

В.Н. Полысалов, Н.Н. Верясова, С.Д. Долгих, А.Ч. Гапбаров

РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННОМ И МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздравсоцразвития РФ,
г. Санкт-Петербург

Проведен анализ результатов 154 процедур регионарной внутриартериальной химиотерапии у 32 пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком желудка. Средний возраст больных 54,3±2,3 года, из них женщин—8, мужчин—24. Опухоль кардиального отдела желудка выявлена у 7 пациентов, тела желудка—у 15, выходного отдела желудка—у 10 пациентов. Осложненное течение на момент обращения и госпитализации отмечено у 14 больных. Метастатические очаги в печени выявлены в 25 (78%) случаях. Как самостоятельный вид лечения, регионарная химиотерапия выполнялась 20 пациентам. Химиомасляная эмболизация артерий, кровоснабжающих первичную опухоль, проведена 19 пациентам; всего выполнено 56 процедур. Всем пациентам осуществлялись повторные курсы регионарной химиоинфузии с интервалом 4–6 нед. В общей сложности число эндоваскулярных вмешательств составило 98. Комбинированное лечение (операция + регионарная химиотерапия) проведено 12 больным, из них комбинированные хирургические вмешательства с удалением соседних к желудку органов и структур были выполнены в трех случаях. Оперативное лечение осуществляли в сроки 7–16 сут после выполнения последнего курса неoadъювантной химиотерапии. Полученные результаты регионарной химиотерапии (химиомасляная эмболизация опухоли желудка и регионарная химиоинфузия) продемонстрировали возможность эффективного воздействия как на первичную опухоль, так и на этапы лимфогенного метастазирования. В то же время выполнение регионарной неoadъювантной химиотерапии не осложняет течения послеоперационного периода даже в группе пациентов, перенесших обширные комбинированные хирургические вмешательства.

Ключевые слова: местнораспространенный и метастатический рак желудка, регионарная внутриартериальная химиотерапия, комбинированное лечение, интервенционная радиология.

В настоящее время не существует универсальных подходов к лечению пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком желудка в настоящее время не существует. Как и ранее, обсуждаются вопросы выбора оптимального объема лимфодиссекции и целесообразности применения различных схем химиотерапии в неoadъювантном и адъювантном режимах. Актуальность проблемы обусловлена высокой частотой возникновения рака желудка, который занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости [9, 19]. Ежегодно во всем мире диагностируются до 800 тыс. новых случаев; при этом в течение первого года умирают 40% из впервые выявленных больных [1, 19]. Несмотря на разработку новых схем химиотерапии, 5-летняя выживаемость больных раком желудка в США и странах Западной Европы не превышает 15% [19]. Соответственно, разработка и внедрение новых методов лечения является актуальной задачей.

Накопленный опыт успешного применения методов интервенционной радиологии в лечении пациентов с первичным и метастатическим раком печени свидетельствует о возможности проведения регионарной химиотерапии для улучшения результатов лечения при злокачественных опухолях. Длительное время использование интервенционной радиологии в лечении злокачественных новообразований органов желудочно—кишечного тракта считалось опасным и/или нецелесообразным. В современной литературе существует относительно небольшое число сообщений о применении внутриартериальной регионарной химиоинфузии и химиомасляной эмболизации при злокачественных новообразованиях желудка и прямой кишки [2, 3, 5].

В клинике ФГБУ Российского научного центра радиологии и хирургических технологий Минздравсоцразвития РФ методики регионарной внутриартериальной химиоинфузии и химиомасляной эмболизации опухоли нашли широкое применение при лечении пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы [4]. Полученные результаты позволили

приступить к изучению возможностей использования такого подхода при злокачественных новообразованиях желудка.

Целью настоящего исследования является анализ первого опыта применения методов интервенционной радиологии в комбинированном лечении пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком желудка.

Материалы и методы

В 2008 -2011 гг. в клинике ФГБУ Российского научного центра радиологии и хирургических технологий Минздрава России РФ 32 пациентам с местнораспространенным и метастатическим раком желудка выполнено 154 рентгенэндоваскулярные процедуры. Средний возраст больных 54, 3±2,3 года, из них женщин было 8, мужчин—24. Опухоль кардиального отдела желудка выявлена у 7 пациентов, тела желудка—у 15, выходного отдела желудка—у 10 пациентов. Осложненное течение на момент обращения и госпитализации отмечено у 14 больных. Рентгенологически подтвержденные признаки декомпенсированного стеноза выявлены у трех пациентов со злокачественными новообразованиями выходного отдела желудка. Признаки дисфагии III степени были у 2 пациентов с опухолью кардиоэзофагеального отдела. У 11 больных отмечалась анемия смешанного генеза тяжелой степени со снижением гемоглобина ниже 70 г/л. На предыдущих этапах лечения в других клиниках четырем пациентам было выполнено 5 эксплоративных лапаротомий, а двум рекомендовано ограничиться симптоматическим лечением. Как самостоятельный вид лечения, рентгенэндоваскулярное вмешательство выполнялась 20 пациентам. Комбинированное лечение (оперативное пособие +внутриартериальная регионарная химиотерапия) проведено 12 больным, из них комбинированные хирургические вмешательства с удалением соседних к желудку органов и структур были выполнены в трех случаях. Химиомасляная эмболизация артерий, кровоснабжающих первичную опухоль, проведена 19 пациентам; всего выполнено 56 процедур. Всем пациентам осуществлялись повторные курсы внутриартериальной регионарной химиоинфузии с интервалом 4-6 нед. В общей сложности число рентгенэндоваскулярных вмешательств составило 98. Перед началом лечения для подтверждения диагноза и уточнения стадии заболевания выполнялось комплексное обследование, включавшее фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС), биопсию опухоли с морфологическим и иммуногистохимическим исследованием, магнитно-резонансную томографию (МРТ) или спиральную компьютерную томографию (СКТ) брюшной полости с внутривенным контрастированием, СКТ или рентгенографию легких, позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) всего тела с 18-фтордезоксиглюкозой, определение в сыворотке крови уровня специфических онкомаркеров (СЕА, СА-19-9, альфа-фетопротейна (AFP)). Все вышеперечисленные методики использовались и в последующем, как для оценки непосредственного эффекта каждого этапа лечения, так и при осуществлении мониторинга в процессе наблюдения за радикально пролеченными больными.

На момент первичного обращения у 25 (78%) пациентов выявлены метастатические очаги в печени. Стадирование заболевания по международной классификации TNM выполнено у всех прооперированных больных (табл. 1). В случае невозможности достоверно оценить стадию заболевания по критерию N в обязательном порядке определяли критерий LNR (Lymph Node Ratio).

Таблица 1.

Распределение пациентов по стадиям заболевания (международная классификация TNM).

Стадия по TNM	Число пациентов
T4N2M1	4
T3N2M1	1
T4N2M0	5
T3N2M0	1
T4NxM0	1

Вопрос о возможности химиомасляной эмболизации артерий, кровоснабжающих опухоль желудка, решался при выполнении селективной ангиографии сосудов брюшной полости.

Одновременно получали важную информацию об анатомии висцеральных ветвей чревного ствола и особенностях кровоснабжения органов гепатопанкреатобилиарной зоны. В случае выявления сосуда, кровоснабжающего опухоль желудка, осуществляли химиомасляную эмболизацию путем введения в него 10 мг митомидина С и 10 мл липиодола (рис.1а). Процесс заполнения опухоли химиомасляной суспензией контролировали путем выполнения рентгеноскопии (рис. 1б). После процедуры всем пациентам назначались НПВС, антибактериальные препараты. В случае выявления гиповаскулярной опухоли химиомасляную эмболизацию артерий желудка не осуществляли, а проводили продленную внутриартериальную регионарную химиоинфузию. С этой целью использовали оксалиплатин, 5-фторурацил, гемзар, таксотер из расчета 50% от системной дозы. Выбор схемы лечения и изменения лекарственных протоколов зависели от результатов иммуногистохимического исследования опухоли, ПЭТ всего тела и изменения уровней онкомаркеров в динамике.

Оперативное лечение осуществляли в сроки 7–16 суток после выполнения последнего курса неoadьювантной химиотерапии. Характер оперативных вмешательств представлен в табл. 2.

Таблица 2.

Характер оперативных вмешательств.

Характер вмешательства	Число пациентов
Экстирпация желудка	5
Экстирпация желудка +спленэктомия	4
Обширные комбинированные вмешательства	3

Результаты и обсуждение

Анализ результатов СКТ, выполненных в течение первых суток после процедур химиомасляной эмболизации, показал накопление химиомасляной суспензии в опухоли в сроки от 2 до 6

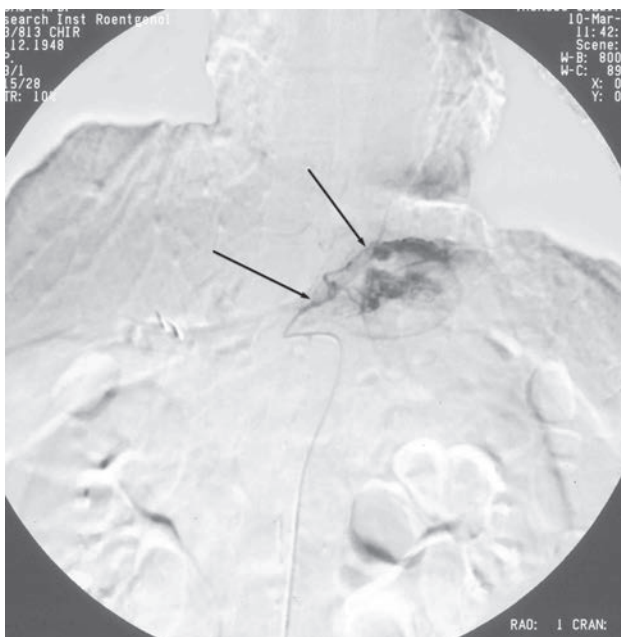
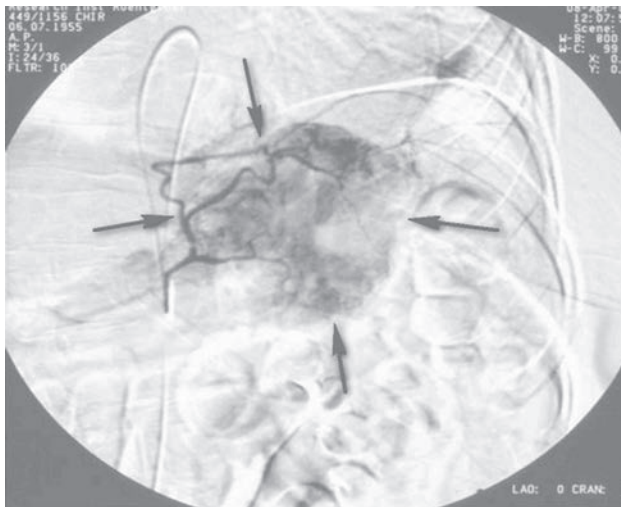


Рис. 1. Артериограмма пациента с гиперваскулярной опухолью тела желудка:
а - гиперваскулярная опухоль, кровоснабжающаяся из бассейна левой желудочной артерии (стрелки); б - задержка химиомасляной суспензии в опухоли желудка после её введения в левую желудочную артерию (стрелка).

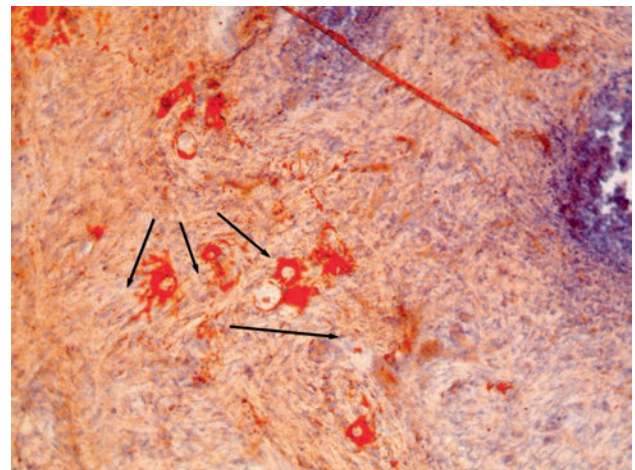


Рис. 2. Микропрепарат опухоли желудка через 7 сут после химиоэмболизации левой желудочной артерии (окраска суданом, ув. 1х200).
Определяются скопления химиомасляной суспензии в межклеточном пространстве (указано стрелками).

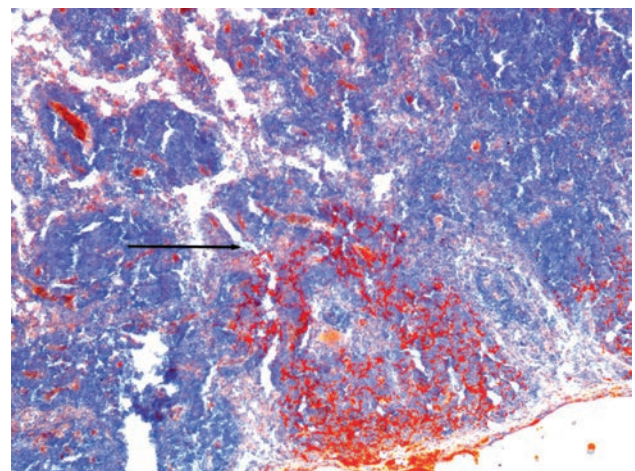


Рис. 3. Микропрепарат лимфатического узла через 7 сут после химиоэмболизации левой желудочной артерии (окраска суданом, ув. 1х200) со скоплениями химиомасляной суспензии в межклеточном пространстве (стрелка).

час. Также отмечено накопление химиомасляной суспензии метастатическими очагами в печени. Изменение размеров первичной опухоли в динамике оценивали по данным ФЭГДС, ретгенографии желудка, СКТ брюшной полости и селективной ангиографии. У всех пациентов отмечалось уменьшение размеров опухоли на 15%-35% (в среднем 26%).

По данным повторной ПЭТ всего тела, выполнявшейся через 4-6 нед. после химиомасляной эмболизации для оценки влияния данной процедуры на метаболическую активность опухоли, отмечено снижение накопления радиофармпрепарата в опухоли желудка на 18-27% (в среднем 20%).

Следует отметить, что у двух пациентов, получивших регионарную химиотерапию на фоне декомпенсированного стеноза выходного отдела желудка, удалось полностью восстановить эвакуаторную функцию и избежать паллиативного оперативного вмешательства (формирования обходного гастроэнтероанастомоза).

Послеоперационное гистологическое исследование удаленных препаратов, окрашенных суданом, показало сохранение химиомасляной суспензии в опухоли желудка (рис. 2) и части лимфатических узлов (рис. 3). Также выявлены обширные некрозы в опухоли желудка и метастатически-положительных лимфатических узлах.

Осложнения регионарной химиотерапии можно подразделить на следующие: 1) непосредственные, ближайшие эффекты химиомасляной эмболизации артерий желудка; 2) стандартные общетоксические осложнения химиотерапии; 3) послеоперационные осложнения у пациентов, перенесших регионарную химиотерапию в неоадьювантном режиме. В результате выполнения химиоэмболизации артерий, кровоснабжавших опухоль желудка, угрожающих жизни осложнений не отмечено. При анализе жалоб пациентов, перенесших процедуру химиоэмболизации артерий желудка, выявлены клинические проявления постэмболизационного синдрома: боли в эпигастральной области, левом и/или правом подреберьях, иррадиировавшие в правую и/или левую надключичные области в течение нескольких дней. В подавляющем большинстве случаев боли купировались назначением неопиоидных анальгетиков. Все пациенты отмечали практически полное прекращение болевого синдрома через 3-5 дней после вмешательства. У одного из пациентов после второй процедуры химиомасляной эмболизации левой желудочной артерии развился пангастрит с выраженной клинической картиной в течение 3 нед., что потребовало стационарного лечения до полного купирования постэмболизационного синдрома. Через два месяца данному пациенту была выполнена экстирпация желудка с неосложнённым течением послеоперационного периода. Наиболее частой реакцией на химиомасляную эмболизацию артерий желудка являлось кратковременное повышение температуры тела до 38,5 °С, которое успешно купировалось назначением парацетамолсодержащих комбинированных лекарственных форм.

Послеоперационные осложнения в группе оперированных пациентов были следующими: двухсторонняя пневмония в результате синдрома Мендельсона—1, панкреатический свищ—1, двухсторонний плеврит—3, очаговый панкреонекроз—1. Релапаротомия потребовалась одному пациенту. В остальных случаях отмечалось гладкое течение послеоперационного периода. Летальных исходов не было.

Перечень общетоксических проявлений в результате регионарной химиотерапии был следующим: эметогенный эффект различной степени выраженности (в 89% процедур) купировался стандартным назначением антиэметиков и проведением инфузионной дезинтоксикационной терапии. Гематологическая токсичность отмечалась после 72 (47%) процедур: лейкопения легкой и средней степени—44 (29%), тромбоцитопения легкой степени—28 (18%) наблюдений. Осложнения купировались в сроки от 2 до 7 сут назначением препаратов из группы стиму-

ляторов лейкопоза. Случаев тяжелых проявлений гематологической токсичности не отмечено. У 4 пациентов зафиксировано 5 эпизодов мукозита, который был купирован в сроки от 3 до 6 сут.

Единственной формой злокачественной аденокарциномы желудка, при которой можно добиться 100% излечения, является ранний рак (carcinoma in situ). В данной стадии заболевания отсутствуют поражение подслизистого слоя и метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов [13,20]. Общепризнано, что хирургические подходы при раке желудка должны учитывать стадию заболевания, в том числе, глубину опухолевой инвазии и наличие метастатического поражения лимфатических узлов [6, 14]. В России на момент выявления заболевания у 64,2 % больных диагностируют 3-4 стадии заболевания, а 83% пациентов имеют метастазы в регионарных лимфатических узлах [1]. В настоящее время нет единой точки зрения об эффективности неоадьювантной и адьювантной химиотерапии у пациентов со злокачественными новообразованиями желудка. Однако, результаты применения современных схем лечения свидетельствуют о возможности улучшения исходов лечения пациентов с распространенным и метастатическим раком желудка [7,8,16,18]. В этом отношении вызывает интерес поиск новых способов доставки химиопрепарата к опухоли с повышением его биодоступности. В нашем исследовании выполнение внутриартериальной регионарной химиоинфузии в чревный ствол позволило редуцировать дозы вводимых препаратов, избежать серьезных токсических эффектов при использовании химиотерапии в неоадьювантном режиме, предотвратить дальнейшее местное прогрессирование опухоли, а в ряде случаев снизить метаболическую активность злокачественных новообразований и индуцировать некротические изменения как в первичной опухоли, так и в метастатически пораженных лимфатических узлах. Заслуживает внимания и дальнейшего изучения опыт применения данной методики у пациентов, которым выполнить радикальные вмешательства не представляется возможным.

В настоящее время в лечении рака желудка наиболее спорным вопросом является выбор объема лимфодиссекции, особенно в случаях местнораспространённых опухолей. При злокачественных новообразованиях с небольшим распространением ряд авторов настоятельно рекомендует выполнение лимфодиссекций в объёме D2, поскольку только гистологическое исследование позволяет достоверно установить наличие или отсутствие метастатического поражения лимфатических узлов. Так, при анализе выжи-

ваемости пациентов отмечены достоверно лучшие результаты в группе больных без метастазов в регионарных лимфатических коллекторах по сравнению с больными, имевшими микрометастазы в лимфатических узлах [10, 12, 17].

Большинство авторов отмечают прогностическое значение размеров опухоли, степени её дифференцировки и глубины инвазии, наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах, однако ни один из этих факторов не является определяющим [11, 15]. Учитывая опыт применения химиомасляной эмболизации при лечении пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы и первые результаты лечения больных с распространенным раком желудка, можно ожидать улучшения результатов комбинированного лечения рассмотренной категории больных, в том числе и за счет избирательного воздействия описанного способа неoadъювантной химиотерапии на пути лимфогенного метастазирования.

В последние годы, с появлением новых поколений терапевтических агентов и внедрения новых схем лечения обсуждается вопрос о проведении периперитонеальной химиотерапии. При этом достигнута достаточно высокая эффективность современных схем лечения, в том числе, в формате регионарной внутриартериальной химиоинфузии или химиомасляной эмболизации.

Выводы

Методы регионарной химиотерапии (химиомасляная эмболизация опухоли желудка и внутриартериальная регионарная химиоинфузия) позволяют с наибольшей эффективностью воздействовать как на первичную опухоль, так и на этапы лимфогенного метастазирования.

Осложнения регионарной химиотерапии развиваются реже и не столь выражены в сравнении с общетоксическими побочными эффектами системной химиотерапии, могут быть успешно мониторированы и своевременно скорректированы.

Выполнение внутриартериальной регионарной химиотерапии в неoadъювантном режиме не осложняет течения послеоперационного периода даже в группе пациентов, перенесших обширные комбинированные хирургические вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

- Аксель Е.М., Горбачева И.А. Злокачественные новообразования в Москве и Санкт –Петербурге//Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.- 2008.- Т.199, №2 (прил. 1).- С.120 -134.
- Арыбжанов Д.Т. Неoadъювантная регионарная химиотерапия при раке желудка // Вестник хирургии Казахстана.- 2009.- №1.- С.23-26
- Гранов А.М., Таразов П.Г., Гранов Д.А. Лечение первичного и метастатического рака печени//Анналы хирургии гепатол.- 1996.- Т.1, № 1.- С.30-37.
- Павловский А.В. Масляная химиоэмболизация артерий поджелудочной железы при местнораспространенном раке //Практ. онкол.-2004.- Т. 5, № 2.- С.108-113
- Щепотин И.Б. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению рака желудка // Онкология.- 2002.- №2.- С.151-154
- Янкин А.В. Современная хирургия рака желудка// Практ. онкол.- 2009.- Т.10, №1.- С.12-19.
- Bamias A., Karina M., Papakostas P. et al. A randomized phase III study of adjuvant platinum/docetaxel chemotherapy with or without radiation therapy in patients with gastric cancer//Cancer Chemother. Pharmacol.- 2010.- Vol. 5.- P.1009-1021.
- Biffi R., Fazio N., Luca F. et al. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer// World J. Gastroenterol.- 2010.- Vol.21, №16(7).- P. 868-874.
- Blot W., Devesa S., Knellur R., Fraumeni J. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia//JAMA.- 1999.- Vol.265.- P. 1287-1291.
- Cai J., Ikeguchi M., Maeta M., Kaibara N. Micrometastases in lymph nodes and microinvasion of the muscularis propria in primary lesions of submucosal gastric cancer// Surgery.- 2000.- Vol.127.- P.32-39.
- Gotoda T., Yanagisawa A., Sasako M. et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with large number of cases at to large centers// Gastric Cancer.- 2000.- N3.- P.219-225.
- Harrison L., Choe J., Goldstein M. et al. Prognostic significance immunohistochemical micrometastasis in node negative gastric cancer patients//J. Surg. Oncol.- 2000.- Vol.73.- P.153-157.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma -2nd England edition. Gastric Cancer, 1998.- P.110-124.
- Karpeh M.S., Kelsen D.P., Tepper J.E. Cancer of the stomach In Cancer: Principles and Practice of oncology, 6th edition.- New-York:Lippincott Williams and Wilkins.-2001.- P. 1092-1125.
- Kim D., Joo J., Ryu S. et al. Factors related to lymph node metastasis and surgical strategy used to treat early gastric carcinoma//World J. Gastroenterol.- 2004.- № 10.- P.737-740.
- Kim J., Lee J., Han B. et al. Docetaxel/cisplatin followed by FOLFIRI versus the reverse sequence in metastatic gastric cancer. // Cancer Chemother. Pharmacol.-2011.- Vol. 68(1).-P. 177-184.
- Nakajo A., Natsugoe S., Ishigami S. et al. Detection and prediction of micrometastasis in the lymph nodes patients with pN0 gastric cancer//Ann. Surg. Oncol.- 2001.- Vol.8.- P. 158-162.
- Nishiyama M., Wad S. Docetaxel: its role in current and future treatments for advanced gastric cancer//Gastric Cancer.- 2009.- № 12.- P.132-141.
- Parkin D., Pisani P., Ferley J. et al. Global cancer statistics//Cancer J. Clin.- 1999.- Vol.49.- P.33-64.
- Takekoshi T., Baba Y., Ota H. et al. Endoscopic resection of early gastric carcinoma: results of retrospective analysis of 308 cases//Endoscopy.- 1994.- Vol. 26.- P. 352-364.

*V.N. Polysalov, N.N. Veryasova, S.D. Dolgikh,
A.Ch. Gapbarov*

REGIONAL CHEMOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC GASTRIC CANCER

Russian Research Centre for Radiology and Surgical
Technologies of Ministry of Health of the Russian
Federation, St. Petersburg.

During 2008-2011 32 patients with locally advanced and metastatic gastric cancer passed 154 procedures of interventional radiology. Tumors of gastroesophageal junction were revealed in 7 patients, tumors of the fundus—in 15 patients, tumors of the pylorus—in 10 patients. At the time of treatment and hospitalization complicated course was observed in 14 patients. Upon initial treatment 25 patients (78%) manifested metastatic lesions in the liver. As an independent type of treatment interventional radiology was carried out in 20 patients.

The combined treatment (surgery + intraarterial regional chemotherapy) was performed in 12 patients. 19 patients underwent chemoembolisation of the tumor (56 procedures in total). All patients had repeated courses of intraarterial regional chemoinfusion at intervals of 4-6 weeks (98 procedures in total). Surgical treatment was performed in terms of 7-16 days after the last course of neoadjuvant regional chemotherapy. A decrease of tumor size by 15% -35% (26% in average) was registered in all patients; a decrease in accumulation of radiopharmaceutical in tumors of the stomach was 18% -27% (20% in average). The results of the application of intraarterial regional chemotherapy (chemoembolisation tumors of the stomach and regional chemoinfusion) demonstrated the possibility of effective influence both on the primary tumor, and on the stages of lymph node metastasis. Also the use of regional neoadjuvant chemotherapy did not complicate the course of the postoperative period even in the group of patients who underwent extensive combined surgical intervention.

Key words: advanced and metastatic gastric cancer, regional intraarterial chemotherapy, chemoembolisation, the combined treatment, intervention radiology.