеточной пролиферации, дифференцировки и метастазирования при раке желудка [15].

Наряду с этим установлено, что рост опухоли сопровождается развитием иммунологической недостаточности. При изучении фенотипического состава лимфоцитов крови больных раком желудка выявлено, что независимо от гистологического типа рака желудка у больных в периферической крови определены явное снижение относительной концентрации CD3+, CD4+ и величины иммунорегуляторного индекса, достоверное увеличение относительной и абсолютной концентраций CD16+, CD19+ и HLA-DR+. У больных перстневидно-клеточным раком желудка выявлено явное снижение относительного количества CD4+. У больных с высокодифференцированным типом рака желудка увеличено относительное содержание лимфоцитов, у больных с низкодифференцированным – абсолютная концентрация лимфоцитов [16]. Следовательно, у больных раком желудка независимо от гистологического строения опухоли выявляется иммунодефицитное состояние, характеризующееся недостаточностью Т-клеточной системы, при увеличении содержания В-лимфоцитов и NK-клеток.

Прогнозирование заболевания остается до сих пор не решенной задачей современной онкологии. Так, для прогноза используются как показатели внутриопухолевого, так и системного иммунитета. В ряде работ отмечена взаимосвязь иммунологических показателей с выживаемостью при раке желудка. Главными прогностическими факторами при раке

желудка являются клинико-морфологические особенности опухолевого процесса, такие как наличие метастазов в отдаленных органах, глубина инвазии злокачественной опухоли, вовлечение в злокачественный процесс регионарных лимфатических узлов, а также гистологическое строение опухоли, макроскопическая форма роста. При этом для прогнозирования используются показатели как локального (внутриопухолевого), так и системного иммунитета.

При возникновении злокачественной опухоли цитокины оказывают влияние на опухолевую прогрессию, стимулируя или ингибируя ее. Ряд цитокинов участвуют в распознавании злокачественных клеток, увеличивая экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости на антигенпрезентирующих клетках, что приводит к возникновению клеточного иммунного ответа на опухоль.

Выводы. Данные литературы свидетельствуют об актуальности проблемы изучения рака желудка и поиска метода эффективной терапии. В этом плане особенно важным представляется молекулярно-генетическое исследование как самой опухоли, так и ее метастазов, которые помогут понять биологическую сущность этого вида злокачественной опухоли и определить причину ее агрессивного поведения. Кроме этого, исследование возможных метастатических ниш опухоли согласно современным концепциям может пролить свет на патогенез метастазирования и выявить факторы, позволяющие предсказывать клиническое течение опухолевого процесса и в соответствии с этим проводить терапию.

Анализ работ, посвященных изучению патогенеза злокачественных опухолей и персонафицированной терапии, может иметь большое значение в успешном лечении больных [17]. Примером такой локализации может служить колоректальный рак, при котором достигнуто значительное улучшение результатов лечения благодаря внедрению в клиническую практику достижений фундаментальной онкологии [18–20].

Поэтому считаем необходимым использование более детального подхода к пониманию формирования метастатических ниш, путей их возникновения, формирования особенностей количественного и качественного состава микроокружения, а в последующем и поисков терапевтического воздействия, что может явиться новым актуальным научным направлением в онкологии, развитие которого позволит разработать новые подходы к терапии рака желудка и улучшить результаты лечения этой многочисленной группы больных.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи

населению России в 2016 году. М.: РИИС ФИАН, 2017. 236 с.

2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer. J. Clin.* 2012. no 62. P.10-29.
3. Алексеев В.В. Совершенствование метода гипертермической химиоперфузии в системе комплексного лечения больных с канцероматозом брюшины: дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2015. 113 с.
4. Когония Л.М., Корнилова А.Г. Метастатический рак желудка: новое в лекарственной терапии // *Альманах клинической медицины.* 2013. № 29. С.65-70.
5. Shen L., Zhang X., Chen L.T., Shan Y.S., Hu H.M., Yang Y.H., Price T.J., Sirohi B., Yeh K.H., Sano T., Yang H.K., Park S.R., Kang Y.K., Fujii M. Management of gastric cancer in Asia: resource-stratified guidelines. *Lancet Oncol.* 2013. no 14. P.535-547.
6. Kanda M., Kodera Y., Sakamoto J. Updated evidence on adjuvant treatments for gastric cancer. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. no 9. P.1549-1560.
7. Чикина А.С., Александрова А.Ю. Метастазирование: клеточные механизмы и их регуляция // *Молекулярная биология.* 2014. № 2. С.195-213.
8. Перельмутер В.М., Манских В.Н. Прениша как отсутствующее звено концепции метастатических ниш, объясняющее избирательное метастазирование злокачественных опухолей и форму метастатической болезни // *Биохимия.* 2012. № 1. С. 130-139.
9. Чумаков П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме // *Успехи биологической химии.* 2007. Т. 47. С.3-52.
10. Kit O., Frantsiyants E., Kozlova L., Maslov A., Kolesnikov E., Dzhenkova E., Samoilenko N. Varying Distribution Of Tissue Plasminogen Activators In Gastrointestinal Adenocarcinoma. *Annals of Oncology.* 2018. V. 29. Sup. 5. P. 024.
11. Циммерман Я.С. Проблема растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции // В кн.: *Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии.* М.: МЕДпресс-информ, 2013. С.147-166.
12. Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии // *Иммунология.* 1998. № 2. С.9-13.
13. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамогипофизарной системы // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2003. № 12. С.3-10.
14. Савченко А.А., Дыхно Ю.А., Казакова Н.Н., Яцинов М.В. Особенности состояния иммунного статуса у больных раком желудка в зависимости от стадии заболевания // *Сибирский онкологический журнал.* 2010. №3. С.9-13.

15. Lee J., Lim D.H., Kim S., Park S.H., Park J.O., Park Y.S., Lim H.Y., Choi M.G., Sohn T.S., Noh J.H., Bae J.M., Ahn Y.C., Park C.K., Kim K.M., Kang W.K., Sohn I., Jung S.H. 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. no 30. P.268-273.
16. Казакова Н.Н., Яцинов М.В., Щербинина А.С. Фенотипический состав лимфоцитов крови больных раком желудка в зависимости от гистологического типа // *Сибирский онкологический журнал.* 2007. Приложение № 2. С. 5.
17. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Колесников В.Е., Солдаткина Н.В., Харагезов Д.А., Каймакчи О.Ю. Лапароскопическая комбинированная резекция сигмовидной кишки, пангистерэктомия с удалением препарата через культю влагалища // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2014. № 11. С. 63-65.
18. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Водолажский Д.И., Шуликов П.Б., Донцов В.А., Джандигова Ф.Р., Ильченко С.А. Особенности мутаций гена KRAS при колоректальном раке на юге России // *Тюменский медицинский журнал.* 2015. Т. 17. № 3. С. 20-22.
19. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников Е.Н., Колесников В.Е., Кожушко М.А., Дашков А.В. Комбинированные оперативные вмешательства при местнораспространенном колоректальном раке // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2016. № 11. С. 42-47.
20. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников Е.Н., Харагезов Д.А., Колесников В.Е., Кожушко М.А. Аппаратный анастомоз при колоректальном раке: непосредственные результаты // *Колопроктология.* 2016. № 1 (55). С. 48-53.