

ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКАЯ, ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ И ВНУТРИВЕННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ЖЕЛУДКА

Акад. НАМН Украины Г. В. БОНДАРЬ, проф. А. Ю. ПОПОВИЧ,
д-р мед. наук А. В. СИДЮК, Ю. А. ПОПОВИЧ, канд. мед. наук Н. Ю. ЛИСОВСКАЯ, Е. Е. СИДЮК

ККЛПУ «Донецкий областной противоопухолевый центр»

Представлены результаты лечения больных с нерезектабельным метастатическим раком желудка путем разработки и применения способов эндолимфатической и внутриартериальной химиотерапии, которые сопровождаются достоверно меньшим количеством токсических осложнений. Доказано, что эндолимфатическая химиотерапия более эффективна при преимущественно метастатическом поражении париетальной брюшины и забрюшинных лимфатических узлов, в то время как внутриартериальная химиотерапия оказывает более выраженный эффект при наличии метастазов в печень и поджелудочную железу.

Ключевые слова: метастатический нерезектабельный рак желудка, эндолимфатическая химиотерапия, внутриартериальная химиотерапия.

Рак желудка (РЖ) по-прежнему является актуальной и нерешенной проблемой, несмотря на некоторое снижение уровня заболеваемости. В мире ежегодно выявляются до миллиона вновь заболевших. В Японии в результате применения скрининга РЖ 5-летняя популяционная выживаемость достигает 50%, в большинстве других стран этот показатель значительно ниже, а в Украине — около 14%. Для Украины РЖ — серьезная проблема, в стране ежегодно регистрируется более 10 тысяч вновь заболевших, при этом в 65% случаев устанавливают III–IV стадии РЖ в основном из-за диагностики заболевания по принципу обращаемости, поэтому 62,2% пациентов умирают в течение года [1]. Таким образом, около 70% больных РЖ нуждаются в химиотерапии, а для большей части из них — это единственный способ продлить жизнь.

Известно, что РЖ плохо поддается химиотерапии, несмотря на постоянные исследования в этом направлении, медиана выживаемости неоперабельных больных варьирует от 7 до 10 мес даже при применении новых схем лечения [2]. Несмотря на то что современные противоопухолевые препараты показывают довольно высокую эффективность при РЖ [2, 3], основным компонентом противоопухолевой химиотерапии (ПХТ) по-прежнему остается 5-фторурацил (5-ФУ) и схемы на его основе, обладающие приемлемой эффективностью и низкой токсичностью.

ПХТ при РЖ применяется в различных вариантах: как компонент комбинированной терапии после радикальной операции, в адьювантном режиме после паллиативных или циторедуктивных операций, в качестве консервативного лечения после симптоматических и пробных операций.

5-ФУ чаще применяется в виде длительных внутривенных инфузий или эндолимфально. По-

скольку большая часть больных РЖ оперируется в связи с риском развития угрожающих жизни осложнений (стеноз, кровотечение, перфорация желудка), в ряде случаев появляется возможность применения внутриартериальной ПХТ. По литературным данным, упомянутые методики ПХТ обладают разными преимуществами [4]. При внутриартериальном введении химиопрепаратов, по сравнению с наиболее часто применяемой внутривенной ПХТ, большая концентрация препаратов отмечается в печени и поджелудочной железе, при эндолимфатическом — в париетальной брюшине и лимфатических коллекторах забрюшинного пространства [4].

Цель работы — улучшение результатов лечения больных с нерезектабельным метастатическим РЖ; путем разработки и применения способов эндолимфатической и внутриартериальной химиотерапии.

Сравнивалась эффективность различных методов ПХТ, применяемых для лечения 125 больных нерезектабельным распространенным РЖ. Все больные были разделены на 3 группы в зависимости от способа введения химиопрепаратов. Группу внутривенной ПХТ (ВВПХТ) составили 30 пациентов, получавших стандартную пролонгированную ВВПХТ по схеме PF (цисплатин — 100 мг/м² внутривенно, 5-ФУ — 1000 мг/м²/сут внутривенно, 120 ч — непрерывная инфузия); группу эндолимфатической ПХТ (ЭЛПХТ) — 45 больных, которым была проведена ЭЛПХТ на основе схемы PF (цисплатин — 100 мг/м² внутривенно, 5-ФУ — 1000 мг/м²/сут эндолимфатически, 5 дн); группу внутриартериальной ПХТ (ВАПХТ) — 50 пациентов, которым после пробной лапаротомии выполнена (ВАПХТ) до 6 курсов с помощью дозаторов лечебных веществ ДШ-07 или UN2/50: 5-фторурацил — 10–15 мг/кг/сут, ежедневно в виде

длительной инфузии на протяжении 10–12 ч по 3–5 мл/ч (продолжительность каждого курса – 5 сут, перерывы между ними – 21 день).

При оценке распределения качественного признака (частоты проявления этого признака) рассчитывалась частица (%) и стандартная ошибка для частицы m (%). Для сравнения распределения признака в этом случае при достаточных объемах выборки и при сравнении распределения в случае больше двух градаций признака использовался

метод анализа таблиц сопряженности $k \times m$ (критерий χ^2).

Все три группы больных были сравнимы по возрасту, полу и основным параметрам опухолевого процесса (табл. 1).

Для сравнения токсичности различных видов химиотерапии был проведен анализ частоты развития наиболее часто встречающихся токсических осложнений (табл. 2).

Таблица 1

Основные сравнительные характеристики больных

Признак	Группа ВВПХТ	Группа ЭЛПХТ	Группа ВАПХТ
Мужчины, %	53,3±9,1	46,4±7,4	54,0±7,0
Женщины, %	46,7±9,1	55,6±7,4	46,0±7,0
Средний возраст, лет	60,8±3,1	59,9±3,3	63,5±3,6
T ₃ N ₁₋₃ M ₁ , %	46,7±9,1	48,9±7,5	42,0±7,0
T ₄ N ₁₋₃ M ₁ , %	53,3±9,1	51,1±7,5	58,0±7,0
Опухоль нижней трети желудка, %	10,0±5,5	8,9±4,2	20,0±5,7
Опухоль средней трети желудка, %	53,3±9,1	48,9±7,5	50,0±7,1
Тотальное поражение, %	6,7±4,6	11,1±4,7	14,0±4,9
Высоко- и умеренно дифференцированная аденокарцинома, %	40,0±7,3	40,0±8,9	62,0±6,9
Низкодифференцированная аденокарцинома, %	40,0±7,3	40,0±8,9	38,0±6,9
Сопутствующая патология, %	63,3±8,8	60,0±8,9	58,0±7,0

Таблица 2

Характер и частота системных токсических осложнений при различных видах ПХТ

Характер осложнений	Группа ЭЛПХТ		Группа ВВПХТ		Группа ВАПХТ	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Гематологические осложнения	41	33,6±4,1*	85	53,1±3,9*	87	58,0±4,0*
Лейкопения I–II степени (> 2,0×10 ⁹ /л)	19	15,6±3,3	21	13,1±2,7	76	50,7±4,1*
Лейкопения III–IV степени (> 1,0×10 ⁹ /л)	24	19,7±3,6	81	50,6±4,0*	9	6,0±1,9
Тромбоцитопения I–II степени (> 50,0×10 ⁹ /л)	11	9,0±2,6	17	10,6±2,4	57	38,0±4,0*
Анемия I–II степени (> 80 г/л)	21	17,2±3,4	37	23,1±3,3	39	26,0±3,6
Анемия III степени (> 65 г/л)	14	11,5±2,9	22	13,8±2,7	27	18,0±3,1
Гастроинтестинальные осложнения	49	40,2±4,4	89	55,6±3,9	72	48,0±4,1
Тошнота	46	37,7±4,4*	86	53,8±3,9*	26	17,3±3,1
Рвота II–III степени	27	22,1±3,8	59	36,9±3,8	24	16,0±3,0
Анорексия	19	15,6±3,3	27	16,9±3,0	33	22,0±3,4
Стоматит I–II степени	8	6,6±2,2	26	16,3±2,9	27	18,0±3,1
Другие виды токсичности	14	11,5±2,9	33	20,6±3,2	25	16,7±3,0
Алопеция	41	33,6±4,3	84	52,5±3,9	35	23,3±3,5
Слабость	19	15,6±3,3	65	40,6±3,9*	36	24,0±3,5
Всего курсов ПХТ с осложнениями	51	41,8±4,5	105	65,6±3,8	89	59,3±4,0
Всего осложнений III–IV степени	30	24,6±3,9	85	53,1±3,9*	56	37,3±3,9
Всего курсов ПХТ без осложнений	71	58,2±4,5	55	34,4±3,8	61	40,7±4,0
Всего больных/курсов	45/122		30/160		50/150	

* Обозначены показатели, для которых выявлены статистически значимые ($p < 0,05$ по критерию χ^2) отличия между группами.

Сравнение проводилось по таким осложнениям, как гематологические, гастроинтестинальные, слабость и алопеция.

Различные гематологические осложнения достоверно почти в 2 раза реже встречались при ЭЛПХТ (33,6±4,1% случаев), чем при ВВПХТ (53,1±3,9%) и ВАПХТ (58,0±4,0%). Лейкопения I–II степени чаще отмечена при ВАПХТ (50,7±4,1%), при ЭЛПХТ и ВВПХТ она встретилась достоверно реже, соответственно в **15,6±3,3** и **13,1±2,7% случаев**. Лейкопения III–IV степени практически не отмечена при ВАПХТ (6,0±1,9% случаев), но достоверно чаще встречалась при ЭЛПХТ (19,7±3,6%), значительно чаще при ВВПХТ (50,6±4,0%). Это осложнение отмечено в половине всех случаев ВВПХТ (что характерно для классической схемы PF и соответствует литературным данным), но при ЭЛПХТ встречалось достоверно более чем в **2 раза реже**. Тромбоцитопения I–II степени чаще отмечена при ВАПХТ (38,0±4,0%), а при ЭЛПХТ и ВВПХТ встречалась редко, соответственно в 9,0±2,6 и 10,6±2,4% случаев.

Анемия I–III степени, в целом, реже встречалась при ЭЛПХТ (28,7±4,1% случаев) и достоверно чаще при ВВПХТ (36,9±3,8%) и ВАПХТ (44,0±4,1%). В то же время сравнение показателей частоты развития легкой (I–II) и тяжелой (III) анемии во всех трех группах не выявило достоверной разницы.

Гастроинтестинальная токсичность характерна для цисплатина и **5-ФУ, поэтому частота** подобных осложнений была достаточно высока при всех видах ПХТ: ЭЛПХТ – 40,2±4,4%, ВВПХТ – 55,6±3,9%, ВАПХТ – 48,0±4,1% случаев (без достоверной разницы). При этом следует отметить, что тошнота и рвота достоверно реже наблюдались при ВАПХТ, по всей видимости, потому, что в этой группе цисплатин не применялся.

Анорексия характерна для распространенного РЖ и как токсическое осложнение – для ПХТ, включающей цисплатин и **5-ФУ, поэтому ухудшение** аппетита отмечено во всех группах больных: ЭЛПХТ – 15,6±3,3%, ВВПХТ – 16,9±3,0%, ВАПХТ – 22,0±3,4% случаев (без достоверной разницы).

Слабость реже всего сопровождала ЭЛПХТ – 15,6±3,3%, чаще встречалась при ВАПХТ – 24,0±3,5% и достоверно чаще при ВВПХТ – в 40,6±3,9% случаев ($p < 0,01$).

Другие осложнения, в основном алопеция, встречались реже при ВАПХТ (23,3±3,5% случаев) и достоверно чаще при ЭЛПХТ (33,6±4,3%) и ВВПХТ (52,5±3,9%).

Таким образом, осложнения после химиотерапии реже всего наблюдались при ЭЛПХТ (41,8±4,5% случаев), чаще при ВВПХТ (65,6±3,8%) и ВАПХТ (59,3±4,0%). При этом частота осложнений III–IV степени при ЭЛПХТ (24,6±3,9% случаев) была достоверно ниже, чем при ВВПХТ (53,1±3,9%) и ВАПХТ (37,3±3,9%).

В целом, частота токсических осложнений, возникших после химиотерапии, в том числе и выраженных (III–IV степени), при ЭЛПХТ была достоверно ниже, чем при ВАПХТ и значительно ниже, чем при ВВПХТ, которая до сих пор широко применяется в лечении неоперабельного распространенного РЖ.

Эффективность лечения по критериям RECIST определена у **32 (71,1±6,8%) из 45 пациентов** группы ЭЛПХТ с измеримыми метастазами в печень, забрюшинные лимфоузлы или легкие. Пятеро пациентов этой группы умерли в течение первых 1–2 мес наблюдения на фоне клинического ухудшения общего состояния, КТ для выявления эффекта лечения им не выполнялась. Полного эффекта не отмечено ни у одного из **32 больных**. Частичный эффект наблюдался у 9 (28,1±7,9%) из 32 пациентов – все они получили 5 и более курсов ЭЛПХТ. Стабилизация опухолевого процесса зафиксирована у 11 (34,4±8,4%) пациентов – они имели 3–4 курса ПХТ, у остальных 12 (37,5±8,6%) пациентов, которым проведено 1–2 курса ПХТ, наблюдалось прогрессирование заболевания.

Из 30 больных, получивших стандартную ВВПХТ, эффективность лечения по критериям RECIST определена у **всех больных**. Полного эффекта не было ни у одного пациента, частичный эффект зафиксирован у 11 (36,7±8,8%) больных после 4–6 курсов ВВПХТ. Стабилизация опухолевого процесса отмечена у **9 (30,0±8,4%) пациентов** – они получили 3–5 курсов ПХТ. У 10 (33,3±8,6%) пациентов после начала лечения наблюдалось прогрессирование заболевания, поэтому они имели всего по 1–2 курса ПХТ.

Изучение результатов лечения 50 больных группы ВАПХТ показало, что катетеризация правой желудочно-сальниковой артерии во время пробной или симптоматической операции по поводу нерезектабельного РЖ не увеличивает частоту послеоперационных осложнений и послеоперационную летальность. Непосредственный эффект лечения по критериям RECIST оценен у 42 (84,0%) из 50 больных. Полного эффекта не отмечено, частичный эффект зафиксирован у 16 (38,1±7,5%) пациентов, которые получили 3–6 курсов ВАПХТ. Стабилизация опухолевого процесса была у 15 (35,7±5,4%) пациентов – они получили по 3–4 курса ПХТ, у 11 (26,2±6,8%) больных вскоре после начала лечения отмечено прогрессирование заболевания (PD), в связи с чем они получили всего по 1–2 курса ПХТ.

Медиана выживаемости больных при различных методиках ПХТ составила соответственно: при ЭЛПХТ – 8,1; при ВВПХТ – 9,2; при ВАПХТ – 10,8 мес. В связи с тем что различия оказались статистически недостоверными, были проанализированы отдаленные результаты лечения в обследуемых группах больных в зависимости от локализации отдаленных метастазов (табл. 3).

Изучение отдаленных результатов лечения показало, что выживаемость больных, получавших

Таблица 3

Локализация метастазов у больных в обследуемых группах (в % случаев)

Локализация метастазов	Группа ВВПХТ	Группа ЭЛПХТ	Группа ВАПХТ
Метастазы в печень	50,0±9,1	51,1±7,5	68,0±6,6
Нерезектабельные метастазы в забрюшинные лимфоузлы	19,3±4,9	21,6±4,8	17,8±3,6
Канцероматоз париетальной брюшины	18,1±4,3	15,4±3,8	16,2±2,6
Метастазы в поджелудочную железу	11,3±2,3	8,1±3,2	13,4±3,2

ЭЛПХТ, различается в зависимости от характера метастазирования. При канцероматозе париетальной брюшины и **неудалимых метастазах в забрюшинные лимфоузлы** медиана выживаемости была достоверно выше, чем при отдаленных метастазах в **печень и поджелудочную железу**. Эти наблюдения согласуются с литературными данными о том, что при эндолимфатическом введении цитостатиков их максимальная концентрация достигается в **лимфоколлекторах брюшной полости, забрюшинного пространства и перитонеальной жидкости**, что соответствует лимфогенному и имплантационному направлениям распространения РЖ [5, 6].

Для анализа полученных результатов пациенты в зависимости от локализации отдаленных метастазов были условно разделены на две группы: группа с **преимущественным поражением париетальной брюшины и забрюшинных лимфоузлов** и группа с **преимущественным поражением печени и поджелудочной железы**. Сравнение показателей выживаемости в **этих группах при различных методах ПХТ** показало, что при ЭЛПХТ медиана выживаемости пациентов с **преимущественным поражением париетальной брюшины и забрюшинных лимфоузлов** — 11,6 мес, а при

метастатическом поражением печени и **поджелудочной железы** — 6,5 мес. В то же время при ВАПХТ выживаемость значительно выше у **больных с метастазами в печень и поджелудочную железу** (12,4 против 4,5 мес). При ВВПХТ выживаемость в обеих группах была приблизительно одинаковой (8,9 и 8,8 мес).

Анализ результатов исследования показал, что медиана выживаемости больных распространенным РЖ при различных методиках введения химиопрепаратов достоверно не отличается и составляет соответственно: при ЭЛПХТ — 8,1; при ВВПХТ — 9,2; при ВАПХТ — 10,8 мес.

Частота токсических осложнений химиотерапии, в том числе и выраженных (III–IV степени), при ЭЛПХТ достоверно ниже, чем при ВАПХТ, и значительно ниже, чем при ВВПХТ, которая до сих пор широко применяется в **лечении неоперабельного распространенного РЖ**.

ЭЛПХТ наиболее эффективна при канцероматозе париетальной брюшины и нерезектабельных метастазах в забрюшинные лимфатические узлы, ВАПХТ более эффективна при наличии метастазов в **печень и поджелудочную железу**, что следует учитывать при выборе методики лечения.

Список литературы

1. Рак в Україні 2008–2009 / Бюлетень національного канцер-реєстру України.— К., 2010.— № 11.
2. Волков Н. М. Лекарственная терапия метастатического рака желудка / Н. М. Волков // Практическая онкология.— 2009.— Т. 10, № 1.— С. 41–48.
3. Фторпиримидины в химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта / И. Б. Шепотин, С. И. Киркилевский, Е. А. Колесник, А. В. Лукашенко.— Харьков: ФОП Мартиняк, 2009.— 271 с.
4. Сидюк А. В. Паллиативное комбинированное лечение больных раком желудка с метастазами в печень / А. В. Сидюк // Укр. журн. хирургии.— 2012.— № 3 (18).— С. 62–65.
5. Гамаюнов С. В. Внутрелимфатическая профилактика воспалительных осложнений и **внутрибрюшного рецидива рака желудка** в раннем послеоперационном периоде / С. В. Гамаюнов, В. В. Слугарев, И. Г. Терентьев // Вестн. лимфологии.— 2008.— № 2.— С. 23–24.
6. Морфологические показатели рака желудка после внутрелимфатической химиотерапии / Л. А. Орловская, В. Х. Анапалян, Т. В. Зубкова [и др.] // Рос. онкол. журн.— 1997.— № 2.— С. 20–23.

ЕНДОЛІМФАТИЧНА, ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНА ТА ВНУТРІШНЬОВЕННА ХІМІОТЕРАПІЯ МЕТАСТАТИЧНОГО НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКУ ШЛУНКУ

Г. В. БОНДАР, О. Ю. ПОПОВИЧ, А. В. СИДЮК,
Ю. О. ПОПОВИЧ, Н. Ю. ЛІСОВСЬКА, О. Є. СИДЮК

Подано результати лікування хворих на нерезектабельний метастатичний рак шлунку шляхом розробки і застосування способів ендолимфатичної та внутрішньоартеріальної хіміотерапії, які

супроводжуються достовірно меншою кількістю токсичних ускладнень. Доведено, що ендолімфатична хіміотерапія ефективніша при переважно метастатичному ураженні парієтальної очеревини і заочеревинних лімфатичних вузлів, тоді як внутрішньоартеріальна хіміотерапія має більш виражений ефект за наявності метастазів у печінку і підшлункову залозу.

Ключові слова: метастатичний нерезектабельний рак шлунку, ендолімфатична хіміотерапія, внутрішньоартеріальна хіміотерапія.

ENDOLYMPHATIC, INTRAVENOUS AND INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY FOR METASTATIC INOPERABLE GASTRIC CANCER

G. V. BONDAR, A. Yu. POPOVICH, A. V. SIDYUK, Yu. A. POPOVICH,
N. Yu. LISOVSKAYA, E. E. SIDYUK

The results of treatment of patients with inoperable metastatic gastric cancer with the use of the developed methods of endolymphatic and intra-arterial chemotherapy accompanied by significantly less number of toxic complications are presented. It was proven that endolymphatic chemotherapy was more effective at metastatic involvement of the parietal peritoneum and retroperitoneal lymph nodes, while intra-arterial chemotherapy produced a more pronounced effect in the presence of metastases to the liver and pancreas.

Key words: inoperable metastatic cancer of the stomach, endolymphatic chemotherapy, intra-arterial chemotherapy.

Поступила 10.04.2013