

Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиоперфузия в комбинированном лечении рака желудка

Р.Р. ЯРЭМА¹, Т.Г. ФЕЦИЧ¹, М.Д. ТЕР-ОВАНЕСОВ², М.А. ОГОРЧАК³

¹Кафедра онкологии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого, Львов

²Кафедра онкологии и гематологии НИРМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

³Отделение абдоминальной хирургии Львовского регионального онкологического центра, Львов

Несмотря на тенденцию к снижению уровня заболеваемости рак желудка (РЖ) сохраняет лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости [1, 2]. Наиболее частым вариантом метастазирования РЖ остается интраперитонеальная диссеминация (карциноматоз брюшины) [3], которую выявляют у 30-40% больных РЖ [4]. При лапаротомии у пациентов с потенциально резектабельным РЖ метастазы по брюшине выявляют у 10 – 20% больных [5, 6], в группе пациентов с диссеминированным РЖ перитонеальные метастазы (изолированные или в комбинации с другими метастазами) встречаются у 72% больных [7].

Имплантационный путь метастазирования характеризуется наиболее пессимистическим прогнозом на фоне других путей диссеминации [3], медиана выживаемости таких больных составляет от 1,0 мес. [8] до 3,1 мес. [9] и зависит в первую очередь от степени распространения канцероматоза. В группе пациентов с имплантационными метастазами системная химиотерапия, как правило, малоэффективна с наиболее низкими уровнями объективных реакций, незначительным повышением медианы выживаемости [10] и отсутствием 5-летней выживаемости [11]. Показания к применению таргетных препаратов лимитированы сегодня, как правило, интестинальным типом РЖ, который сопровождается преимущественно метастазами гематогенного характера [12].

Качественно новым этапом развития комбинированного лечения диссеминированного РЖ стало внедрение в клиническую практику циторедуктивных операций в комбинации с гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиоперфузией (ГИИХ) и системной химиотерапией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен обзор литературы относительно применения ГИИХ у больных РЖ с перитонеальной диссеминацией и высоким риском метастазирования карциноматоза брюшины.

Результаты. После экспериментальных исследований на животных в 1988 г. японский хирург S. Fujimoto и соавторы впервые сообщили об успешном применении ГИИХ у больных РЖ с перитонеальным карциноматозом после проведения паллиативной гастрэктомии [13]. Процедуру ГИИХ проводили под общим наркозом в операционной сразу после окончания гастрэктомии, применяя специальное автоматическое оборудование, позволяющее одновременно проводить перманентную перфузию брюшной полости раствором химиопрепаратов в замкнутом стерильном контуре, с повышенной до 43,0 – 44,5 °С интраабдоминальной температурой, и непрерывный термомониторинг организма. Все 15 оперированных пациентов хорошо перенесли процедуру внутрибрюшной химиогипертермии без интраоперационных осложнений.

В 1996 г. Y. Yonemura и соавт. [11] сообщили результаты лечения 83 пациентов с интраперитонеально диссеминированным РЖ с использованием ГИИХ (митомидин 30 мг + цисплатин 300 мг + этопозид 150 мг, 60 мин при 42 - 43°С) после проведения агрессивного циторедуктивного вмешательства в объеме гастрэктомии, широкой регионарной лимфаденэктомии и парциальной или субтотальной перитонэктомии. 1-летняя выживаемость получена у 43 % больных, а также впервые у пациентов этой категории зафиксирована 5-летняя выживаемость – 11 %.

В 2010 г. O. Glehen с соавт. [14] опубликовал

обобщенные ретроспективные результаты французского мультицентрового исследования, базирующегося на анализе отдаленных результатов лечения 159 пациентов из 15 центров. Достигнуты медиана выживаемости 9,2 мес, и 1-, 3- и 5-летняя выживаемость на уровне 43 %, 18 % и 13 % соответственно. У пациентов с макроскопически полной циторедукцией медиана составила 15,0 мес, 1-, 3- и 5-летняя выживаемость – 61 %, 30 % и 23 %.

М.Д. Тер-Ованесов и соавт. [15] сообщают о достижении медианы выживаемости больных при проведении ГИИХ (митомидин 20 мг/м² + цисплатин 100 мг/м², 90 мин при 44,0 - 44,5 °С) 12 мес на фоне приемлемого уровня послеоперационных осложнений и низкой летальности (1,8%). Показатель полной циторедукции CC-0 авторами достигнут у 75 % пациентов.

Согласно данным Х.Я. Yang и соавт. [16], 1- и 2-годичное выживание больных РЖ с перитонеальной диссеминацией при проведении ГИИХ (митомидин 30 мг + цисплатин 120 мг, 90 мин при 43,0 – 43,5 °С) составляет 50 % и 43 % соответственно, медиана выживаемости при полном объеме циторедукции была статистически значимо большей, нежели при резидуальном опухолевом процессе на брюшине – 43,4 мес против 9,4 мес. соответственно (разница достоверна, $p < 0,05$).

К наиболее значимым факторам прогноза, определяющим целесообразность применения ГИИХ в комбинированном лечении интраперитонеально диссеминированного РЖ относят: отсутствие асцита, незначительный объем распространения карциноматоза брюшины (индекс перитонеального канцероматоза ниже 5), полный объем циторедукции, а также отсутствие метастазов в печени, парааортальных лимфатических узлов и других экстраперитонеальных метастазов. Практически все авторы акцентируют внимание на принципиальной важности достижения макроскопически полной циторедукции. После проведения циторедуктивного вмешательства и ГИИХ рекомендованным является курс системной паллиативной химиотерапии.

Перспективным направлением в онкологии является использование ГИИХ в адъювантном режиме у больных с местно-распространенным РЖ и высоким риском имплантационного метастазирования.

Результаты контролируемого рандомизированного исследования эффективности применения расширенной гастрэктомии в комбинации с ГИИХ в адъювантном режиме (митомидин 30 мг + цисплатин 300 мг, 90 мин при 42,0 - 43,0 °С) представлены У. Yonemura и соавт. [17]. В группе комбинированного лечения 5-летняя выживаемость

составила 61 % против 42 % выживаемости в группе хирургического лечения. Авторы делают заключение об эффективности ГИИХ в качестве метода профилактики развития карциноматоза брюшины после радикального хирургического лечения РЖ.

У. Kim и соавт. [18] выявили, что при проведении вмешательств с перигастральной лимфаденэктомией D1 частота внутрибрюшного рецидива составляла 33,3 %, тогда как при проведении лимфодиссекции D2 она возросла до 46,7 %, что авторы связывают с интраперитонеальной диссеминацией опухолевых клеток при пересечении значительного количества лимфатических протоков. Однако при проведении вмешательств с лимфодиссекцией D2 и проведением ГИИХ не отмечено ни одного случая метастатического карциноматоза брюшины и получены наилучшие показатели отдаленных результатов лечения. Частота интраперитонеального рецидива РЖ при проведении ГИИХ после радикальных вмешательств по данным разных авторов составляет от 0 – 5 % до 39 %, тогда как в группе контроля – 48 – 59 %.

В 2004 г. Кохрейновским сообществом проведен мета-анализ 11 проспективных рандомизированных исследований эффективности использования адъювантной внутрибрюшной химиотерапии у радикально оперированных больных с местно-распространенным РЖ [19]. В общей сложности в исследовании участвовали 1161 пациента. Мета-анализ показал статистически вероятное преимущество комбинированного лечения в сравнении с группой контроля. Наилучшие результаты общей и безрецидивной выживаемости получены при проведении ГИИХ.

В 2007 г. опубликованы результаты другого мета-анализа рандомизированных исследований адъювантной внутрибрюшной химиотерапии резектабельного РЖ [20], в рамках которого проведен кооперированный анализ результатов лечения свыше 1,6 тыс. больных в рамках 13 рандомизированных исследований с наивысшими уровнями доказательности. Результаты мета-анализа продемонстрировали статистически значимый рост выживаемости пациентов на фоне проведения гипертермической химиоперфузии после радикального хирургического лечения.

Таким образом, сегодня все чаще применяется комбинация активных способов лечения больных РЖ с использованием циторедуктивных вмешательств и ГИИХ, что отражает изменение парадигмы лечения местнораспространенного и диссеминированного рака желудка и является эффективной альтернативой ранее принятому консервативному способу лечения. Полученные в нескольких исследова-

дованиях результаты вносят принципиальные коррективы во взгляды на лечение группы пациентов, страдающих раком желудка и традиционно относящихся к группе инкурабельных.

ВЫВОДЫ

Комбинированная терапия с использованием ГИИХ обеспечивает длительную выживаемость в группе больных интраперитонеально диссеминированным раком желудка с проведением тщательного отбора с учетом критериев включения.

ГИИХ является эффективным способом адъювантного лечения больных местно-распространенным раком желудка с высоким риском перитонеальной диссеминации.

Необходимы проспективные рандомизированные мультицентрические исследования в репрезентативных группах пациентов с целью получения данных о достоверной эффективности и преимуществах метода гипертермической химиоперфузии у пациентов с местнораспространенным и диссеминированным раком желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kelley J.R. Gastric cancer epidemiology and risk factors / J.R. Kelley, J.M. Duggan // *J. Clin. Epidemiol.* – 2003. – V. 56, №1. – P. 1-9.
2. Global cancer statistics / D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani // *CA Cancer J. Clin.* – 2005. – V. 55, №2. – P. 74-108.
3. Скоропад В.Ю. Хирургическое лечение распространенного рака желудка / В.Ю. Скоропад, Б.А. Бердов // *Хирургия.* – 2004. – № 11. – С. 30-35.
4. Intraoperative lavage for cytological examination in 1297 patients with gastric carcinoma / E. Bando, Y. Yonemura, Y. Takeshita [et al.] // *Am. J. Surg.* – 1999. – V. 178, №3. – P. 256-262.
5. Okajima K. Surgical treatment of far-advanced gastric cancer / K. Okajima, S. Yamada // *Jpn. J. Cancer Clin.* – 1986. – V. 32. – P. 1203-1209.
6. Sugarbaker P.H. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure / P.H. Sugarbaker, Y. Yonemura // *Oncology.* – 2000. – V. 58, №2. – P. 96-107.
7. Яценко Л.Д. Особливості метастазування при раку шлунка IV стадії / Л.Д. Яценко // *Онкологія.* – 2007. – Т. 9, №2. – С. 139-144.
8. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy: a prospective study of prognostic factors / D.Z. Chu, N.P. Lang, C. Thompson [et al.] // *Cancer.* – 1989. – V. 63, №2. – P. 364-367.

9. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study / B. Sadeghi, C. Arvieux, O. Glehen [et al.] // *Cancer.* – 2000. – V. 88, №2. – P. 358-363.

10. First-line fluorouracil-based chemotherapy for patients with severe peritoneal disseminated gastric cancer / S. Iwasa, T.E. Nakajima, K. Nakamura [et al.] // *Gastric Cancer.* – 2012. – V. 15, №1. – P. 21-26.

11. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination / Y. Yonemura, T. Fujimura, G. Nishimura [et al.] // *Surgery.* – 1996. – V. 119, №4. – P. 437-444.

12. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial / Y.J. Bang, E. Van Cutsem, A. Feyereislova [et al.] // *Lancet.* – 2010. – V. 376, №9742. – P. 687-697.

13. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding / S. Fujimoto, R.D. Shrestha, M. Kokubun [et al.] // *Ann. Surg.* – 1988. – V. 208, №1. – P. 36-41.

14. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy / O. Glehen, F.N. Gilly, C. Arvieux [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – V. 17, №9. – P. 2370-2377.

15. The hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) in the combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer / M.D. Ter-Ovanesov, U.V. Buidenok, A.G. Abdullaev [et al.] // *The 7th International workshop on peritoneal surface malignancy: abstract book.* – Uppsala (Sweden), 2010. – P. 110.

16. Yang X.J. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to treat gastric cancer with ascites and/or peritoneal carcinomatosis: results from a Chinese center / X.J. Yang, Y. Li, Y. Yonemura // *J. Surg. Oncol.* – 2010. – V. 101, №6. – P. 457-464.

17. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study / Y. Yonemura, X. de Aretxabal, T. Fujimura [et al.] // *Hepatogastroenterol.* – 2001. – V. 48, №42. – P. 1776-1782.

18. Controlled clinical trial for the gastric carcinoma patients underwent surgery plus IHCP / J.Y. Kim, C.H. Rhew, K.S. Kim [et al.] // *The 3th International gastric cancer congress (IGCC): abstract book.* – Seoul (Korea), 1999. – P. 106.

19. Meta-analysis of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer / D.Z. Xu, Y.Q. Zhan, X.W. Sun [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – V. 10, №18. – P. 2727-2730.

20. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for respectable gastric cancer / T.D. Yan, D. Black, P.H. Sugarbaker [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – V. 14, №10. – P. 2702-2713.