



# Тактика лечения больных диссеминированным раком желудка после эффективной химиотерапии: консервативный подход

Н.С. Бесова, Е.В. Трусилова, Е.С. Обаревич, О.А. Малихова

Адрес для переписки: Наталия Сергеевна Бесова, besovans@mail.ru

*В статье представлены результаты клинического наблюдения за больным диссеминированным раком желудка. Химиотерапия оказалась эффективной и позволила достичь полной регрессии отдаленных метастазов и длительной ремиссии болезни. От предложенного хирургического лечения пациент отказался, в связи с чем ему была продолжена поддерживающая химиотерапия в течение 18 месяцев. Спустя два года после ее завершения зарегистрировано прогрессирование болезни в виде метастазов в легких, лимфатических узлах средостения. Химиотерапия была возобновлена. Продолжительность жизни больного к сентябрю 2016 г. составила 57 месяцев, выживаемость без прогрессирования болезни на первой линии химиотерапии – 48 месяцев, длительность частичной ремиссии – 46 месяцев. На фоне возобновления трехкомпонентного режима первой линии в современной модификации в качестве терапии второй линии также была достигнута и подтверждена частичная регрессия опухоли. Продолжительность жизни пациента с момента начала химиотерапии второй линии превышает девять месяцев.*

**Ключевые слова:** диссеминированный рак желудка, полная регрессия метастазов, эффективная химиотерапия

## Введение

Рак желудка занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в России, так и за рубежом. Ежегодно в мире выявляют свыше 1 млн новых случаев заболевания, около 700 000 больных умирают [1]. В России рак желудка на протяже-

нии многих лет занимает второе место в структуре смертности от онкологических заболеваний [2]. Согласно статистике, на момент установления диагноза операбельный процесс выявляется лишь у 20% пациентов, более чем у половины больных отмечаются отдаленные метастазы.

## Тактика лечения

В настоящее время стандартным методом лечения больных диссеминированным раком желудка является лекарственная терапия. Химиотерапия позволяет увеличить продолжительность жизни до одного года при выживаемости без прогрессирования заболевания до шести месяцев и более, а также устранить или облегчить симптомы, связанные с опухолью, и тем самым улучшить качество жизни пациентов [3]. Сравнительный анализ эффективности двух- и трехкомпонентных режимов химиотерапии показал статистически достоверное увеличение продолжительности жизни больных при использовании трехкомпонентных комбинаций [4, 5].

Одной из наиболее эффективных схем химиотерапии при диссеминированном раке желудка признана комбинация DCF (доцетаксел + цисплатин + 5-фторурацил (5-ФУ) в режиме суточных инфузий) [6]. Однако ее применение ограничено высокой токсичностью. Так, нейтропения 3–4-й степени наблюдается у 82% больных, в том числе у 29% лечение сопровождается фебрильной лихорадкой.

С 1996 г. в отделении химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина



было начато изучение эффективности и токсичности доцетаксела в составе трехкомпонентных режимов в качестве первой линии химиотерапии при неоперабельном раке желудка. Первая изучаемая оригинальная комбинация включала Таксотер 75 мг/м<sup>2</sup> во второй день, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> во второй день, 5-ФУ по 500 мг/м<sup>2</sup> в виде трехчасовой инфузии в первый – третий дни (режим TPF) [7–9]. В одной из последующих модификаций режима цисплатин был заменен на оксалиплатин. Химиотерапию по схеме «Таксотер 75 мг/м<sup>2</sup> во второй день, Элоксатин 100 мг/м<sup>2</sup> во второй день, лейковорин 50 мг внутривенно струйно с последующим введением 5-ФУ в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в течение трех часов в первый, второй, третий дни каждые 21 день (TOFL)» получили 39 пациентов. Объективный эффект зарегистрирован у 19 (48,7%) больных, стабилизация болезни – у 14 (35,9%), прогрессирование заболевания – у шести (15,4%). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,5 месяца, медиана общей продолжительности жизни – 14,9 месяца. Токсичность режима TOFL была умеренной.

Полная регрессия отдаленных метастазов зафиксирована у трех пациентов. Двум из них после достижения полной регрессии отдаленных метастазов по брюшине была выполнена паллиативная операция в объеме гастрэктомии с лимфодиссекцией D2. Продолжительность жизни этих пациентов составила 16 и более 31 месяца. Третий пациент после констатации полной регрессии отдаленных метастазов от хирургического лечения отказался, и ему была продолжена поддерживающая химиотерапия. Приводим выписку из его истории болезни.

### Клинический случай

Больной М. 53 лет обратился в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в ноябре 2011 г. с жалобами на нару-

шение прохождения пищи по пищеводу (дисфагия 2-й степени), снижение веса на 10 кг в течение пяти месяцев.

При эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) выявлена бугристая опухоль, исходящая из желудка, распространяющаяся на пищевод, с проксимальной границей инфильтрации на уровне 35 см от резцов. Опухоль циркулярно охватывала стенки пищевода, деформируя и суживая его просвет до 1 см. Эндоскоп с трудом был введен в желудок, где на уровне субкардиального отдела визуализирована дистальная граница опухоли. Розетка кардии циркулярно занята изъязвленной опухолью, стенки ригидные, несмыкаемые. Гистологическое заключение: аденокарцинома.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства показало наличие множественных метастатически измененных лимфатических узлов в забрюшинном пространстве от уровня эпигастрия до бифуркации аорты размером 3,8 × 1,5 см. В шейно-надключичной области слева визуализировались множественные лимфатические узлы до 1,7 × 1,3 см (метастазы), справа – до 1,2 × 0,5 см.

Результаты магнитно-резонансной томографии брюшной полости: конгломерат увеличенных парагастральных лимфатических узлов общим размером до 5,5 × 4,5 см, увеличенные парааортальные, паракавадные и аортокавадные лимфатические узлы размером до 3,5 см. Утолщение стенок желудка. Асцит отсутствовал.

Диагностирован рак проксимального отдела желудка с переходом на пищевод (аденокарцинома) с метастазами в надключичные лимфатические узлы слева, забрюшинные лимфатические узлы, стадия IV, cTxNxM1.

Сопутствующие заболевания отсутствовали.

С декабря 2011 г. по май 2012 г. проведено восемь курсов химио-

Химиотерапия больных диссеминированным раком желудка позволяет увеличить продолжительность жизни до одного года при выживаемости без прогрессирования заболевания до шести месяцев и более, а также устранить или облегчить симптомы, связанные с опухолью, и тем самым улучшить качество жизни пациентов

терапии по схеме TOFL: доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> во второй день + оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> во второй день + лейковорин 50 мг внутривенно струйно в первый – третий дни + 5-ФУ 500 мг/м<sup>2</sup> в первый – третий дни в виде трехчасовой инфузии. Значимых побочных явлений в ходе лечения не зарегистрировано.

На фоне терапии жалобы на дисфагию полностью исчезли после первого курса, пациент начал прибавлять в весе. При контрольном обследовании после трех курсов отмечалась выраженная положительная динамика. По данным УЗИ перестали определяться забрюшинные и шейно-надключичные лимфатические узлы с обеих сторон. При ЭГДС в пищеводе на уровне 35 см от резцов по заднеправой полуокружности обнаружено плоское изъязвление с подрывными относительно мягкими краями, от которого плоский инфильтрат в виде продольного участка распространялся до кардии и далее до границы с субкардией. Розетка кардии была эластичная, свободно проходима. Просвет пищевода на уровне опухоли расширился, стенки стали эластичными. При ретрофлексии осмотре выявлен небольшой участок опухолевой инфильтрации субкардии по задней стенке.

По окончании трех курсов лечения зарегистрирована частичная регрессия опухоли с полной регрессией забрюшинных и надключичных



При прогрессировании диссеминированного рака желудка после длительной ремиссии целесообразна реиндукция той же схемы химиотерапии, при использовании которой был получен первый выраженный эффект

вичных лимфатических узлов. Пациент продолжал получать химиотерапию по прежней схеме. При обследовании по окончании шести курсов химиотерапии данных о наличии отдаленных метастазов при УЗИ не получено, что было подтверждено результатами компьютерной томографии (КТ) брюшной полости. Данные ЭГДС также подтвердили частичную регрессию опухоли.

В связи с нарастающей положительной динамикой было решено провести еще два курса химиотерапии по прежней схеме.

После завершения восьми курсов химиотерапии при ЭГДС в нижнегрудном отделе пищевода визуализировалась опухоль, которая занимала половину окружности стенки пищевода и половину диаметра просвета за счет экзофитного компонента. Дистальный край опухоли лоцировался на уровне 38 см от резцов, дистальнее на 2 см определялась плоская овальная язва 0,6 × 0,4 см, с выраженной краевой эпителизацией, без признаков неопластической перестройки. Розетка кардии располагалась на уровне диафрагмального сужения (41 см), эластичная, слизистая оболочка в зоне кардии не инфильтрирована.

Таким образом, после восьми курсов химиотерапии, по данным УЗИ и КТ, зарегистрированы полная регрессия отдаленных метастазов и значительное уменьшение первичной опухоли.

Для уточнения распространенности процесса с последующим выбором лечебной тактики на консилиуме с участием хирургов

пациенту предложили проведение лапароскопии. Однако и от лапароскопии, и от оперативного лечения он категорически отказался, в связи с чем ему назначили поддерживающую химиотерапию лейковорином по 50 мг внутривенно струйно в первый – третий дни в комбинации с 5-ФУ по 500 мг/м<sup>2</sup> в виде трехчасовой инфузии в первый – третий дни каждые 21–28 дней. С июня 2012 г. по декабрь 2013 г. проведено 20 курсов поддерживающей химиотерапии на фоне регулярного контрольного обследования каждые три курса.

При регулярном УЗИ периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и таза в процессе поддерживающего лечения данных о метастазировании процесса не получено. При ЭГДС определялось лишь изъязвление в пищеводе на уровне 36 см от резцов размером от 0,5 до 1 см. При однократной биопсии слизистой оболочки в зоне изъязвления с последующим морфологическим исследованием биоптатов элементы опухоли не обнаружены. С января 2014 г. больному рекомендовано динамическое наблюдение.

В декабре 2015 г. во время очередного планового обследования при рентгеновской КТ грудной клетки в базальных отделах S2 верхней доли левого легкого у главной междолевой плевры выявлено узловое образование с бугристыми контурами диаметром 1,6 см. Паратрахеально справа определялись лимфатические узлы до 1,2 см в диаметре, паравазально и в аортопульмональном окне – множественные лимфоузлы до 0,9 см, в области бифуркации трахеи – конгломерат лимфатических узлов до 4,3 × 2,7 см. Корень левого легкого несколько расширен, в нем также определялись увеличенные лимфатические узлы размером до 1,5 см. Результаты рентгеновской КТ: метастатическое поражение легкого, лимфатических узлов средостения и корня легкого. При ЭГДС динамики не зафиксировано, по-пре-

жнему по задней полуокружности в области кардиоэзофагеального перехода определялось изъязвление, при гистологическом исследовании биопсийного материала – лейкоцитарно-некротические массы и мелкий кусочек грануляционной ткани.

Изменения, выявленные при рентгеновской КТ органов грудной клетки, были расценены как метастатические, констатировано прогрессирование рака желудка и возобновлена химиотерапия по схеме FLOT в виде реиндукции.

С декабря 2015 г. по апрель 2016 г. проведено девять курсов химиотерапии. Лечение больной переносило удовлетворительно.

При обследовании после шестого курса зарегистрирована частичная регрессия опухоли: образование в базальных отделах S2 верхней доли левого легкого практически перестало определяться (на его месте сохранялось небольшое уплотнение легочной ткани). Конгломерат лимфатических узлов в области бифуркации трахеи уменьшился вдвое: с 4,3 × 2,7 см до 2,2 × 1,1 см. Лимфатические узлы средостения уменьшились на 50%, лимфатические узлы корня левого легкого – с 1,5 см до 0,8 см.

При обследовании после девяти курсов химиотерапии в мае 2016 г. частичная регрессия сохранялась. Пациенту рекомендовано динамическое наблюдение.

Таким образом, в результате химиотерапии доцетакселом, оксалиплатином и 5-ФУ продолжительность жизни больного исходно диссеминированным раком желудка к сентябрю 2016 г. составила 57 месяцев, выживаемость без прогрессирования заболевания на первой линии химиотерапии – 48 месяцев, длительность частичной ремиссии – 46 месяцев. Эффективным оказалось и возобновление трехкомпонентного режима первой линии в современной модификации в качестве терапии второй линии, на фоне которой также была достигнута и подтверждена частичная регрессия опухоли.



Продолжительность жизни пациента с момента начала химиотерапии второй линии превышает девять месяцев.

### Заключение

К сожалению, на современном этапе развития медицины мы не можем спрогнозировать ни эффективность определенного режима химиотерапии у конкретного больного диссеминированным раком желудка, ни вероятность достижения длительной ремиссии. Выбор химиотерапии обычно осуществляется эмпири-

чески. Однако появление эффективных режимов химиотерапии при диссеминированной аденокарциноме желудка или кардиоэзофагеального перехода позволило существенно улучшить результаты лечения данной категории пациентов.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможность достижения длительной ремиссии на фоне применения современной трехкомпонентной химиотерапии с включением доцетаксела и оксалиплатина, а также ставит

перед врачами новые тактические вопросы. Одним из них является вопрос о целесообразности подключения хирургического лечения в случае полной регрессии отдаленных метастазов на фоне эффективной химиотерапии.

Данное наблюдение свидетельствует также о том, что при прогрессировании диссеминированного рака желудка после длительной ремиссии целесообразна реиндукция той же схемы химиотерапии, при использовании которой был получен первый выраженный эффект. ☺

### Литература

1. International Agency for Research on Cancer (2013) GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 г. М., 2015.
3. Ajani J.A., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. et al. Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 22. P. 3210–3216.
4. Ajani J.A., Fodor M.B., Tjulandin S.A. et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 24. P. 5660–5667.
5. Wagner A.D., Grothe W., Haerting J. et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 18. P. 2903–2909.
6. Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 31. P. 4991–4997.
7. Gorbunova V., Orel N., Besova N. Combined chemotherapy with docetaxel in extensive advanced gastric cancer (pilot study). 10<sup>th</sup> International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, 2000.
8. Gorbunova V.A., Besova N.S., Orel N.F. et al. The efficacy and toxicity of Taxoter (T) + Cisplatin (P) + 5-FU (F) (TPF) as the first-line chemotherapy in advanced gastric cancer. Treatment possibilities in the elderly (aged 65 years). Final results // Ann. Oncol. 2004. Vol. 14. Suppl. 3. Abstr. 102.
9. Трусилова Е.В., Бесова Н.С., Лимарева С.В. и др. Эффективность и токсичность комбинированного режима «доцетаксел + цисплатин + лейковорин + 5-фторурацил» при диссеминированном раке желудка // Эффективная фармакотерапия. 2013. Вып. 19. Онкология, гематология и радиология. № 2. С. 6–13.

### The Treatment of Patients with Disseminated Gastric Cancer after Effective Chemotherapy: Conservative Approach

N.S. Besova, Ye.V. Trusilova, Ye.S. Obarevich, O.A. Malikhova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Contact person: Nataliya Sergeevna Besova, besovans@mail.ru

*We presented the case of successful chemotherapy in patient with disseminated gastric cancer. We received the complete regression of distant metastases with prolonged remission. The patient refused from surgery and because that long maintenance chemotherapy was used during 18 months. After 2 years of chemotherapy completion the progression of disease was registered with new metastases in lung, mediastinal lymph nodes. And chemotherapy was restarted. The partial regression was received one more. The survival without disease progression made up on the first line 48 months, on the second line – over 9 months, the survival put together 57 months.*

**Key words:** disseminated gastric cancer, complete regression of metastases, effective chemotherapy

Онкология