

ВОЗМОЖНОСТИ РЕГИОНАРНОЙ ХИМИОИНФУЗИИ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Ш.Х. Ганцев – [ORCID: 0000-0003-2047-963X]

д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии с курсами ИПО онкологии и патологической анатомии¹

***Д.Т. Арыбжанов** – [ORCID: 0000-0002-0237-9064]

к.м.н., зав. отделением химиотерапии и эндоваскулярной онкологии², доцент кафедры хирургических дисциплин №1³

А.Р. Сабуров – [ORCID: 0000-0002-6698-2831]

врач-онколог, аспирант кафедры онкологии с курсами ИДПО онкологии и патологической анатомии БГМУ^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

450008 Российская Федерация, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3

²Городской онкологический центр

160000 Казахстан, г. Шымкент, ул. А. Байтурсынова, 85А

³АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»

160019 Казахстан, г. Шымкент, пл. Аль-Фараби, 1

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- рак желудка
- внутриартериальная полихимиотерапия
- хирургическое лечение
- выживаемость

АННОТАЦИЯ:

В настоящее время результаты диагностики и лечения рака желудка (РЖ) все еще остаются неудовлетворительными. С появлением современных катетеров и ангиографических установок регионарная внутриартериальная химиотерапия у больных раком желудка стала чаще применяться в клинической практике.

Цель: улучшить результаты лечения больных раком желудка с применением регионарной внутриартериальной полихимиотерапии (ВАПХТ).

Материал и методы: проанализированы непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения 110 больных раком желудка за период 2005-2020 гг. Средний возраст больных составил 59,2 + 4,3 года. Степень распространенности опухолевого процесса по классификации TNM была следующей: Т3N0M0 - 37 (33,63%) больных, Т3N1M0 - 41 (37,27%) больных и Т3N2M0 - 32 (29,1%) больных. Гистологически у всех больных выявлены различные формы аденокарциномы.

Всем больным первым этапом проведена неoadьювантная внутриартериальная полихимиотерапия по схеме DPF (Доцетаксел 75мг/м² + Цисплатин 75мг/м² + Фторурацил 1000мг/м² в 1й день) 2 курса с интервалом 28 дней, затем операция.

Результаты: непосредственные результаты ВАПХТ показали эффективность лечения после 2 курсов неoadьювантной внутриартериальной регионарной полихимиотерапии, у 93 (84,5%) больных отмечена частичная регрессия, у 17 (15,5%) больных отмечена стабилизация процесса. Этим больным вторым этапом комплексного лечения проведена радикальная операция - расширенная гастрэктомия с лимфодиссекцией Д2. Лекарственный патоморфоз 1-2 степени отмечен у 34 (30,9%) больных, 3 степени отмечен у 38 (34,5%), патоморфоз 4 степени у 9 (8,1%) больных. При динамическом отслеживании пациентов 6 мес. прожили 9 (8,1%) больных, 12 мес. прожили 63 (57,2%) больных, 18 мес. прожили 59 (53,3%) больных, 24 мес. прожили 57 (51,8%) больных, 36 мес. прожили 47 (42,7%) больных, 48 мес. прожили 41 (37,2%) больных и 60 мес. и более продолжают жить 35 (31,8%) пациента. Медиана выживаемости составила 51,8 + 1,5 мес.

Заключение: результаты неoadьювантной внутриартериальной полихимиотерапии при лечении больных раком желудка оказалась эффективной у 84,5% больных. У 42,6% больных отмечен лечебный патоморфоз 3-4 степени. Показатели 3-х и 5-летней выживаемости оказались 42,7% и 31,8% соответственно. Медиана выживаемости составила 51,8 + 1,5 мес.

Выводы: предоперационная внутриартериальная полихимиотерапия может быть методом выбора для повышения показателей выживаемости и качества жизни у больных раком желудка.

Для цитирования. Ганцев Ш.Х., Арыбжанов Д.Т., Сабуров А.Р. «ВОЗМОЖНОСТИ РЕГИОНАРНОЙ ХИМИОИНФУЗИИ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА» Ж. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ. 2021; 15(3-2): 21–25.

INFLUENCE OF BLOOD PLASMA FIBRINOGEN LEVEL ON RESULTS OF LEFT MAIN CORONARY ARTERY STENTING

Gantsev Sh.Kh. – [ORCID: 0000-0003-2047-963X]

MD, PhD, professor¹

*Arybzhyanov D.T. – [ORCID: 0000-0002-0237-9064]

MD, PhD^{2,3}

Saburov A.R. – [ORCID: 0000-0002-6698-2831]

MD^{1,2}

¹FSBEI HE «Bashkir State Medical University»

3, Lenina str., Ufa, Bashkortostan, Russian Federation, 450008

²City Cancer Center Shymkent

85A, A. Bayturyanova str., Shymkent, Kazakhstan, 160000

³JSC «South Kazakhstan Medical Academy»

1, Al-Farabi sq., Shymkent, Kazakhstan, 160019

KEY-WORDS:

- gastric cancer
- intra-arterial chemotherapy
- surgical treatment
- survival

ABSTRACT:

Currently, the results of diagnostics and treatment of gastric cancer (GC) are still not satisfactory. With the advent of modern catheters and angiographic devices, regional intra-arterial chemotherapy in patients with gastric cancer has become more often used in clinical practice.

Aim: was to improve results of treatment of patients with gastric cancer using regional intra-arterial chemotherapy (RIACT).

Material and methods: the immediate and long-term results of complex treatment of 110 patients with stomach cancer for the period 2005-2020 were analyzed. The average age of patients was 59,2 + 4,3 years. The prevalence of the tumor process according to the TNM classification was as follows: T₃N₀M₀ - 37(33,63%) patients, T₃N₁M₀ - 41 (37,27%) patients, and T₃N₂M₀ - 32 (29,1%) patients. Histologically, all patients showed various forms of adenocarcinoma. At the first stage, all patients underwent neoadjuvant RIACT according to the DPF scheme (Docetaxel 75mg/m² + Cisplatin 75mg/m² + Fluorouracil 1000mg/m² on the 1st day) for 2 courses with an interval of 28 days, then surgery.

Results: the immediate results of RIACT showed the effectiveness of treatment after 2 courses of neoadjuvant intra-arterial regional chemotherapy in 93 (84,5%) patients, partial regression was noted, in 17(15,5%) patients, stabilization of the process was noted. These patients underwent a radical operation with the second stage of complex treatment - extended gastrectomy with D2 lymphadenectomy. The drug pathomorphosis of the 1-2 degree was noted in 34 (30,9%) patients, the third degree was noted in 38 (34,5%), the pathomorphosis of the fourth degree in 9 (8,1%) patients. With dynamic follow-up of patients 9(8,1%) patients lived 6 months, 63 (57,2%) patients lived 12 months, 59 (53,3%) patients lived 18 months, 57(51,8%) patients lived 24 months, 47 (42,7%) patients lived 36 months, 41 (37,2%) patients lived 48 months and 35 (31,8%) patients 60 lived months and still are alive. The median survival rate was 51,8 + 1,5 months.

Conclusions: results of neoadjuvant intra-arterial chemotherapy in the treatment of gastric cancer patients proved to be effective in 84,5% of patients. In 42,6% of patients, grade 3-4 therapeutic pathomorphosis was noted. The 3- and 5-year survival rates were 42,7% and 31,8%, respectively. The median survival rate was 51,8 + 1,5 months.

Preoperative intra-arterial chemotherapy may be the method of choice for improving the survival and quality of life of patients with gastric cancer.

Введение

По данным Международного агентства по изучению рака заболеваемость раком желудка (РЖ) во всем мире занимает 5 место, а смертность от РЖ 3 место, ежегодно в мире выявляются более 1 млн. новых случаев РЖ и умирают более 768 тыс. больных (GLOBOCAN, 2020). По республике Казахстан заболеваемость РЖ занимает 4 - место среди всех злокачественных новообразований (19-20 на 100 тысяч населения), смертность от нее 2 - место (10,5%) [1]. В России заболеваемость раком желудка занимает 3 -

место (25,8 на 100 тысяч населения), а смертность - 2 место (10,3%) [1-3].

Несмотря на значительный рост и развитие современной медицины и на проводимые меры по ранней диагностике рака желудка, все еще остаются высокими показатели выявляемости III-IV стадий этого заболевания (свыше 50%) и летальности на 1-м году с момента установления диагноза (до 25-30%). В странах Азии показатель смертности больных от РЖ доходит до 75% [3,4].

Результаты диагностики и лечения РЖ все еще не удовлетворяют клиницистов, так как показатели пятилетней выживаемости остаются низкими. Неоперабельный рак желудка лечится с помощью хирургического вмешательства, которое должно включать лимфаденэктомию D2 (включая лимфатические узлы в перигастральной брыжейке и вдоль ветвей чревной артерии). Периперационная или адьювантная химиотерапия улучшает выживаемость пациентов со стадией рака 1В или выше. Распространенный рак желудка лечится последовательными линиями химиотерапии, начиная с дуплета платины и фторпиримидина в первой линии; средняя выживаемость составляет менее 1 года [5].

Использованием неоадьювантной химиотерапии при РЖ одним из первых занимались Б.Н. Зырянов с соавт. Авторы вводили 5-фторурацил в чревной ствол, а через 2 недели после лечения производили хирургическую операцию. По данным авторов частичная регрессия опухоли наступала у 38% больных, частота послеоперационных осложнений снизилась в 3 раза [6].

Одной из наиболее значимых, является работа Varone С., Cassano А., Pozzo С. с соавторами у 56 больных гистологически подтвержденным РЖ, которые считались стадией II или выше с метастатическими лимфатическими узлами и с отдаленными метастазами или без них (T2-4, N1-3 и M0-1) использовали неоадьювантную химиотерапию. Пациенты получали комбинацию внутривенного введения 5-Fu (370 мг/м²) и лейковорина (200 мг/м²) в 1-5 дни и внутриартериально эпопозида (80 мг/м²) и цисплатина (80 мг/м²) 6 и 20 дни. После двух курсов предоперационной химиотерапии пациентам с резектабельными опухолями была выполнена операция. Общий ответ составил 78,57% (44 наблюдения), из которых 7,14% (4 наблюдения) клинически полный ответ. Резекция была выполнена 46 пациентам. Средняя выживаемость для пациентов с исходной операцией составила 41 месяц и неоперабельных пациентов 18 месяцев [7].

С появлением современных катетеров и ангиографических установок применению регионарной химиотерапии у больных раком желудка открываются более широкие возможности [8-12].

Цель: улучшение результаты лечения больных раком желудка с применением регионарной внутриартериальной полихимиотерапии (ВАПХТ).

Материал и методы

Нами проанализированы непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения 110 больных раком желудка, прошедших лечение в городском онкологическом центре г. Шымкент за период 2005-2020 гг. Все 110 пациентов поступили в клинику с первичной опухолью по поводу рака желудка.

По возрасту, больные распределились следующим

образом 41-50лет – 44% больных, 51-60 лет – 26% и старше 60 лет – 30% больных. Средний возраст больных составил 59,2 + 4,3 года. Продолжительность анамнеза колебалась от 1 до 12 месяцев, в среднем составила 6,7 месяцев.

Степень распространенности опухолевого процесса по классификации TNM была следующей: T₃N₀M₀ – 37 (33,63%) больных, T₃N₁M₀ – 41 (37,27%) больных и T₃N₂M₀ – 32 (29,1%) больных. Гистологически у всех больных выявлены различные формы аденокарциномы.

Всем больным первым этапом проведена неоадьювантная внутриартериальная поли химиотерапия по схеме DPF (Доцетаксел 75мг/м² + Цисплатин 75мг/м² + Фторурацил 1000мг/м² в 1й день) 2 курса с интервалом 28 дней, затем операция. Сущность методики внутриартериальной инфузии цитостатиков заключается в следующем: в условиях рентгеноперационной под местной анестезией раствором 0,5% новокаина 30-40 мл производится пункция и катетеризация одной из бедренных артерий по Сельдингеру. Под рентгенконтролем внутриартериальный катетер устанавливался селективно в левую желудочную артерию, при невозможности селективно катетеризировать левую желудочную артерию, ангиографический катетер устанавливали в чревной ствол, таким образом, охватывается весь бассейн кровоснабжения органов верхнего этажа брюшной полости. После чего производится контрольная ангиография для определения правильности уровня установки катетера (**рис. 1**).



Рис. 1. Ангиограмма левой желудочной артерии пациента Т., 57 лет.

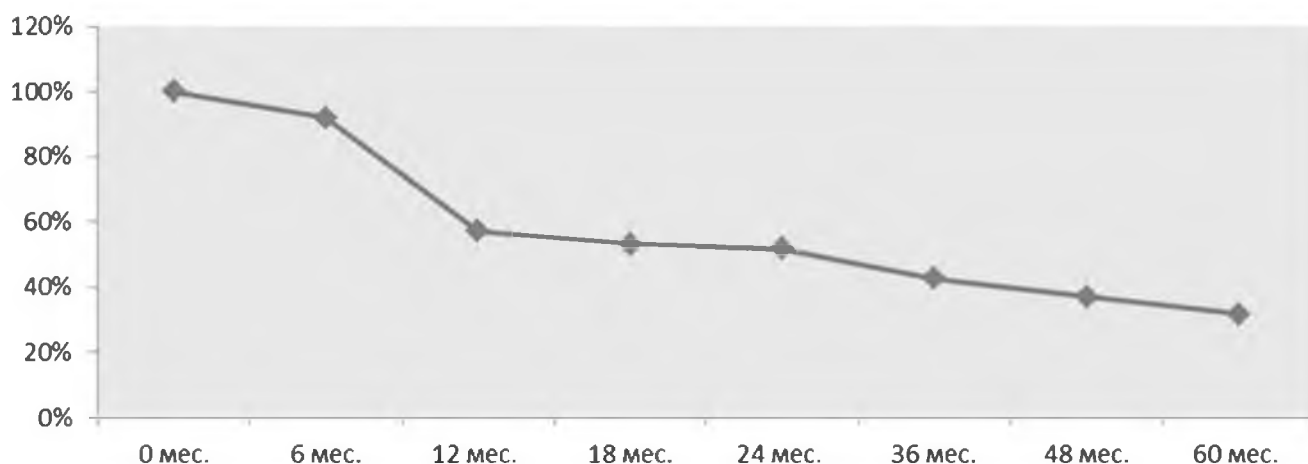


Рис. 2. Динамика выживаемости больных РЖ после неoadъювантной ВАПХТ.

Далее аппаратом Инфузомат (Braun FM-5, Германия) производилась внутриартериальная инфузия цитостатиков со скоростью инфузии 1000-1200 мл/час. Общее время инфузии не превышало 3-4 часов. После окончания процедуры катетер удаляется, область пункции бедренной артерии ушивалась устройством Ангио-Сил (Angio-Seal) пациент переводился в палату. В последующем в зависимости от результатов неoadъювантной химиотерапии больным проводился следующий этап лечения.

Результаты и обсуждение

Эффективность неoadъювантной ВАПХТ при раке желудка оценивалась после каждого курса с применением клинично-рентгенологических и эндоскопических методов исследования. Непосредственные результаты показали эффективность лечения после 2 курсов неoadъювантной внутриартериальной регионарной химиотерапии, у 93 (84,5%) больных отмечена частичная регрессия, у 17 (15,5%) больных отмечена стабилизация процесса. Этим больным вторым этапом комплексного лечения проведена радикальная операция - расширенная гастрэктомия с лимфодиссекцией Д2.

В 5 (4,5%) наблюдениях хирургическое вмешательство завершилось паллиативным удалением опухоли из-за прорастания в соседние органы (печень, поджелудочная железа). В дальнейшем в 3 (2,72%) наблюдениях на фоне проводимого лечения отмечено прогрессирование и диссеминация процесса по брюшине с асцитом, что привело к ухудшению общего состояния больных, и они были выписаны на симптоматическое лечение по месту жительства. Изучение удаленного гистологического материала желудка после операции показало наличие лекарственного патоморфоза 1-2 степени у 34 (30,9%) больных, патоморфоз 3 степени отмечен у 38 (34,5%), патоморфоза 4 степени у 9 (8,1%) больных.

Учитывая результаты гистологического исследования и наличие лечебного патоморфоза всем 80 (72,7%) больным в течении 1-го месяца после радикальной операции начаты курсы адъювантной химиотерапии по той же схеме. Всем больным проведены по 4 курса адъювантной химиотерапии. Дальнейшее состояние больных наблюдается по срокам диспансеризации.

При динамическом отслеживании пациентов в сроки 6, 12, 18, 24, 36, 48 и 60 мес. - 6 мес. прожили 9 (8,1%) больных, 12 мес. прожили 63 (57,2%) больных, 18 мес. прожили 59 (53,3%) больных, 24 мес. прожили 57 (51,8%) больных, 36 мес. прожили 47 (42,7%) больных, 48 мес. прожили 41 (37,2%) больных и 60 мес. и более продолжают жить 35 (31,8%) пациента. Медиана выживаемости составила 51,8+1,5 мес. (рис. 2).

Заключение

Результаты неoadъювантной ВАПХТ при лечении больных с первичной неметастатической формой рака желудка по схеме DPF (Доцетаксел 75мг/м² + Цисплатин 75мг/м² + Фторурацил 1000мг/м² в 1й день) оказалась эффективной у 84,5% больных. При этом всем им удалось провести радикальное хирургическое вмешательство. У 42,6% больных отмечен лечебный патоморфоз 3-4 степени. Показатели 3-х и 5-летней выживаемости оказались 42,7% и 31,8% соответственно. Медиана выживаемости составила 51,8 + 1,5 мес.

Выводы

В настоящее время методику внутриартериальной полихимиотерапии у первичных больных раком желудка можно рассматривать, как эффективный, малотоксичный метод лечения. Предоперационная внутриартериальная химиотерапия может быть методом выбора для повышения выживаемости и качества жизни больных раком желудка. ■

Список литературы

1. Кайдарова Д.Р. Показатели онкологической службы республики Казахстан за 2019 год (статистические и аналитические материалы). Алматы. - 2020. - 137с.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2018. - 250.
3. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf>
4. Abdollah M.H., Farhad T.B., Reza M. Lack of Any Relationship of Stomach Cancer Incidence and Mortality with Development in Asia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016, 17(8): 3775-3781. <https://doi.org/10.14456/apjcp.2016.169>
5. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.I., et al. Gastric cancer. *Lancet*. 2020; 396(10251): 635-648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5)
6. Зырянов Б.Н., Макаркин Н.А., Тихонов В.И., Тузиков С.А. Комбинированное лечение с внутриартериальной регионарной химиотерапией при местнораспространенном раке желудка. *Российский онкологический журнал*. 1997; 1:17-20.
7. Barone C., Cassano A., Pozzo C., et al. Long-term follow-up of a pilot phase II study with neoadjuvant epidox-
8. Wang J., Shi H., Yang G., et al. Combined intra-arterial and intravenous chemotherapy for unresectable, advanced gastric cancer has an improved curative effect compared with intravenous chemotherapy only. *Oncology Letters*. 2018; 15(4). <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8068>
9. Song Z., Wu Y., Yang J., et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol*. 2017; 39(7): 1010428317714626. <https://doi.org/10.1177/1010428317714626>
10. Choi A.H., Kim J., Chao J. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(24): 7343-8. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i24.7343>
11. Johnston F.M., Beckman M. Updates on Management of Gastric Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(8): 67. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0820-4>
12. Ikegame K., Terashima M. Perioperative Chemotherapy for Gastric Cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2020; 47(4): 569-573.

References

1. Kaidarova DR. Indicators of the Oncological Service of the Republic of Kazakhstan for 2019 (statistical and analytical materials). Almaty. - 2020. -137 [In Russ].
2. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). - M.: FGBU «MNIIOI after named P.A. Herzen» of the Ministry of Health of Russia. - 2018. - 250 [In Russ].
3. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf>
4. Abdollah MH, Farhad TB, Reza M. Lack of Any Relationship of Stomach Cancer Incidence and Mortality with Development in Asia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016, 17(8): 3775-3781. <https://doi.org/10.14456/apjcp.2016.169>
5. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer. *Lancet*. 2020; 396(10251): 635-648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5)
6. Zyryanov BN, Makarkin NA, Tikhonov VI, Tuzikov SA. Combined treatment with intra-arterial regional chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Russian Journal of Oncology*. 1997; 1: 17-20 [In Russ].
7. Barone C, Cassano A, Pozzo C, et al. Long-term follow-up of a pilot phase II study with neoadjuvant epidox-
8. Wang J, Shi H, Yang G, et al. Combined intra-arterial and intravenous chemotherapy for unresectable, advanced gastric cancer has an improved curative effect compared with intravenous chemotherapy only. *Oncology Letters*. 2018; 15(4). <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8068>
9. Song Z, Wu Y, Yang J, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol*. 2017; 39(7): 1010428317714626. <https://doi.org/10.1177/1010428317714626>
10. Choi AH, Kim J, Chao J. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(24): 7343-8. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i24.7343>
11. Johnston FM, Beckman M. Updates on Management of Gastric Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(8): 67. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0820-4>
12. Ikegame K, Terashima M. Perioperative Chemotherapy for Gastric Cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2020; 47(4): 569-573.