



УДК 616.33-006.6-085.277.3

© 2007

**С. О. Шалімов, В. О. Чорний, О. Г. Югрінов, В. Б. Коробко,  
Д. О. Розумій, Д. С. Осинський, О. О. Супруненко, Л. М. Гуніна**

## **Ефективність внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії хворих на нерезектабельний місцевопоширений рак шлунка**

*(Представлено членом-кореспондентом НАН України В. Л. Ганулом)*

*The results of intra-arterial chemotherapy infusion according to the “FAP+L (FEP+L)” regime for the treatment of patients with advanced unresectable local gastric cancer are presented and compared with the data in patients of the control group who received the intravenous infusion. The method is accompanied by an increase of the median survival, improvement of the quality of life, and lower toxicity. The use of intra-arterial chemotherapy allows turning a tumor into the resectable state in one-third of the patients.*

Захворюваність на рак шлунка в Україні за останні роки залишається високою — 28,0–33,6 на 100 тис. населення. Більш ніж 80% хворих на рак шлунка в країнах СНД потрапляють на лікування з поширеними пухлинами, і тому можливості хірургічного лікування цієї категорії хворих дуже обмежені [1]. Підвищити ефективність лікування в таких випадках можна за допомогою більш досконалих консервативних методів: хіміотерапії, променевої терапії, імунотерапії та їх комбінацій. Численні схеми системної поліхіміотерапії (ПХТ) широко застосовуються для лікування нерезектабельного раку шлунка, однак тривалість життя хворих при цьому істотно не змінюється, повні ремісії поодинокі, а часткові спостерігаються лише у 6–40% хворих [2–4]. Одним із прогресивних шляхів у лікуванні цієї категорії хворих є використання цитостатиків внутрішньоартеріально, що забезпечує високу концентрацію їх в пухлині та регіонарних метастазах, водночас зменшуючи загальнотоксичну дію [5, 6]. Це може сприяти підвищенню виживаності та поліпшенню якості життя хворих на нерезектабельний місцевопоширений рак шлунка (НМРШ). У деяких випадках можливе зменшення пухлини і переведення нерезектабельних форм у резектабельні [7, 8].

У цьому повідомленні наведено результати дослідження ефективності внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (ВАПХТ) хворих на нерезектабельний місцевопоширений рак шлунка.

Для проведення ВАПХТ використовували спосіб “петельної” катетеризації гілок черевної артерії, який дозволяв виконувати вибіркоче зондування магістральних артерій шлунка. При локалізації пухлини в тілі, проксимальному відділі або тотальному ураженні шлунка катетеризували ліву шлункову артерію, при розташуванні пухлини в антральному відділі та в ділянці великої кривизни — праву шлунково-чіпцеву артерію, при метастазах у печінку — печінкову артерію або черевний стовбур, при проростанні пухлини в підшлункову залозу — гастродуоденальну артерію. Катетер залишали в судині на 5 діб. Сумарна доза цитостатиків за схемою FAP+L становила: 5-фторурацилу  $1,5 \text{ г/м}^2$ , адрибластину  $40 \text{ мг/м}^2$ , цисплатину  $60 \text{ мг/м}^2$ . Перед кожним введенням 5-фторурацилу вводили 30 мг лейковорину (кальціумфолінату).

Протипоказаннями до ВАПХТ були: тяжкий стан хворого внаслідок ускладнень основного захворювання (кровотеча з пухлини, анемія, декомпенсований стеноз шлунка, кахексія); тяжкі захворювання серця, судин, печінки, нирок, легень; цукровий діабет та інші захворювання в стадії декомпенсації; атеросклероз артерій або інші судинні захворювання, що виключають рентгеноваскулярну операцію.

У контрольну групу (31 пацієнт) увійшли хворі на НМРШ, яким було призначено цитостатики за аналогічною схемою внутрішньовенно (ВВПХТ). Будь-якої достовірної різниці за віком, статтю, ступенем поширення та типом росту пухлинного процесу при статистичному порівнянні між основною та контрольною групами не виявлено.

За статтю та віком у групах хворі розподілилися майже рівномірно: 56,5% чоловіків, 43,5% жінок, 79,7% осіб мали вік від 41 до 70 років. За характером росту тільки у чотирьох хворих пухлини були екзофітної, у 37 — ендофітної (33 — виразково-інфільтративної і 4 — дифузної-інфільтративної), у 28 — змішаного типу. У всіх пацієнтів діагностовано первинну пухлину, що відповідала T<sub>4</sub> за класифікацією TNM.

За даними ультразвукового дослідження (УЗД), комп’ютерної томографії (КТ) та морфологічного дослідження 22 хворих дослідної групи мали метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N<sub>1-2</sub>). У двох хворих, яким виконані гастректомії, регіонарні лімфатичні вузли були неуряжені (N<sub>0</sub>). У інших 14 пацієнтів при дослідженні не отримано ніяких даних про стан лімфатичних вузлів (N<sub>x</sub>). У контрольній групі у 18 пацієнтів при УЗД і КТ виявлене ураження регіонарних лімфатичних вузлів (у 8 з них за даними інтраопераційної біопсії отримано морфологічне підтвердження), а у 13 пацієнтів регіонарні лімфатичні вузли не були збільшені. У 27 (39,1%) хворих віддалених метастазів не виявлено (M<sub>0</sub>), у 42 (60,9%) пацієнтів визначені метастази в печінку або по очеревині.

ВАПХТ проведено 38 хворим на НМРШ (поширення на печінку, підшлункову залозу, поперечну ободову кишку, позаочеревинний простір, брижу тонкої чи товстої кишки). За розробленою методикою за схемою FAP + L проліковано 17 хворих, за схемою FEP + L (епірубідин замість адрибластину) — 21 хворий. 29 (76,3%) пацієнтів пройшли один курс ВАПХТ, 9 (23,7%) пацієнтів — два курси. Усього виконано 47 катетеризацій і курсів ПХТ: лівої шлункової артерії — 20 катетеризацій, правої шлунково-чіпцевої — 11, гастродуоденальної — 7, печінкової — 6, черевного стовбура — 3.

З ускладнень в одного пацієнта спостерігалось короткочасне порушення периферичного кровообігу нижньої кінцівки після витягнення катетера зі стегнової артерії по закінченні першого курсу ВАПХТ, яке було ліквідоване за допомогою адекватної консервативної терапії (гепарин, спазмолітики, трентал, нікотинова кислота, анальгетики).

Оскільки до основних побічних дій застосованих цитостатиків належить мієлодепресія та диспепсія, нами вивчено динаміку показників периферичної крові та оцінено інтенсив-

ність диспепсичного синдрому (у балах за шкалою токсичності ВООЗ). Згідно з результатами дослідження (табл. 1), застосування ВАПХТ призвело до розвитку лейкопенії у 10 (26,3%) хворих та лімфопенії у 6 (15,7%) хворих, що відповідає 1–2 балам за шкалою ВООЗ. Проведення ВВПХТ виявляло більш істотний вплив на показники крові ( $p < 0,5$ ): лейкопенія та лімфопенія спостерігалася відповідно у 13 (42%) і 8 (25,8%) пацієнтів, а в одного хворого токсичність за шкалою ВООЗ дорівнювала навіть 3 балам. Мієлодепресія корегувалася під час лікування та в ранні терміни після його закінчення (лейкоген, тимоген, полівітаміни). Вплив ПХТ на вміст гемоглобіну був неістотним.

Диспепсичний синдром слабкого ступеня (1–2 бали) спостерігався приблизно у третини пацієнтів, що отримували ВАПХТ, та майже вдвічі частіше ( $p < 0,5$ ) у хворих контрольної групи (табл. 2).

Застосування схеми FAP + L у класичному вигляді [9] переносилося хворими достатньо важко. Під час введення адрибластину відмічалися реакції з боку серцево-судинної системи (біль в області серця, тахікардія, аритмія), а при введенні цисплатину — нудота і блювання, що вимагало призначення кардіопротекторів, інгібіторів протеолізу (контрикал), дезінтоксикаційної терапії (ентеросгель, церулоплазмін), антиеметиків (зофран, новобан, осетрон або церукал).

Виникнення синдрому ендогенної інтоксикації під впливом цитостатичної терапії було підтверджено також даними біохімічних досліджень, зокрема активацією калікреїн-кінінової системи як складової частини обмеженого протеолізу та зростанням вмісту середньомолекулярних пептидів (СМП). При цьому активність основного кініноутворюючого ферменту калікреїну збільшувалась на  $(64,6 \pm 5,2)$  мЕО/мл, а рівень СМП — на 21,7% порівняно з даними до початку лікування.

У зв'язку з достатньо високою токсичністю існуючої схеми хіміотерапії FAP + L проведена її корекція. Сумарні дози цитостатиків, що вводилися повністю у першу добу, розділили навпіл і вводили: цисплатин — у 1-шу та 2-гу добу, адрибластин — у 3-тю та 4-ту добу, а при можливості замінювали ці цитостатики на менш токсичні аналоги — карбоплатин та епірубіцин (схема FEP + L). За умов заміни цитостатиків та термінів їх введення активність калікреїну збільшувалась лише на  $(34,7 \pm 5,8)$  мЕО/мл, а вміст загальноприйнятих

Таблиця 1. Оцінка ступеня впливу побічної дії ВАПХТ та ВВПХТ на показники гемопоєзу

Зміни показників крові	Ступінь токсичності ВАПХТ (38 хворих), бали						Ступінь токсичності ВВПХТ (31 хворий), бали					
	1		2		3		1		2		3	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Анемія	3	7,9	0	0	0	0	4	12,9	1	3,2	0	0
Лейкопенія	6	15,8	4	10,5	0	0	7	22,6	6	19,4	1	3,2
Лімфопенія	4	10,5	2	5,2	0	0	5	16,1	3	9,7	1	3,2

Таблиця 2. Вираженість диспепсичного синдрому при ВАПХТ та ВВПХТ у хворих на НМРШ

Ускладнення	Ступінь токсичності ВАПХТ (38 хворих), бали						Ступінь токсичності ВВПХТ (31 хворий), бали					
	1		2		3		1		2		3	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Стоматит	10	26,3	0	0	0	0	11	35,5	1	3,2	0	0
Нудота і блювання	13	34,2	4	10,5	0	0	14	45,2	5	16,1	0	0
Діарея	6	15,8	2	5,3	0	0	8	25,8	3	9,7	1	3,2

маркерів інтоксикації СМП — на  $(12,4 \pm 3,1)\%$  порівняно з даними у хворих до початку введення цитостатиків.

Як відомо, будь-яке зрушення гомеостазу спричиняє зміни активності калікреїн-кінінової системи, яка відповідає за процеси обмеженого протеолізу, і пов'язане з цим зростання продуктів незавершеного метаболізму, що виявляють токсичний вплив на серцево-судинну систему, гемопоєз та імунітет [10]. Більше того, підвищення рівня токсичних речовин у сироватці крові та екстрацелюлярному матриці тісно пов'язано з процесами росту та метастазування злоякісних пухлин [11]. Тому пригнічення активності обмеженого протеолізу та зниження вмісту СМП безпосередньо вказує на зменшення вираженості ендогенної інтоксикації при застосуванні схеми FER + L. Крім того, зниження активності калікреїну опосередковано впливає на показники виживаності хворих [12].

За даними ендоскопічних, рентгенологічних досліджень, УЗД і КТ після ВВПХТ часткова регресія пухлини була незначною (на 25–30%) і відзначалася лише у 6 (19,4%) хворих (табл. 3). У групі пацієнтів, що пройшли курс ВАПХТ, у 16 випадках (42,1%) відзначалася виражена (на 40–60%) регресія пухлини ( $p < 0,5$ ). Значне зменшення місцевого поширення пухлинного процесу після одного курсу у 11 осіб та після двох курсів ВАПХТ у 4 осіб дало можливість виконати у цих хворих гастректомію або субтотальну резекцію шлунка, у тому числі 9 комбінованих операцій з резекцією поперечної ободової кишки або її брижі, печінки, підшлункової залози або спленектомією. В одному випадку операція не була виконана у зв'язку з наявністю дисемінації пухлини по очеревині. Післяопераційних ускладнень і летальності не спостерігали. З 15 хворих основної групи, яким виконані операції з видаленням пухлини, 13 померли через 3–25 міс. після лікування. Середня тривалість життя становила  $(10,7 \pm 5,2)$  міс., інші два пацієнти живуть більше 2 років. Медіана виживаності для 16 хворих з частковою регресією пухлини після проведення ВАПХТ становила  $(10,2 \pm 0,6)$  міс.

У 12 пацієнтів реакція з боку пухлини була невираженою, але на 2–3-й міс. мала місце стабілізація процесу. Прогресування захворювання мало місце у 10 хворих (медіана виживаності для цих 22 хворих становила  $(5,4 \pm 0,7)$  міс.).

При аналізі залежності виживаності від метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів і типу росту пухлини (екзофітних пухлин було тільки по дві в кожній групі) статистично достовірних результатів не отримано. Медіана виживаності у хворих дослідної групи, що не мали віддалених метастазів, дорівнювала  $(9,3 \pm 0,7)$  міс., при їх наявності —  $(6,2 \pm 0,8)$  міс. ( $p < 0,5$ ).

Операції з видаленням пухлини в контрольній групі не виконувалися (часткова регресія пухлини не була вираженою). Після ВВПХТ медіана виживаності у хворих, що не мали віддалених метастазів, становила  $(5,9 \pm 0,7)$  міс., при наявності віддалених метастазів —  $(4,9 \pm 0,7)$  міс. ( $p > 0,5$ ).

Для оцінки якості життя пацієнтів та ефективності лікування, крім стандартного методу “частоти відповіді пухлини”, використовували і показники, що характеризують ослаблення

Таблиця 3. Оцінка ефективності лікування хворих на НМРШ залежно від виду ПХТ

Ефективність лікування	ВАПХТ (38 хворих)		ВВПХТ (31 хворий)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Повна регресія	0	0	0	0
Часткова регресія	16	42,1	6	19,4
Стабілізація процесу	12	31,6	9	29,0
Прогресування захворювання	10	26,3	16	51,6

симптомів захворювання, сукупність яких одержала назву “позитивна клінічна реакція”: зменшення вираженості больового синдрому і добової потреби в аналгетиках не менш ніж на 50%, поліпшення загального фізичного стану за шкалою Karnofsky не менш ніж на 20 балів, збільшення маси тіла не менш ніж на 5%.

У групі хворих, що пройшли курс ВАПХТ, позитивна клінічна реакція спостерігалася у 16 (42,1%) пацієнтів. У 13 (34,2%) хворих ефект від проведеного лікування був виражений меншою мірою, але відзначалося поліпшення самопочуття, зменшення болю і слабкості, покращання апетиту, зниження шлункового дискомфорту. У 9 (23,7%) хворих клінічна реакція була негативною.

У контрольній групі хворих позитивна клінічна реакція відмічалася у 7 (22,6 %) пацієнтів. Незначне поліпшення самопочуття, зменшення болю і слабкості, покращання апетиту, зниження шлункового дискомфорту відзначалося у 5 (16,1%) хворих. Негативною клінічна реакція була у 19 хворих.

Таким чином, розроблена нова методика селективної ВАПХТ за схемою FAP + L (FEP + L) добре переноситься хворими на НМРШ, не призводить до важких ускладнень та збільшення післяопераційної летальності, за умов істотного зменшення місцевого поширення пухлинного процесу дає можливість виконувати у 39,5% випадках гастректомії або субтотальні резекції шлунка, а також може застосовуватися самостійно. Доцільність та обґрунтованість використання цього методу лікування підтверджується зростанням медіани виживаності хворих на НМРШ при відсутності віддалених метастазів до  $(9,3 \pm 0,7)$  міс., що на 3,4 міс. більше, ніж при застосуванні ВВПХТ.

1. *Вашикмадзе Л. А., Пикин О. В.* Место паллиативных операций в лечении распространенного рака желудка: современное состояние проблемы // Рос. онкол. журн. – 2000. – № 5. – С. 47–51.
2. *Niki T., Matsumoto I., Nishisaki H. et al.* A case of advanced gastric adenocarcinoma with mild elevation of serum SCC that responded remarkably to adjuvant chemotherapy of ADM, CDDP, ETP and 5-FU (ACVF) // Gan. To Kagaku Ryoho. – 2003. – No 1. – P. 117–120.
3. *Roth A. D., Maibach R., Fazio N. et al.* 5-Fluorouracil as protracted continuous intravenous infusion can be added to full-dose docetaxel (Taxotere)-cisplatin in advanced gastric carcinoma: a phase I-II trial // Ann. Oncol. – 2004. – 15, No 8. – P. 759–764.
4. *Mitry E., Taieb J., Artru P. et al.* Combination of folinic acid, 5-Fluorouracil bolus and infusion, cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma // Ibid. – 2004. – 15, No 8. – P. 765–769.
5. *Kosaka T., Ueshige N., Sugaya J. et al.* Evaluation of intra-arterial infusion chemotherapy for advanced gastric cancer // Gan. To Kagaku Ryoho. – 1998. – 25, No 9. – P. 1288–1291.
6. *Разумей Д. А., Черный В. А., Югринов О. Г. и др.* Результаты лечения больных неоперабельными опухолями желудка с применением химиолучевой терапии // Злоякісні новоутворення шлунка. – Кіровоград, 1998. – С. 100–102.
7. *Zyrianov B. N., Makarkin N. A., Tikhonov V. I., Tuzikov S. A.* The combined treatment of locally disseminated stomach cancer with intra-arterial regional chemotherapy // Khirurgiia (Mosk). – 1996. – No 6. – С. 13–16.
8. *Щепотин И. Б., Эванс С. Р. Т.* Перспективы применения химиотерапии у больных с неоперабельным раком желудка // Онкология. – 2001. – 3, № 2–3. – С. 191–195.
9. *Щепотин И. Б., Эванс С.* Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению. – Киев: Книга Плюс, 2000. – 227 с.
10. *Шуркалин Б. К., Горский В. А., Череватенко А. М.* Синдром эндогенной интоксикации при осложнениях панкреонекроза // Вестн. хирургии. – 1989. – № 2. – С. 7–11.
11. *Веремеенко К. М., Заболотний Д. І., Кизим О. І., Семьошкіна Т. В.* Роль цистеїнових протеїназ та їх інгібіторів в агресивності злоякісних пухлин гортані // Онкологія. – 2005. – 7, № 2. – С. 109–111.
12. *Wu H. T., Xu L. H., Jenzan J. W. et al.* Expression of tissue kallikrein in normal and SV 40-transfected human endometrial stromal cells // Pathobiol. – 1993. – 61, No 3–4. – P. 123–127.

*Інститут онкології АМН України, Київ*

*Надійшло до редакції 18.07.2006*