

ВНУТРИБРЮШНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

А. Черноусов, академик РАН, профессор,
Т. Хоробрых, доктор медицинских наук, профессор,
Д. Вычужанин, кандидат медицинских наук,
Н. Харлов,
Р. Нурутдинов, кандидат медицинских наук,
Н. Дрогалов, М. Лахов,
С. Стефанков, кандидат медицинских наук
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: vichy@list.ru

В последнее время все большее внимание привлекают к себе возможности внутрибрюшной химиотерапии. Применение подкожных порт-систем для внутрибрюшного введения химиопрепаратов эффективно как при комплексной терапии злокачественных опухолей желудка, так и в качестве метода паллиативного лечения пациентов с нерезектабельными формами рака желудка. Описан собственный опыт использования полностью имплантируемых подкожных порт-систем с катетером в брюшной полости для проведения комбинированной химиотерапии при распространенном раке желудка. Подробно описаны установка системы и ее обслуживание, приведены возможные осложнения в процессе ее эксплуатации и методы их профилактики, а также дана оценка отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: внутрибрюшная химиотерапия, рак желудка, канцероматоз брюшины, порт-система с катетером в брюшной полости.

Рак желудка (РЖ) считается одним из наиболее агрессивных злокачественных новообразований органов пищеварительной системы. Более чем у 2/3 пациентов диагноз РЖ устанавливается на поздних стадиях заболевания – III и IV. Наиболее часто РЖ после радикального оперативного лечения рецидивирует в висцеральной и париетальной брюшине. Зачастую вовлечение последней в опухолевый процесс отмечается интраоперационно. Однако даже в том случае, если макроскопических признаков поражения брюшины нет, а радикальность выполненной резекции подтверждена гистологически и соответствует R0, частота возникновения местного рецидива остается высокой и достигает 50% [1].

Цитологические исследования жидкости, взятой из брюшной полости во время операций на желудке, выявляют микрометастазы в 60% случаев. Последние могут представлять собой канцероматозные клетки на поверхности брюшины или свободные резидуальные метастазы. Кроме того, расширенная лимфодиссекция и другие манипуляции с тканями также зачастую приводят к распространению жизнеспособных опухолевых клеток по брюшной полости.

В 1986 г. Weiss выдвинул важную концепцию опухолевого роста: даже если большое количество раковых клеток достигает печени по кровеносному руслу, лишь некоторые из них

способны имплантироваться через эндотелий сосуда с образованием метастаза. Этот феномен, называемый также метастатической недостаточностью, характеризует гематогенную диссеминацию рака. В брюшной полости свободные раковые клетки легче имплантируются и растут, чем в кровеносных сосудах. Scott и соавт. оценивали прогноз заболевания в зависимости от наличия отдельных опухолевых клеток в костном мозге и лаваже из брюшной полости у 84 больных РЖ и 109 пациентов, страдающих колоректальным раком. Опухолевые отсевы в костном мозге не влияли на прогноз заболевания, в то время как обнаружение раковых клеток в брюшной полости напрямую коррелировало с продолжительностью жизни пациента.

Современное представление о перитонеально-плазменном барьере как о важном факторе предотвращения опухолевой прогрессии позволяет предположить, что микрометастазы можно полностью удалить из брюшной полости. В 1996 г. впервые профессор T. Nicola [3] предложил внутрибрюшное введение химиопрепаратов для лечения онкологических заболеваний с перитонеальной диссеминацией, в том числе и РЖ.

Исследованиями [4–12, 14–16] продемонстрировано значительное улучшение результатов лечения при использовании внутрибрюшной химиотерапии (ХТ) для предотвращения развития канцероматоза брюшины.

При стандартном объеме комбинированного лечения РЖ – хирургическое вмешательство с последующей адъювантной системной ХТ, к сожалению, далеко не всегда предотвращается риск возникновения местного рецидива и канцероматоза. Системная ХТ в основном неэффективна в отношении перитонеальной диссеминации из-за недостаточной проницаемости брюшины для химиопрепаратов.

Из этого следует, что проведение региональной ХТ в сочетании с системным лечением является неотъемлемой частью комбинированного лечения РЖ.

Далее будут освещены особенности внутрибрюшной ХТ у пациентов с РЖ, способы профилактики осложнений, связанных с имплантацией порт-систем и их использованием, а также оценены отдаленные результаты лечения.

В период с 2007 по 2012 г. в клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко внутрибрюшная ХТ проведена 42 пациентам со злокачественными опухолями желудка. Среди пациентов было 30 мужчин и 12 женщин в возрасте от 35 до 73 лет (средний возраст – 58,5 года). Критериями включения в исследование явились:

- письменное согласие пациента на проведение лечения;
- гистологическое подтверждение РЖ, полученное на предоперационном этапе при исследовании биоптата опухоли;
- цитологическое подтверждение наличия раковых клеток в выпоте брюшной полости или наличие просовидных высыпаний на брюшине диаметром <5 мм;
- отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний;
- отсутствие отдаленных метастазов (в костях, легких, головном мозге, коже);
- достаточный костномозговой резерв: уровень лейкоцитов – >4 тыс./мм³, тромбоцитов – >150 тыс./мл;
- неизменная функция почек: уровень мочевины в крови – <45 мг/дл, содержание креатинина в плазме – <1,5 мг/дл.

Диагноз РЖ всем пациентам был поставлен до операции по данным эзофагогастроуденоскопии и биопсии с последующим гистологическим исследованием. У 30

больных выявлена аденокарцинома разных степеней дифференцировки, у 12 – перстневидноклеточный РЖ. На предоперационном этапе проводили рентгеноскопию органов грудной клетки, компьютерную томографию (КТ) брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастированием.

У 10 пациентов диагностирован рак кардиального отдела или тела желудка (у 4 – IV стадии, у 6 – III) и выполнена гастрэктомия с лимфаденэктомией в объеме D2. У 22 больных дооперационное обследование выявило опухоль антрального отдела желудка (у 8 – IV стадии, у 14 – III), на основании чего больным этой группы произведена дистальная субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией в аналогичном объеме. Во всех случаях при цитологическом исследовании перитонеального лаважа, взятого во время операции, обнаружено наличие канцероматозных клеток в брюшной полости. У 10 пациентов при ревизии брюшной полости ситуация была признана неоперабельной в связи с массивным прорастанием рака в поджелудочную железу, а также выраженной диссеминацией опухолевого процесса с вовлечением в процесс париетальной брюшины, что не было определено при КТ на предоперационном этапе.

Внутрибрюшная ХТ проводилась через подкожную порт-систему с катетером в брюшной полости фирмы B Braun; порт-система представляла собой титановый или полипропиленовый резервуар с силиконовой вставкой, устанавливаемый подкожно, и соединенный с ним катетер, проводимый через переднюю брюшную стенку в брюшную полость (рис. 1). В лечении использовали препараты группы платины (цисплатин или карбаплатин). Химиопрепарат вводили в брюшную полость в разведении на 200 мл физиологического раствора через подкожный порт. Кратность введения и дозировка зависели от схемы ХТ.

ТЕХНИКА УСТАНОВКИ ПОРТ-СИСТЕМЫ

Подкожную порт-систему устанавливали при лапаротомии, если решение о необходимости внутрибрюшной ХТ принималось интраоперационно, либо при выявлении канцероматоза после оперативного лечения.

В обоих случаях на передней брюшной стенке по среднеключичной линии производили горизонтальный кожный разрез длиной 2,5–3,0 см (рис. 2). Тупым путем с помощью зажима или ножниц разводящими движениями на расстоянии около 2 см от линии разреза подкожную жировую клетчатку отсепаровывали от апоневроза и формирова-



Рис. 2. Кожный разрез на передней брюшной стенке по среднеключичной линии

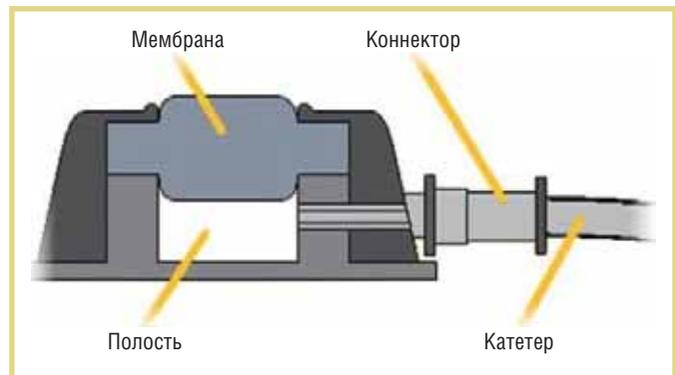


Рис. 1. Порт-система с катетером в брюшной полости фирмы B Braun

ли полость – «ложе» для порта (рис. 3). Катетер-ирригатор проводили в брюшную полость перпендикулярно передней брюшной стенке на протяжении 10–15 см для исключения его возможной миграции в подкожную жировую клетчатку, а его дистальный конец проводили подкожно от точки входа в брюшную полость к месту сформированного кармана, куда затем устанавливался порт. Для предотвращения миграции и ротации порта последний фиксировали к апоневрозу наружной косой мышцы живота минимум в 2 точках с использованием нерассасывающегося шовного материала (рис. 4). Затем порт-систему промывали 10 см³ физиологического раствора для проверки ее проходимости и герметичности, после чего операционную рану ушивали (рис. 5). Брюшную полость дренировали, если выполнялась резекция желудка, однако дренажи удаляли до начала внутрибрюшной ХТ для предотвращения потери вводимого химиопрепарата.

В литературе описаны возможные осложнения, связанные с использованием порт-систем, и методы их профилактики.

По данным авторов [13], наиболее частое осложнение (около 8%) при использовании порт-системы – нагноение области места стояния порта, сопровождающееся болью и покраснением кожи в его проекции. В редких случаях инфекция может распространиться по катетеру в брюшную полость с развитием перитонита. Для профилактики подобных осложнений рекомендуется уделять особое внимание соблюдению правил асептики и антисептики в процессе установки системы и при ее эксплуатации.



Рис. 3. Формирование «ложа» для порт-системы



Рис. 4. Фиксация порта к апоневрозу наружной косой мышцы живота

Регулярный доступ к порт-системе может быть ненадежным или даже опасным из-за ее возможной миграции, если система имплантируется в месте, где нет твердой опорной поверхности. В литературе описана установка порта на передней верхней подвздошной ости и паховой связке. Однако трудностей с доступом к порту можно избежать надежным подшиванием системы в мягких тканях передней брюшной стенки [2].

Непроходимость системы для химиопрепарата может возникнуть из-за перекрута катетера, спаечного процесса в брюшной полости или окклюзии просвета катетера фибрином. Вне зависимости от причины сразу после выявления непроходимости системы ХТ должна быть прекращена.

J. Walker [17] описывает имплантационный метастаз в месте стояния подкожной порт-системы после лапароскопической установки порта.

Возможно также образование гематомы в области стояния порт-системы, чего можно избежать при бережном выделении тканей и тщательном гемостазе.

ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ХИМИОПРЕПАРАТОВ

Внутрибрюшная ХТ может сопровождаться болью, обусловленной распространением препарата по брюшной полости. Такая боль со временем уменьшается. Основные побочные эффекты, сопровождающие внутрибрюшное введение химиопрепаратов (потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, слабость), как правило, выражены меньше, чем осложнения системной ХТ. Выраженность побочных эффектов может быть снижена путем проведения симптоматической терапии, и лишь при высокой их интенсивности, не купирующейся консервативно, терапия должна быть прекращена.

Из числа больных, включенных в исследование, 37 (88%) прошли всю рекомендованную схему ХТ (8 курсов), 2 — только 1-й курс послеоперационной терапии, после чего контакт с ними был потерян.

В ходе использования подкожных порт-систем для проведения внутрибрюшной ХТ применялся комплекс мер по профилактике осложнений. Для предотвращения инфицирования системы особое значение придавалось соблюдению правил асептики и антисептики в процессе установки системы и при ее эксплуатации. В нашем исследовании случаев инфицирования порта не зафиксировано.

Благодаря используемому нами способу фиксации порта нерассасывающимся шовным материалом к апоневрозу



Рис. 5. Подкожная порт-система после установки

наружной косой мышцы живота случаев миграции системы не отмечено.

В ходе использования подкожных порт-систем нам не удалось полностью избежать случаев развития непроходимости катетера, установленного в брюшной полости. Однако их частота оставалась невысокой. В нашем исследовании подобная ситуация наблюдалась у 2 пациентов — у 1 после 4 курсов ХТ и у 1 — после 5. Во всех случаях ХТ была приостановлена и продолжена после реимплантации системы.

Кроме того, у 1 пациента терапия была прекращена в связи с нарушением герметичности системы и попаданием химиопрепарата в подкожную жировую клетчатку с развитием инфильтрата, что привело к невозможности использования порта.

Описанного в литературе имплантационного метастазирования в область установленного порта нам удалось избежать благодаря раннему началу внутрибрюшной ХТ. Введение химиопрепарата пациентам с нерезектабельным РЖ начиналось на 1–2-е сутки после постановки диагноза. В случае проведения оперативного лечения начало внутрибрюшной ХТ откладывалось на 14 дней. Этот период необходим для адекватного заживления анастомозов и восстановления герметичности желудочно-кишечного тракта.

Наличие подкожного порта не вызывало у наших пациентов большого дискомфорта. Сложности, связанные с внутрибрюшным введением химиопрепаратов, приводят, как правило, к необходимости прекращения терапии. В нашем исследовании ни один из пациентов не прервал курс лечения из-за побочных эффектов ХТ.

Годовая отдаленная выживаемость у 37 пациентов, прошедших все курсы системной ХТ в сочетании с внутрибрюшным введением химиопрепаратов по поводу распространенного РЖ, составила 32%, у больных с диагностированным РЖ III стадии и гастрэктомией (n=6) — 50% и у пациентов после дистальной субтотальной резекции желудка (n=12) — 40%. С 2 пациентами контакт был потерян; 1 из пациентов после гастрэктомии по поводу IV стадии рака не прошел все курсы ХТ и был исключен из наблюдения, из остальных 5 ни один не выжил в течение года. Из пациентов с РЖ IV стадии, которым выполнялась дистальная резекция желудка (n=7), 1 выбыл из исследования в связи с развитием осложнения; годовой рубеж пережили 2.

В ходе наблюдения установлено, что внутрибрюшная ХТ как метод паллиативного лечения при канцероматозе брюшины оказывает положительное действие. При наличии

канцероматозного асцита мы наблюдали снижение скорости его нарастания и даже его регрессию. Однако у пациентов с агрессивным канцероматозом брюшины внутрибрюшная ХТ не дает выраженного эффекта, так как максимальная глубина проникновения химиопрепарата составляет 3 мм. У всех пациентов с неоперабельным РЖ (n=10), за исключением 1, не завершившего весь курс ХТ, в течение 1 года после начала лечения наблюдалось значительное улучшение качества жизни (снижение болевого синдрома, уменьшение асцита, улучшение общего самочувствия).

Имплантируемые подкожные порт-системы обеспечивают быстрый и безопасный доступ в брюшную полость, что позволяло в случае скопления асцитической жидкости производить лапароцентез с эвакуацией экссудата без риска развития кровотечения и травмирования внутренних органов.

Летальных исходов, связанных с установкой подкожного порта, инфекционных и ятрогенных осложнений не было.

РЖ с внутрибрюшной диссеминацией заслуживает повышенного внимания в связи с низкими показателями выживаемости, обусловленными его агрессивностью. Следует отметить, что даже у пациентов без макроскопически видимого канцероматоза, но с подтвержденной микроскопической диссеминацией, прогноз неутешителен. Хирургические манипуляции в брюшной полости провоцируют распространение жизнеспособных раковых клеток, способных впоследствии имплантироваться и стать причиной рецидива. Внутрибрюшная ХТ, воздействующая на свободные опухолевые клетки, может способствовать существенному улучшению прогноза у таких пациентов.

Внутрибрюшная ХТ может применяться как метод адьювантной терапии после резекции желудка при раке с микроскопической внутрибрюшной диссеминацией. Она наиболее эффективна в борьбе с остаточными раковыми клетками после радикальной операции благодаря тому, что обеспечивает большую концентрацию лекарства в брюшной полости, чем при системном введении химиопрепарата. В случае распространенного неоперабельного РЖ в отсутствие имплантационных метастазов этот метод может использоваться в комбинации с внутриартериальной и системной ХТ, а также как метод паллиативного лечения для улучшения прогноза и предотвращения распространения канцероматоза брюшины.

Имплантируемые порт-системы с катетером в брюшной полости обеспечивают простой и безопасный доступ к ней для внутрибрюшного введения препарата, а также для аспирации асцитической жидкости. На внутрибрюшную ХТ в качестве важной составляющей комплексной терапии РЖ возлагаются большие надежды как на метод улучшения прогноза у пациентов с аденокарциномой желудка.

Литература

1. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Вычужанин Д.В. и др. Полностью имплантируемые «порт-системы» в комбинированном лечении больных раком желудка и толстой кишки. Материалы II съезда РОХГ, 130.
2. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Вычужанин Д.В. и др. Использование подкожных «порт-систем» фирмы PSH Medical в комбинированном лечении больных раком желудка и толстой кишки. Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии.

3. Chernousov A., Khorobrykh T., Vichuzhanin D. et al. Subcutaneous port systems use in the combined treatment of patients with gastric and colorectal cancer. 2013, Berlin, Germany. Abstr. book: 411.
4. Sugarbaker P. Rationale for postoperative intraperitoneal chemotherapy as a surgical adjuvant for gastrointestinal malignancy // Reg. Cancer Treat. – 1988; 1: 66.
5. Harmon R., Sugarbaker P. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer // Int. Semin. Surg. Oncol. – 2005; 2 (1): 1477–80.
6. Hiratsuka M., Furukawa H., Yasuda T. et al. Report of case who survived more than five years after repeated intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for treatment of microscopically positive peritoneal dissemination of gastric cancer // Gan To Kagaku Ryoho. – 1998; 25 (9): 1445–8.
7. Yonemura Y., Endou Y., Tochiori S. et al. Effect of intraperitoneal chemotherapy on experimental peritoneal dissemination of gastric cancer. – 2005; 32 (11): 1635–9.
8. Maruyama M., Nagahama Y., Sato E. et al. Influence of intraperitoneal chemotherapy to a recurrence pattern of gastric cancer with serosal exposure // Gan To Kagaku Ryoho. – 2007; 34 (12): 1946–8.
9. Akamo Y., Takeyama H., Hasegawa M. et al. Efficacy of intraperitoneal chemotherapy for peritoneal recurrence of gastric carcinoma // Gan To Kagaku Ryoho. – 2001; 28 (11): 1659–61.
10. Hirono Y., Katayama K., Murakami M. et al. Intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer patients with peritoneal dissemination // Gan To Kagaku Ryoho. – 2005; 32 (10): 1404–9.
11. Koufuji K., Aoyagi K., Yano S. et al. Peritoneal dissemination of scirrhus type 4 gastric cancer // Gan To Kagaku Ryoho. – 2005; 32 (10): 1384–8.
12. Kokufu I., Fukuda I., Miyake Y. et al. A case of unresectable gastric cancer responding to combined therapy with intraperitoneal cisplatin administration and continuous intravenous infusion of 5-fluorouracil // Gan to Kagaku Ryoho. – 1995; 22 (14): 2107–9.
13. Hirono Y., Fujimoto D., Nagano H. et al. The current situation and subjects of the intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination in gastric cancer // Gan To Kagaku Ryoho. – 2008; 35 (6): 891–5.
14. Kurita A., Takashima S., Takayama T. et al. Intraperitoneal chemotherapy for gastric carcinoma combined with peritoneal dissemination by intraperitoneal catheter with a subcutaneous reservoir // Gan To Kagaku Ryoho. – 1994; 21 (14): 2439–44.
15. Radulescu C., Tufeanu D., Mintioan C. et al. Intraperitoneal chemotherapy for advanced gastric cancer // TMJ. – 2009; 59 (1): 49–55.
16. Yan T., Black D., Sugarbaker P. et al. A Systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer // Ann. Surg. Oncol. – 2007; 14: 2702–13.
17. Walker J. Intraperitoneal chemotherapy requires expertise and should be the standard of care for optimally surgically resected epithelial ovarian cancer patients // Ann. Oncol. – 2013; 24.

INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY IN THE COMBINED TREATMENT OF DISSEMINATED GASTRIC STOMACH

Professor **A. Chernousov**, Academician of the Russian Academy of Sciences; Professor **T. Khorobrykh**, MD; **D. Vychuzhanin**, Candidate of Medical Sciences; **N. Kharlov**; **R. Nurutdinov**, Candidate of Medical Sciences; **N. Drogolov**, **M. Lakhov** I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The capabilities of intraperitoneal chemotherapy have recently attracted increasing attention. The use of subcutaneous port systems for intraperitoneal administration of chemicals is effective both in combination therapy for gastric malignancies and as a palliative treatment method for patients with unresectable gastric cancer. The authors describe their own experience with fully implantable subcutaneous peritoneal Port-A-Cath systems for combined chemotherapy of disseminated gastric cancer. The installation and operating maintenance of the system are detailed; possible complications during its operation and methods for their prevention are given; and long-term treatment results are assessed.

Key words: intraperitoneal chemotherapy, gastric cancer, peritoneal carcinomatosis, peritoneal Port-A-Cath system.