

УДК 616.33-006.615.37

*Р.В. Сенютович,**О.І. Іващук,**В.Ю. Бодяка,**Т.В. Крук,**Н.В. Зелінська,**О.В. Чорний,**\*В.М. Пилипів,**\*М.А. Сенютович*

Вищий державний навчальний заклад  
України "Буковинський державний  
медичний університет", м. Чернівці;  
\*Прикарпатський національний  
університет ім. В. Стефаника

## ІМУНОТЕРАПІЯ РАКУ ШЛУНКА. НОВІ ДАНІ

**Ключові слова:** рак, шлунок,  
імуноterapia.

**Резюме.** Представлений огляд літератури 2012-2014 рр. з імунотерапії раку шлунка. У поодиноких клінічних дослідженнях показано продовження виживання хворих при поширених раках шлунка на 2-4 місяці. Метод не вийшов з стадії клінічного експерименту.

### Вступ

Основний методом лікування раку шлунка є операція. У невеликої частини хворих вона доповнюється передопераційною неоад'ювантною хіміотерапією, у більшості пацієнтів - ад'ювантною.

Частина хворих, яким проводиться симптоматичне та паліативне лікування, одержує хіміотерапію. Імуноterapia раку шлунка поки-що не знайшла поширення. Це пояснюється спадковістю і високою вартістю складних методик - при відсутності переконливих доказів їх ефективності.

### Мета дослідження

Ознайомити вітчизняних онкологів із науковими роботами імунотерапії раку шлунка, опублікованими на сайті Pubmed з 2012 по 2014 роки. До цього огляду ми передуюмо коротке ознайомлення онкологів з методами імунотерапії. Згадані дослідження попередніх років дозволяють зрозуміти дуже складні технології імунотерапії раку шлунка.

### Матеріал і методи

Проаналізовані реферати статей та власні статті, які опубліковані на сайті Pub med з 2012 по 2014 роки.

### Обговорення результатів дослідження

До адаптивної клітинної імунотерапії належить вакцинація дендритними клітинами (ДК). Дендритні клітини (DC3) є найбільш могутніми анти-

ген-презентуючими клітинами, вони активують багато ефективних клітин (NK, T, B, NKT клітини) [1].

Практичним джерелом одержання дендритних клітин є циркулюючі моноцити і гематопоетичні (CD34) стовбурові клітини. Ці клітини інкубуються з факторами росту, які призводять до диференціації дендритних клітин та збільшення їх імунних властивостей.

Презентація антигену ДК - це ключовий момент в індукції клітинної імунної реакції, необхідної для імунотерапії пухлин. Наявність ДК у пухлині шлунка визначає поширення онкологічного процесу та прогноз [2].

К. Kono et al. (2002) [3] вперше виявив, що ДК, які піддані пульсації з HER - 2/нейропептидами можна застосовувати для лікування раку шлунка. У двох із дев'яти осіб автори спостерігали регресію процесу більше ніж на 50%.

Короткий період життя ДК обмежує їх клінічне застосування. Описані спроби активації ДК шляхом мітогенного РІЗК/АКТ (фасфатилділінізітол 3-кіназний шлях) за допомогою невеликих інтерферентних РНК, направлених на фосфатази та тензин гену PTEN.

Труднощі терапії природними кілерами (ПК) пов'язані з багатьма факторами, в основному з невеликою кількістю ПК у периферичній крові [4].

Терапію Т-клітинами застосовують у клінічній медицині понад 60 років, проте практично не вико-

ристовують для лікування раку, зокрема шлунка. Існують три типи клітин для протиракової терапії: цитотоксичні Т-лімфоцити (CTL), тумор-інфільтруючі лімфоцити (TIL) та інженерномодифіковані Т-клітини. В останні роки покращені технології культивування CTL клітин [5].

JH Kim et al. (2010) [6] році показали протипухлинну активність Т-клітин при раку шлунка, що були експандовані *ex vivo*. Є повідомлення про адаптивну імунотерапію раку шлунка СІК клітинами.

J Jiang et al. (2006) [7] було показано ефективність СІК у комбінації з хіміотерапією при поширеному раку шлунка.

Адаптивна терапія TIL клітинами вимагає ізоляції Т-клітин з біопсійного або хірургічного матеріалу і селекцію тумор-специфічних Т-клітин *ex vivo*.

Цей процес займає приблизно 6 тижнів. Для покращення терапії застосовують додаткову вакцинацію антигенними раковими пептидами або ін'єкції аутологічного тумору антигену специфічних Т-клітин, експандованих *ex vitro*.

Перспективними є інженерні (генні) модифікації з Т-клітин химерними рецепторами. YJ Kim et al. (2010) [9] показав протипухлинну активність при раку шлунка експандованих Т-клітин, названих цитокініндукованими кілерами (СІК).

Сьогодні вакцинація пацієнтів різними препаратами з пухлин шлунка - як от із клітин (термічна обробка, радіаційне опромінення), так і антигенних (поліпептидних) препаратів за кордоном майже не використовується. Додамо, що антигени з різних ракових пухлин (поліпептиди) останнім часом виробляються штучним способом в лабораторних умовах.

Вважаємо за необхідне навести дані з імунотерапії раку шлунка останніх трьох років (2012-2014) за даними сайту Pubmed.

В 2012-2014 роках опубліковано кілька цікавих оглядів літератури присвячених імунотерапії раку шлунка. Такі роботи представили Matsueda et al. (2014) [10] та ряд інших вчених.

Turcotte et al. (2014) [11] розглядають тумор-реактивні CD+8 Т-клітини для лікування метастатичного раку шлунково-кишкового тракту, рефрактерного до хіміотерапії.

Тоомей et al. (2013) [12] дає огляд імунотерапії при раках шлунково-кишкового тракту. Дуже обширний опис робіт присвячений застосуванню лентіану при раку шлунка представили Ina et al. (2013) [13].

Опис методів отримання антитіл до раку шлунка зробили Zhao et al. (2012) [14].

Ще один блискучий огляд літератури Tewari et al. (2012) [15] присвячений дендритній клітинній терапії з промовистою назвою "Обіцяючі нові надії".

Нові імунологічні стратегії раку шлунка розглядаються в роботі Amedei et al. (2011) [8].

Du et al. (2013) [16] описали методику адаптивного трансферу імунних клітин у передопераційному періоді при раку шлунка. Збільшене число туморінфільтруючих лімфоцитів CD8(+) Foxp3(+) пов'язане з прогресуванням раку шлунка.

Цілий ряд робіт присвячений вивченню різних імунних клітин в тканинах пухлин шлунка.

Li et al. (2013) [17] вивчили розподіл клітин Th17 хелперів і т.зв. TREG клітин при раку шлунка та їх кореляцію з клінічними параметрами.

Tian et al. (2013) [18] показали, що такі маркери, як CD 40, VEGF, AKT, PI3K, S 100 корелюють із стадією раку шлунка.

Song et al. (2013) [19] представили G17PE38 як нову таргетну імунотоксичну модель для лікування раку шлунка з надмірною експресією CCK-2R.

Із стадією раку шлунка корелюють мієлоїдопохідні клітини-супресори, а також проти-запальний протеїн плазми S100A8/A9 [20].

З кращим виживанням корелює збільшена кількість Tbet(+) лімфоцитів у пухлині [21].

Цілий ряд експериментальних досліджень стосується пошуку нових методів імунотерапії.

Fedele et al. (2014) [22] вивчили ефективність нового анти-ERbB2 антитіла при раку шлунка.

Tian et al. (2014) [23] показали, що SOX2 онкоген ампліфікується і виступає оператором, що активує AKT сигнали при раку шлунка і може передбачити ефективність імунотерапії.

Mao et al. (2014) [24] виявили, що туморактивовані TCRyd(+) клітин від хворих із раком шлунка активують імунну відповідність.

Lin et al. (2013) [25] показали, що *in vitro* реполяризовані пухлинні макрофаги пригнічують ріст пухлин шлунка.

Zhang et al. (2013) [26] дослідили цитотоксичність цитоіндукованих кілерів, що були направлені таргетними біспецифічними моноклональними антитілами до клітин раку шлунка. Інтраклітинні інтерферони (polyIc) для стимуляції апоптозу і покращення функції NK клітин описують Qu et al. (2014) [27].

Ефективну індукцію специфічних цитотоксичних Т-лімфоцитів при аденокарциномі раку шлунка можна досягнути з допомогою сервінпептиду [28].

Du et al. (2012) [29] вивчили розподіл *in vivo*

інфузованих імунних клітин на моделі раку шлунка.

Безумовно, що найбільшу цікавість представляють клінічні роботи з імунотерапії раку шлунка опубліковані в 2012-2014 роках. Їх небагато.

H Liu et al. (2013) [30] описують застосування цитокін-індукованих кілерів разом з хіміотерапією за схемою Fol Fox при рецидивах раку шлунка після операції. У групі пацієнтів, які одержували імунотерапію число рецидивів зменшилось до 5,9% (контроль 25,5%).

Wang et al. (2013) [31] провели пілотне дослідження ефективності хіміотерапії із інтраперитонеальними перфузіями цитокін-індукованих кілерів у хворих з асцитом при раку шлунка. Вони пролікували 42 пацієнтів. 22 особи одержали XELOX (капцитабін + оксаліплатин), 20 хворих - кселокс + інтраперитонеальні перфузії СІК. Загальне виживання в групі імунотерапії збільшилося до 11 місяців (контроль - 6 місяців). Однак не було відмічено вірогідної різниці в рівнях ремісії (35% і 22,7%) і рівнях контролю хвороби (75% і 54,5%,  $p=0,209$ ). Більш ніж скромні дані.

Дуже цікава робота Zhao et al. (2013) [32] "Імунотерапія індукованими кілерами в ад'ювантному лікуванні поширеного раку шлунка". Ретроспективне дослідження на 165 особах.

Автори порівняли 2 групи пацієнтів, які одержували хіміотерапію з імунотерапією (53 особи) і без неї (112 осіб). 5-річне виживання після імунотерапії покращилось до 56,6% (контроль 26,8%). Безрецидивне п'ятирічне виживання складало 49,1% і 24,1% ( $p=0,026$ ). Переконливі дані [33].

Cidon et al. (2013) [34] показали, що аутологічні дендритні клітини, стимульовані лізатами з пухлин разом з цитокін - індукованими кілерами покращують виживання хворих з раком шлунка.

Терапію чинили через 3 дні після низькодозової хіміотерапії, вводили  $58,8 \pm 22,3 \times 10^8$  СІК клітин. Відмічено покращення виживання. Проліковано 54 хворих. Однак автори не знайшли різниці в 5 річному виживанні (77% і 66%,  $p=0,159$ ) і достроково припинили дослідження.

Ahn et al. (2013) [35] для ад'ювантної хіміотерапії поширеного раку шлунка після резекції застосували 5-Fluoracil, mitomycin C; polysaccharide-R і аналогічну комбінацію з фторафуром.

Tanaka et al. (2012) [36] показали продовження життя хворих із раком шлунка при проведенні ад'ювантної імунохіміотерапії із зв'язаних білком полісахаридів К.

У оперованих хворих при імунотерапії СІК клітинами середнє виживання (2 і 5 річне) складало: 73,5% і 52,6%; 40,4% і 23,9% (контроль) [37].

Ефективність ад'ювантної імунотерапії показана з цитокін-індукованими клітинами при місцево-поширеному раку шлунка Shi et al. (2012) [38]. Вони пролікували 151 хворого з III - IV стадіями раку шлунка п'ятирічне виживання зросло до 32,4% (контроль 23,4%) і п'ятирічне безрецидивне виживання до 28,3% (контроль 10,4%).

M Saito et al. (2013) [39] описують хворого з скіром шлунка успішно пролікованого гіпертермотерапією з 5-aminolevulinic acid (AZA).

Позитивний ефект лентіану (препарат грибів) відмітили Ina et al. (2013) [13]. 78 хворих із рецидивами та метастазами раку шлунка одержали хіміотерапію препаратом S1 з імунотерапією лентіаном або без неї. Середнє виживання при застосуванні лентіану склало 689 днів, без нього 565 днів.

Marano et al. (2013) [40] пропонують спеціальну імунодієту. Лікування проведено перед радикальною операцією на шлунку в 109 хворих. Імунодієта складалась з аргініну, омега-3-жирних кислот і рибонуклеїнової кислоти. Рівень післяопераційних інфекційних ускладнень знизився до 7,4% (контроль 20%), недостатність анастомозів до 3,7% (контроль 7,3%). Метод цілком доступний вітчизняним хірургам.

Проспективний рандомізований трайл доопераційного імунного харчування з наступною гастректомією представили Fujitani et al. (2012) [41]. Однак вони не змогли продемонструвати переваг доопераційного імунохарчування (117 контроль і 127 хворих - контрольна група). Інфекційні ускладнення після операції розвинулися відповідно у 27 та 23 осіб.

## Висновок

Імунотерапія раку шлунка поки що не вийшла зі стадії клінічного експерименту. Клінічні результати імунотерапії раку шлунка більш, ніж скромні. Дані метааналізів не представлені.

**Література.** 1. Peptide-pulsed dendritic cells induce antigen-specific, CTL-mediated protective tumor immunity / CM Celluzzi, JI Mayordomo, WJ Storkus [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. - 1996. - Vol. 183 (1). - P. 83-287. 2. Gilboa E. DC-based cancer vaccines / E Gilboa // *Journal of Clinical Investigation*. - 2007. - Vol. 117 (5). - P. 1195-1203. 3. Dendritic cells pulsed with / K Kono, A Takahashi, H Sugai [et al.] // *Clinical Cancer Research*. - 2002. - Vol. 8 (11). - P. 3394-3400. 4. Orange JS. Clinical Immunology / JS Orange, ZK Balias // *Natural killer cells in human health and disease*. - 2006. - Vol. 118 (1). - P. 1-10. 5. June CH. Principles of adoptive T cell cancer therapy / CH June // *Journal of Clinical Investigation*. - 2007. - Vol. 117 (5). - P. 1204-1212. 6. Enhancement of DC vaccine potency by activating the PI3K/AKT pathway with a small interfering RNA targeting PTEN / JH Kim, TH Kang, KH Noh [et al.] // *Immunology Letters*. - 2010. - Vol. 134 (1). - P. 47-54. 7. Treatment of advanced gastric cancer by chemotherapy combined with autologous cytokine-induced killer cells / J Jiang, N Xu, C Wu [et al.] // *Anticancer Research*. - 2006. - Vol. 26 (3). - P. 2237-2242. 8. Novel immunotherapeutic strategies of gastric cancer treatment / A Amedei, M Benaglio,

C Bella [et al.] // J Biomed Biotechnol. - 2011. - Vol. 12 (4). - P. 4373-4378. 9. Adoptive immunotherapy of human gastric cancer with ex vivo expanded T A cells / YJ Kim, J Lim, JS Kang [et al.] // Cancer Letters. - 2010. - Vol. 33 (11). - P. 1789-1795. 10. Matsuuda S. Immunotherapy in gastric cancer / S Matsuuda, DY Graham // World J Gastroenterol. - 2014. - Vol. 20 (7). - P. 1657-1666. 11. Tumor-reactive CD8+ T cells in metastatic gastrointestinal cancer refractory to chemotherapy / S Turcotte, A Gros, E Tran [et al.] // Clin Cancer Res. - 2014. - Vol. 20 (2). - P. 331-343. 12. Immunotherapy for gastrointestinal malignancies / PG Toomey, NA Vohra, T Ghansah [et al.] // Cancer Control. - 2013. - Vol. 20 (1). - P. 32-42. 13. The use of lentiran for treating gastric cancer / K Ina, T Kataoka, T. Ando // Anticancer Agents Med Chem. - 2013. - Vol. 13 (5). - P. 681-688. 14. Development of therapeutic antibodies for gastric and colorectal cancers / TT Zhao, NN Fan, L Lin [et al.] // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. - 2012. - Vol. 41 (3). - P. 345-352. 15. Dendritic cell therapy in advanced gastric cancer: a promising new hope / M Tewari, S Sahai, RR Mishra [et al.] // Surg Oncol. - 2012. - Vol. 21 (3). - P. 164-171. 16. Du XH. Treatment pattern of adoptive transfer of immune cells and its application in perioperative period for advanced gastric cancer / XH Du, YX Xu, L Chen [et al.] // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. - 2013. - Vol. 16 (1). - P. 15-27. 17. Prevalence of Th17 and Treg cells in gastric cancer patients and its correlation with clinical parameters / Q Li, J Chen, Y Liu [et al.] // Oncol Rep. - 2013. - Vol. 30 (3). - P. 1215-1222. 18. Markers CD 40, VEGF, AKT, PI3K, and S100 correlate with tumor stage in gastric cancer / WY Tian, WC Chen, R Li [et al.] // Onkologie. - 2013. - Vol. 36 (1-2). - P. 26-31. 19. rG17PE38, a novel immunotoxin target to gastric cancer with overexpressed CCK-2R / J Song, H Ren, Y Li [et al.] // J Drug Target. - 2013. - Vol. 21 (4). - P. 375-382. 20. Increased myeloid-derived suppressor cells in gastric cancer correlate with cancer stage and plasma S100A8/A9 proinflammatory proteins. / L Wang, EW Chang, SC Wong [et al.] // J Immunol. - 2013. - Vol. 190 (2). - P. 794-804. 21. Chen LJ. Higher numbers of T-bet(+) intratumoral lymphoid cells correlate with better survival in gastric cancer / LJ Chen, X Zheng, YP Shen [et al.] // Cancer Immunol Immunother. - 2013. - Vol. 62 (3). - P. 553-561. 22. Effects of a human compact anti-ErbB2 antibody on gastric cancer / C Fedele, S Carvalho, G Riccio [et al.] // Gastric Cancer. - 2014. - Vol. 17 (1). - P. 107-115. 23. SOX2 oncogenes amplified and operate to activate AKT signaling in gastric cancer and predict immunotherapy responsiveness / Y Tian, X Jia, S Wang [et al.] // J Cancer Res Clin Oncol. - 2014. - Vol. 140 (7). - P. 1117-1124. 24. Tumor-activated TCRy(+) cells from gastric cancer patients induce the antitumor immune response of TCRy T cells via their antigen-presenting cell-like effects / C Mao, X Mou, Y Zhou [et al.] // J. Immunol Res. - 2014. - Vol. 59 (3). - P. 562. 25. In vitro repolarized tumor macrophages inhibit gastric tumor growth / H Lin, X Wu, S Wang [et al.] // Oncol Res. - 2013. - Vol. 20 (7). - P. 275-280. 26. Cytotoxicity of cytokine-induced killer cells targeted by a bispecific antibody to gastric cancer cells / L Zhang, Y Hou, J Zhang [et al.] // Oncol Lett. - 2013. - Vol. 5 (6). - P. 1826-1832. 27. Intracellular poly initiated gastric adenocarcinoma cell apoptosis and subsequently ameliorated NK cell functions / J Qu, Z Hou, Q Han [et al.] // J Interferon Cytokine Res. - 2014. - Vol. 34 (1). - P. 52-59. 28. Efficient induction of specific cytotoxic T lymphocytes against gastric adenocarcinoma by a survivin peptide / Y Gang, X Zhang, Y He [et al.] // Biochem Cell Biol. - 2012. - Vol. 90 (6). - P. 701-708. 29. In vivo distribution and antitumor effect of infused immune cells in a gastric cancer model / X Du, R Jin, N Ning [et al.] // Oncol Rep. - 2012. - Vol. 28 (5). - P. 1743-1749. 30. Effects of cytokine-induced killer cell treatment combined with FOLFOX4 on the recurrence and survival rates for gastric cancer following surgery / H Liu, J Song, Z Ya [et al.] // Exp Ther Med. - 2013. - Vol. 6 (4). - P. 953-956. 31. A pilot study of chemotherapy combined with intraperitoneal perfusion of cytokine-induced killer cells for advanced gastric cancer patients with ascites / ZM Wang, RY Zhuang, Y Chen [et al.] // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. - 2013. - Vol. 16 (1). - P. 28-31. 32. Immunotherapy with Cytokine-Induced Killer Cells as an Adjuvant Treatment for Advanced Gastric Carcinoma: A Retrospective Study of 165

Patients / H Zhao, Y Fan, H Li [et al.] // Cancer Biother Radiopharm. - 2013. - Vol. 18 (4). - P. 145-168. 33. Infiltration of antitumor immunocytes into the sentinel node in gastric cancer / S Ishigami, S Natsugoe, Y Uenosono [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surger. - 2003. - Vol. 7 (6). - P. 735-739. 34. Molecular targeted agents for gastric cancer: a step towards personalized therapy / EU Cidon, SG Ellis, Y Inam [et al.] // Cancers (Basel). - 2013. - Vol. 5 (1). - P. 64-91. 35. 5-Fluorouracil, mitomycin-c, and polysaccharide-k versi uracil-fluoratur and polysaccharide-K as adjuvant chemoimmunotherapy for patients with locally advanced gastric cancer with curative resection / MS Ahn, SY Kang, HW Lee [et al.] // Onkologie. - 2013. - Vol. 36 (7-8) P.421-426. 36. Impact of adjuvant immunochemotherapy using protein-bound polysaccharide-K on overall survival of patients with gastric cancer / H Tanaka, K Mugeruma, M Ohira [et al.] // Anticancer Res. - 2012. - Vol. 32 (8). - P. 3427-3433. 37. Clinical impact of intratumoral natural killer cell and dendritic cell infiltration in gastric cancer / S Ishigami, S Natsugoe, K Tokuda [et al.] // Cancer Letters. - 2000. - Vol. 159 (1). - P. 103-108. 38. Efficacy of adjuvant immunotherapy with cytokine-induced killer cells in patients with locally advanced gastric cancer / L Shi, Q Zhou, J Wu [et al.] // Cancer Immunol Immunother. - 2012. - Vol. 61 (12). - P. 2251-2259. 39. A patient with scirrhus stomach cancer treated with combination of hyperthermotherapy and 5-aminolevulinic acid (ALA) / M Saito, K Yano, T Kamigaki [et al.] // Anticancer Res. - 2013. - Vol. 33 (7). - P. 2957-2963. 40. Clinical and immunological impact of early postoperative enteral immunonutrition after total gastrectomy in gastric cancer patients, a prospective randomized study / L Marano, R Porfida, M Pezzella [et al.] // Ann Surg Oncol. 2013. - Vol. 20 (12). - P. 3912-3918. 41. Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer / K Fujitani, T Tsujinaka, J Fujita [et al.] // Br J Surg. - 2012. - Vol. 99 (5). - P. 621-629.

#### ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА ЖЕЛУДКА. НОВЫЕ ДАННЫЕ

*Р.В. Сенютович, А.И. Иващук, В.Ю. Бодяка, Т.В. Крук,  
Н.В. Зелинская, О.В. Черный, В.М. Пилипів,  
М.А. Сенютович*

**Резюме.** Представлен обзор литературы 2012-2014 гг. по иммунотерапии рака желудка. В редких клинических исследованиях показано продолжение выживаемости больных при распространенных раках желудка на 2-4 месяца. Метод не вышел из стадии клинического эксперимента.

**Ключевые слова:** рак, желудок, иммунотерапия.

#### IMMUNO THERAPY OF GASTRIC CANCER. THE NEW DATA

*R.W. Senjutovich, O.I. Ivaschuk, V.U. Bodiaka, T.V. Kruk,  
N.V. Zelinska, O.B. Chorny, V.M. Pylypiv, M.A. Senjutovich*

**Abstract.** Review of the literature 2012-2014 on gastric cancer immunotherapy is presented. Single clinical studies have shown continuing survival of patients with cancers of the stomach for 2-4 months. The method is not out of the stage of clinical experiment.

**Key words:** cancer, stomach immunotherapy.

#### Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi; Prykarpatsk National University n. Stephanyk

*Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №4 (54). - P.225-228.*

*Надійшла до редакції 8.11.2015*

*Рецензент – проф. В.П. Польовий*

*© Р.В. Сенютович, О.И. Иващук, В.Ю. Бодяка, Т.В. Крук, Н.В. Зелинська, О.В. Чорний, В.М. Пилипів, М.А. Сенютович, 2015*