

Длительная ремиссия болезни в результате комплексного подхода в лечении больной диссеминированным раком желудка (клинический случай)

Е.В. Трусилова, Н.С. Бесова, Е.С. Обаревич, В.А. Горбунова, Р.К. Валиев, И.А. Файнштейн,
И.Б. Перфильев, О.А. Малихова, Н.Ц. Дробот, А.А. Феденко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Наталия Сергеевна Бесова besovans@mail.ru

В статье представлено клиническое наблюдение эффективного лечения больной исходно операбельным раком желудка. Пациентке были выполнены радикальная операция и адъювантная химиотерапия. Впоследствии по поводу прогрессирования болезни больная получила 4 линии химиотерапии, а также ей было выполнено удаление метастатической опухоли после 1-й линии лечения. Несмотря на неблагоприятные факторы прогноза (диффузный тип опухоли, молодой возраст), продолжительность жизни больной с момента постановки диагноза на июнь 2017 г. составила 7 лет 2 мес, а с момента диагностики отдаленных метастазов — 6 лет 8 мес.

Ключевые слова: диссеминированный рак желудка, химиотерапия, хирургия, ремиссия

Long-term survival as a result of combined treatment of advanced gastric cancer patient (a clinical case)

E. V. Trusilova, N. S. Besova, E. S. Obarevich, V. A. Gorbunova, R. K. Valiev, I. A. Fainshtein,
I. B. Perfil'ev, O. A. Malikhova, N. Ts. Drobot, A. A. Fedenko

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 123182, Russia

This article demonstrates a clinical case of a patient with gastric cancer, who received surgery and adjuvant chemotherapy. After the disease progression was diagnosed this patient received 4 lines of chemotherapy. After the 1st line of chemotherapy the resection of the metastatic tumor was performed. Despite the presence of negative prognostic factors such as diffuse type of gastric cancer according to Lauren classification and young age the patient's overall survival was 7 years and 2 months from primary diagnosis to June 2017 and 6 years and 8 months from the appearance of metastases.

Key words: metastatic gastric cancer, chemotherapy, surgery, remission

Эффективное лечение больных раком желудка (РЖ) является одним из наиболее актуальных вопросов онкологии, поскольку РЖ занимает, по данным мировой статистики, 3-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний [1]. На момент установления диагноза операбельный опухолевый процесс выявляется лишь у 20 % пациентов, а более чем у 50 % больных уже имеются отдаленные метастазы. В случае диагностики локализованного РЖ радикальная операция является единственным методом лечения, который может привести к полному выздоровлению. Однако, по данным статистики, у 40–60 % больных, подвергшихся хирургическому лечению, впоследствии развиваются рецидивы опухоли и отдаленные метастазы [2, 3]. При диссеминированном РЖ стандартом лечения является паллиативная лекарственная терапия, эффективность которой была доказана в рандомизированных исследованиях. Проведение химиотерапии (ХТ) позволило увеличить продолжительность жизни больных

диссеминированным РЖ с 3–4 мес до года и более, устранить или облегчить симптомы заболевания и улучшить качество жизни пациентов [4]. Эволюция лечения больных диссеминированным РЖ долгие годы двигалась по направлению разработки и усовершенствования комбинированных режимов лекарственной терапии. Так, в крупном метаанализе рандомизированных исследований было продемонстрировано неоспоримое преимущество полиХТ над моноХТ и оптимальной симптоматической терапией [5]. В настоящее время наиболее предпочтительными режимами являются трехкомпонентные, включающие препараты платины, фторпиримидины, таксаны или иринотекан, однако их назначение возможно лишь ограниченной группе пациентов по причине их достаточно высокой токсичности. Назначение трехкомпонентных режимов ХТ больным диссеминированным РЖ позволило увеличить медиану общей выживаемости до 11 мес и более [6].

Последующее улучшение результатов лечения больных метастатической аденокарциномой желудка было связано с изучением таргетных препаратов. Однако единственным из них, положительно повлиявшим на продолжительность жизни больных, явился трастузумаб — моноклональное антитело к рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа, продемонстрировавший высокую эффективность у больных диссеминированным РЖ при наличии гиперэкспрессии HER2. Включение трастузумаба в режим 1-й линии ХТ привело к статистически достоверному увеличению медианы выживаемости больных с 11,1 до 13,8 мес ($p = 0,0048$). Максимальная продолжительность жизни с медианой 17,9 мес ($p = 0,0048$) была достигнута у пациентов с наиболее высокой гиперэкспрессией HER2 в опухоли: IHC3⁺/FISH⁺ [7].

Внедрение в практику эффективных режимов ХТ позволило существенно улучшить результаты лечения больных диссеминированной аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеального перехода. В ряде случаев удается достичь полной регрессии отдаленных метастазов и добиться перевода исходно распространенного опухолевого процесса в резектабельный. Вопрос о целесообразности оперативного лечения в подобных ситуациях остается спорным, а взгляды авторов — противоречивыми. На практике показания к хирургическому лечению больных диссеминированным РЖ определяются индивидуально.

Приводим выписку из истории болезни пациентки, получившей комбинированное лечение по поводу диссеминированного РЖ, включающее ХТ и оперативное вмешательство на разных этапах.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 39 лет, обратилась в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НМИЦ им. Н.Н. Блохина) в декабре 2011 г. Из анамнеза известно, что 24.04.2010 пациентке по месту жительства выполнена субтотальная резекция желудка по Биллрот II по поводу низкодифференцированной аденокарциномы желудка. При пересмотре послеоперационного материала выявлено, что опухоль имеет смешанный характер и представлена компонентами перстневидноклеточного рака и слизистой аденокарциномы, относится к диффузному типу по классификации Lauren, прорастает в мышечный слой стенки желудка. В 2 лимфатических узлах (ЛУ), располагающихся по большой кривизне, выявлены метастазы рака такого же строения, как и в желудке. По данным иммуногистохимического исследования гиперэкспрессии HER2 не выявлено (0 баллов). Стадия процесса: pT2N1M0, IIА.

С мая по сентябрь 2010 г. больной проведено 6 курсов адьювантной ХТ по схеме ELF с последующим динамическим наблюдением.

При плановом обследовании в октябре 2011 г. по данным ультразвукового исследования (УЗИ) выявлено

парапанкреатическое объемно-инфильтративное образование около 3 см в диаметре. По данным магнитно-резонансной (МР) томографии от 27.10.2011 в области резецированного желудка определялось опухолевое образование с нечеткими контурами, неоднородного МР-сигнала, размером 3,8 × 3,3 × 4,7 см, которое следовало дифференцировать между метастазами в паракардиальные ЛУ и рецидивом основного заболевания. При цитологическом исследовании материала, полученного при трансабдоминальной пункции данного образования, выявлены опухолевые клетки.

При компьютерной томографии (КТ) от 21.12.2011, выполненной в НМИЦ им. Н.Н. Блохина, в проекции печеночно-желудочной связки по малой кривизне желудка определялся конгломерат увеличенных ЛУ размером 5,5 × 3,3 см, тесно прилежащий к верхнему полюсу поджелудочной железы и, возможно, врастающий в нее. По нижней поверхности опухолевого узла проходили чревный ствол, общая печеночная артерия, селезеночная артерия, и нельзя было исключить врастания в данные сосуды. Таким образом, спустя 13 мес после завершения комбинированного лечения у больной выявлено прогрессирование РЖ в виде метастатического поражения забрюшинных ЛУ.

С 23.12.2011 по 01.06.2012 проведено 8 курсов ХТ по схеме: цисплатин по 80 мг/м² поверхности тела в 1-й день + 5-фторурацил 800 мг/м²/сут в виде непрерывной 5-суточной инфузии, каждые 28 дней. В процессе лечения отмечены следующие побочные эффекты: тошнота I степени, астения I степени, гепатотоксичность II степени, а также периферическая сенсорная полинейропатия II степени, развившаяся после 6-го курса ХТ. Уже после 2-го курса при обследовании была зарегистрирована частичная регрессия опухоли в виде уменьшения размеров конгломерата ЛУ с 5,5 × 3,3 см (рис. 1) до 2,0 × 1,5 см по данным КТ.

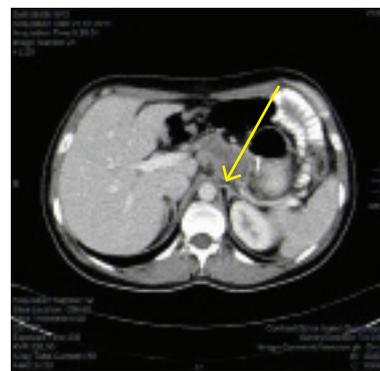


Рис. 1. Результаты КТ пациентки К. до ХТ. Стрелкой указан конгломерат увеличенных ЛУ — метастатический опухолевый очаг

При последующих обследованиях размеры конгломерата ЛУ продолжали уменьшаться и после 8-го курса ХТ составили 1,5 × 1,4 см (рис. 2). Далее с 20.06.2012 по 16.09.2012 пациентке было проведено 4 курса поддерживающей ХТ 5-фторурацилом в прежнем режиме. Однако по данным КТ уже после 2-го курса поддерживающей терапии было отмечено увеличение размеров конгломерата ЛУ в рамках

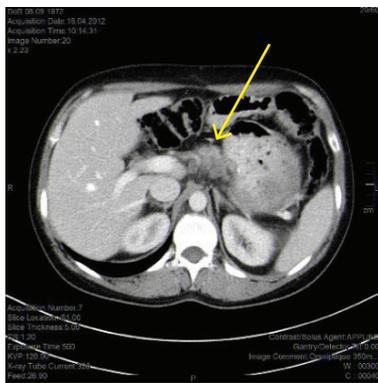


Рис. 2. Результаты КТ пациентки К. после 8 курсов ХТ. Стрелкой указан конгломерат увеличенных ЛУ — метастатический опухолевый очаг

стабилизации (с $1,5 \times 1,4$ до $2,5 \times 1,6$ см), а при обследовании после 4 курсов было констатиrowано прогрессирование болезни: размеры контрольного очага достигли $3,5 \times 2,0$ см (рис. 3).

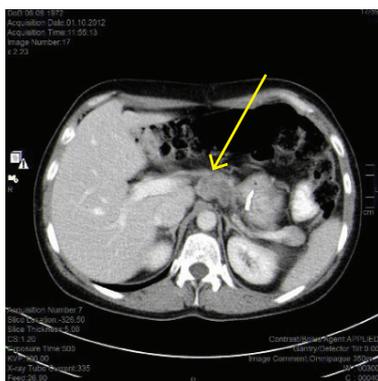


Рис. 3. Результаты КТ пациентки К. после 4 курсов поддерживающей ХТ. Стрелкой указан конгломерат увеличенных ЛУ — метастатический опухолевый очаг

Выживаемость без прогрессирования болезни на 1-й линии ХТ составила 9 мес, а длительность частичной регрессии — 7 мес.

В связи с отсутствием других проявлений заболевания, а также интактностью крупных сосудов по данным КТ на консилиуме было принято решение о целесообразности проведения хирургического лечения, и 11.10.2012 пациентке выполнили оперативное вмешательство. При ревизии в верхнем этаже брюшной полости выявлен массивный спаечный процесс за счет ранее перенесенной операции: поперечно-ободочная кишка, диафрагма и культи желудка подпаяны к печени. Метастатический опухолевый узел размером 5 см располагался в области желудочно-печеночной связки вдоль чревного ствола и его ветвей, подрастал к малой кривизне оставшейся части желудка и верхнему краю тела поджелудочной железы, прилежал к головке поджелудочной железы. Общая печеночная артерия на протяжении 3 см проходила в толще опухоли. Описанная распространенность опухолевого процесса определила объем хирургического вмешательства, включившего удаление метастатической опухоли,

экстирпацию оставшейся части желудка, спленэктомию, дистальную резекцию поджелудочной железы. Последующая ревизия подтвердила отсутствие других проявлений болезни: метастазов по брюшине, асцита, метастатического поражения печени, опухолевых образований в малом тазу.

При гистологическом исследовании послеоперационного материала в 4 из 11 ЛУ выявлены метастазы умеренно- и низкодифференцированной аденокарциномы со слабо выраженными признаками внутриклеточного и единичными фокусами внеклеточного слизеобразования. В метастазах наблюдались слабо выраженные признаки лечебного патоморфоза, соответствующие I степени.

Далее пациентке была рекомендована условно адьювантная ХТ по схеме XELOX, и 27.11.2012 начат 1-й курс по схеме: оксалиплатин 100 мг/м^2 поверхности тела в 1-й день + капецитабин $1500 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в 2 приема в течение 14 дней, однако прием капецитабина был прекращен с 3-го дня в связи с развившейся диареей II степени. Затем 18.12.2012 была предпринята попытка проведения 2-го курса ХТ по прежней схеме на фоне пробиотиков, ферментов, однако прием капецитабина снова был прекращен со 2-го дня также по причине развития диареи II степени. В связи с невозможностью проведения ХТ в послеоперационном периоде больной было рекомендовано динамическое наблюдение.

При УЗИ от 10.01.2013 выявлены множественные метастатически измененные забрюшинные ЛУ следующих размеров: на уровне L3 между брюшным отделом аорты и нижней полой веной — 1 см и $1,6 \times 1,0$ см, паракавадно — $1,4 \times 1,0$ см, на уровне L5 справа — $1,5 \times 1,1$ см, подвздошные слева — $1,7$ см и $2,2 \times 1,7$ см, по ходу сосудов правой почечной ножки — $1,6 \times 1,1$ см. Справа от матки определялся слой свободной жидкости толщиной до 1,5 см. При пункции одного из забрюшинных ЛУ получено заключение: метастатическая аденокарцинома. Таким образом, спустя 3 мес после операции зарегистрировано прогрессирование болезни, в связи с чем пациентке была рекомендована ХТ 3-й линии по схеме FOLFIRI.

С 16.01.2013 по 27.06.2013 проведено 12 курсов ХТ по схеме: иринотекан 180 мг/м^2 поверхности тела + лейковорин 200 мг/м^2 + 5-фторурацил 400 мг/м^2 струйно + 5-фторурацил 2000 мг/м^2 в течение 48 ч каждые 2 нед. Лечение пациентка переносила удовлетворительно. При обследовании после 3 курсов была зарегистрирована частичная регрессия в виде уменьшения размеров забрюшинных ЛУ с последующим нарастанием положительной динамики после 6-го курса, когда размеры ЛУ на уровне L3 и L5 составили от 0,4 до 0,6 см, подвздошные ЛУ справа перестали определяться, слева визуализировался 1 ЛУ размерами $1,4 \times 1,3$ см. После 9-го курса сохранялся достигнутый эффект.

В связи с нарастающим эффектом и хорошей переносимостью лечения было решено продолжить ХТ по прежней схеме и проведено еще 3 курса. Достигнутый

лечебный эффект в виде частичной регрессии сохранялся и после 12 курсов ХТ 3-й линии. На этом ХТ была прекращена, планировалось динамическое наблюдение, однако спустя 2 мес, 26.08.2013, при плановом УЗИ было отмечено увеличение размеров забрюшинных ЛУ на уровне L3 с 0,6 до 2,1 × 1,3 см, на уровне L5 определялись несколько ЛУ размерами до 0,7 × 0,5 см.

В связи с прогрессированием болезни 27–29.08.2013 больной был проведен 1-й курс ХТ 4-й линии по схеме: доцетаксел 60 мг/м² поверхности тела + оксалиплатин 85 мг/м² внутривенно капельно во 2-й день + лейковорин 50 мг внутривенно струйно + 5-фторурацил 375 мг/м² в виде 3-часовой инфузии в 1–3-й день. Лечение осложнилось тяжелыми побочными эффектами: длительной диареей III–IV степени с выраженными электролитными нарушениями, гипертермией до 39,8 °С. По месту жительства была проведена корректирующая терапия в условиях стационара, период реабилитации занял 1,5 мес. Учитывая тяжелые осложнения лечения, от продолжения ХТ было решено воздержаться.

При обследовании в октябре 2013 г. по данным УЗИ визуализировались забрюшинные ЛУ на уровне L4 размерами до 0,7 × 0,4 см, на уровне L5 — до 0,9 × 0,6 см. В связи с положительной динамикой при отсутствии лечения в течение 2 мес и тяжелой переносимостью ХТ рекомендовано продолжить динамическое наблюдение.

В настоящее время больную регулярно обследуют, специфическое лечение не проводится уже в течение 45 мес.

По данным УЗИ от 13.03.2017 на уровне L3 между сосудами определяются ЛУ размерами до 1,0 × 0,4 см — без динамики за весь период наблюдения. При эзофагогастродуоденоскопии от 13.03.2017 признаки прогрессирования болезни также не выявлены.

Таким образом, несмотря на наличие таких неблагоприятных факторов прогноза, как молодой возраст и диффузный тип опухоли по классификации Lauren, на июнь 2017 г. продолжительность жизни больной с момента постановки диагноза составила 7 лет 2 мес, а с момента диагностики отдаленных метастазов — 6 лет 8 мес.

В настоящее время показанием для проведения оперативного лечения больных диссеминированным РЖ является развитие осложнений опухоли, таких как перфорация, декомпенсированный стеноз желудка или кровотечение. Эффективность паллиативных

операций как самостоятельного метода лечения невысока [8]. Основным методом лечения при диссеминированном РЖ остается системная лекарственная терапия, проведение которой после хирургического лечения зачастую становится затруднительным. Вместе с тем ряд авторов считают, что хирургический этап следует включать в комплекс лечебных мероприятий каждый раз, когда это возможно технически [9–12].

Комплексный подход, включающий оптимальные хирургические вмешательства после эффективной ХТ при диссеминированном РЖ, описан в литературе в виде единичных клинических наблюдений и малочисленных локальных исследований. Продолжительность безрецидивного периода после выполнения операции в представленных случаях достигает 7 лет [13–16]. В отделении ХТ НМИЦ им. Н.Н. Блохина также проводятся разработка методики комбинированного лечения больных диссеминированным РЖ, изучение его эффективности и целесообразности. На данный момент хирургическое лечение после эффективной ХТ выполнено 34 больным [17–20]. Данная тактика лечения позволила увеличить медиану выживаемости без прогрессирования болезни до 21,7 мес (от 6 до 47 мес), при этом послеоперационная выживаемость без прогрессирования составила 9,8 мес. При медиане наблюдения 26,9 мес медиана общей выживаемости на момент анализа не достигнута, одностольная выживаемость составила 76,5 %. По имеющимся данным, из 7 умерших пациентов 1 больной прожил более 2 лет, 2 больных — более 5 [21].

Сочетание лекарственной терапии и операции у ряда пациентов приводит к существенному улучшению результатов лечения, что обуславливает обоснованность и перспективность изучения данного направления у больных диссеминированным РЖ.

Длительная регрессия болезни в представленном клиническом наблюдении при условии наличия у пациентки ряда неблагоприятных факторов прогноза, таких как молодой возраст и диффузный тип опухоли, вероятно, обусловлена биологическими особенностями опухоли. Данный аспект вызывает огромный интерес и требует дополнительного исследования, результаты которого, возможно, позволят выделить прогностические факторы и определить показания к комбинированному лечению больных диссеминированным РЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86.
2. Gunderson L.L. Gastric cancer — patterns of relapse after surgical resection. *Semin Radiat Oncol* 2002;12(2):50–161.
3. Buzzoni R., Bajetta E., Di Bartolomeo M. et al. Pathological features as predictors of recurrence after radical resection of gastric cancer. *Br J Surg* 2006;93(2):205–9.
4. 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. *Clin Oncol* 2007;25(22):3210–6.
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;24(18):2903–9.
6. Cunningham D., Rao S., Starlin N. et al. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: the REAL 2 trial. *J Clin Oncol* 2006;24:18S.
7. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687–97.
8. Medina-Franco H., Contreras-Saldivar A., Ramos-De La Medina A. et al. Surgery for stage IV gastric cancer. *Am J Surg* 2004;187(4):543–6.
9. Bozzetti F., Bonfanti G., Audisio R.A. et al. Prognosis of patients after palliative surgical procedures for carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164(2):151–4.
10. Hartgrink H.H., Putter H., Klein Kranenbarg E. et al. Value of palliative resection in gastric cancer. *Brit J Surg* 2002;89(11):1438–43.
11. Huang K.H., Wu C.W., Fang W.L. et al. Palliative resection in noncurative gastric cancer patients. *World J Surg* 2010;34(5):1015–21.
12. Han D.S., Suh Y.S., Kong S.H. et al. Outcomes of surgery aiming at curative resection in good responder to induction chemotherapy for gastric cancer with distant metastases. *J Surg Oncol* 2013;107(5):511–6.
13. Yano M., Shiozaki H., Inoue M. et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by salvage surgery: effect on survival of patients with primary noncurative gastric cancer. *World J Surg* 2002;26(9):1155–9.
14. Orii T., Karasawa Y., Kitihara H. et al. Long-term survival after sequential chemotherapy and surgery for advanced gastric cancer. *Int J Surg Case Rep* 2013;4(11):976–80.
15. Tada K., Etoh T., Shitomi Y. et al. A case of advanced gastric cancer achieved a pathological complete response by chemotherapy. *Surg Case Rep* 2017;3(1):68.
16. Wang Y., Yu Y., Li W. et al. A phase II trial of xeloda and oxaliplatin (XELOX) neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced gastric cancer patients with paraaortic lymph node metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(6):1155–61.
17. Трусилова Е.В., Бесова Н.С., Лимарева С.В. и др. Успешное комбинированное лечение больного диссеминированным раком желудка. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2013;(1):51–3.
18. Трусилова Е.В., Бесова Н.С., Багрова С.Г. и др. Результаты комбинированного лечения больного диссеминированным раком желудка. Случай из практики. *Вопросы онкологии* 2013;(1):123–5.
19. Трусилова Е.В., Бесова Н.С., Горбунова В.А. и др. Комбинированный подход в лечении больных диссеминированным раком желудка. Случай из практики. *Диагностическая радиология и онкотерапия* 2014;(18):46–8.
20. Трусилова Е.В., Бесова Н.С., Хохлова С.В. и др. Мультидисциплинарный подход в лечении больных диссеминированным раком желудка. *Российский онкологический журнал* 2015;20(5):33–6.
21. Обаревич Е.С., Бесова Н.С., Давыдов М.М. и др. Изучение эффективности комбинированного подхода к лечению больных диссеминированным раком желудка. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина* 2016;27(2):83–8.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.