

Р.Р. Ярема, Т.Г. Фецих, д.м.н., професор, М.Г. Зубарев, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького;
М.А. Огорчак, Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр

Дисемінований рак шлунка: чи можна покращити прогноз?

Діагностика дисемінованої форми раку у пацієнта є однією з найдраматичніших ситуацій у клінічній онкології. Рак шлунка, незважаючи на тенденцію до зниження рівнів захворюваності, залишається на перших позиціях у структурі онкологічної захворюваності та смертності.

Останні досягнення в хірургічному та комбінованому лікуванні раку шлунка не забезпечили значного покращення віддалених результатів, оскільки під час первинної діагностики виявляють велику кількість занедбаних випадків патології. Відтак переважна більшість пацієнтів потрапляє у стаціонари з місцевопоширеними та дисемінованими формами раку шлунка. Частота виявлення захворювання на IV стадії не має тенденції до зниження та дотепер залишається на тривожно високому рівні – 30,9-41,3%.

Під час лапаротомії в пацієнтів із потенційно резектабельним раком шлунка метастази в очеревині виявляють у 10-20% хворих; у групі пацієнтів з дисемінованим раком шлунка перитонеальні метастази, ізольовані чи в комбінації з іншими метастазами, виявляють у 72% хворих. Прогресування захворювання після радикального хірургічного лікування (метахронний карциноматоз очеревини) розвивається у 34-60% пацієнтів та є основною причиною смерті хворих на рак шлунка. Імплантаційний шлях метастазування характеризується найпесимістичнішим прогнозом з-поміж інших шляхів генералізації; медіана виживаності таких хворих рідко перевищує 3-6 міс та залежить головним чином від поширеності перитонеальних метастазів. Так, у французькому багатоцентровому дослідженні EVOCAPE показано, що медіана виживаності хворих на рак шлунка з поодинокими пухлинами становить 7,9 міс, тоді як у разі дифузного карциноматозу очеревини – 1,9 міс.

У рандомізованих дослідженнях III фази доведено, що проведення системної паліативної хіміотерапії достовірно збільшує тривалість життя хворих на метастатичний рак шлунка порівняно із застосуванням симптоматичної терапії. Проте в групі пацієнтів з перитонеальними метастазами системна хіміотерапія, як правило, є малоефективною з найнижчим рівнем об'єктивних відповідей, незначним збільшенням медіани виживаності – до 7-8 міс та нульовим рівнем 5-річної виживаності.

У Kimura і співавт. на основі невеликої кількості клінічних спостережень повідомляють про досягнення медіани виживаності на рівні 10,3 міс у разі застосування комбінації паклітакселу та перорального фторпіримідину S-1. За твердженням деяких авторів, системна паліативна хіміотерапія не впливає на виживаність хворих цієї категорії. На думку R.L. Dedric, незадовільні результати застосування системної хіміотерапії у пацієнтів із карциноматозом очеревини обумовлені незначним проникненням протипухлинних препаратів у черевну порожнину та перитонеальні метастази внаслідок існування перитонеально-плазматичного бар'єру.

Виявлення під час лапаротомії імплантаційних метастазів у хворого на рак шлунка розцінюється більшістю хірургів як ознака вкрай несприятливого прогнозу та абсолютне протипоказання до резекційного об'єму втручання. Така позиція базується на даних літератури. Так, за Ouchi і співавт., виконання паліативної гастректомії у хворих із дифузним карциноматозом очеревини не приводило до підвищення тривалості та якості життя. У випадку паліативної гастректомії та

макроскопічно повного видалення перитонеальних імплантів жоден з хворих не перетинає дворічного рубежу. Проте підхід до паліативних гастректомій та резекцій шлунка у разі карциноматозу очеревини зазнає певної еволюції – від абсолютного заперечення ефективності до широкого застосування. Метою паліативних втручань у таких пацієнтів, окрім зниження ризику фатальних ускладнень раку шлунка та покращення якості життя, все ж таки є збільшення тривалості життя. Так, за матеріалами S. Kikuchi і співавт., виконання паліативної резекції чи гастректомії хворим з перитонеальними метастазами суттєво підвищує виживаність, проте лише за умови відсутності метастазів у печінці. К. Окаїма і співавт. повідомляють про досягнення медіани виживаності 9 міс у хворих з обмеженим карциноматозом очеревини після виконання паліативних гастректомій.

Якісно новим етапом розвитку хірургії дисемінованого раку стало запровадження нової лікувальної технології, в основу якої покладено принцип максимального видалення пухлинної маси з організму з метою досягнення мінімального рівня пулу пухлинних клітин в розрахунку наступної дії на резидуальні пухлинні елементи хіміотерапевтичного впливу. Оперативні втручання, основу яких становить ця технологія, у 1990 р. американськими лікарями R.G. Wong і J.J. De Cosse об'єднано терміном «циторедуктивна хірургія». Згідно з визначенням авторів, циторедуктивна операція – це максимальне можливе видалення первинної пухлини, регіонарних і віддалених метастазів з організму, бажано до резидуальної пухлини у вигляді мікротастазів. Проведення циторедуктивного втручання стимулює перехід непроліферуючих клітин резидуальних вогнищ в активно проліферуючий пул, що стає більш чутливим до хіміотерапевтичного впливу. Цією роботою створено прецедент концептуально нового підходу до лікування генералізованого онкопроцесу, у тому числі гастроінтестинального походження. Розробка методики циторедуктивних втручань у разі раку шлунка з перитонеальною дисемінацією, а саме редукція імплантів з очеревини шляхом парціальної чи субтотальної перитонектомії, пов'язана з іменами японського хірурга Y. Yonemura та американського вченого P.H. Sugarbaker.

З урахуванням вищесказаного можна припускати, що статус резидуальної пухлини в організмі хворого на рак шлунка IV стадії з імплантами по очеревині після гастректомії з перитонектомією приблизно відповідає резидуальному пухлинному статусу пацієнта з III стадією захворювання та позитивними цитологічними змивами з очеревини після «радикальної» гастректомії. Цю тезу підтверджують віддалені результати лікування хворих: медіана виживаності пацієнтів із інтраперитонеальним дисемінованим раком шлунка у випадку застосування циторедуктивних втручань у складі комбінованої терапії становить 7-11,5 міс, медіана виживаності пацієнтів із місцевопоширеним раком шлунка та високим ризиком інтраперитонеальної прогресії після умовно радикальних операцій (з позитивними цитологічними висновками змивів з очеревини) – 8,3-14,8 міс. Відтак можна стверджувати, що циторедуктивні операції в складі комбінованого лікування забезпечують максимальну ерадикацію перитонеальних метастазів та до певної міри нівелюють межу між цими стадіями раку шлунка.

Об'єктивним методом оцінки ступеня інтраперитонеального поширення метастатичного процесу є класифікація Японської асоціації з раку шлунка (Japanese Gastric Cancer Association – JGCA). Відповідно до другого видання основних правил з вивчення раку шлунка, опублікованих в англійській літературі, розрізняють такі градації: P0 – імпланти на очеревині відсутні, P1 – поодинокі вогнища у верхньому поверсі черевної порожнини (вище рівня поперечно-ободової кишки), P2 – поодинокі дисеміанти в усіх відділах черевної порожнини та P3 – дифузний карциноматоз черевної порожнини, у тому числі наявність асцитів. Іншим об'єктивним критерієм стадіювання перитонеального карциноматозу є запропонований P.H. Sugarbaker для колоректального раку перитонеальний індекс раку (peritoneal cancer index – PCI), що сьогодні деякими авторами пропонується для оцінки поширення раку шлунка: черевну порожнину розділено на 13 умовних ділянок, у кожній з яких залежно від розмірів імплантів оцінюється ступінь карциноматозу (від 1 до 3 балів) з подальшим підсумовуванням балів усіх ділянок; таким чином, максимальне значення PCI становить 39.

Важливим прогностичним критерієм ефективності циторедуктивного втручання є показник повноти циторедукції (completeness of cytoreduction score – CC): CC-0 – макроскопічно резидуальні пухлинні вогнища на очеревині після

циторедуктивного втручання відсутні; CC-1 – резидуальні вогнища діаметром $\leq 2,5$ мм, CC-2 – розмір резидуальних вузликів від 2,5 мм до 2,5 см; CC-3 – розмір резидуальних пухлинних вузлів понад 2,5 см.

Вищеприказані тенденції агресивного хірургічного підходу до лікування дисемінованого гастроінтестинального раку стали приводом для розширення показань до циторедуктивних втручань у разі розповсюдженого раку шлунка. Так, M.I. Давидов і співавт. повідомляють про досвід хірургічного лікування майже 200 пацієнтів з інтраперитонеальним дисемінованим раком шлунка: незважаючи на найнижчі результати лікування з-поміж інших варіантів метастазування, отримано достовірне зростання виживаності у хворих з резекційним об'ємом втручання, у окремих хворих досягнуто довготривалої виживаності. Тому автори рекомендують виконувати циторедуктивні втручання з максимально повним видаленням дисемінатів з очеревини у хворих з P1 та наступним застосуванням сучасної системної паліативної хіміотерапії. В.І. Чиссов і співавт., узагальнюючи 20-річний досвід роботи, пропонують циторедуктивні втручання у хворих з P1- та P2-дисемінацією раку шлунка з огляду на значне покращення віддалених результатів лікування; зокрема, 4 пацієнти з P1-дисемінацією пережили 5-річний термін спостереження.

У 1988 р. японський хірург S. Fujimoto із центру Chiba вперше повідомив про успішне застосування методу інтраопераційної гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC) у хворих на рак шлунка з перитонеальним карциноматозом після виконання гастректомії. Процедуру HIPEC проводили під загальною анестезією відразу після закінчення гастректомії за допомогою спеціального автоматичного обладнання, що дозволяє одночасно проводити перманентну перфузію черевної порожнини розчином хіміопрепаратів у замкнутому стерильному контурі з підвищеною до 43,0-44,5 °C інтраабдомінальною температурою та здійснювати безперервний термомоніторинг організму пацієнта на різних рівнях (рис.). Усі 15 прооперованих пацієнтів добре перенесли процедуру внутрішньочеревної хіміогіпертермії без інтраопераційних ускладнень.

Фармакокінетичні дослідження показали, що у випадку внутрішньочеревного введення цитостатиків унаслідок існування очеревинно-плазматичного бар'єру градієнт їх концентрації залишається високим протягом тривалого часу, що дозволяє створювати високу концентрацію хіміопрепаратів у черевній порожнині за низької системної токсичності. Проте глибина penetрації хіміопрепаратів у тканини у разі їх внутрішньочеревної інстиляції становить від 1 до 3 мм, що визначає необхідність проведення адекватної циторедукції на першому етапі втручання. Локальна гіпертермія під час проведення HIPEC здійснює прямий цитотоксичний вплив, посилює проникнення хіміопрепарату в тканину пухлини та дозволяє долати хіміорезистентність пухлин. Експериментальні дослідження доводять синергізм гіпертермії та дії хіміопрепаратів; наприклад, цитотоксичність цисплатину суттєво зростає вже за підвищення температури до 39-41 °C.

Через два роки після першого повідомлення S. Fujimoto і співавт. публікують віддалені результати застосування HIPEC у комбінованому лікуванні дисемінованого раку шлунка: у групі пацієнтів з перитонеальними імплантами 1- та 2-річна

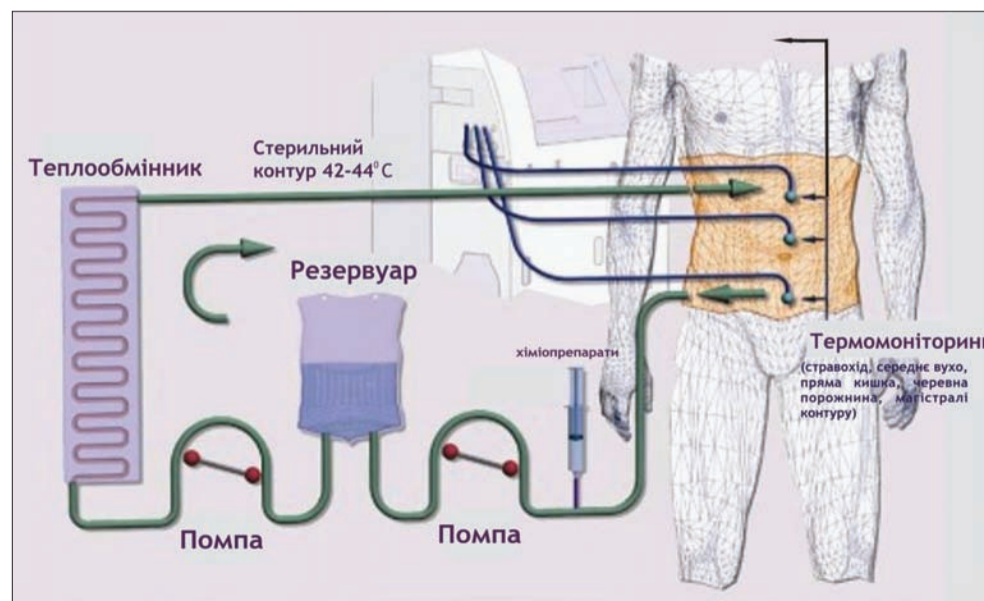


Рис. 2. Схема проведення гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії

Таблиця. Ефективність застосування HIPEC у комбінованому лікуванні хворих на рак шлунка з карциноматозом очеревини

Автор	Центр	Рік	Кількість учасників (n)	HIPEC	Медіана виживаності (міс)	Виживаність (%)			Ускладнення (%)	Летальність (%)
						1-річна	2-річна	5-річна		
Fujimoto і співавт.	Chiba	1990	20	MMC (10 мг/л) 120 хв за 43,6-47,3 °C	18	78,7	45	*	7	0
Fujimura і співавт.	Kanazawa	1990	31	MMC + CP	*	*	6	*	19	0
Yonemura і співавт.	Kanazawa	1996	83	MMC (30 мг) + CP (300 мг) + EP (150 мг) 60 хв за 42-43 °C	*	43	*	11	7,2	1,2
Hirose і співавт.	Fukui	1999	17	MMC + CP + EP	11	44	*	*	*	*
Rossi і співавт.	Padova	2003	13	MMC (3,3 мг/м ²) + CP (25 мг/м ²) 90 хв за 41,7 °C	15	*	*	*	26	0
Hall і співавт.	Winston-Salem	2004	34	MMC 120 хв за 40,5 °C	11,2	*	45	*	35	0
Yonemura і співавт.	Kanazawa	2005	107	MMC (30 мг) + CP (300 мг) + EP (150 мг) 60 хв за 42-43 °C	11,5	*	*	6,7	21,5	2,8
Беляев і співавт.	Санкт-Петербург	2007	23	MMC (35 мг/м ²) + CP (100 мг/м ²) + EP (100 мг/м ²) 90 хв за 43-47 °C	12,8	60	*	*	38,2	12
Тер-Ованесов і співавт.	Москва	2010	17	MMC (20 мг/м ²) + CP (100 мг/м ²) 90 хв за 44,0-44,5 °C	12,0	*	*	*	23,8	3,1
Scaringi і співавт.	Paris	2008	26	MMC (120 мг) + CP (200 мг/м ²) 90-120 хв за 41-43 °C	6,6	*	*	*	27	5,4
Hultman і співавт.	Uppsala	2010	10	Oxali 460 мг/м ² 90 хв за 41-42 °C	14,3	*	*	*	30	0
Glehen і співавт.	Мультицентрове (Франція)	2010	159	MMC (30-50 мг/м ²) ± CP (50-100 мг/м ²) 90 хв	9,2	43	18	13	27,8	6,5

Примітки: MMC – мітоміцин С; CP – цисплатин; EP – етопозид; oxali – оксаліплатин; * – не оцінено.

виживаність зафіксована на рівні 78,7 і 45,0% відповідно, тоді як усі пацієнти контрольної групи, які отримували системну хіміотерапію, померли протягом 9 міс. Інтраперитонеальне прогресування захворювання відмічено в 10% хворих групи HIPEC та в 100% пацієнтів контрольної групи.

У 1996 р. Y. Yonemura і співавт. (Японія) повідомили про лікування 83 пацієнтів з інтраперитонеальним дисемінованим раком шлунка із застосуванням гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії після проведення агресивного циторедуктивного втручання в об'ємі гастректомії, широкої регіонарної лімфаденектомії та субтотальної перитонектомії. 1-річна виживаність досягнута у 43% хворих і вперше у хворих цієї прогностично несприятливої категорії зафіксовано 5-річну виживаність – 11%. У пацієнтів із резидуальними пухлинними вогнищами на очеревині повний і частковий регрес перитонеального карциноматозу після проведення HIPEC отримано в 19 та 21% відповідно. 1-річна виживаність у хворих з повним, частковим регресом і прогресуванням карциноматозу очеревини становила 88, 27 та 22% відповідно. Автори роблять висновок, що у разі інтраперитонеальним дисемінованим раком шлунка, застосовуючи тактику агресивного комбінованого лікування, довготривалої виживаності можна досягнути за умови макроскопічно повної циторедукції імплантів з очеревини чи повного регресу резидуальних імплантів після проведення HIPEC.

У 2005 р. авторами представлено оновлений аналіз даних за 10-річний період роботи – віддалені результати лікування 107 хворих: медіана виживаності становила 11,5 міс, 5-річна виживаність – 6,7%. Проте в групі пацієнтів із макроскопічно повною циторедукцією (CC-0) показники медіани виживаності та 5-річної виживаності були вищими – 15,5 міс та 27% відповідно. Об'єму циторедукції CC-0 авторам вдалося досягнути в 43,9% пацієнтів.

Згідно з даними K. Hirose і співавт., медіана виживаності хворих на рак шлунка з перитонеальним дисемінацією в разі застосування HIPEC становить 11 міс проти 6 міс у групі контролю, пацієнтам якої проводили паліативні резекції чи гастректомії; 1-річну виживаність зафіксовано на рівні 44%, тоді як в групі контролю – 15%. Методом багатфакторного аналізу єдиним незалежним прогностичним фактором визначено макроскопічно повну циторедукцію локалізованого карциноматозу очеревини.

M. D. Ter-Ovanесov і співавт. повідомляють про досягнення медіани виживаності хворих 12 міс у разі застосування HIPEC на фоні прийнятної рівня післяопераційних ускладнень та летальності. Об'єм циторедукції CC-0 досягнуто в 75% хворих.

O. Glehen і співавт. застосували HIPEC в комбінації з циторедуктивними втручаннями та системною хіміотерапією в 49 хворих на рак шлунка з перитонеальним дисемінацією; отримано статистично вірогідну різницю виживаності пацієнтів залежно від ступеня поширеності карциноматозу очеревини та об'єму циторедукції. Так, медіана виживаності хворих із перитонеальними імплантами розміром до 5 мм становила 19 міс, тоді як у хворих з дисемінатами більшого розміру чи дифузним карциноматозом очеревини – лише 6,6 міс. У пацієнтів із показником циторедукції CC-0 та CC-1 медіана виживаності зафіксована на рівні 21,3 міс проти 6,6 міс у хворих з CC-2, жоден з яких не прожив 2 років. Медіана та 5-річна виживаність пацієнтів загальної групи становили 10,3 міс та 16% відповідно. Відтак автори роблять висновок, що агресивна комбінована терапія з використанням HIPEC є ефективною в разі дисемінованим раком шлунка, проте лише в пацієнтів із резектабельними первинною пухлиною та перитонеальним карциноматозом. S. Scaringi і співавт. також повідомляють про статистично вірогідну різницю показників медіани виживаності хворих із показниками циторедукції CC-0, 1 та CC-2 – 15 проти 3,9 міс.

У 2010 р., доповнюючи свій досвід даними інших клінік, O. Glehen і співавт. оприлюднили узагальнені ретроспективні результати мультицентрового французького національного дослідження, що базується на аналізі віддалених результатів лікування 159 пацієнтів із 15 центрів. Досягнуто медіану виживаності на рівні 9,2 міс та 1-, 3- та 5-річну виживаність на рівні 43; 18 та 13% відповідно. Єдиним незалежним фактором прогнозу, встановленим шляхом мультиваріаційного аналізу, визнано показник циторедукції. Для пацієнтів з показником циторедукції CC-0 медіана виживаності становила 15,0 міс, 1-, 3- та 5-річна виживаність – 61; 30 та 23% відповідно. Окрім цього, не зафіксовано 3-річної виживаності в пацієнтів з рівнем перитонеального індексу раку >12 та 6-місячної – у пацієнтів з РСІ >19. Отже, автори наголошують, що, застосовуючи таку комбіновану терапію, можна очікувати довготривалої виживаності

хворих цієї категорії, проте лише в групі з обмеженим та резектабельним карциноматозом очеревини.

На консенсусних конференціях з питань інтраперитонеально дисемінованих пухлин (м. Мілан, Італія, 2006; м. Уппсала, Швеція, 2010) все частіше висловлюється теза про можливість застосування РСІ як прогностичного фактора та критерію відбору пацієнтів для комбінованого лікування не лише колоректального раку, а й раку шлунка. Так, пропонується виконувати циторедуктивні втручання та HIPEC у пацієнтів з показником РСІ, що не перевищує 10-13.

Сьогодні опубліковано результати відносно обмеженого, проте, зважаючи на консервативний підхід попередніх років, унікального клінічного досвіду комбінованого лікування інтраперитонеально дисемінованого раку шлунка (таблиця).

Таким чином, лікування хворих на дисемінований рак шлунка на сьогодні залишається вкрай складною, дискусійною та далеко не вирішеною проблемою. Проте клінічний досвід, накопичений у світових онкологічних клініках протягом 20 років, дозволяє розглядати комбіновану терапію з використанням циторедуктивних втручання, HIPEC та системної хіміотерапії як одну з найбільш ефективних і перспективних для лікування дисемінованого раку шлунка, а досягнення 5-річної виживаності у пацієнтів цієї складної категорії є прецедентним результатом. У той же час наріжним каменем ефективності такого лікування залишається питання відбору пацієнтів – довготривалих термінів виживаності вдається досягнути лише за умови повної циторедукції, оскільки в цьому випадку можливості внутрішньочеревної хіміогіпертермії є максимальними.

Комбінований метод лікування хворих на рак шлунка із субклінічним та маніфестованим карциноматозом очеревини з використанням HIPEC застосовується в нашій клініці з початку 2008 р. Науково-практична робота в цьому напрямку продовжується, отримано попередні оптимістичні результати. Для отримання остаточних висновків, відпрацювання показань і стандартизації методики необхідно проведення проспективних рандомізованих багатцентрових клінічних досліджень репрезентативних груп пацієнтів.

Список літератури знаходиться в редакції.

3

ПРЕСС-РЕЛИЗ



N.C. Tebbutt, K. Wilson, V.J. Gebski

Капецитабин, бевацизумаб и митомицин в первой линии терапии метастатического колоректального рака: результаты рандомизированного исследования III фазы, проведенного Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG)

Целью проведения данного открытого рандомизированного исследования было сравнение 3 режимов терапии для того, чтобы ответить на вопрос, улучшает ли добавление к монотерапии капецитабином бевацизумаба либо митомицином показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР).

Всего в исследовании, которое проводилось в клинических центрах Австралии, Новой Зеландии и Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии, принял участие 471 пациент с ранее нелеченным нерезектабельным мКРР. Пациенты были рандомизированы на группы терапии капецитабином, комбинацией капецитабина и бевацизумаба (К+Б) или комбинацией капецитабина, бевацизумаба и митомицина (К+Б+М). Показатели ВБП пациентов в группах К+Б и К+Б+М сравнивались с таковыми у пациентов группы монотерапии капецитабином. Вторичная конечная точка включала показатели общей выживаемости (ОВ), токсичности лечения, уровня ответа на терапию и качества жизни.

Согласно результатам исследования, медиана ВБП пациентов в группе

монотерапии капецитабином составила 5,7 мес, в группе К+Б – 8,5 мес и К+Б+М – 8,4 мес (капецитабин против К+Б: относительный риск (ОР) 0,63; 95% ДИ 0,50-0,79; p<0,001; капецитабин против К+Б+М: ОР 0,59; 95% ДИ 0,47-0,75; p<0,001). После периода наблюдения (в среднем 31 мес) медиана ОВ составила 18,9 мес среди пациентов в группе капецитабина и 16,4 мес в группе К+Б+М; разница между этими показателями была статистически недостоверной. В ходе исследования был отмечен приемлемый уровень токсичности терапии, все три режима лечения хорошо переносились пациентами. Показатели токсичности бевацизумаба были сходными с таковыми по данным предыдущих исследований. Оценка качества жизни была сопоставимой во всех группах терапии.

Таким образом, добавление бевацизумаба либо бевацизумаба с митомицином к капецитабину значительно улучшает показатели ВБП пациентов с мКРР и не сопряжено с дополнительным риском побочных явлений и ухудшением показателей качества жизни.

American Society of Clinical Oncology
0732-183X/2010/0

Перевод с англ. Ольги Татаренко