

УДК 616.33-006.6-08

ОПЫТ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ЖЕЛУДКА

**В.В. Слугарев¹, С.В. Гамаюнов², И.Г. Терентьев², А.Н. Денисенко¹,
С.Р. Пахомов¹, И.С. Шумская²,**

¹ГУЗ «Нижегородский областной онкологический диспансер»,

²ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития», кафедра онкологии ЦПК и ППС

Гамаюнов Сергей Владимирович – e-mail: Gamajnovs@mail.ru

Рак желудка – опухоль с высоким риском лимфогенного и имплантационного метастазирования. Хирургический метод лечения достиг предела своих возможностей. Улучшение отдаленных результатов и качества жизни пациента может быть достигнуто при использовании мультидисциплинарного подхода. Описан опыт комплексного лечения рака желудка с применением эндолимфатической полихимиотерапии в раннем послеоперационном периоде, лучевой терапии на фоне радиомодификации капецитабином (кселодой[®]) и системной полихимиотерапии.

Ключевые слова: рак желудка, комплексное лечение, химиотерапия, лучевая терапия.

Stomach cancer is a tumor with a high risk of lymphogenous and implantation metastasis. Surgical method of cure has reached the limits of its possibilities. Improvement of remote results and quality of patients' life can be achieved with the help of multidisciplinary approach. The work describes the experience of complex treatment for stomach cancer with the use of endolymphatic polychemotherapy in the early post-operative period, radiation therapy on the background of radiomodification by capecitabine (xeloda[®]) and systemic polychemotherapy.

Key words: stomach cancer, complex treatment, chemotherapy, radiation therapy.

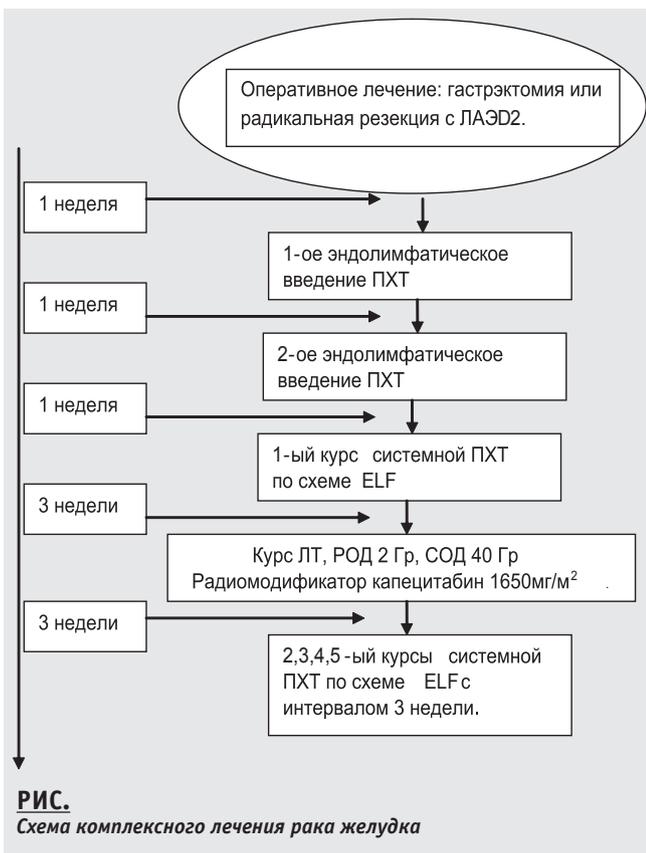
В России доля пациентов с III–IV стадией рака желудка превышает 70% [1, 2, 3]. Хирургический метод является основным методом лечения этой патологии. Только хирургическое лечение получают более 76% операбельных пациентов [1, 2, 4]. Оптимальной операцией следует считать гастрэктомию или субтотальную резекцию с лимфодиссекцией D2 [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Такой объем операции позволяет достоверно улучшить результаты лечения и грамотно установить стадию заболевания. Однако, анализ отдаленных результатов оперативного лечения рака желудка позволяет усомниться в целесообразности дальнейшего наращивания хирургической агрессивности при этой патологии [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. В структуре рецидива рака после операции основное место принадлежит локо-регионарному рецидиву и перитонеальной диссеминации [16, 20, 21, 22]. Это характеризует рак желудка как опухоль с высоким риском лимфогенного и имплантационного метастазирования.

Неблагоприятными прогностическими факторами ранней перитонеальной диссеминации и метастатического поражения парааортальных лимфатических узлов являются: уровень инвазии опухоли до серозной оболочки (уровень инвазии SE или T₃ по TNM) [5, 23, 24, 25, 26]; метастатическое поражение лимфатических узлов второго этапа метастазирования (N-II) [27, 28]; M+, в том числе наличие свободных опухолевых клеток в перитонеальной жидкости (Cy+) [29, 30, 31]. К дополнительным факторам неблагоприятного прогноза можно отнести: размеры опухоли более 7 см в наибольшем измерении [27, 32], неблагоприятный гистологический вид опухоли (недифференцированная аденокарцинома, перстневидно-клеточный рак) [27, 33, 34, 35], диффузно-инфильтративный тип роста (Борман-IV) [27, 33, 36], локализацию опухоли (дно желудка, верхняя треть тела на задней стенке) [27, 37], уровень инвазии до субсерозного слоя (SS, что соответствует T₂ по TNM) [26, 27], молодой возраст пациента (с длительным предполагаемым

периодом жизни у здоровых лиц соответствующей возрастной группы).

На сегодняшний день, наиболее перспективное направление в хирургии рака желудка у этих пациентов мы видим не в расширении объемов оперативного вмешательства, а в более широком применении комбинированных или комплексных методов на возможно более ранних сроках лечения и направленных на усиление локо-регионарного контроля.

На кафедре онкологии ЦПК и ППС Нижегородской государственной медицинской академии на базе ГУЗ «Нижегородский областной онкологический диспансер» с ноября 2006 года начато исследование по изучению переносимости и эффективности схемы комплексного лечения рака желудка. Схема включает в себя четыре этапа: оперативное лечение (гастрэктомия или радикальная резекция с лимфаденэктомией D2), эндолимфатическая полихимиотерапия в раннем послеоперационном периоде, послеоперационная лучевая терапия на фоне радиомодификации капецитабином и системная внутривенная полихимиотерапия (рис.). Показанием к применению комплексного метода лечения является наличие описанных выше факторов неблагоприятного прогноза.



Эндолимфатическая полихимиотерапия проводится в лимфатические сосуды стопы на следующий день после удаления дренажей из брюшной полости (5–8-е сутки после операции). Одновременно вводится 750 мг 5-фторурацила, 100 мг эпопозида и 3,0 грамма цефтриаксона. Процедура

повторяется дважды с недельным интервалом между введениями, что обусловлено длительным (до 7 дней) депонированием препаратов в лимфатических узлах и коллекторах [38, 39]. Особенности фармакодинамики химиотерапевтических препаратов при эндолимфатическом введении приводят к существенному снижению токсичности и увеличению селективности воздействия, что позволяет начать комплексное лечение в максимально ранние сроки после операции.

Можно выделить следующие механизмы увеличения эффективности и снижения токсичности препаратов при эндолимфатическом введении:

1. Препарат вводится непосредственно в регионарную лимфатическую систему и достигает опухоли и зоны лимфогенного метастазирования, минуя малый и большой круги кровообращения и органы, в которых происходит его инактивация.

2. Достигается максимальная концентрация препарата в очаге поражения (брюшной полости) и минимальная в органах-мишенях его токсического действия.

3. Происходит депонирование препарата в лимфатической системе зоны поражения, что обеспечивает его длительный контакт с опухолевой клеткой, перекрывающий по времени все фазы клеточного цикла (больше шансов «застать» клетку в наиболее чувствительную для химиотерапии фазу цикла).

4. Происходит абсорбция препарата белками (альбуминами) форменными элементами лимфы, биомодификация их свойств, повышение туморотропности и снижение токсичности.

5. Промывание лимфатического коллектора под давлением приводит к механическому «вымыванию» биологических тромбов, что ликвидирует блокаду лимфоузлов и тем самым стимулирует лимфопозез.

6. Введение агрессивных препаратов в лимфатическую систему является для нее стрессовым фактором, что приводит к выраженной иммуностимуляции.

7. Лимфатическая система обладает обширными рецепторными связями, раздражение которых активирует гипоталламо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что приводит к нормализации нейрогуморального фона организма.

Таким образом, при эндолимфатическом введении цитостатика максимальная концентрация препарата достигается в лимфатических коллекторах брюшной полости, в том числе и парааортальных лимфатических узлах, и перитонеальной жидкости, что соответствует направлению лимфогенной и имплантационной диссеминации рака желудка. Благодаря низкой токсичности возможно проведение эндолимфатической полихимиотерапии в раннем послеоперационном периоде для обеспечения ранней пролонгированной защиты пациента в интервале между хирургическим лечением и началом системной лекарственной терапии.

Системная внутривенная лекарственная терапия проводится через неделю после второго эндолимфатического

введения химиопрепаратов, что соответствует третьей неделе после операции. Схемы для проведения адьювантного лечения, помимо критерия эффективности, должны отвечать критериям переносимости, токсичности, удобства применения и экономической обоснованности. Учитывая профилактический, а не лечебный, характер воздействия, требования к соблюдению указанных критериев должны быть строже, чем при терапии диссеминированных форм рака желудка и диагностированного рецидива заболевания. Опираясь на опыт лечения диссеминированных форм, в качестве возможного варианта мы остановились на схеме ELF: этопозид 120 мг/м² – 50-минутная внутривенная инфузия в 1-й, 2-й и 3-й день, лейковорин 150 мг/м² – 10-минутная внутривенная инфузия в 1-й, 2-й и 3-й день, 5-фторурацил 500 мг/м² – 50-минутная внутривенная инфузия в 1-й, 2-й и 3-й день. Всего проводим 5 курсов с интервалом 3 недели.

В лечении операбельного рака желудка используют лучевую терапию в связи с большой долей локорегионарной прогрессии заболевания. По мнению G. Delaney et al. [40], данный метод лечения может быть показан у 68% пациентов. Курс лучевой терапии мы проводим на послеоперационном этапе между первым и вторым курсами полихимиотерапии на источнике тормозного излучения Philips-SL 75 по схеме дробно-протяженного фракционирования дозы на фоне приёма капецитабина (кселоды®) в суточной дозе 1650 мг/м² в качестве радиомодификатора. Суммарная очаговая доза 40 Гр подводится за 20 сеансов с перерывами на выходные дни. При послеоперационном облучении появляется возможность удаления опухоли сразу после установления диагноза без задержки, связанной с курсом лучевой терапии, точно известна распространённость и морфологическое строение новообразования, нет негативного влияния на ход операции, появляется возможность установить границы поля облучения с помощью рентгеноконтрастных меток, исключаются противопоказания для комбинированного лечения, связанные с осложнениями со стороны опухоли (дисфагия, стеноз выходного отдела, угроза развития кровотечения или прободения опухоли).

Использование пероральной формы 5-фторурацила (капецитабина) в качестве радиомодификатора считаем оптимальным. Капецитабин – пероральный цитостатик, избирательно активирующийся в опухолевой клетке до активного метаболита 5-фторурацила под действием фермента тимидинфосфорилазы. Особенности фармакодинамики препарата обуславливают высокую селективность воздействия и связанную с этим низкую токсичность. Это позволяет использовать капецитабин у пациентов, ослабленных после проведенного обширного оперативного вмешательства. Важным является и пролонгированный характер воздействия препарата. Двукратный прием капецитабина обеспечивает эффективную концентрацию активного метаболита 5-фторурацила в опухолевых клетках в течение суток. Следует отметить и удобство пероральной формы. Пациент

принимает препарат самостоятельно, что снижает нагрузку на медицинский персонал и позволяет проводить лечение в амбулаторном режиме.

С ноября 2006 года на базе ГУЗ «Нижегородский областной онкологический диспансер» по указанной схеме пролечено 14 пациентов с диагнозом «рак желудка IIIA–IV стадии». Максимальный срок наблюдения после завершения лечения 20 месяцев, минимальный – 4 месяца, что не позволяет делать адекватные выводы об эффективности лечения. Из 14 пациентов живы без признаков рецидива 13. Одна пациентка погибла после 3-го курса системной полихимиотерапии от фебрильной нейтропении. Еще одна пациентка не завершила курс лечения в связи с необходимостью выполнения повторной операции по поводу спаечной кишечной непроходимости. Двенадцать пациентов полностью завершили курс лечения. При проведении эндолимфатической полихимиотерапии системных осложнений не было, отмечались местные осложнения в виде лимфангита и отека конечности на стороне введения препарата в половине случаев. Все осложнения купированы консервативно применением местных мазей. При проведении системной полихимиотерапии отмечен 1 случай фебрильной нейтропении. Других осложнений III–IV степени не было. Основными осложнениями являлись гематологическая токсичность I–II ст., гастроинтестинальная токсичность I–II ст. и печеночная токсичность I ст. При проведении курса лучевой терапии лучевых осложнений III–IV степени не было. Основным осложнением являлась гастроинтестинальная токсичность I–II ст. Специфическим осложнением применения капецитабина в качестве радиомодификатора являлась лимфопения I–II степени, которую во всех случаях удалось купировать консервативно. Других специфических осложнений, в том числе и лодонно-подошвенного синдрома, отмечено не было.

Выводы

1. Рак желудка – опухоль с высоким риском лимфогенного и имплантационного метастазирования. Хирургический метод лечения достиг предела своих возможностей. Улучшение отдаленных результатов и качества жизни пациентов может быть достигнуто при использовании мультидисциплинарного подхода.

2. Предложенная схема лечения направлена на усиление локорегионарного контроля заболевания. Применение модифицированного пути введения препаратов и препаратов с селективным механизмом действия позволяет существенно снизить токсичность воздействия и максимально приблизить начало лечения к моменту операции. Первые результаты применения указанной схемы продемонстрировали безопасность и хорошую переносимость предложенной методики.

3. Для оценки эффективности предложенной схемы считаем необходимым увеличить количество пролеченных пациентов и сроки наблюдения за ними.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 году. //Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2007. Т. 18. № 2. прил. 1. С. 57–92.
2. Кутуков В.В., Круглова Т.С., Чернухин А.А. Результаты лечения рака желудка в зависимости от гистологической структуры опухоли. //Онкохирургия. 2008. № 1. С. 43.
3. Молдоев М.И., Жумабаев А.Р. Эффективность хирургических вмешательств у больных раком желудка. //Онкохирургия. 2008. № 1. С. 44.
4. Утин К.Г., Важенин А.В. Эпидемиология рака пищевода, желудка (обзор литературы). //Академический журнал Западной Сибири, Онкология. 2006. № 5. С. 21–23.
5. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка. //Современная онкология. 2000. № 2. С. 3–5.
6. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Н. и др. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения. //Практическая онкология. 2001. № 3 (7). С. 18–24.
7. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А. Расширенная лимфаденэктомия при раке желудка. //Анналы хирургии. 1996. № 1. С. 20–27.
8. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А. Расширенная лимфаденэктомия в объеме R2 при радикальном хирургическом лечении рака желудка. //Анналы хирургии. 1996. № 4. С. 20–24.
9. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А. Расширенная лимфаденэктомия в хирургии рака желудка. М.: ИЗДАТ, 2000. 120 с.
10. Maruyama K., Okabayashi K., Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. //World J. Surg. 1987. V. 11. № 4. P. 418–425.
11. Sawai K., Takahashi T., Yamaguchi T. et al. Principles of lymphadenectomy for gastric cancer according to depth of wall invasion, tumor site and regional lymphatic flow. //Nippon-Geka-Gakkai-Zasshi. 1992. V. 93. № 8. P. 794–799.
12. Пахомов С.Р. Использование капецитабина, как радиомодификатора, в комбинированном лечении рака желудка. Дисс. ... канд. мед. наук. Н.Новгород. 2005. 156 с.
13. Chen J. Q. Problems in the surgical treatment of gastric cancers. //Chung-Hua-Wai-Ko-Tsa-Chin. 1991. V. 29. № 4. P. 220–270.
14. Chen J. Q., Wang S. B., Qi C. L. Rational evaluation of different lymph node dissection. //Chung Hua I Hsueh Tsa Chih. 1995. V. 75. № 2. P. 110–128.
15. Jaehne J. et al. Lymphadenectomy in gastric carcinoma. A prospective and prognostic study. //Arch. Surg. 1992. V. 127. P. 290–294.
16. Ohno S., Maehara Y., Ohiwa H. et al. Peritoneal dissemination after a curative gastrectomy in patients with undifferentiated adenocarcinoma of the stomach. //Semin. Surg. Oncol. 1994. V. 10. № 2. P. 117–120.
17. Siewert J. R., Bottcher K., Roder J. D. et al. Prognostic relevance of systemic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group. //Brit. J. Surg. 1993. V. 80. P. 1015–1018.
18. Nomura E., Sasako M., Yamamoto S. et al. Risk Factors for Para-aortic Lymph Node Metastasis of Gastric Cancer from a Randomized Controlled Trial of JCOG9501. //Jpn. J. Clin. Oncol. 2007. V. 37. № 6. P. 429–433.
19. Yonemura Y., Wu C.C., Fukushima N. et al. Metastasis in para-aortic lymph nodes in patients with advanced gastric cancer, treated with extended lymphadenectomy. //Hepatogastroenterology. 2007. V. 54. № 74. P. 634–638.
20. Слугарев В.В., Гамаюнов С.В., Пахомов С.Р. Рак желудка – опухоль с высоким риском лимфогенной и имплантационной диссеминации. //Нижегородский медицинский журнал. Здравоохранение ПФО. 2006. № 2. С. 156–162.
21. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Локтионова О.В. и др. Перстневидноклеточный рак желудка: особенности клинического течения и метастазирования, результаты комбинированного и хирургического лечения. //Онкохирургия. 2008. № 1. С. 38.
22. Слугарев В.В., Гамаюнов С.В., Терентьев И.Г. и др. Интраоперационное цитологическое исследование лаважа брюшной полости при проведении операций по поводу рака желудка. // Медицинский альманах. 2008. № 2. С. 51–53.
23. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Н., Марчук В.А. Рак желудка: предоперационное обследование и актуальные аспекты стадирования. //Практическая онкология. 2001. № 3 (7). С. 9–24.
24. Bozetti F., Bonfanti G., Morabito A. A multifactorial approach for the prognosis of patients with carcinoma of the stomach after the curative resection. //Surg. Gynecol. Obstet. 1986. V. 162. P. 229–234.
25. Kaibara N., Litsuka Y., Kimura A. et al. Relationship between area of serosal invasion and prognosis in patients with gastric cancer. //Cancer (Philad.). 1989. V. 60. P. 136–139.
26. Sasako M., Sano T., Katai H., Maruyama K.. Gastric Cancer. – Oxford: Oxford University Press. 1997. 245 p.
27. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Полоцкий Б.Е. Современная хирургия рака желудка: от D2 к D3. Материалы IX Российского онкологического конгресса. Москва. 2005. 41–43.
28. Yoshioka S., Tsujinaka T., Fujitani K., et al. Indication for para-aortic lymph node dissection on patients with advanced gastric cancer. 4th International gastric cancer congress. New York, U.S.A. April 30–May 2. 2001. 903–937.
29. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.В., Пикин О.В., Ложкин М.В. Перитонеальная диссеминация при раке желудка: возможности лечения. //Российский онкологический журнал. 2001. № 3. С. 9–12.
30. Japanese Classification of Gastric Cancer. 2nd English Edition. JGCA. //Gastric Cancer. 1998. V. 1. № 1. P. 10–24.
31. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology. Japanese J. Surg. 1981. V. 11. № 2. P. 127–139.
32. Ikeguchi M., Kondou O., Oka A. et al. Effects of continuous hyperthermic peritoneal perfusion on prognosis of gastric cancer with serosal invasion. //Europ J. Surg. 1995. V. 161. P. 581–586.
33. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Локтионова О.В. и др. Перстневидноклеточный рак желудка: особенности клинического течения и метастазирования, результаты комбинированного и хирургического лечения. //Онкохирургия. 2008. № 1. С. 38.
34. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Буйденко Ю.В., Свиридова С.П., Марчук В.А., Абдихакимов А.Н., Типисев Д.А. Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия в комбинированном лечении местнораспространенного и диссеминированного рака желудка. //Практическая онкология. 2001. № 3 (7). С. 59–66.
35. Nakamura K., Nishi M., Ichicawa H. et al. Histogenesis of gastric carcinoma and its clinicopathological significance. Gastric Cancer. Tokyo: Springer. 1993. P. 112–132.
36. Maehara Y., Moriguchi S., Orita H. et al. Lower survival rate for patients with carcinoma of the stomach of Bormann type IV after gastric resection. Surg. Gynecol. Obstet. 1992. V. 175. № 1. P. 13–16.
37. Лойт А.А., Гуляев А.В. Теория лимфогенного метастазирования рака и пролиферации. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. 86 с.
38. Новые подходы к эндолимфатической терапии на модели местнораспространенного процесса рака шейки матки. (Под ред. Ю.С. Сидоренко, Л.Я. Розенко). Ростов-на-Дону: ЛаПО, 2004. 232 с.
39. Панков А.К. Эндолимфатическая полихимиотерапия в лечении злокачественных опухолей. //Сб. Эндолимфатическая химиотерапия в лечении злокачественных опухолей. Москва. 1985. С. 38–53.
40. Delaney G., Barton M., Jacob S. Estimation of an optimal radiotherapy utilization rate for gastrointestinal carcinoma: a review of the evidence. //Cancer. 2004. V. 101. № 4. P. 657–670.