

Е.В. Трусилова, Н.С. Бесова, С.Г. Багрова, В.А. Горбунова, И.С. Стилиди, С.Н. Неред

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Несмотря на наблюдаемую в последние десятилетия стойкую тенденцию к снижению заболеваемости, рак желудка по мировым оценкам занимает четвертое место по заболеваемости и второе в структуре смертности от онкологических заболеваний [1]. Локализованный рак желудка удается выявить лишь у 20% больных. Без противоопухолевого лечения продолжительность жизни больных диссеминированным раком желудка колеблется в пределах 3-5 месяцев [2, 8].

Целесообразность и эффективность лекарственной терапии диссеминированного рака желудка была доказана в нескольких рандомизированных исследованиях II-III фазы [2, 7-9]. По сравнению с оптимальным симптоматическим лечением химиотерапия способствовала достоверному увеличению продолжительности жизни больных.

Долгое время единственным препаратом для лечения рака желудка являлся 5-фторурацил (5-ФУ), эффективность которого составляет около 21%. Дальнейшее повышение эффективности лекарственной терапии связано с разработкой комбинированных режимов химиотерапии. Метаанализ рандомизированных исследований II и III фазы продемонстрировал статистически достоверное увеличение медианы общей выживаемости и частоты объективного эффекта при назначении полихимиотерапии по сравнению с монокимиотерапией и оптимальной симптоматической терапией [7, 10]. Одной из первых комбинаций был режим FAM [6] (5-ФУ + доксорубин + митомицин С), объективный эффект которого составлял 42%, медиана общей выживаемости 5,5 мес. По сравнению с режимом FAM комбинация FAMTX (5-ФУ + доксорубин + метотрексат + лейковорин) позволила увеличить медиану общей выживаемости больных до 10,5 мес. [12]. Схема FAMTX считалась стандартным режимом при диссеминированном раке желудка в восточных странах вплоть до 1990-х годов.

Сравнение трех режимов химиотерапии: монотерапии 5-ФУ, FAM и CF (5-ФУ + цисплатин), показало, что применение комбинации CF по сравнению с FAM и 5-ФУ в монорежиме по-

зволяет добиться более высокой частоты объективного эффекта: 51% против 25% и 26%, соответственно, и увеличения медианы времени до прогрессирования болезни. Разница в медиане общей продолжительности жизни не достигла статистической значимости: 8,5 против 6,6 и 6,9 мес соответственно [5]. Комбинация CF, вытеснив режим FAMTX, до сих пор является одной из наиболее распространенных и применяется в качестве группы контроля в клинических исследованиях.

Достоверного улучшения общей выживаемости больных удалось добиться при химиотерапии в режиме ECF (эпирубицин + цисплатин + 5-ФУ), медиана продолжительности жизни больных составила 8,9 мес. [10]. На основании результатов исследования режим ECF стал одним из стандартных в некоторых странах Европы. Вторым периодом развития химиотерапии рака желудка можно считать введение в комбинированные режимы цитостатиков третьей генерации: доцетаксел, иринотекан, оксалиплатин, капецитабин, S-1.

С 1996 г. в отделении химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН было начато изучение эффективности и токсичности доцетаксела в составе трехкомпонентных режимов в качестве первой линии химиотерапии при неоперабельном раке желудка. Первая из изучаемых оригинальных комбинаций включала таксотер 75 мг/м² во 2-й день, цисплатин 75 мг/м² во 2-й день, 5-ФУ по 500 мг/м² в виде 3-х часовой инфузии в 1-3 дни (режим TPF) [3, 4]. Объективный эффект составил 48,1%, медиана времени до прогрессирования болезни—5,5 мес, медиана выживаемости 11,5 мес, 1-годовая выживаемость—46,6%. Токсичность режима была умеренной: лейкопения 3+4 ст.—32%, нейтропения 3+4 ст.—58,1%, в т.ч. фебрильная нейтропения—у 9,7% пациентов. Из негематологической токсичности 3-4 ст. зарегистрированы только рвота 3ст. у 1 больного (3,9%) и стоматит 4 ст. у 1 больного (3,9%).

На следующем этапе с целью повышения эффективности лечения в качестве модификатора 5-ФУ в режим был включен лейковорин (по 50

мг в/в струйно перед введением 5-ФУ) (режим TPFL—Таксотер 75 мг/м² во 2-й день, цисплатин 75 мг/м² во 2-й день, лейковорин 50 мг в/в струйно в 1-3 дни, 5-ФУ по 500 мг/м² в виде 3-х часовой инфузии в 1-3 дни). Объективный эффект был достигнут у 18 больных (48,6%). Медиана времени до прогрессирования составила 5,3 мес, медиана общей выживаемости—11,5 мес. Нейтропения 3+4 ст. зафиксирована у 65% больных, фебрильная нейтропения—у 3% (1 пациент), диарея 3 ст.—у 15%. В результате лечения у 3-х больных удалось добиться полной резорбции отдаленных метастазов и выполнить радикальную операцию, что привело к значительному увеличению продолжительности жизни. Приводим выписку из истории болезни одного из пациентов:

Больной Г., 61 года, обратился в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в ноябре 2008 г. с жалобами на боли в эпигастрии, умеренную слабость, снижение веса на 10 кг в течение 4 мес.

При рентгенографии желудка определено субтотальное опухолевое поражение желудка с переходом на абдоминальный сегмент пищевода. При ЭГДС выявлена опухолевая инфильтрация розетки кардии по задней полуокружности с дистальной ее границей в нижней трети тела желудка. Инфильтрация распространялась на субкардию, кардию, тело и свод желудка. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства показало наличие 2-х округлых метастазов диаметром 1,3 и 0,9 см по висцеральной брюшине в мезогастрii.

При РКТ органов брюшной полости явных очаговых образований в печени не обнаружено. Стенки желудка неравномерно утолщены, просвет желудка деформирован и сужен. Определялись увеличенные лимфатические узлы в парагастральной области (1,2-1,8 см в диаметре), а также лимфатические узлы в подкожно-жировой клетчатке под передней брюшной стенкой от 0,8 до 1,4 см и 2,0 см. Асцит не было.

По данным лапароскопии, имело место прорастание опухоли серозной оболочки желудка, диссеминация процесса в виде единичных метастазов по париетальной брюшине левого купола диафрагмы, два метастаза во 2 сегменте печени подкапсульно. При морфологическом исследовании биопсийного материала с париетальной брюшины и печени подтверждены метастазы аденокарциномы.

В результате обследования был диагностирован субтотальный рак желудка (умереннодифференцированная аденокарцинома), метастазы в печень подкапсульно, парагастральные лимфатические узлы, канцероматоз брюшины, стадия IV, cT3NxM1.

Сопутствующие заболевания: ИБС, стенокардия напряжения IIIФК, состояние после аорто-коронарного шунтирования в 2004г. Атеросклероз коронарных сосудов. Нарушение толерантности к глюкозе.

С ноября 2008 г. по март 2009 г. проведено 6 курсов химиотерапии по схеме TPFL: Таксотер 75 мг/м² во 2-й день + цисплатин 75 мг/м² во 2-й день + лейковорин 50 мг в/в струйно в 1-3 дни + 5ФУ 500 мг/м² в 1-3 дни в виде трехчасовой инфузии. Побочных явлений в ходе лечения не возникло. На фоне лечения отмечено прогрессивное улучшение общего состояния в виде исчезновения болей в эпигастрии, прибавки в весе 5 кг. При контрольном обследовании после 2-х курсов отмечена положительная динамика в виде уменьшения границ опухолевой инфильтрации в желудке, восстановления рельефа слизистой обо-

лочка на отдельных участках. По данным УЗИ, размеры метастазов по висцеральной брюшине в мезогастрii оставались прежними, очаговые изменения в печени не визуализировались. При контрольном обследовании после 4 и 6 курсов сохранялась стабилизация достигнутого эффекта. С 15.04.2009 г. по 25.12.2009 г. проведено 13 курсов поддерживающей химиотерапии по схеме: лейковорин по 50 мг в/в струйно в 1,2,3 дни + 5-ФУ по 500 мг/м² в/в капельно в течение 3-х часов в 1,2,3 дни каждые 3 нед, с развитием анемии 2 ст (Hb 90-93г/л).

При очередном контрольном обследовании в декабре 2009 г. по данным РКТ определялись только единичные узлы 1,5см и 0,7см в подкожно-жировой клетчатке передней брюшной стенки. Проксимальная граница опухоли желудка, определяемая при ЭГДС, была расположена на уровне розетки кардии, дистальная—на уровне нижней трети тела желудка. По данным лапароскопии, выявлено отсутствие прорастания опухоли серозной оболочки желудка и исчезновение метастазов по брюшине, подтвержденное гистологическим исследованием множественных биоптатов с брюшины.

12.02.2010 г. пациенту выполнены паллиативная гастрэктомия, спленэктомия и лимфодиссекция в объеме D2. По данным гистологического заключения, в желудке имелось разрастание высокодифференцированной аденокарциномы, инфильтрирующей слизистый и подслизистый слои стенки желудка; в дистальном крае резекции желудка в пределах слизистой оболочки обнаружено разрастание высокодифференцированной аденокарциномы. Послеоперационное стадирование: pT2N1M0.

Таким образом, в результате химиотерапии удалось добиться не только резорбции метастазов по брюшине, в печени, но и положительной динамики состояния опухоли желудка в виде снижения критерия T. В послеоперационном периоде на 7-е сутки у больного развилась левосторонняя нижнедолевая пневмония, разрешившаяся через 2 нед на фоне антибактериальной терапии. Спустя 3 нед после операции при РКТ от 01.03.2010 г. диагностирован парапанкреатический абсцесс, который был дренирован, а 25.03.2010 г.—наружный тонкокишечный свищ; в результате проводимой консервативной терапии через 2 нед отмечена облитерация затеков и уменьшение полости абсцесса. С учетом развившихся послеоперационных осложнений адьювантная химиотерапия не проводилась.

Через один год после операции в процессе динамического наблюдения при РКТ от 24.02.2011 г. выявлены метастазы в лимфоузлах ворот печени—до 0,9 см, аортокавального промежутка—до 0,9 см, в области брыжейки тонкой кишки—до 0,9 см; слева от аорты цепочка лимфатических узлов до 1,6 см. При цитологическом исследовании пунктата из забрюшинных лимфатических узлов на уровне L2-5 обнаружена метастатическая аденокарцинома.

Общее время с момента начала химиотерапии до прогрессирования болезни составило 27 мес. 30.03-01.04.2011 г. возобновлена химиотерапия по схеме таксотер 60 мг/м², оксалиплатин 100 мг/м² во 2-й день, лейковорин 50 мг в/в струйно, 5-ФУ 500 мг/м² в/в капельно в течение 3-х часов в 1-3 дни (цисплатин заменен на оксалиплатин с целью улучшения переносимости лечения). Однако, на фоне 1-го курса химиотерапии у больного развилась пневмония, по поводу которой было проведено 3 линии антибактериальной терапии, осложнившейся нефротоксичностью. С учетом нарушения функции почек и ослабленного состояния пациента был назначен режим XELOX, однако, в связи с выраженной астенизацией после проведения 2-х курсов лечение было прекращено. В настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением. По данным обследования, отмечена нарастающая положительная динамика. При РКТ от 16.09.2011 г. размеры увеличенных забрюшинных лимфоузлов на уровне L2 составили 0,3-0,6 см, в аор-

токавальном промежутке—0,3-0,5 см и в области брыжейки тонкой кишки—0,3-0,4 см, при РКТ от 07.12.2011 г. забрюшинные лимфоузлы уже не определялись. По данным УЗИ от 27.04.2012 г. признаков прогрессирования процесса также не отмечено.

Таким образом, адекватный выбор современного режима химиотерапии позволил добиться полной регрессии отдаленных метастазов и частичной регрессии опухолевого процесса. Высококвалифицированные хирурги-онкологи и анестезиологи-реаниматологи обеспечили адекватный объем хирургического вмешательства. В результате комбинированного лечения при исходно неоперабельном раке желудка на июнь 2012 г. пациент живет 44 мес., интервал времени без прогрессирования процесса на первой линии химиотерапии составил 27 мес. Эффективной оказалась 2-3-я линии химиотерапии после продолжительного 27-месячного безрецидивного интервала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель) М. — 2010.
2. Glimelius B., Ekstrom K., Hoffman K., et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer // *Ann Oncol.* 1997. — Vol. 8. — P.168.
3. Gorbunova V.A., Besova N.S., Orel F. et al. The efficacy and toxicity of Taxoter (T) + Cisplatin (P) + 5-FU (F) (TPF) as the first-line chemotherapy in advanced gastric cancer. Treatment possibilities in the elderly (aged 65 years). Final results // *Ann Oncol.* 2004. — Vol. 14 (Suppl.3): III63 (Abstr.102).
4. Gorbunova V., Orel N., Besova N. Combined chemotherapy with docetaxel in extensive advanced gastric cancer (pilot study). 10th Internat. Congress Anti-Cancer Treatment. Paris. — 2000. — P. 270.
5. Kim N.K., Park Y.S., Heo D.S. et al. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer // *Cancer (Philad).* 1993. — Vol. 71. P. 3813–3818.
6. Macdonald JS, Schein PS, Woolley PV, et al. 5-fluorouracil, mitomycin-C, and Adriamycin (FAM): a new combination chemotherapy program for advanced gastric carcinoma // *Ann Intern Med.* 1980. — Vol. 93. — P. 533–536.
7. Murad A.M., Santiago F.F., Petroianu A. et al. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer // *Cancer (Philad)* 1993.- Vol. 72. — P. 37-41.
8. Pyrhonen S., Kuitunen T., Nyandoto P. et al. Randomised comparison between chemotherapy plus best supportive care with supportive care alone in patient with non-resectable gastric cancer // *Br J Cancer* 1995.— Vol. 71.— P. 587-591.
9. Scheithauer W., Kornek G., Hejna M. et al. Palliative chemotherapy versus best supportive care in patients with metastatic gastric cancer: a randomized trial // *Ann Hematol.* — 1994. — Vol. 73. — A. 181.
10. Wagner A.D., Groth W., Haerting J. et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data // *J Clin Oncol* 2006. — Vol. 24. — P. 2903-09.
11. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:261–267.
12. Wils J., Klein D.J., Wagener T.H. et al. Sequential high dose methotrexate and 5-fluorouracil combined with doxorubicin—a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cooperative Group // *J Clin Oncol.* — 1991. — Vol. 9. — P. 827–831.

*E.V. Trusilova, N.S. Besova, S.G. Bagrova,
V.A. Gorbunova, I.S. Stilidi, S.N. Nered*

THE RESULTS OF COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC GASTRIC CANCER. CASE STUDY

Research Institute of Clinical Oncology
of the N.N. Blokhin Russian Oncology Research Center,
Moscow

There is presented the clinical observation of combined treatment of a patient with metastatic gastric cancer. The patient underwent combined chemotherapy for metastatic initially inoperative gastric cancer with metastases to the liver, paragastric lymph nodes as well as canceromatosis of the peritoneum with complete resorption of distant metastases, which allowed performing radical surgery. As a result of the combined treatment the patient is currently under dynamic observation without signs of disease. Duration of the patient's life at the moment is 44 months.

Поступила в редакцию 14.01.2013 г.