

## ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ЖЕЛУДКА С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

Канд. мед. наук А. В. СИДЮК

*Донецкий областной противоопухолевый центр*

**В Донецком областном противоопухолевом центре разработан и внедрен способ катетеризации печеночной артерии при паллиативных операциях у больных раком желудка с метастазами в печень. По данному способу пролечено 56 больных резектабельным раком желудка с метастатическим поражением печени, что позволило увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных.**

*Ключевые слова:* рак желудка, метастазы в печень, внутриартериальная химиотерапия.

В структуре заболеваемости и смертности населения большинства стран мира доля злокачественных новообразований органов пищеварения составляет более 50 %.

Ежегодно на земном шаре раком желудка (РЖ) болеет более 1 млн человек [1]. Около 40 % случаев выявляется в Китае, где РЖ является самой частой формой опухоли у лиц обоего пола (эта тенденция характерна для всех стран Восточной Азии). Наиболее высокая заболеваемость РЖ регистрируется у мужчин Японии (114,7 на 100 тыс. населения), а минимальная — у белых женщин США (3,1 на 100 тыс.). Повышена заболеваемость в Восточной Европе, Новой Зеландии (маори) и тропической части Южной Африки [2, 3].

В настоящее время клиническая онкология характеризуется стремлением к улучшению не только отдаленных результатов лечения, но и качества жизни пациентов. Отношение к паллиативным операциям претерпело определенную эволюцию за последние десятилетия. Еще 20–30 лет назад паллиативную дистальную субтотальную резекцию желудка выполняли лишь при осложненных формах опухолевого процесса. По мнению Е. Б. Петерсона [цит. по 1], достаточной является дистальная субтотальная резекция желудка, а паллиативная гастрэктомия и проксимальная субтотальная резекция не должны применяться как операции с повышенным риском. Сдержанное отношение к операциям большого объема объяснялось высокими показателями осложнений и летальности даже после радикальных вмешательств. За последние годы паллиативная гастрэктомия и резекция прочно вошли в практику ведущих онкологических учреждений страны [1], а в ряде случаев для купирования и предотвращения фатальных опухолевых осложнений выполняются расширенные и комбинированные гастрэктомии независимо от степени опухолевой диссеминации. Старонники активной тактики при распространенных формах РЖ утверждают, что паллиативные операции не только позволяют избежать или

отсрочить развитие таких осложнений опухолевого процесса, как кровотечение из распадающейся опухоли, перфорация, стеноз, но и уменьшают возможность потенциального метастазирования из опухолевого массива, а также создают более благоприятные условия для проведения дополнительного противоопухолевого лечения [4–7].

Целью настоящего исследования явилось улучшение результатов лечения и качества жизни больных резектабельным РЖ с метастазами в печень путем разработки и применения способа внутриартериальной химиотерапии.

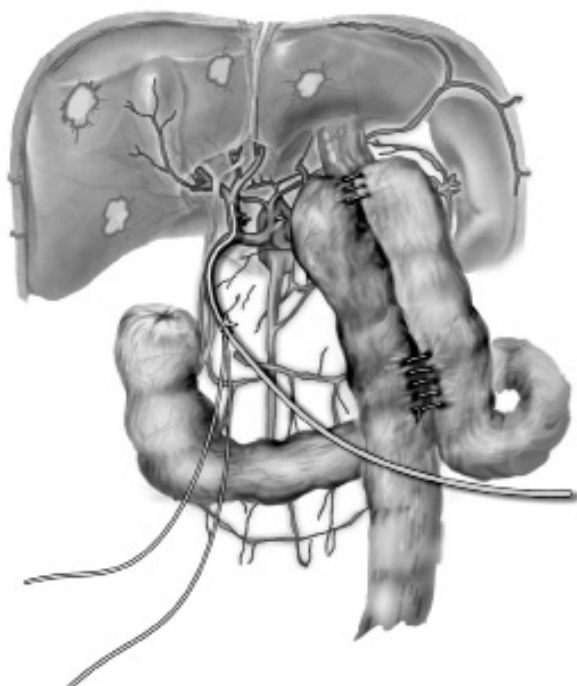
В Донецком областном противоопухолевом центре проведено исследование результатов лечения 116 пациентов с РЖ, которые имели метастазы в печень. В основную группу (56 больных) вошли пациенты, которым после выполнения паллиативной операции проводилась внутриартериальная химиотерапия по разработанной методике, в контрольную (60 больных) — пациенты, которым после паллиативных оперативных вмешательств проводилась системная химиотерапия.

Способ катетеризации печеночной артерии при паллиативной гастрэктомии (рисунок) заключается в следующем.

При выполнении мобилизации большой кривизны желудка рассекают желудочно-ободочную связку. Натягивают большой сальник между желудком и поперечно-ободочной кишкой и отсекают ножницами в бессосудистой области у места прикрепления к поперечно-ободочной кишке почти бескровно. Справа сальник отсекают до входа между листками правой желудочно-сальниковой артерии и вены.

Вену у ткани поджелудочной железы берут на зажимы, пересекают и перевязывают. Весь конгломерат лимфоузлов с клетчаткой между листками желудочно-ободочной связки смещается от головки железы к привратнику, освобождая двенадцатиперстную кишку на протяжении 2,5–3 см.

Правую желудочно-сальниковую артерию выделяют от головки поджелудочной железы



Способ катетеризации печеночной артерии при паллиативной гастрэктомии

www.imj.kh.ua

в проксимальном направлении путем перевязки и пересечения пристеночных ветвей к двенадцатиперстной кишке и антральному отделу желудка. Таким образом формируют артериостому длиной до 4–5 см. Затем проводят катетер в собственную печеночную артерию через правую желудочно-сальниковую и гастродуоденальную артерии. Фиксируют катетер двумя лигатурами в просвете сосуда. В круглой связке печени при помощи зажима формируют тоннель в продольном направлении.

После катетеризации собственно печеночной артерии выводят культю артерии с катетером через сформированный тоннель в круглой связке печени в контрапертурный прокол в правом подреберье и оставляют в таком состоянии на весь срок лечения.

Данный способ позволяет добиться обеспечения максимальной безопасности и снижения риска развития кровотечения или образования гематомы при извлечении катетера после окончания лечения, отсутствия тромбоэмболических осложнений.

При сравнении распределения пациентов обеих групп по полу, возрасту, гистологической структуре опухоли статистически значимых различий не отмечено.

Выполнялось два вида оперативных вмешательств: паллиативная гастрэктомия или паллиативная субтотальная дистальная резекция желудка, которые в основной группе дополнялись катетеризацией печеночной артерии. В контрольной и основной группах гастрэктомии были проведены соответственно 48 (80,0±6,1%) и 47 (84,0±6,2%)

больным, субтотальные дистальные резекции желудка – 12 (20,0±6,1%) и 9 (16,0±6,2%) пациентам.

В 83,8±3,4% случаев опухоль проросла серозную оболочку и (или) окружающие органы и ткани, в 59,6±2,6% случаев были метастазы в регионарные лимфатические узлы.

Все пациенты, как в контрольной, так и в основной группе, имели метастазы в печень, которые были верифицированы гистологически в 100% случаев путем биопсии во время выполнения паллиативных операций на желудке.

Распределение больных основной и контрольной групп в зависимости от поражения опухолевым процессом одной или двух долей печени показывает (табл. 1) преобладание поражения опухолевым процессом обеих долей печени у больных как основной, так и контрольной группы. При этом не выявлено статистически значимого различия в частоте распределения поражения опухолевым процессом между двумя группами ( $p = 0,41$ ).

Таблица 1

**Распределение больных в зависимости от локализации опухолевого очага в печени**

Локализация опухолевого очага	Основная группа		Контрольная группа	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Одна доля	6	10,8±5,9	8	13,4±7,5
Обе доли	50	89,2±5,9	52	86,6±7,5
Всего	56	100	60	100

Во всех случаях как в основной, так и в контрольной группах имело место множественное поражение печени.

Эффективность противоопухолевой химиотерапии оценивалась по выживаемости и объективному эффекту в соответствии с градацией Комитета экспертов ВОЗ. При этом применялась оценка размеров опухоли в печени как произведение трех линейных размеров и поправочного коэффициента. Следует отметить, что инструментальные исследования выполнялись только в Донецком областном противоопухолевом центре с соблюдением принципов последовательности (одной аппаратурой и одними и теми же специалистами).

Во время исследования для оценки эффективности терапии солидных опухолей были использованы критерии RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, 2000). Во всех наблюдениях опухоли были оценены как измеряемые. Определялся наибольший диаметр всех очагов поражения, сумма диаметров до лечения рассматривалась как базовый размер и сравнивалась с таковой после лечения.

Качество жизни больных основной и контрольной групп изучено путем метода анкетирования (QLQ C-30).

**Характер и частота послеоперационных осложнений  
у больных контрольной и основной групп**

Характер послеоперационных осложнений	Контрольная группа		Основная группа	
	положительный исход	летальный исход	положительный исход	летальный исход
Тромбоэмболия легочной артерии	1	1	1	1
Тонкокишечная непроходимость	1	1	—	—
Нагноения послеоперационной раны	2	—	1	—
Сердечно-сосудистая недостаточность	3	—	2	—
Пневмония	5	—	4	—

Внутриартериальную химиотерапию проводили ежедневно в режиме непрерывной длительной инфузии на протяжении 4–6 ч с применением дозаторов лекарственных веществ ДШ-07 или UN2/50 со скоростью введения до 3,0–5,0 мл/ч.

Внутриартериальная химиотерапия осуществлялась следующим образом: при восстановлении перистальтики кишечника примерно на 2–4-е сут после оперативного вмешательства начинали внутриартериальную инфузию цитостатиков.

Для регионарной химиотерапии использовали 5-фторурацил в дозе 10–15 мг/кг/сут, с 1-го по 5-й день. Интервал между курсами составил 3 нед. Больным основной группы проведено от 2 до 4 курсов внутриартериальной химиотерапии.

В промежутках между внутриартериальными введениями химиопрепаратов на протяжении всего времени нахождения катетера в артерии в него вводился гепарин (5000 ед. гепарина на 10 мл физиологического раствора) в дозе 0,2–0,3 мл через каждые 3 ч.

В контрольной группе 5-фторурацил вводился внутривенно в дозе 12,5 мг/кг ежедневно на протяжении 5 дн. Интервалы между курсами составили 3 нед.

Характер и частота послеоперационных осложнений и летальности у больных РЖ после выполненных паллиативных операций с метастазами в печень представлены в табл. 2.

Всего было отмечено 20 послеоперационных осложнений, 3 из которых привели к летальному исходу. Частота послеоперационных осложнений составила в основной группе 14,2% (доверительный интервал (ДИ) 16,6–23,8%), в контрольной — 20,0% (ДИ 13,6–34,2%). Расхождение статистически недостоверно ( $p = 0,28$ ).

Общая послеоперационная летальность составила 3 случая на 116 больных (2,5%, ДИ 1,6–9,3%): в основной группе — 1,7% (ДИ 0,5–16,6%), в контрольной — 3,3% (ДИ 0,9–11,1%), расхождение статистически недостоверно ( $p = 0,83$ ).

В ходе лечения 5 больных основной группы (8,7±2,0%) получили 1 курс внутриартериальной химиотерапии, 19 больных — 2 курса (35,2±5,0%), 28 больных — 3 курса (50,3±3,8%), 4 больных — 4 курса (5,8±1,8%). Всего проведено 143 курса

внутриартериальной химиотерапии. Их количество определялось в первую очередь состоянием катетера, что зависело от его качества, соответствующего ухода за ним, соблюдения строгого режима гепаринопрофилактики (введения в катетер 0,2–0,3 мл разведенного гепарина каждые 3 ч). Основной причиной ограничения количества курсов было именно несоблюдение режима гепаринопрофилактики в условиях предшествующей гиперкоагуляции, присущей онкологическим больным, что приводило к тромбозу катетера.

В случаях значительного ухудшения общего состояния пациентам проводилась симптоматическая терапия.

При оценке эффективности лечения больных основной и контрольной групп выявлено, что полных ответов на лечение не было. В процессе терапии в основной группе частичная регрессия отмечена у 6 (11,4±3,8%) и стабилизация опухолевого процесса у 35 (62,8±6,0%) больных (суммарно 74,2±5,6%).

У больных контрольной группы частичная регрессия отмечена в 2 (4,0±2,3%) наблюдениях, стабилизация опухолевого процесса — в 13 (22,1±6,5%) случаях, суммарно — 26,1±5,2%. Различия распределения оценки эффективности лечения для пациентов обеих групп статистически достоверны ( $p < 0,001$ ). Кроме того, прогрессирование опухолевого процесса в печени наблюдалось у 15 (28,8±5,6%) больных основной группы и 45 (73,9±6,7%) больных контрольной группы (различие статистически значимо,  $p < 0,001$ ).

Для пациентов основной группы медиана выживаемости составила 19,5±0,7 мес, контрольной группы — 16±0,6 мес (различие статистически достоверно).

В результате анализа 276 анкет QLQ-C30 получены следующие данные.

Через 3 мес после оперативного вмешательства пациенты контрольной группы оценивали качество жизни как «хорошее» или «удовлетворительное» в 44,4±6,6% случаев, а пациенты основной группы — в 94,1±3,9% случаев, различие статистически значимо,  $p < 0,001$ . Таким образом, при использовании предложенного метода для данного периода риск «неудовлетворительной»

оценки в основной группе снизился по сравнению с группой контроля (отношение рисков (ОР) = 8,3 (ДИ 2,6–20,3 %)).

Через 6 мес после оперативного вмешательства в контрольной группе оценивали качество жизни как «хорошее» или «удовлетворительное» 44,5±10,3 % больных, а в основной группе — 91,4±4,7 % больных, различие статистически значимо,  $p < 0,001$ . Риск «неудовлетворительной» оценки в основной группе снизился по сравнению с группой контроля (ОР = 5,8 (ДИ 2,1–10,6 %)).

#### Литература

1. Бондарь Г. В., Попович А. Ю. Рак желудка // Новотворения.— 2007.— № 2.— С. 151–162.
2. Value of palliative resection in gastric cancer / H. H. Hartgrink, H. Putter, E. K. Kranenbarg et al. // Br. J. Surg.— 2002.— Vol. 89.— P. 1438–1443.
3. Defining palliative surgery in patients receiving noncurative resections for gastric cancer / T. J. Miner, D. P. Jaques, M. S. Karpeh, M. F. Brennan // J. Am. Coll. Surg.— 2004.— Vol. 198.— P. 1013–1021.
4. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. Multimodal treatment of gastric cancer / M. Moehler, P. R. Galle, I. Gockel et al. // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.— 2007.— Vol. 21.— P. 965–981.
5. Roukos D. H., Kappas A. M. Perspectives in the treatment of gastric cancer // Nat. Clin. Pract. Oncol.— 2005.— Vol. 2.— P. 98–107.
6. Surgical resection of liver metastases of gastric cancer: an analysis of a 17-year experience with 22 patients / Y. Sakamoto, S. Ohyama, J. Yamamoto et al. // Surg.— 2003.— Vol. 133.— P. 507–511.
7. Analysis of the prognostic factors and evaluation of surgical treatment for synchronous liver metastases from gastric cancer / K. Ueda, M. Iwahashi, M. Nakamori et al. // Langenbecks Arch. Surg.— 2009.— Vol. 394.— P. 647–653.

### ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНА ХІМІОТЕРАПІЯ В КОМБІНОВАНОМУ ЛІКУВАННІ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКУ ШЛУНКА З МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧІНКУ

А. В. СИДІУК

У Донецькому обласному протипухлинному центрі розроблено та впроваджено спосіб катетеризації печінкової артерії при паліативних операціях у хворих на рак шлунку з метастазами в печінку. За цим способом проліковано 56 хворих на резектабельний рак шлунку з метастатичним ураженням печінки, що дало змогу збільшити тривалість і поліпшити якість життя хворих.

*Ключові слова:* рак шлунка, метастази в печінку, внутрішньоартеріальна хіміотерапія.

### INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY IN COMBINATION TREATMENT FOR OPERABLE GASTRIC CANCER WITH METASTASES TO THE LIVER

A. V. SIDIUK

A method of catheterization of hepatic artery at palliative surgery in patients with gastric cancer and metastases to the liver was worked out and introduced at Donetsk Regional Antitumor Center. This method was used in 56 patients with operable cancer of the stomach with metastases to the liver, which allowed increasing the duration and improving the quality of life of the patients.

*Key words:* gastric cancer, metastases to the liver, intra-arterial chemotherapy.

Поступила 16.03.2012