

УДК: 616.33-006.6-089.166:615.277.3.032.1

<sup>1</sup>Р.Р. ЯРЕМА, <sup>1</sup>Т.Г. ФЕЦИЧ, <sup>2</sup>М.А. ОГОРЧАК, <sup>1</sup>М.Г. ЗУБАРЄВ<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра онкології та медичної радіології; <sup>2</sup>Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр, Львів

## ІНТРАОПЕРАЦІЙНА ГІПЕРТЕРМІЧНА ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНА ХІМІОПЕРФУЗІЯ В КОМБІНОВАНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ РАК ШЛУНКА

Лікування хворих на інтраперитонеально дисемінований рак шлунка (РШ) залишається однією з найскладніших проблем клінічної онкології. До сьогодні більшість хірургів та онкологів розглядають карциноматоз очеревини (КО) у таких хворих як вкрай несприятливий чинник прогнозу та рекомендують мінімальні симптоматичні хірургічні втручання, системну хіміотерапію та(чи) симптоматичну терапію. Проте світовий клінічний досвід останніх років дозволяє розглядати комбінацію хірургічного лікування та інтраопераційної гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії (ІГВХ) як один з найперспективніших методів лікування хворих цієї категорії. В даній роботі наведені результати комбінованого лікування 29 хворих на місцево-поширений та дисемінований РШ з використанням ІГВХ. Застосування вказаного методу лікування дозволило збільшити медіану виживання хворих на розповсюджений РШ з 8 міс до 15 міс за умови прийняттого рівня післяопераційних ускладнень та летальності.

**Ключові слова:** рак шлунка, карциноматоз очеревини, інтраопераційна гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія

**Вступ.** Рак шлунка (РШ), незважаючи на тенденцію до зниження рівнів захворюваності, зберігає за собою лідируючі позиції в структурі онкологічної захворюваності [7]. Складаючи близько 10% усіх вперше діагностованих випадків злоякісних новотворів, РШ залишається на другому місці серед причин онкологічної смертності [2]. Переважна більшість пацієнтів потрапляють у стаціонари з місцево-поширеними та дисемінованими формами РШ, при цьому частка IV стадії не має тенденції до зниження та до сьогодні залишається на тривожно високому рівні – 31,1-41,7% [1, 2].

Найчастішим шляхом метастазування РШ є перитонеальна дисемінація або КО [3], що діагностується у 30% усіх хворих на РШ [9]. При лапаротомії у пацієнтів з потенційно резектабельним РШ метастази по очеревині виявляють у 10-20% хворих [20], інтраперитонеальне прогресування захворювання після радикального хірургічного лікування (метахронний КО) розвивається у 34-60% пацієнтів та є основною причиною загибелі хворих на РШ [19].

Імплантаційний шлях метастазування характеризується найпесимістичнішим прогнозом з-поміж інших шляхів генералізації [3], медіана виживання таких хворих становить від 1,0 міс [17] до 3,1 міс [16], та залежить головним чином від поширеності перитонеальних метастазів. Системна хіміотерапія у хворих цієї категорії є малоєфективною з низьким рівнем об'єктивних відповідей, недостатнім ростом медіани виживання – до 7-8 міс та 0% рівнем 5-річного виживання [5].

У 2009 р. оприлюднено віддалені результати міжнародного рандомізованого випробування III фази таргетного препарату трастузумабу (дослідження ToGA) в комбінованому лікуванні метастатичного раку шлунка з гіперекспресією рецептора HER2/neu (erb-B2) [6]. В дослідній групі медіана виживання складала 16 міс та була статистично вірогідно більшою ніж у групі контролю – лише 11,8 міс. Проте при детальному аналізі повідомлення видно, що пацієнти з інтестинальним типом РШ за класифікацією Lauren, який характеризується переважно гематогенним типом метастазування та рідко супроводжується КО, склали абсолютну більшість хворих.

Визначальними факторами розвитку інтраперитонеального рецидиву після хірургічного лікування РШ є: глибина пухлинної інвазії стінки шлунка, наявність пухлинних клітин в змивах з очеревини, великий розмір пухлини з широким ураженням серозної оболонки, інфільтративний тип росту пухлини та гістологічні варіанти РШ схильні до імплантаційного метастазування (низькодиференційовані, недиференційовані та перстневидно-клітинні карциноми) [8, 18]. Сподівання на ад'ювантну хіміотерапію місцево-поширеного РШ не знайшли свого підтвердження у рандомізованих дослідженнях [10].

Якісно новим етапом розвитку онкохірургії інтраперитонеально дисемінованого дистетивного раку стало запровадження протягом останніх двох десятиків років нової лікувальної технології – ІГВХ, або в англійській транскрипції – hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Процедура ІГВХ проводиться під загальним знечуденням в операційній відразу після закінчення

циторедуктивного втручання за допомогою спеціального автоматичного обладнання, що дозволяє одночасно проводити перманентну перфузію черевної порожнини розчином хіміопрепаратів в замкнутому стерильному контурі, з підвищеною до 43,0-44,5<sup>0</sup>C інтраабдомінальною температурою, та здійснювати безперервний термомоніторинг організму пацієнта на різних рівнях [5].

Y. Yonemura зі співавт. [21] з Kanazava, Японія, повідомляють про досягнення медіани виживання 11,5 міс та 5-річного виживання 6,7% у хворих на РШ з КО при застосуванні ІГВХ. Французькі онкохірурги повідомляють про медіану виживання 9,2 міс та 1-, 3- та 5-річне виживання на рівні 43%, 18% та 13% відповідно, у хворих цієї категорії [15].

ІГВХ тривалий час застосовується в ад'ювантному режимі у радикально оперованих хворих на місцево-поширений рак шлунка з метою попередження інтраперитонеального рецидиву. Кохрейнівським співтовариством узагальнено цей клінічний досвід у вигляді мета-аналізу, що засвідчив статистично вірогідну перевагу комбінованого методу лікування таких хворих з використанням ІГВХ порівняно із групою хірургічного контролю [14].

Віднедавня деякі хірургічні центри з успіхом застосовують ІГВХ як метод лікування симптоматичного напруженого асцити, що розвинувся на ґрунті дифузного КО [12].

**Мета дослідження.** Оцінити ефективність застосування нової лікувальної технології – ІГВХ в комбінованому лікуванні хворих на РШ з КО та хворих на місцево-поширений рак шлунка з високим ризиком інтраперитонеального прогресування.

**Матеріали та методи.** За період з 2008 р. по 2010 р. комбіноване лікування з використанням ІГВХ проведено 29 хворим на розповсюджений рак шлунка віком від 28 до 69 років (середній вік – 53,4 року). З них 11 пацієнтам ІГВХ застосовано з приводу маніфестованого КО після циторедуктивної операції (гастректомія, парціальна перітонектомія, оваріектомія, резекція товстої кишки); 11 хворим на місцево-поширений рак шлунка з високим ризиком інтраперитонеального прогресування ІГВХ застосовано в ад'ювантному режимі після закінчення стандартного об'єму операції з метою попередження метастазного КО; та у 7 пацієнтів з клінічною картиною напруженого асцити на фоні КО ІГВХ застосовано як симптоматичний захід з метою ліквідації асцити. Обсяг циторедуктивної операції включав видалення первинної пухлини згідно з онкологічними нормами (лімфаденектомія D2, чистота ліній резекції) та перитонектомію ділянок очеревини уражених імплантаційними метастазами. З метою оцінки віддалених результатів лікування за принципом копії-пара

сформовано контрольну групу пацієнтів: 11 хворих на РШ з КО, яким проводили системну паліативну хіміотерапію, та 11 хворих на місцево-поширений РШ з високим ризиком метастазного КО, яким проводили хірургічне лікування в резекційному об'ємі без ад'ювантного лікування. Ступінь інтраперитонеального поширення метастатичного процесу оцінювали відповідно до класифікації Японської Асоціації з раку шлунка (Japanese Gastric Cancer Association – JGCA) [11], згідно з якою вирізняють наступні градації: P0 – імпланти на очеревині відсутні, P1 – поодинокі дисеміанти у верхньому поверсі черевної порожнини (вище рівня попереочно ободової кишки), P2 – поодинокі дисеміанти у всіх відділах черевної порожнини та P3 – дифузний карциноматоз черевної порожнини, в т. ч. наявність асцити.

Процедура ІГВХ проводилась відразу після закінчення хірургічного етапу комбінованого лікування в операційній під загальним знечуденням. Після закінчення оперативного втручання перед зашиванням черевної порожнини через контрапертури встановлювали два стерильні магістральні катетери (Gambro, Baxter) для проведення ІГВХ. Один катетер встановлювали в ділянку видаленого шлунка (лівий піддіафрагмальний простір) для подачі перфузату, другий катетер розміщували в порожнині малого тазу для евакуації розчину. З метою моніторингу інтраабдомінальної температури через контрапертуру в черевну порожнину (до кореня брижі тонкої кишки) встановлювали термодатчик. Для контролю температури перфузату на вході та на виході з черевної порожнини встановлювали додаткові термодатчики. Після чого лапаротомну рану зашивали. Системну температуру тіла контролювали за допомогою термодатчика, встановленого у верхній третині стравоходу. ІГВХ проводили замкнутим стерильним контуром за допомогою спеціального автоматичного обладнання зі швидкістю перфузії черевної порожнини 500 мл/хв відразу після закриття лапаротомної рани. Під час процедури ІГВХ використовували мітоміцин С у дозі 12,5 мг/м<sup>2</sup> та цисплатин у дозі 75 мг/м<sup>2</sup>. Відповідно до фармакодинаміки інтраперитонеальної хіміотерапії дві третини дози хіміопрепаратів вводили в розчин безпосередньо перед перфузією черевної порожнини, одну третину – через 60 хв від початку перфузії. В якості носія хіміопрепаратів та тепла використовували ізотонічний розчин натрію хлориду в обсязі 3 літрів. Інтраабдомінальна температура розчину хіміопрепаратів становила 41 – 44<sup>0</sup> C. Процедуру проводили впродовж 90 хв з контролем температури на всіх рівнях кожні 10 хв та контролем вітальних функцій. З метою ліквідації циркулюючих потоків нагрітого перфузату в черевній порожнині та як наслідок неперфузованих ділянок очеревини, на черевну

стінку протягом процедури здійснювався перманентний мануальний вплив.

В післяопераційному періоді через 10 – 15 днів після операції 7 пацієнтів з групи маніфестованого КО отримували системну хіміотерапію за стандартними схемами (CF, ECF).

Відбір хворих для проведення комбінованої терапії з використанням ІГВХ здійснювався згідно з наступними критеріями: вік хворих не більше 70 років, верифікована резектабельна аденокарцинома шлунка, морфологічно верифікований КО чи інвазія серозної оболонки шлунка, відсутність екстраперитонеальних метастазів (в печінку, віддалені лімфовузли, легені), супутні захворювання в стадії компенсації, індекс Карновського більше 70%, відсутність відхилень показників крові, згода хворого на проведення лікування.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У групі пацієнтів з КО ступінь перитонеальної дисемінації оцінено як P1 у шести хворих, P2 – у чотирьох та P3 у одного хворого. Циторедуктивні втручання проводились в об'ємі субтотальної резекції шлунка чи гастректомії з D2-лімфаденектомією (11 хворих), парціальної перитонектомії (7), оваріектомії (3), резекції ободової кишки (2) та спленектомії (1). Тривалість ЦО без врахування часу проведення ІГВХ

становила в середньому 4,9 год (4,1 – 6,6 год). У групі хворих з напруженим асцитом у всіх хворих була P3 дисемінація (циторедуктивні втручання не проводились, ІГВХ проводилась з симптоматичною метою).

Відзначено задовільну переносимість хворими процедури ІГВХ. Інтраопераційних ускладнень пов'язаних з агресивністю проведеного лікування не було. Випадків швидкого росту системної температури тіла та тенденції до системної гіпертермії не відмічено. Ускладнень у ранньому післяопераційному періоді, пов'язаних з проведенням ІГВХ, не відзначено. Прояви токсичності III – IV ступенів в післяопераційному періоді не спостерігалися.

Післяопераційні ускладнення (ниркова токсичність 2 хворих, ентероколіт 2 хворих, піддіафрагмальний абсцес 1 хворий) склали 17,2%. Післяопераційну летальність склав 1 випадок (3,5%) мезентерійного тромбозу на ґрунті генералізованого атеросклерозу.

Медіана виживання хворих дослідної групи (без врахування пацієнтів з напруженим асцитом) складала 15 міс, тоді як у контрольній групі – 8 міс ( $p=0,0057$ , log-rang) (рис. 1). Редукція симптоматичного асциту спостерігалась у всіх 7 пацієнтів. Медіана виживання хворих в цій групі складала 4,8 міс.

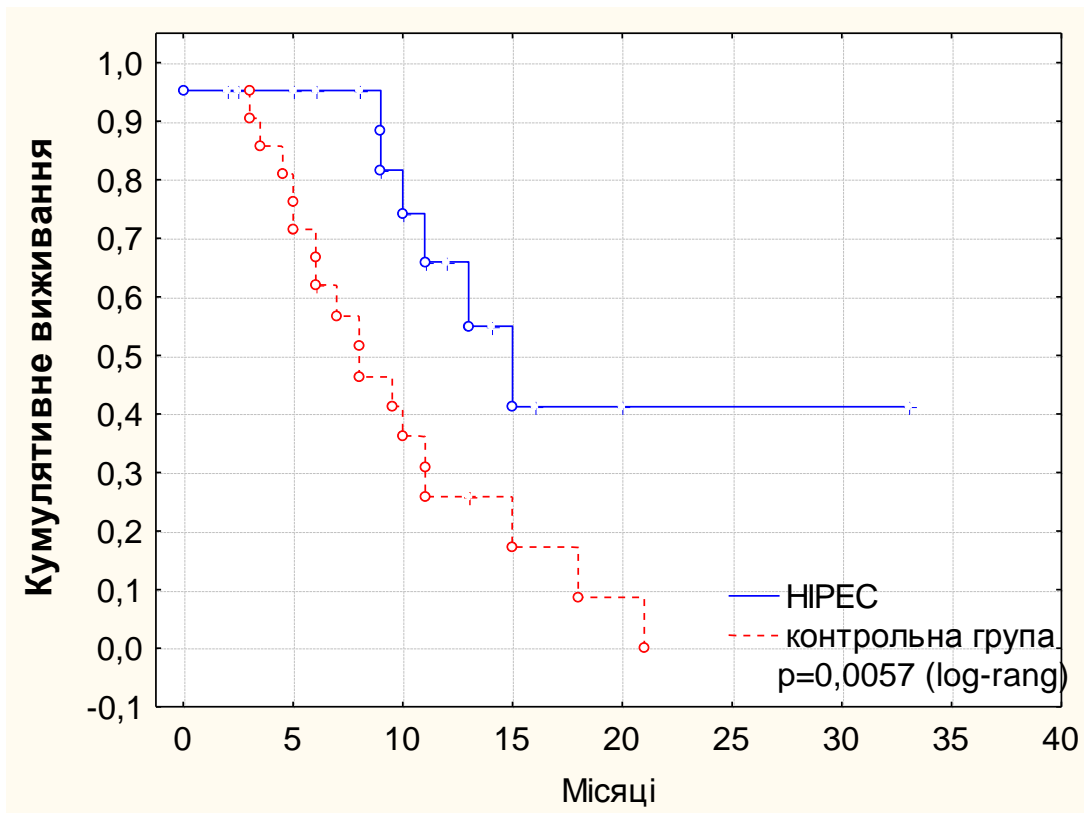


Рис. 1. Виживання дослідної (ІГВХ) та контрольної груп хворих на поширений РШ

Протягом тривалого часу діагностика імплантаційних метастазів у хворих на РШ розглядалася як інкурабельна клінічна ситуація та абсолютний протипоказ до резекційного об'єму втручання. На думку більшості хірургів та онкологів, таким хворим показані мінімальні симптоматичні хірургічні втручання, системна хімотерапія та(чи) симптоматична терапія. Проте впродовж останніх двох десятиріч відбулася переоцінка поглядів на дану патологію завдяки впровадженню в клінічну практику комбінованої терапії з використанням циторедуктивних втручань та ІГВХ, яка на сьогодні є оптимальним методом лікування хворих із занедбаним дігестивним раком та є національним стандартом у деяких європейських країнах для лікування колоректального раку з КО [13]. Питання застосування ІГВХ у хворих на розповсюджений РШ необхідно розглядати через призму відбору пацієнтів, адже довготривалих термінів виживання вдається досягнути лише за умови повної циторедукції процесу з очеревини, оскільки в

цьому випадку можливості внутрішньочеревної хіміотерапії є максимальними.

**Висновки.** 1. Отримані безпосередні результати комбінованого лікування хворих на розповсюджений РШ засвідчують задовільну переносимість хворими процедури ІГВХ, прийнятну частоту післяопераційних ускладнень та летальності.

2. Комбінована терапія з використанням ІГВХ забезпечує вірогідне зростання виживання відібраної групи хворих на інтраперитонеально дисемінований РШ та є ефективним способом ад'ювантного лікування місцево-поширеного РШ з високим ризиком інтраперитонеального рецидиву.

3. ІГВХ є ефективним методом ліквідації напруженого асциту у хворих на дисемінований РШ.

4. Необхідними є подальші проспективні рандомізовані, очевидно мультицентрові, дослідження ефективності ІГВХ в презентабельних групах хворих на розповсюджений РШ.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина. — 2008. — Т. 19, №2. (прил. 1) — С. 10—11.
2. Рак в Україні, 2008–2009. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / І.Б. Щепотін, З.П. Федоренко, А.В. Гайсенко [та ін.] // Бюлетень Національного канцер-реєстру України. — 2010. — №11. — С. 16—33.
3. Скоропад В.Ю. Хирургическое лечение распространенного рака желудка / В.Ю. Скоропад, Б.А. Бердов // Хирургия. — 2004. — Т. 11. — С. 30—35.
4. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis / K.G. Janunger, L. Hafstrom, B. Glimelius [et al.] // Eur. J. Surg. — 2002. — Vol. 168. — P. 597—608.
5. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination / Y. Yonemura, T. Fujimura, G. Nishimura [et al.] // Surgery. — 1996. — Vol. 119, №4. — P. 437—444.
6. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer / E. Van Cutsem, Y. Kang, H. Chung [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2009. — Vol. 27. — abstr. LBA4509.
7. Global cancer statistics / D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay [et al.] // CA Cancer J. Clin. — 2005. — Vol. 55. — P. 74—108.
8. Incidence and factors associated with recurrence patterns after intended curative surgery for gastric cancer / C.W. Wu, S.S. Lo Wu, K.H. Shen [et al.] // World J. Surg. — 2003. — Vol. 27. — P. 153—158.
9. Intraoperative lavage for cytological examination in 1297 patients with gastric carcinoma / E. Bando, Y. Yonemura, Y. Takeshita [et al.] // Am. J. Surg. — 1999. — Vol. 178, №3. — P. 256—262.
10. Janunger K.G. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis / K.G. Janunger, L. Hafstrom, B. Glimelius [et al.] // Eur. J. Surg. — 2002. — Vol. 168. — P. 597—608.
11. Japanese classification of gastric cancer — 2<sup>nd</sup> English edition / Japanese Gastric Cancer Association // Gastric Cancer. — 1998. — Vol. 1. — P. 10—24.
12. Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites / A. Garofalo, M. Valle, J. Garcia [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. — 2006. — Vol. 32, № 6. — P. 682 — 685.
13. Maggiori L. Curative treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis: current status and future trends / L. Maggiori, D. Elias // Eur. J. Surg. Oncol. — 2010. — Vol. 36. — P. 599—603.
14. Meta-analysis of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer / D.Z. Xu, Y.Q. Zhan, X.W. Sun [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 10. — P. 2727—2730.
15. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy / O. Glehen, F.N. Gilly, C. Arvieux [et al.] // Ann. Surg. Oncol. — 2010. — Vol. 17, №9 — P. 2370—2377.
16. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study / B. Sadeghi, C. Arvieux, O. Glehen [et al.] // Cancer. — 2000. — Vol. 88. — P. 358—363.
17. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy: a prospective study of prognostic factors / D.Z. Chu, N.P. Lang, C. Thompson [et al.] // Cancer. — 1989. — Vol. 63. — P. 364—367.
18. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer / Y. Maehara, S. Hasuda, T. Koga [et al.] // Br. J. Surg. — 2000. — Vol. 87. — P. 353—357.
19. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma / C.H. Yoo, S.H. Noh, D.W. Shin [et al.] // Br. J. Surg. — 2000. — Vol. 87. — P. 236—242.

20. Sugarbaker P.H. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure / P.H. Sugarbaker, Y. Yonemura // *Oncology*. — 2000. — Vol. 58, №2. — P. 96—107.

21. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion / Y. Yonemura, T. Kawamura, E. Bandou [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2005. — Vol. 92, №3. — P. 370—375.

<sup>1</sup>R.R. JAREMA, <sup>1</sup>T.G. FECICH, M. A. <sup>2</sup>OGORCHAK, <sup>1</sup>M.G. ZYBAREV

<sup>1</sup>*Lviv National Medical University, Department of Oncology and Medical Radiology, Lviv;*

<sup>2</sup>*Lviv State Regional Cancer Treatment and Diagnostic Centre, Lviv*

#### INTEROPERATION HYPERTERMAL INTRA-ABDOMINAL CHEMOTHERAPY IN THE COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH THE WIDESPREAD CANCER OF STOMACH

The treatment of patients with gastric cancer and peritoneal carcinomatosis is one of the most difficult issues in clinical oncology. So far, the majority of surgeons and oncologists consider the occurrence of even minor peritoneal carcinomatosis the factor of inexpediency of major surgical interventions and recommend palliative treatment, systemic chemotherapy and (or) symptomatic therapy. Systemic chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis is not efficient enough. Today the intra-operative Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion (HIPEC) is an optimal treatment method of peritoneal carcinomatosis in such a patients after cytoreductive surgery. A population of 29 patients with local-advanced and disseminated gastric cancer treated by HIPEC at a temperature of 41 – 44 °C. The median survival of patients HIPEC group (15 months) was significantly longer than that of patients control group (8 months). Results in the present series clearly demonstrated the efficacy of HIPEC in combined treatment of patients with advanced gastric cancer.

**Key words:** gastric cancer, peritoneal carcinomatosis, intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion

**Стаття надійшла до редакції: 11.07.2011 р.**