

УДК 616.33-006-089

А.В. Сидюк

ПАЛЛИАТИВНОЕ КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

Донецкий областной противоопухолевый центр

Цель работы – улучшить отдаленные результаты и качество жизни больных с резектабельным раком желудка и метастатическим поражением печени, путем разработки и применения способа 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, которые составили исследуемую группу. В контрольную группу вошли пациенты после паллиативных операций с наличием метастазов в печень, которые получали системную химиотерапию. Разработанный способ внутриартериальной химиотерапии позволил увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных исследуемой группы.

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

Рак желудка (РЖ), по-прежнему, остается одним из самых распространенных видов злокачественных опухолей человека, приводя к гибели ежегодно около 700 тысяч людей. Длительное время во всем мире это заболевание являлось ведущей причиной смертности от рака. Несмотря на широкую распространенность РЖ, разработку новых подходов к хирургическому и другим видам лечения, за последние 30 лет исход его в целом не улучшился [2, 4].

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 (1976), достаточной является дистальная субтотальная резекция желудка, а паллиативная гастрэктомия и проксимальная субтотальная резекция применяться не должны 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 следует выполнять расширенные и комбинированные гастрэктомии, независимо от степени опухолевой диссеминации [5]. Сторонники актив-

ной 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 [3, 6-8].

Таким образом, *целью* настоящего исследования явилось: улучшить результаты лечения и качество жизни больных резектабельным раком желудка с метастазами в печень путем разработки и применения способа внутриартериальной химиотерапии

Материал и методы

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

Собственная печеночная артерия катетеризировалась через культю правой желудочно-

сальниковой артерии, затем катетер выводился на переднюю брюшную стенку.

Данный способ позволил 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.

В контрольной и исследуемой группе выполнялись два вида оперативных вмешательств: гастрэктомия или субтотальная дистальная резекция желудка, которые в исследуемой группе дополнялись катетеризацией печеночной артерии. Характеристика выполненных операций представлена в таблице.

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

Все пациенты, как в контрольной, так и в исследуемой группе имели метастазы в печени. Метастатическое поражение печени было верифицировано гистологически в 100% случаев путем биопсии во время выполнения паллиативных операций на желудке. Преобладало поражение опухолевым процессом обеих долей печени у больных как в исследуемой, так и в контрольной группах. При этом не выявлено статистически значимого различия в частоте распределения поражения опухолевым процессом между двумя группами ($p=0,41$).

Во всех случаях как в исследуемой, так и в контрольной группе имело место множественное поражение печени.

Эффективность противоопухолевой хи-

миотерапии 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 в одном лечебном учреждении (ДОПЦ), 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 исследуемой и контрольной групп изучено путем метода анкетирования (QLQ C-30).

Результаты и обсуждение

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

Схема проведения внутриартериальной химиотерапии осуществлялась следующим образом, при восстановлении перистальтики кишечника, примерно на 2-4 сутки после оперативного вмешательства, начинали внутриартериальную инфузию цитостатиков. Для регионарной химиотерапии использовался 5-фторурацил в дозе 10-15 мг/кг/сут., с 1 по 5 день. Интервал между курсами составил 3 не-

Таблица.
Характеристика выполненных операций у больных исследуемой и контрольной группы

Характер выполненного оперативного вмешательства	Контрольная группа		Исследуемая группа (+катетеризация печеночной артерии)	
	Количество	% \pm m%	Количество	% \pm m%
Паллиативная гастрэктомия	48	80,0 \pm 6,1	47	84,0 \pm 6,2
Паллиативная субтотальная дистальная резекция желудка	12	20,0 \pm 6,1	9	16,0 \pm 6,2
Всего	60	100	56	100,0

дели. Больным исследуемой 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 часа.

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

Всего было отмечено 20 послеоперационных осложнений, 3 из которых привели к летальным исходам. Частота послеоперационных осложнений составила: в исследуемой группе – 14,2% (ВІ 16,6% - 23,8%), в контрольной – 20,0% (ВІ 13,6%-34,2%). Расхождение статистически недостоверно, $p=0,28$.

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

В ходе лечения 5 больных исследуемой группы (8,7%±2,0%) получили 1 курс внутриартериальной химиотерапии, 19 – 2 курса (35,2%±5,0%), 28 больных получили 3 курса (50,3%±3,8%), 4 больных – 4 курса (5,8%±1,8%). Всего проведено 143 курса внутриартериальной химиотерапии. Количество курсов внутриартериальной ХТ определялось в первую очередь состоянием катетера, что зависело от качества катетера, соответствующего ухода за ним, соблюдения строгого режима гепарино-профилактики (введения в катетер 0,2-0,3 мл разведенного гепарина, каждые 3 часа). Основной причиной ограничения количества курсов было именно несоблюдение режима гепарино-профилактики в условиях предшествующей гиперкоагуляции, присутствующей онкологическим больным, что приводило к тромбозу катетера.

При оценке эффективности лечения больных исследуемой и контрольной группы, выявлено, что полных ответов на лечение не было. В процессе терапии в исследуемой группе частичная регрессия отмечена у 13 (11,4±3,8%) и стабилизация опухолевого процесса у 72 (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 – у 20 (22,1±6,5%) больных, 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 28,8%±5,6% больных исследуемой группы и 73,9±6,7% больных контрольной группы (различие статистически значимо, $p<0,001$).

Для пациентов исследуемой группы медиана выживаемости составила 19,5±0,7 месяцев, в контрольной группе этот показатель составил 16±0,6 (различие статистически достоверно).

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

Пациенты контрольной группы, через 3 месяца после оперативного вмешательства, оценивали качество жизни как «хорошее» или «удовлетворительное» в 44,4±6,6% случаев, а в исследуемой группе – 94,1±3,9% больных, различие статистически значимо, $p<0,001$. Таким образом, для данного периода, риск «неудовлетворительной» оценки снизился для предлагаемого метода в ОР=8,3 (ДИ 2,6–20,3) раз по сравнению с группой контроля.

Через 6 месяцев после оперативного вмешательства, в контрольной группе оценивали качество жизни как «хорошее» или «удовлетворительное» 44,5±10,3% больных, а в исследуемой группе – 91,4±4,7% больных, различие статистически значимо, $p<0,001$. Таким образом, для данного периода, риск «неудовлетворительной» оценки снизился для предлагаемого метода в ОР=5,8 (ДИ 2,1–10,6) раз по сравнению с группой контроля.

При оценке качества жизни больных по отдельным параметрам (болевого симптому, слабости и потере аппетита и тошноте) установлено, что в исследуемой группе выраженность этих симптомов интоксикации в сроки 3 и 6 месяцев достоверно ($p<0,001$) ниже.

Выводы

Таким образом, применение внутриартериальной химиотерапии в паллиативном лечении больных с метастазами в печень рака желудка позволило увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов.

ПАЛІАТИВНЕ КОМБІНОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКУ З МЕТАСТАЗАМИ У ПЕЧІНКУ

А.В. Сидюк

Мета роботи – поліпшити віддалені результати і якість життя хворих з резектабельним раком шлунку і метастатичним ураженням печінки, шляхом розробки і вживання способу катетеризації печінкової артерії при паліативних операціях у хворих раком шлунку з метастазами в печінку. За даним способом проліковано 56 хворих резектабельним раком шлунку з метастатичною поразкою печінки, які склали досліджувану групу. До контрольної групи увійшли пацієнти після паліативних операцій з наявністю метастазів в печінку, які отримували системну хіміотерапію. Розроблений спосіб внутрішньоартеріальної хіміотерапії дозволив збільшити тривалість і поліпшити якість життя хворих досліджуваної групи.

Ключові слова: рак шлунку, метастази в печінку, внутрішньоартеріальна хіміотерапія.

PALLIATIVE COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH CANCER OF STOMACH WITH METASTASIS IN HEPAR

A.V.Sydiuk

Purpose of work – to improve remote results and quality of life of patients with the cancer of stomach and metastasis in hepar, by development and application of method of cannulation of hepatic artery at palliative operations for patients by the cancer of stomach with metastases in liver. On this method 56 patients had treatment by cancer of stomach with metastasis in hepar, which made the probed group. In a control

group patients entered after palliative operations with the presence of metastasis in liver, which got a system chemotherapy. The developed method of endarterial chemotherapy allowed to increase duration and improve quality of life of patients of the probed group.

Key words: cancer of stomach, metastasis in hepar, endarterial chemotherapy

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные вопросы химиотерапии рака желудка / Г.В. Бондарь, А.В. Сидюк, Н.Ю. Лисовская [и др.] // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 79-83.
2. Value of palliative resection in gastric cancer / H. Hartgrink, H. Putter, E. Kranenbarg [et al.] // Br. J. Surg. – 2002. – № 89. – P. 1438-1443.
3. Masuzawa T. A long-term survival case of gastric cancer with liver metastases treated by hepatic arterial infusion chemotherapy / T. Masuzawa, Y. Fujiwara, S. Takiguchi // Gan To Kagaku Ryoho. – 2008. – №35 (12) . – P. 2002-2004.
4. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer / M. Moehler, P.R. Galle, I. Gockel [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2007. – № 21. – P. 965-981.
5. Roukos D.H. Perspectives in the treatment of gastric cancer / D.H. Roukos, A.M. Kappas // Nat. Clin. Pract. Oncol. – 2005. – № 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. – № 133. – P. 507-511.
7. Liver resection for metastatic gastric cancer / A. Thelen, S. Jonas, C. Benckert [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2008. – № 34. – P. 1328-1334.
8. 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. – № 394. – P. 647-653.

Стаття надійшла 22.05.2012