

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*Елена Владимировна Трусилова¹, Наталия Сергеевна Бесова²,
Вера Ангреевна Горбунова³, Евгений Вячеславович Глухов⁴,
Сергей Николаевич Нерез⁵, Иван Сократович Стилиди⁶,
Солтан Анверович Меликов⁷, Илья Борисович Перфильев⁸,
Юлия Викторовна Бондаренко⁹*

ПОЛНАЯ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГРЕССИЯ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНОГО МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

¹ Аспирант, отделение химиотерапии, НИИ клинической онкологии

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² К. м. н., старший научный сотрудник, отделение химиотерапии, НИИ клинической онкологии

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Профессор, г. м. н., заведующая, отделение химиотерапии, НИИ клинической онкологии

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Аспирант, хирургическое отделение абдоминальной онкологии торакоабдоминального отдела

НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН

(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, хирургическое отделение абдоминальной онкологии

торакоабдоминального отдела НИИ клинической онкологии

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁶ Член-корреспондент РАМН, профессор, г. м. н., заведующий, хирургическое отделение

абдоминальной онкологии торакоабдоминального отдела НИИ клинической онкологии

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁷ К. м. н., научный сотрудник, хирургическое отделение абдоминальной онкологии

торакоабдоминального отдела НИИ клинической онкологии

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁸ К. м. н., врач, эндоскопическое отделение НИИ клинической онкологии

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁹ Врач-патологоанатом, отделение патологической анатомии опухолей человека

НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН

(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24,

НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, отделение химиотерапии,

Трусилова Елена Владимировна; e-mail: tev_86@mail.ru

Представлено клиническое наблюдение полной патоморфологической регрессии рака желудка в результате предоперационной химиотерапии. Пациенту по поводу местнораспространенного рака желудка с прорастанием его серозной оболочки проведено 4 курса неоадьювантной химиотерапии по схеме доцетаксел, оксалиплатин, фолинат кальция (Лейковорин) и 5-фторурацил с выраженной положительной динамикой в виде значительного уменьшения первичной опухоли и восстановления дифференцировки слоев стенки желудка. По завершении химиотерапии больному выполнена радикальная операция в объеме спленосохраняющей гастрэктомии D2. Согласно заключению патоморфологического исследования послеоперационного материала, наблюдается полная патоморфологическая регрессия опухоли желудка.

Ключевые слова: местнораспространенный рак желудка, неоадьювантная химиотерапия, полная патоморфологическая регрессия.

Радикальная операция — единственный метод лечения больных локализованным раком желудка (РЖ), позволяющий достичь полного излечения. Однако отдаленные результаты хирургического лечения не могут удовлетворить онкологов ввиду частых рецидивов опухоли и появления отдаленных метастазов у 40—60% больных [1; 2].

Определенные успехи в хирургическом лечении РЖ достигнуты путем расширения объема лимфодиссекции до D2, которая в сочетании с субтотальной резекцией желудка или гастрэктомией стала в настоящее время стандартным объемом операции. Однако дальнейшее расширение объема хирургического вмешательства не привело к улучшению результатов лечения. После радикальных операций в 54% случаев развиваются локорегионарные рецидивы, в 25% случаев — отдаленные метастазы (данные J. H. Cornelis, доложенные на 11-м Всемирном конгрессе по раку желудочно-кишечного тракта).

Одним из способов улучшения отдаленных результатов лечения в онкологии является дополнение радикальных хирургических вмешательств консервативными методами. Развитие адъювантной терапии операбельного РЖ осуществляется по трем направлениям: химиолучевое лечение, наиболее распространенное в США [3—5], адъювантная химиотерапия (ХТ), являющаяся стандартной в странах азиатского региона [6—8], и периоперационная ХТ, применяемая в европейских странах [9—15]. Как правило, с адъювантной целью используются наиболее эффективные при опухолях данной локализации препараты и их комбинации.

С учетом высокой эффективности доцетаксела при диссеминированном РЖ начато изучение его эффективности в составе периоперационной ХТ при локализованном РЖ [16].

В 2011 г. в отделении ХТ совместно с отделением абдоминальной хирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН начато изучение эффективности периоперационной ХТ.

До начала лечения всем пациентам проводили обследование, включавшее: 1) эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с морфологической верификацией процесса; 2) эндосонографию для уточнения глубины прорастания опухоли в стенку желудка и выявления пораженных регионарных лимфатических узлов; 3) рентгенографию желудка; 4) ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, периферических лимфатических узлов и малого таза (для женщин); 5) рентгенографию органов грудной клетки; 6) лапароскопию с биопсией образований, подозрительных на метастатические, и взятием смывов с брюшины для последующего цитологического исследования; 7) электрокардиографию; 8) спирометрию; 9) общий клинический и биохимический анализы крови.

Режим предоперационной ХТ включал доцетаксел 50 мг/м², оксалиплатин 85 мг/м², фолинат кальция (Лейковорин) 200 мг/м², 5-фторурацил (ФУ) 400 мг/м²

струйно, 5-ФУ 2000 мг/м² в виде 48-часовой инфузии с повторением курсов каждые 2 нед. Перед операцией планово проводили 2 курса лечения с последующей оценкой эффекта. При любом уменьшении опухолевых проявлений предоперационное лечение продолжали до 4 курсов с последующей операцией. При стабилизации опухолевого процесса или отрицательной динамике пациентам выполняли операцию сразу после 2 курсов ХТ.

После операции всем больным назначали 3—4 курса адъювантной ХТ по схеме: фолинат кальция 30 мг/м² внутривенно струйно, 5-ФУ по 500 мг/м² внутривенно капельно в течение 3 ч в 1—3-й дни, доцетаксел 75 мг/м² во 2-й день и оксалиплатин 100 мг/м² во 2-й день каждый 21 день.

В настоящее время в исследовании принимают участие 16 пациентов.

В статье представлено клиническое наблюдение полной патоморфологической регрессии РЖ в результате предоперационной ХТ.

Пациент П., 56 лет, обратился в РОНЦ в июле 2012 г. с жалобами на боли в эпигастриальной области и снижение массы тела на 10 кг в течение 2 мес.

При обследовании у пациента диагностирована умереннодифференцированная аденокарцинома тела желудка с инвазией всех слоев стенки желудка. При иммуногистохимическом исследовании определен HER2 статус опухоли — 1+.

Исходно, по данным ЭГДС от 10.09.12, проксимальная граница опухолевой инфильтрации определялась на уровне субкардии, в верхней и средней третях тела желудка визуализирована массивная опухоль, занимающая по малой кривизне и задней стенке желудка половину окружности. Поверхность опухоли с изъязвлениями. При эндосонографии выявлено, что образование исходит из слизистой оболочки и распространяется на подслизистую основу и мышечный слой; определяются множественные участки инвазии серозной оболочки на протяжении 2—5 мм. Толщина стенки желудка в зоне опухоли составляла 33 мм, площадь опухоли — 1570 мм². Ультразвуковых признаков метастатического поражения парагастральных лимфатических узлов не выявлено. При лапароскопическом исследовании, а также УЗИ шейно-надключичных зон, брюшной полости и забрюшинного пространства отдаленных метастазов не выявлено.

Таким образом, стадия опухолевого процесса была определена как T4aNxM0. На первом этапе пациенту была рекомендована неоадъювантная ХТ по схеме доцетаксел 50 мг/м², оксалиплатин 85 мг/м², фолинат кальция 200 мг/м², 5-ФУ 400 мг/м² струйно, 5-ФУ 2000 мг/м² в течение 48 ч с повторением циклов каждые 2 нед.

С 19.09.12 по 11.10.12 пациенту проведено 2 курса предоперационной ХТ по указанной схеме. Согласно намеченному плану, после 2 курсов выполнено обследование для оценки эффекта ХТ и определения последующей лечебной тактики.

По данным ЭГДС и эндосонографии выявлено, что опухоль ограничена только верхней третью тела желудка, где по задней стенке определялось изъязвление диаметром менее 1,2 см с приподнятыми краями и конвергирующими инфильтрирующими складками. Отмечено частичное восстановление слоев стенки желудка и диф-

ференцировки серозной оболочки и наружного контура мышечного слоя. При этом максимальная толщина стенки желудка уменьшилась с 33 до 14 мм, а площадь опухолевого поражения — с 1570 до 590 мм² (на 62,5 %).

С учетом достижения объективного эффекта лечения, расцененного как частичная регрессия опухоли, пациенту были назначены еще 2 курса ХТ по прежней схеме.

С 29.10.12 по 18.11.12 были проведены 3-й и 4-й курсы ХТ. Лечение осложнилось нейтропенией IV степени, в связи с чем интервалы между курсами были удлинены до 2,5—3 нед. Признаков негематологической токсичности за время лечения не отмечено. В результате ХТ прекратилось снижение массы тела и полностью регрессировали боли в эпигастральной области.

После 4-го курса пациент также был обследован в прежнем объеме. По данным ЭГДС, на месте ранее выявленного изъязвления определялась лишь углубленная инфильтративная площадка размером 1,0 × 0,7 см с приподнятыми краями и конвергирующими складками на неизменной слизистой оболочке, подвижной при захвате биопсийными щипцами. Эластичность стенки перифокально инфильтративной площадки была полностью восстановлена. При эндоскопии в вышеописанной зоне определялось гипоехогенное образование с размытыми контурами, отмечено также восстановление дифференцировки мышечного слоя с сохранением узурации его внутреннего контура в центре образования. С учетом стертости контуров образования достоверно дифференцировать фиброзно-воспалительные изменения и истинную площадь опухоли не представлялось возможным. Общая площадь описанных изменений составила 320 мм² (площадь опухолевого поражения по сравнению с исходной уменьшилась на 80 %), максимальная толщина стенки желудка — 11 мм. Повторная биопсия инфильтративных изменений слизистой оболочки желудка, расцененных при эндоскопическом исследовании как опухолевое поражение, не выполнялась.

В соответствии с ранее намеченным планом, пациент был переведен в хирургическое отделение, где 20.12.12 (спустя 5 нед от момента завершения 4-го курса предоперационной ХТ) ему были выполнены спленосохраняющая гастрэктомия и лимфодиссекция D2. При ревизии брюшной полости ни асцита, ни метастазов по брюшине и в печени не выявлено. В верхней трети тела желудка, по задней стенке с переходом на малую кривизну, визуализирована инфильтративная опухоль, не прорастающая серозной оболочки, без вовлечения абдоминального сегмента пищевода. Операция прошла без осложнений и признана радикальной.

При макроскопическом исследовании послеоперационного материала на задней стенке тела желудка визуализировалось втяжение серозной оболочки площадью 2 × 2 см, к которому был подпаян малый сальник. На слизистой оболочке задней стенки желудка обнаружено разрастание изъязвленной опухоли диаметром 2,5 см.

При микроскопическом исследовании гистологического препарата в дне эпителизованного язвенного дефекта стенки желудка резидуальная опухоль не обнаружена, дно язвы представлено разрастанием фиброзной ткани без четких границ, распространяющимся на всю толщу стенки с вращением в малый сальник. Таким об-

разом, выявлены признаки полного лечебного патоморфоза (IV стадия). В слизистой оболочке дна и тела желудка наблюдалась картина неполной кишечной метаплазии и хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*. В 18 удаленных лимфатических узлах признаков опухоли также не обнаружено.

Таким образом, после предоперационной ХТ у пациента зарегистрирована полная ремиссия опухоли желудка.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Спустя 6 нед после операции пациент предъявлял жалобы только на незначительную общую слабость.

В связи с высокой чувствительностью опухоли к ХТ и удовлетворительным состоянием пациента было принято решение о целесообразности проведения 3 курсов адъювантной ХТ по схеме доцетаксел 60 мг/м², оксалиплатин 85 мг/м² во 2-й день, фолиат кальция 50 мг внутривенно струйно, 5-ФУ 375 мг/м² в виде 3-часовой инфузии в 1—3-й дни.

С 30.01.13 по 2.02.13 проведен 1-й курс адъювантной ХТ по указанной схеме. У больного отмечались тошнота I степени и астения II степени в течение 5 дней.

По завершении адъювантной ХТ пациенту будет рекомендовано динамическое наблюдение: обследование каждые 3 мес на протяжении первых 3 лет, затем каждые 6 мес на протяжении следующих 2 лет (до 5 лет), после этого — 1 раз в год.

Достичь полной резорбции карциномы желудка с помощью ХТ удается крайне редко. Наше наблюдение подтверждает данные литературы о том, что включение в схему лечения доцетаксела повышает эффективность ХТ и позволяет в отдельных случаях добиться полной резорбции опухоли. Важно отметить, что в приведенном наблюдении отсутствие остаточной опухоли доказано результатами тщательного гистологического исследования удаленного желудка и перигастральных лимфатических узлов.

ЛИТЕРАТУРА

- Gunderson L. L. Gastric cancer — patterns of relapse after surgical resection // *Semin. Radiat. Oncol.* — 2002. — Vol. 12. — P. 150—161.
- Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons / Wanebo H. J., Kennedy B. J., Chmiel J., Steele G., Winchester D., Osteen R. // *Ann. Surg.* — 1993. — Vol. 8, N 5. — P. 583—592.
- Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction / MacDonald J. S., Smalley S. R., Benedetti J., Hundahl S. A., Estes N. C., Stemmermann G. N., Haller D. G., Ajani J. A., Gunderson L. L., Jessup J. M., Martenson J. A. // *New Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 725—730.
- Chemoradiation of resected gastric cancer: A 10-year follow-up of the phase III trial INT0116 (SWOG 9008) / MacDonald J. S., Benedetti J., Smalley S., Haller D., Hundahl S., Jessup J., Ajani J., Gunderson L., Goldman B., Martenson J. // *J. C. O.* — 2009. — Vol. 27, N 15s. — Abs. 4515.
- Ku G. Y., Ilson D. H. Adjuvant Therapy in Esophagogastric Adenocarcinoma: Controversies and Consensus // *Gastrointest. Cancer Res.* — 2012. — Vol. 5. — P. 85—92.
- Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer / Nakajima T., Kinoshita T., Nashimoto A., Sairenji M., Yamaguchi T., Sakamoto J., Fujiya T., Inada T., Sasako M., Ohashi Y. // *Br. J. Surg.* — 2007. — Vol. 94, N 12. — P. 1468—1476.
- Five-Year Outcomes of a Randomized Phase III Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With S-1 Versus Surgery Alone in Stage II or III Gastric Cancer / Sasako M., Sakumoto S., Katai H., Kinoshita T., Nashimoto A., Fujii M., Nakajima T., Ohashi Y. // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — Vol. 29. — P. 4387—4393.

8. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial / Bang Y. J., Kim Y. W., Yang H. K., Chung H. C., Park Y. K., Lee K. H., Lee K. W., Kim Y. H., Noh S. I., Cho J. Y., Mok Y. J., Kim Y. H., Ji J., Yeh T. S., Button P., Sirzén F., Noh S. H. // *Lancet*. — 2012. — Vol. 379, N 9813. — P. 315—321.

9. Treatment of resectable gastric cancer / Dikken J. L., van de Velde C. J., Coit D. G., Shah M. A., Verheij M., Cats A. // *Ther. Adv. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 5, N 1. — P. 49—69.

10. Roth A. D. Treatment of locally advanced gastric cancer. How can the oncologist help the surgeon? // *Proceedings of the 11th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 24—27 June 2009*. — P. 169—173.

11. Fujimoto S. Studies on preoperative cancer chemotherapy. Methods of preoperative intra-arterial infusion by the use of methotrexate or vinblastine // *Cancer*. — 1969. — Vol. 24. — P. 433—441.

12. Fujimoto S. A study of survival in patients with stomach cancer treated by a combination of preoperative intra-arterial infusion therapy and surgery // *Cancer*. — 1976. — Vol. 37. — P. 1648—1653.

13. Leichman L., Pendyala L., Leichman C. G. Definitive and neoadjuvant therapies for esophageal and gastroesophageal junction tumors:

a look back and toward the future // *Semin. Oncol.* — 2003. — Vol. 30, N 11. — P. 11—18.

14. Perioperative chemotherapy in operable gastric cancer and lower oesophageal cancer: Final results of a randomized, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971) / Cunningham D., Allum W. H., Stenning S. P., Thompson J. N., van de Velde C. J., Nicolson M., Scarffe J. H., Lofts F. J., Falk S. J., Iveson T. J., Smith D. B., Langley R. E., Verma M., Weeden S., Chua Y. J. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — Abs. 4001.

15. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil/cisplatin to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus: FNLCC 94012 ACCORD07-FFCD 9703 trial / Boige V., Pignon J., Saint-Aubert B., Lasser P., Conroy T. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25, N 18s. — Abs. 4510.

16. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer / Biffi R., Fazio N., Luca F., Chiappa A., Andreoni B., Zampino M. G., Roth A., Schuller J. C., Fiori G., Orsi F., Bonomo G., Crosta C., Huber O. // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16, N 7. — P. 868—874.

Поступила 18.02.2013

*Elena Vladimirovna Trusilova¹, Natalia Sergeyevna Besova²,
Vera Andreyevna Gorbunova³, Evgeniy Vyacheslavovich Glukhov⁴,
Sergey Nikolayevich Nered⁵, Ivan Socratovich Stilidi⁶,
Soltan Anverovich Melikov⁷, Ilya Borisovich Perfilyev⁸,
Yulia Victorovna Bondarenko⁹*

COMPLETE PATHOLOGICAL RESPONSE OF GASTRIC TUMOR FOLLOWING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN A PATIENT WITH LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER. CASE REPORT

¹ MD, Postgraduate Student, Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

² MD, PhD, Senior Researcher, Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

³ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁴ MD, Postgraduate Student, Surgical Department of Abdominal Oncology, Thoracoabdominal Division,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁵ MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Surgical Department of Abdominal Oncology, Thoracoabdominal Division,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁶ MD, PhD, DSc, Professor, Associate Member of RAMS, Head, Surgical Department of Abdominal Oncology,
Thoracoabdominal Division, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁷ MD, PhD, Researcher, Surgical Department of Abdominal Oncology, Thoracoabdominal Division,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁸ MD, PhD, Physician, Endoscopy Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁹ MD, Pathologist, Department of Tumor Pathology, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Trusilova Elena Vladimirovna, Chemotherapy Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478;
e-mail: tev_86@mail.ru

We are reporting a case of gastric cancer achieving complete pathological response as a result of preoperative chemotherapy. The patient with locally advanced gastric cancer invading serous membrane underwent 4 cycles of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel + oxaliplatin + calcium folinate (Leukovorin) + 5-fluorouracil resulting in marked reduction of the primary tumor and recovery of differentiation of gastric wall layers. After chemotherapy completion the patient underwent radical surgery involving D2 gastrectomy with preservation of the spleen. Pathological study of surgical specimens found complete pathological response of gastric cancer.

Key words: locally advanced gastric cancer, neoadjuvant chemotherapy, complete pathological response.