13. Allen P., Nissan A., Picon et al. Technical complications and durability of hepatic artery infusion pumps for unresectable colorectal liver metastases: An institutional experience of 544 consecutive cases // J. Am. Coll. Surg. – 2005. – Vol. 201. - №1. – P. 57-65.

14. Arnold M., Kreel L., Lo Y., Law H. Are the hepatic arteries «end arteries»? // Invest. Radiol. – 1991. – Vol. 26. - №4. – P. 337-342.

15. Branco R.S. Tronc coeliaque et ses branches de artere hepatique en particulier. – Paris: G. Steinheil, 1912.

16. Braun M.A., Collins M.B., Wright P. An aberrant right hepatic artery from the right renal artery: Anatomical vignette // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 1991. – Vol. 14. - №6. – P. 349-351.

17. Charnsangavej C., Carrasco C., Wallase S. et al. Hepatic arterial flow distribution with hepatic neoplasms: significance in infusion chemotherapy // Radiology. – 1985. – Vol. 165. - №10. – P. 71-73.

18. Chitra R. Clinically relevant variations of the coeliac trunk // Singapore Med. J. - 2010. – Vol.51. - №3. – P. 216 – 219.

19. Chuang V.P., Wallace S. Hepatic arterial redistribution for intraarterial infusion of hepatic neoplasms // Radiology. – 1980. – Vol. 135. - №2. – P. 295-299.

20. Hirai Y., Yamaki K., Saga T. Two anomalous cases of the hepato-mesenteric and the gastro-splenic trunks independently arising from the abdominal aorta // Kurume Medical J. – 2000. – Vol. 47. - №3. – P. 249-252.

21. Lorpez-Andurjar R., Moya A., Montalvar E. et al. Lessons learned from anatomic variants of the hepatic artery in 1081 transplanted livers // Liver Transplantation. – 2007. – Vol.13. - №10. – P. 1401-1404.

22. Martins P. N. Liver graft vascular variant with 3 extra-hepatic arteries // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2010. – Vol. 9. - №3. – P. 319-320.

23. Seki H., Kimura M., Yoshimura N. et al. Development of exstrahepatic arterial blood supply to the liver during hepatic artrial infusion chemotherapy // Eur. Radiol. – 1998. – Vol. 8. - №9. – P. 1613-1618.

24. Seki H., Ozaki T., Takaki S., et al. Using slow-infusion MR arteriography and an implantable port system to assess drug distribution at hepatic arterial infusion chemotherapy // AJR. – 2003. – Vol. 180. - №3. – P. 681-686.

25. Suzuki T., Nacayasu A., Kawabe K. et al. Surgical significance of anatomic variations of the hepatic artery // Amer. J. Surg. – 1971. – Vol. 122. - №10. – P. 505-512.

26. Suzuki T., Imamura M., Kawabe K., Honjo I. Selective demonstration of the variant hepatic artery. // Surg. Gynecol. Obstet. – 1972. – Vol. 135. -№2. – P. 209-215.

27. Takahashi S., Murakami T., Takamura M. et al. Multi-detector row helical CT angiography of hepatic vessels : Depiction with dual-arterial phase acquisition during single breath hold // Radiology. – 2002. – Vol. 222. - №1. – P. 81-88.

28. Winter T.C., NgbiemH.V., Freeny P.C. et al. Hepatic arterial anatomy: Demonstration of normal supply and vascular variants with three-dimensional CT angiography. // Radiographics. – 1995. – Vol. 15. - №4. – P. 771-780.

РЕЦЕПТОР ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА HER2 ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА (РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Х.К.Чанг, Уай-Джей Бенг, Дж.М. Ху,Ф. Лордик, А. Саваки, О. Липатов, М. Леле, М. Пикл, Дж. Рюшофф, Е. Ван Кутцем

Онкологический центр Йонсей, медицинский колледж университета Йонсей, г. Сеул, Южная Корея
Национальная больница Сеульского университета, г. Сеул, Южная Корея
Больница 307, филиал Онкологического Центра, г. Пекин, Китай
Национальный Центр Опухолевых заболеваний, г. Хайдельберг, Германия
Онкологический центр Аичи, г. Нагоя, Япония
ГБУЗ Башкирский клинический онкологический диспансер, г. Уфа, Россия
Ф.Хоффманн Ля Рош, г. Базель, Швейцария
ООО Рош Диагностикс, г. Пензберг, Германия
ООО ТАРГОС Молекулярная патологическая лаборатория, г. Кассель, Германия
Университетская больница Gasthuisberg, г. Левен, Бельгия

Чанг Х.К.,
сотрудник Онкологического центр Йонсей,
Бенг Уай-Джей,
сотрудник Национальной больницы Сеульского университета,

Ху Дж.М.,
доктор филиала Онкологического Центра,
Лордик Ф.,
Национальный Центр Опухолевых заболеваний,
Саваки А.,
сотрудник Онкологического центр Аичи,
Липатов Олег Николаевич,
д-р мед.наук, профессор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО БГМУ,
зав.курсом онкологии ИПО БГМУ,
450054, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа,
Пр. Октября, д.73/1,
тел. 8 (347) 248-40-58,
e-mail: rkod@mail.ru
Леле М., *сотрудник фармацевтической компании Ф. Хоффманн Ля Рош,*
Пикл М., *сотрудник ООО Рош Диагностикс,*
Дж. Рюшофф, *сотрудник Молекулярной патологической лаборатории,*
Кутцем Е. Ван, *сотрудник Университетской больницы Gasthuisber*

В статье приведены данные многоцентрового исследования. Показаны успешные результаты лечения трастузумабом больных с HER2 позитивным раком желудка.
Ключевые слова: *рак желудка, химиотерапия, тест HER2, трастузумаб.*

HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2 (HER2) IN GASTRIC CANCER (GC) (RESULTS OF THE MULTICENTER CLINICAL TRIAL)

H.C. Chung, Y-J Bang, J.M. Xu, F. Lordick, A. Sawaki, O. Lipatov, M. Lehle, M. Pickl, J. Ruschoff, E. Van Cutsem

Yonsei Cancer Center,Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea
Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea
Affiliated Hospital (307 Hospital) Cancer Centre, Beijing, China
National Centre for Tumour Diseases, Heidelberg, Germany
Aichi Cancer Centre, Nagoya, Japan
Bashkortostan Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia
F. Hoffmann–La Roche, Basel, Switzerland
Roche Diagnostics Gmbh, Penzberg, Germany
TARGOS Molecular Pathology Laboratory Gmbh, Kassel, Germany
University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium

In this article results of the multicenter trial are displayed. Data of successful efficacy of trastuzumab treatment in HER2 positive gastric cancer patients has shown.
Keywords: *gastric cancer, chemotherapy, HER2 testing, trastuzumab.*

Введение

Рак желудка занимает 4 место среди всех опухолей и 2 место по смертности у мужчин [4]. При распространенном метастатическом раке желудка имеется неблагоприятный прогноз, средняя пятилетняя выживаемость составляет около 20%, в связи с этим необходимо внедрять новые эффективные методы лечения. Трастузумаб (Герцептин) - моноклональное HER2 антитело, блокирующее функции HER2 и активизирующее антителозависимую цитотоксичность [1]. Трастузумаб показал высокую эффективность у женщин с HER2-положительным раком молочной железы [5,6], этот препарат также эффективен при HER2-положительном раке желудка in vitro и in vivo [2]. Данное международное рандомизированное исследование III фазы показало, что применение Трастузумаба увеличило выживаемость больных с местно¬распространенным раком желудка и раком желудка с переходом на пищевод [7]. Риск смертности снизился на 26% при применении трастузумаба как в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами, так и без них. Средняя выживаемость составила 13,8 месяцев в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами. При добавлении Герцептина в схему лечения пациентам с высоким уровнем экспрессии

HER2 продолжительность жизни увеличивается в среднем до 16 месяцев.

Материалы и методы

В задачи исследования входило определение эффективности в подгруппах с HER2, предоставление данных по увеличению числа рандомизированных пациентов с высоким уровнем экспрессии HER2, а также обсуждение и подведение результатов рутинного тестирования HER2 у пациентов с раком желудка. Данное исследование - это международное рандомизированное исследование III фазы по изучению применения Герцептина в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами или без них у 584 больных местнораспространенным, рецидивирующим и / или метастатическим HER2-положительным раком желудка или гастроэзофагеальной аденокарциномы. Больные с HER2-позитивными опухолями были распределены в две группы, в каждой из которых в качестве первой линии терапии использовался один из следующих режимов: 1) Капецитабин (Кселода или 5-ФУ внутривенно) и цисплатин; 2) Трастузумаб в комбинации с капецитабином и цисплатином. Были включены пациенты с оценкой 3+ по иммуногистохимии и HER2 (IHC 3+) и HER2 с положительной флюоресцентной гибридизацией in situ. Образцы опухоли были зафиксированы в формалине и запечатаны в парафин. Скрининг проходил в центральной лаборатории. Иммуногистохимия была сделана с помощью ГерцептТеста, используя модифицированные оценочные критерии, предложенные Хофманн и др8. Флюоресцентная гибридизация in situ (FISH) проводилась, используя отчеты pharmDx, положительность HER2 была определена как HER2:CEP17 пропорция, равная >2.

Результаты и обсуждение

Положительный HER2 статус у больных раком желудка в исследовании

В исследовании было скринировано 3807 пациентов для определения HER2 статуса. 3667 пациентов успешно прошли этап скрининга: из них у 810 пациентов была обнаружена опухоль с положительным HER2 (IHC3+ или FISH +), что соответствует 22,1% (таблица 1). Из этих 810 пациентов с HER2-положительным рецептором 594 больных раком желудка были рандомизированы в данное исследование в соответствии с критериями включения/невключения.

Таблица 1

Распределение всех HER2-положительных случаев в исследовании (n=810)

Пациенты, n	ICH 0	ICH 1+	ICH 2+	ICH 3+	Нет результата Iпо ICH
FISH+	94	96	212	354	10
FISH-	-	-	-	19	-
Нет результата FISH	-	-	-	25	-

У пациентов с HER2-положительным раком желудка не было выявлено расовых различий между европейцами и азиатами (23,6% и 23,5% соответственно). Из 3667 образцов опухолей скринированных пациентов результаты исследований методом IHC и FISH были получены у 3280 образцов (таблица 2): совпадение между двумя методами составило 87,2%.

Согласно методу IHC, у 2519 образцов опухоли результат статуса HER2 был 0/1+, из них 190 образцов (7,5%), определяемых методом FISH, показали положительный результат.

Согласно методу IHC, у 761 образцов опухоли результат статуса HER2 был 2+/3+, из них 566 образцов (74,4%), определяемых методом FISH, показали положительный результат.

Таблица 2

Сравнение результатов исследования ICH и FISH у пациентов, прошедших скрининг

Пациенты, n %	ICH 0	ICH 1+	ICH 2+	ICH 3+	Общее
FISH+	94 (4,9)	96 (15,7)	212 (54,6)	354 (94,9)	756 (23)
FISH-	1,815 (95,1)	514 (84,3)	176 (45,4)	19 (5,1)	2,524 (77)
Общее	1.909	610 (100)	388 (100)	373 (100)	3.280 (100)

Количество больных, включенных в исследование с HER2 статусом по IHC 0/1+ и FISH +, было примерно таким же, как и количество больных с положительным HER2 статусом по IHC 2+ и FISH+ (23% и 26% соответственно) (таблица 1).

Анализ эффективности и безопасности был проведен у 584 пациентов, которые получили, по крайней мере, один курс лечения исследуемым препаратом (таблица 3).

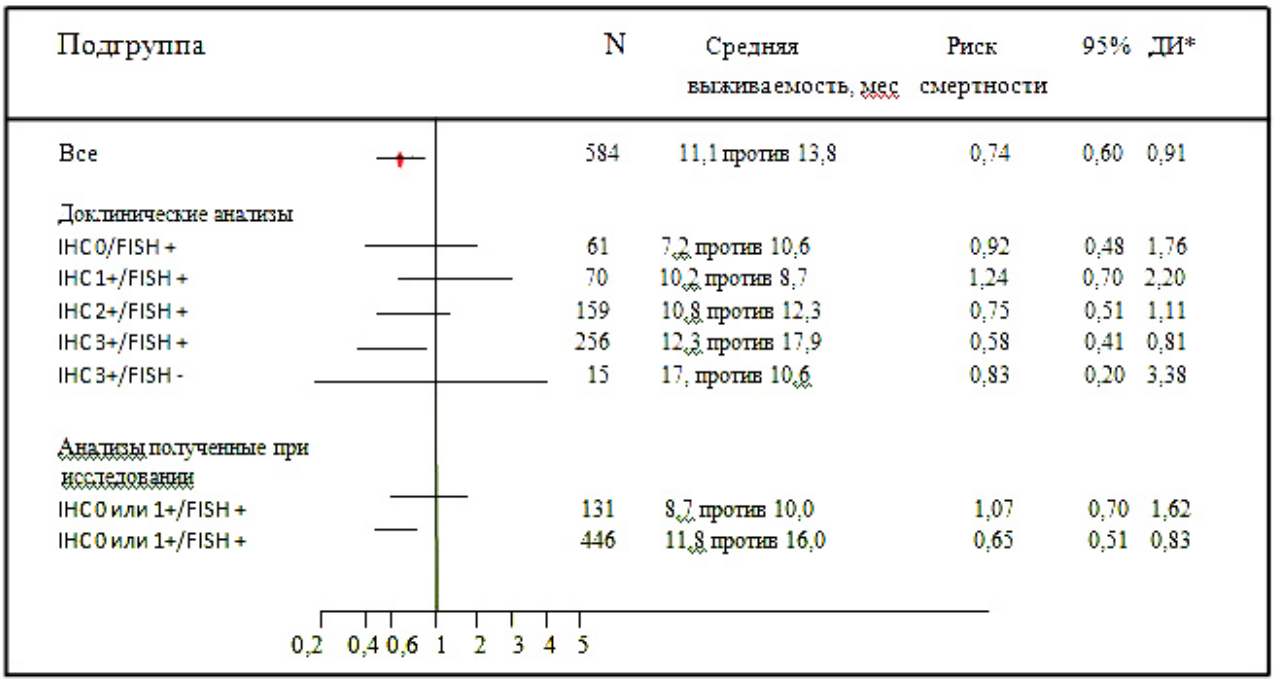
Таблица 3

Рандомизированные группы HER2-положительных пациентов по выбору лечения

Пациенты, n (%)	XP/FP	Трастузумаб + XP/FP
ICH 0/FISH +	38 (13,1)	23 (7,8)
ICH 1+/FISH +	32 (11,0)	38 (12,9)
ICH 2+/FISH +	79 (27,2)	80 (27,2)
ICH 3+/FISH +	125 (43,1)	131 (44,6)
ICH 3+/FISH -	6 (2,1)	9 (3,1)
ICH нет результата/FISH +	2 (0,7)	5 (1,7)
ICH 3+/FISH нет результата	8 (2,8)	8 (2,7)
Общее	38 (13,1)	294 (100)

Эффективность Трастузумаба исходя из HER2 статуса

Ранее предполагалось, что лечение трастузумабом увеличит медиану выживаемости у пациентов с более ярко выраженной экспрессией HER2 статуса IHC2+/FISH+ и IHC3+ / FISH+(рис. 1).



*ДИ- доверительный интервал.

Рис. 1. Общая выживаемость, исходя из HER2-статуса

Основываясь на этом наблюдении, был проведен научный анализ сравнения эффективности трастузумаба в сочетании с химиотерапией кселода+-цисплатин/5 фтурорацил+цисплатин либо просто стандартная химиотерапия в 2 подгруппах:

- пациентов с низким уровнем экспрессии HER2 (IHC 0/FISH+, или IHC1+ /FISH+);
- пациентов с высоким уровнем экспрессии HER2 (IHC2+ /FISH+ или IHC3+).

Были выявлены существенные различия в лечении трастузумабом между пациентами с низким уровнем экспрессии и пациентов с ярко выраженной экспрессией HER2 статуса (таблица 4).

Средняя выживаемость пациентов с высоким уровнем экспрессии HER2, получающих комбинированную терапию трастузумаба в сочетании с химиотерапией кселода+цисплатин/5 фтурорацил+-цисплатин, составила 16 месяцев (таблица 4).

Приводим клиническое наблюдение пациента, принимавшего участие в данном исследовании.

Больной М., 1939 г.р. Впервые рак желудка установлен в 1981 году. 08.06.1981 года произведена проксимальная резекция желудка. 18.12.1986 года - пилоропластика по Heineke – Mikulicz по поводу пострезекционного синдрома. В 1988 году реконструкция по Ру. 12.09.2005 года экстирпация культи желудка по поводу аденокарциномы. В послеоперационном периоде в декабре 2005 года проведено 2 курса ПХТ по схеме 5 ФУ, цисплатин, метотрексат.

Прогрессия заболевания зарегистрирована 14.02.2007 года. (МТС в печень, лимфоузлы брюшной полости и забрюшинного пространства.).

Гистология - аденокарцинома, Her2 +++ и FISH+.

В рамках протокола больному проводилась химиотерапия цисплатином, кселодой, трастузумабом.

В период с 10.03.2007 года по 08.06.2007 года пациент получил 6 курсов ПХТ по схеме цисплатин 126 мг. В 1-й день - трастузумаб 321 мг. В 1-й день - капецитабин 3300 мг, в течение 14 дней. Дважды - на 5 и 6 курсах дозы цисплатина редуцировали в связи со снижением клиренса креатинина. Эффективность проводимой терапии оценивалась по данным КТ согласно критериям RECIST. После 6-го курса зарегистрирован частичный ответ (рис. 2).

В период с 23.07.2007 года по 12.03.2008 года проведено 12 курсов терапии трастузумабом в монорежиме в дозе 321 и 368 мг. По данным контрольного КТ исследования от 28.03.2008 года отмечалась прогрессия заболевания – появление новых очагов в печени. Размеры предыдущих очагов существенно не менялись.

Таблица 4

Риск смертности и 95% доверительный интервал при общей выживаемости

Общая выживаемость	XP/FP			Трастузумаб + XP/FP				
	пациенты, n	случаи, n	месяцы	пациенты, n	случаи, n	месяцы	риск смертности	ДИ
ICH 0/FISH+ или ICH 1+/FISH+	70	45	8,7	61	43	10,0	1,07 0,70	1,62
ICH 2+/FISH+ или ICH 3+	218	136	11,8	218	120	16,0	0,65 0,51	0,83

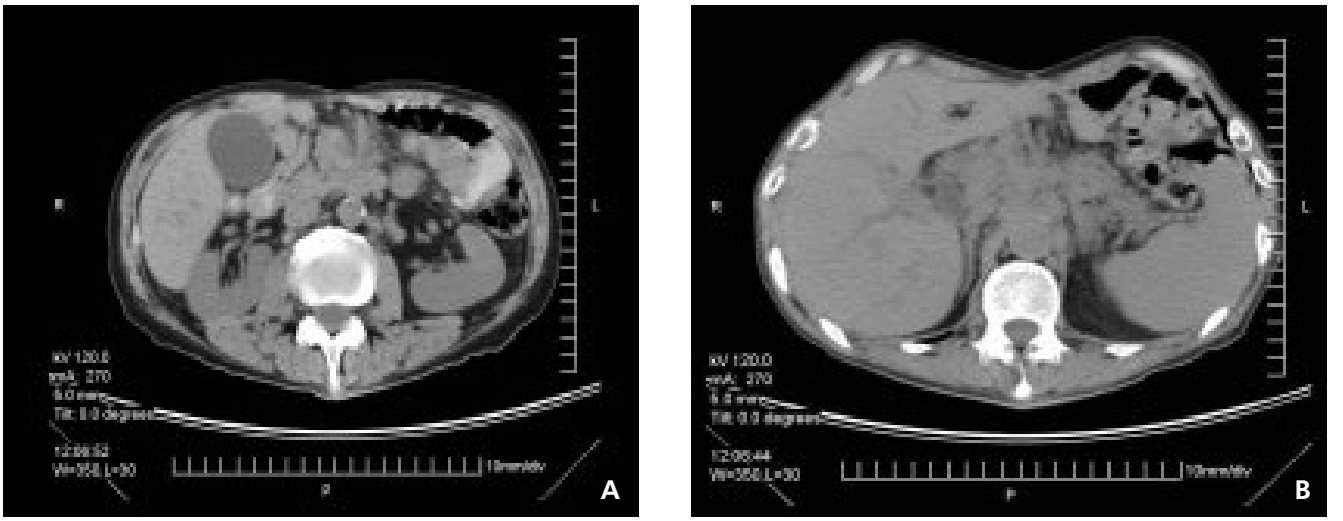


Рис. 2. Компьютерная томограмма. Метастаз в печень до (а) и после 6 курсов ХТ с трастузумабом (б)

На фоне проводимой терапии отмечались явления ладонно-подошвенного синдрома 1 и 2 ст., слабость 2 ст., тошнота, рвота, снижение клиренса креатинина до 45 мл/мин., диспептические расстройства. В целом качество жизни пациента согласно опросникам EORTC QLQ – C30, EORTC QLQ – STO22, EQ – 5D – Health Questionnaire на протяжении лечения оставалось относительно удовлетворительным. Функциональный статус по ECOG - 1-2 балла.

Определение HER2 статуса при раке желудка: ключевые моменты в исследовании

Коэффициент HER2:CEP17 был сравнен в IHC подгруппах: имелась тенденция соотношение HER2 FISH в пределах 2-4 объединять с IHC 0/FISH + и IHC 1+/FISH+.

В 88% (53/60) - IHC 0/FISH + и 86% (60/70) IHC 1+/FISH + случаев имели соотношение FISH 2-4 в сравнении с 11% (28/256) IHC 3+/FISH +.

Эти данные показывают, что в подгруппах с IHC 0 и IHC 1+ в основном встречаются низкодифференцированные амплифицированные случаи.

Анализ сигнала CEP17 в образцах опухоли (n584) показал, что полисомия (по определению сигнал CEP17 ≥3) несвойственна при HER2 положительном раке желудка или гастроэзофагиальном раке, встречаясь только у 23 из 567 исследуемых пациентов (4,1%) (рис. 3).

Белок HER2, окрашенный при исследовании методом IHC, был высоко гетерогенным во всех образцах.

Все 446 случаев IHC 2+/FISH + или IHC 3+ были пригодны для детализированного изучения экспрессии белка HER2 на протяжении всего среза ткани.

В особенности, 111 из 446 (25%) всех оцененных IHC 2+/FISH + или IHC3+ случаев показали реактивность HER2 в 10-30% опухолевых клеток.

Подгруппа пациентов, в которой экспрессия HER2 по IHC2+/FISH+ или IHC3+, показала большую выживаемость при лечении трастузумабом в сочетании с химиотерапией (таблица 4). Это подтверждает, что порог в 10%, предложенный Хоффманн и др. [3], используемый в данном исследовании, целесообразен для определения HER2 статуса методом IHC.

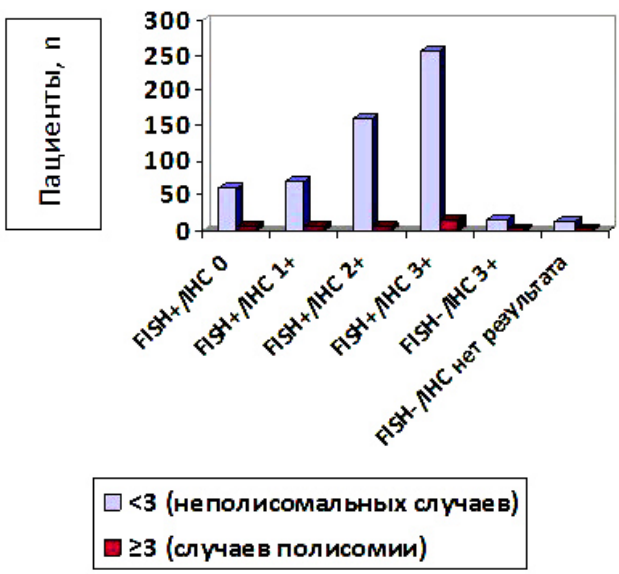


Рис. 3. Случаи полисомии у HER2-положительных пациентов, вовлеченных в исследование

Эти данные подтверждают, что модифицированые критерии анализа IHC, предложенные Хоффманн и др. [3], должны применяться при раке желудка (рис. 4).

Анализ данных показал, что выживаемость при получении комбинированной терапии трастузумабом в комбинации с другой химиотерапией выше у пациентов с высокой экспрессией белка HER2 (IHC 2+/FISH+ или IHC 3+) (рис. 1).

В соответствии с определением положительного HER2 статуса, у 16,6% пациентов была HER2 положительная экпрессия, т.е. те пациенты, у которых статус HER2 был IHC2+/FISH+ или IHC 3+ (рис. 4).

Основываясь на этих данных, алгоритм определения HER2, показанный на рис. 5, применим для пациентов с раком желудка или гастроэзофагеальной переходной зоны.

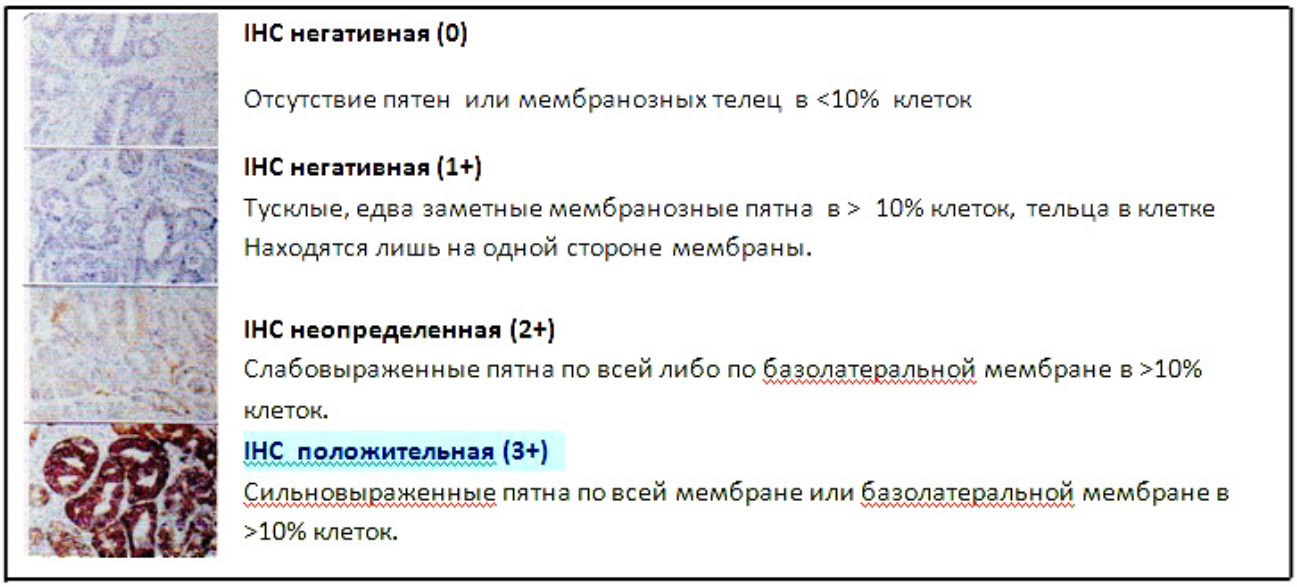


Рис. 4. HER2 IHC шкала показателей при раке желудка

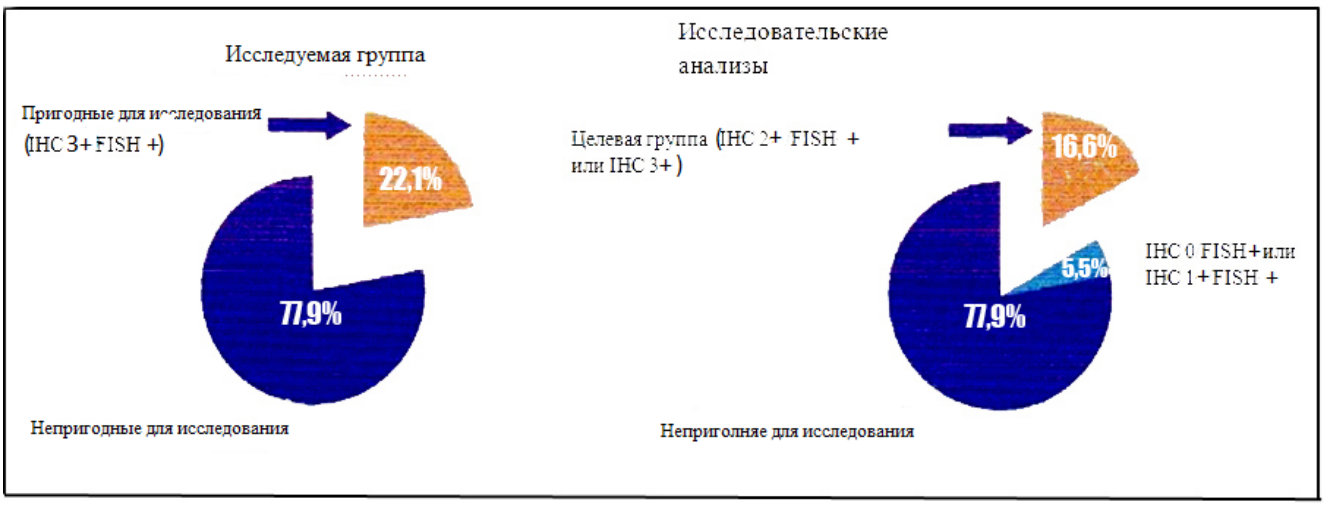


Рис. 5. Показатель положительности HER2 у больных раком желудка или гастроэзофагеальной переходной зоны

Метод IHC подходит для первичного определения статуса HER2 при раке желудка. Пациенты, у которых наблюдается ярко выраженная экспрессия HER2 (IHC3+), должны получать лечение трастузумабом; те пациенты, у которых IHC2+, рекомендован метод ISH для определения экспрессии HER2. Пациенты, у которых ICH2+/FISH+, также должны получать герцептин. Умеренная степень соответствия наблюдалась между методом FISH и методом, обогащенным серебром ISH (SISH) (данные не представлены). Предположительно, что можно также использовать метод ISH.

Выводы

1. У всех пациентов с раком желудка или раком гастроэзофагеальной переходной зоны должен определяться HER2 статус.

2. Для первичного анализа предпочтительным методом исследования является IHC. IHC позволяет обнаружить HER2 положительные области в гетерогенных тканях опухоли. Должна использоваться система подсчета, предложенная Хофманн.

3. Опухоли IHC 2+ должны быть повторно анализированы методом ISH.

4. Светлопольная технология, такая как SISH, позволяет одновременно проводить анализ в морфологии опухоли. Соотношение сравнения методов FISH и SISH показало, что SISH может быть использована как альтернативный метод обнаружения амплификации гена HER2 (данные не предоставлены).

5. Полисомия при раке желудка встречается очень редко.

6. IHC0 и IHC 1+ рассматривались как HER2 негативный статус, независимо от статуса FISH.

7. В идеале, определение статуса HER2 должно проводиться в проверочной лаборатории.

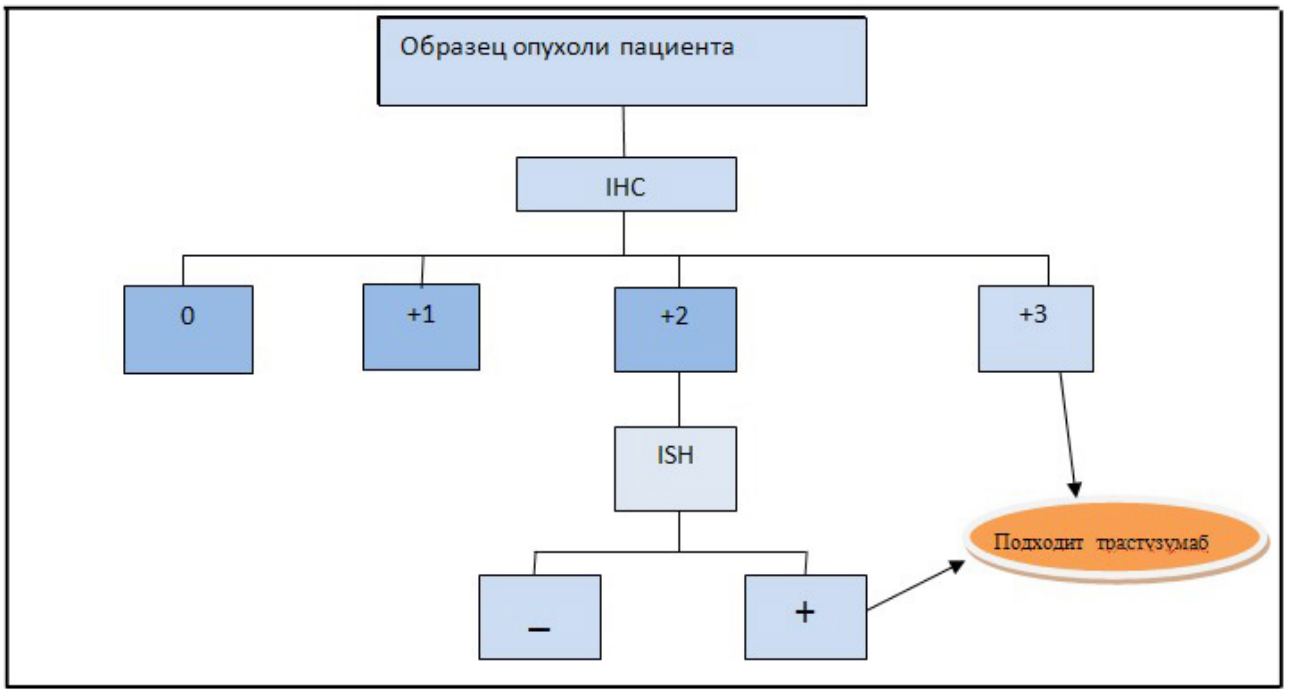


Рис. 6. Алгоритм исследования HER2 у пациентов с раком желудка или гастроэзофагеальной переходной зоны

Список литературы

1. Barok M., Isola J., Palyi-Krekk Z. et al. Trastuzumab causes antibody-dependent cellular cytotoxicity-mediated growth inhibition of submacroscopic JIMT-1 breast cancer xenografts despite intrinsic drug resistance // Mol. Cancer Ther. - 2007. - Vol. 6. - P. 2065-2072.

2. Fujimoto Duchi K. et al. Antitumor activity of trastuzumab in combination with chemotherapy in human gastric cancer xenograft models // Cancer Chemother. Pharmacol. - 2007. - Vol. 59. - P. 795-805.

3. Hofmann M., Stoss O., Shi D., Buttner R., et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study // Histopathology. - 2008. - Vol. 52(7). - P. 797-805.

4. Kamangar F., Dores G.M., Anderson W.F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world // J. Clin. Oncol. - 2008. - Vol. 24. - P.2137-2150.

5. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // N Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 344(11). - P.783-792

6. Smith I. et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial // Lancet. - 2007. - Vol. 369. - P. 29-36.

7. Van Cutsem E., Kang Y., Chung H., Shen L., et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastruzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC) // JCO. - 2009. - Abstract 4509.