

С.Ю.Кравчук, Р.В.Сенютович, Е.В.Олійник, В.П.Унгурян

НОВІ КОНЦЕПЦІЇ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЛОКАЛЬНО-ПОШИРЕНОМУ РАКУ ШЛУНКА

Кафедра онкології, променевої діагностики та променевої терапії (зав. – проф. Р.В.Сенютович)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Представлений огляд літератури щодо неоад'ювантної терапії при раку шлунка. Розглянуті питання визначення стадій раку шлунка перед нео-

ад'ювантною терапією, її обґрунтування та проведення.

Ключові слова: рак шлунка, неоад'ювантна терапія.

Рак шлунка вважають пухлиною, яка має середню чутливість до хіміотерапії і променевої терапії. Розглядаючи питання неоад'ювантної доопераційної терапії, слід коротко обговорити значення хірургічного втручання і віддалених результатів лікування раку шлунка. Якість оперативного втручання поки що залишається вирішальною для прогнозу. Недоліки в хірургічному лікуванні різко зменшують шанси на виживання хворих на рак шлунка. Жодне неоад'ювантне або ад'ювантне лікування не може покращити результати неадекватно проведеного оперативного втручання [12]. Після багатьох років суперечок щодо методик оперативних втручань при раку шлунка роботи останніх років внесли в цю проблему певну ясність. Доведено переваги розширеної D₂ лімфаденектомії відносно обмеженої D₁ лімфаденектомії за умови, що хірург уникає проведення спленектомії, дистальної панкреатектомії [9,10,17,19,30].

При аденокарциномах у ділянці кардії типу II, III рекомендується розширена лімфаденектомія після розсічення ніжок діафрагми [18,28,32]. На жаль, не зважаючи на D₂ лімфаденектомію, навіть у центрах, що мають великий досвід хірургічного лікування раку шлунка, 5-річне виживання не перевищує 50% [5,32].

Визначення стадії раку шлунка перед неоад'ювантною терапією.

Метод ендоскопічного ультразвукового дослідження забезпечує точність поширення пухлини по стінці шлунка в 79-92% випадків. Точність цього методу для передбачування можливості виконання радикальної операції типу R₀ становить 85-95% [7,33]. З іншого боку, надійних методів променевих зображень, які б дозволили встановити чи є ураження лімфатичних вузлів, поки що немає.

Практично до проведення операції неможливо встановити наявність канцероматозу очеревини. Він супроводжує T₃ - T₄ стадії раку у 23% випадків [8]. Наявність канцероматозу очеревини можна встановити тільки лапароскопічно. Виявлення пухлинних клітин при перитонеальному лаважі під час лапароскопії підкріплює негативний прогноз [11,22,24].

Значення позитронної емісійної томографії з фтордезоксиглюкозою (FDG - PET) при раку шлунка незначне. При кишковому типі пухлин її чутливість досягає 41-63% [6].

Обґрунтування неоад'ювантної терапії.

Радикальну операцію при раку шлунка можна провести тільки в 71,5% випадків [31]. У багатьох випадках хірурги залишають макроскопічно видимі резидуальні пухлини або залишки пухлин виявляються мікроскопічно в краях резектованого препарату. П'ятирічне виживання таких хворих не перевищує 10%. Проте навіть після проведення резекції типу R₀ у 34% хворих з'являються гематогенні метастази і 32% хворих – локальні [32].

Неоад'ювантна терапія може зменшити об'єм пухлини, підвищити вірогідність проведення радикального втручання і зменшити можливість системної пухлинної дисемінації [16].

Неоад'ювантна хіміотерапія. Результати цієї терапії (застосовані протоколи, медіана виживання, операційні ускладнення) подані в таблиці 1.

Загалом відмічено, що хворі, які дають добру реакцію на неоад'ювантну хіміотерапію, мають кращий прогноз, ніж хеморезистентні пацієнти [9,25,29]. Результати цієї терапії невтішні (половина хворих померла в терміни до 2 років після операції). Результати не покращились з 1996 року.

Рандомізованих досліджень із проблеми неоад'ювантної хіміотерапії раку шлунка мало. Переконливі дані дає дослідження з Англії під назвою "MAGIC" (Medical research council), представлене на Конгресі Американського товариства клінічної онкології в 2003 році [3].

Результати цього дослідження подані в таблиці 2.

Як видно з таблиці, після неоад'ювантної хіміотерапії хірург виявляє під час операції пухлини значно менших розмірів (3,1 см і 5 см), збільшується кількість пухлин, що оперуються в ранніх стадіях (T₁ - T₂) – 51 і 36%. Однак дворічне виживання покращилось всього з 40% до 48%. Більш віддалених результатів немає.

Покращання 2-річного виживання хворих на рак кардіального відділу на 8-9% після неоад'ювантної хіміотерапії показали результати Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party (2002) [20].

Неоад'ювантна хіміопротерапія.

Результати трьох найважливіших робіт 2004-2005 років подані в таблиці 3.

Представлені результати, порівняно з результатами неоад'ювантної хіміотерапії безумов-

Таблиця 1

Результати неoad'ювантної хіміотерапії

Автор і рік публікації	Протокол лікування	Кількість пацієнтів	Резектабельність (RO) n[%]	Медіана виживання	Ускладнення [%]
Kelsen et al., 1996	Передопераційно FAMTX; післяопераційно CDDP/FU; в/в FU	56	34(61)	15 місяців	40
Crookes et al., 1997	CDDP-FU; післяопераційно променева терапія	59	40 (68)	> 4 років	64
Siewert et al., 1997	CDDP-FU-FA	41	30(73)	8 місяців	56
Schuhmacher et al., 2001	EAP	42	31 (74)	19 місяців	40
Ott et al., 2003	PLF	42	32(76)	25 місяців	немає даних
Hartgrink et al., 2004	FAMTX	27	18(67)	18 місяців	44

Таблиця 2

Результати рандомізованого дослідження неoad'ювантної хіміотерапії раку шлунка

Показники	Неoad'ювантна терапія (n=250)	Тільки хірургічне лікування (n=253)	p
Кількість пацієнтів, що оперовані	212(85%)	232 (92%)	
Післяопераційна летальність	6%	6%	
Післяопераційні ускладнення	47%	45%	
Максимальний діаметр пухлини	3,1см	5,0см	<0,001
T1/T2-пухлини	51%	36%	<0,011
NO/N1 –категорії	80%	72%	<0,156
Медіана виживання без прогресії пухлини	16 місяців	11 місяців	<0,002
Медіана всього виживання	24 місяці	19 місяців	<0,063
Дворічне виживання	48%	40%	

Таблиця 3

Схеми неoad'ювантної радіохіміотерапії

Автор	n	Променева терапія до операції	Хіміотерапія	Післяопераційні ускладнення, летальність	Повна ремісія	RO-резекція
Lowy et al., 2001	24	45 Гр до операції (1,8Гр/день) 10 Гр інтраопераційно	5-FU 300 mg/m2/добу в/в	32% 5%	2 (8%)	18 (75%)
Ajani et al., 2004	34	45 Гр (1,8/День)	• Індукційна ХТ: 5-FU 200 mg/m2/день в/в. День 1-21 • Leucovorin 20 mg/m2 День 1,8,15 • CDDP 20 mg/m2 День 1-5; • 5-FU 300 mg/m2/День в/в	6% 3% 3% - смертність від сепсису внаслідок ХПТ	10 (30%)	23 (70%)
Ajani et al., 2005	41	45 Гр (1,8/День)	• Індукційна ХТ: 5-FU 750 mg/m2 День 1-5 • Cisplatin 15mg/m2 День 1-5 • Paclitaxel, 2 g/m2 День 1 • G-CSFs.c. День 6-16; RCTx: 5-FU 300mg/m2/День в/в	7% 0%	8 (20%)	32 (78%)

Таблиця 4

Протоколи неoad'ювантної хіміотерапії раку шлунка

ECF	• Epirubicin 50 mg/m2 День 1
	• Cisplatin 60 mg/m2 День 1
	• 5-Fluorouracil
	200 mg/m2 День 1-21
	• Повторити 22 дні
	• 3 цикли
PLF	• Cisplatin 50 mg/m2 День 1,8, 15
	• Leucovorin 500 mg/m2 plus
	5-Fluorouracil 2000 mg/m2 День 1, 8,15,22,29,36
	• Повторити 50 днів
	• 2 цикли

но вражають. Повна морфологічно доказана регресія (зникнення) пухлини досягнута в 20-30% випадків. Результати неoad'ювантної хіміопроменевої терапії кращі при пухлинах, що розташовуються в проксимальних відділах шлунка. Віддалені результати кращі у хворих, які добре реагували на хіміопроменеву терапію [1, 2]. Хіміотерапію перед променевим лікуванням слід проводити як комбіновану (уведення одного 5-фторурацилу не ефективно) [13, 26].

Рекомендовані схеми неoad'ювантної хіміотерапії, які доцільно застосовувати з променевою терапією, подані в таблиці 4. Ці схеми лікування цілком доступні українському пацієнту.

Оцінка ефективності неoad'ювантної терапії на основі анатомічного зменшення пухлини на сьогоднішній день не розроблена. Ультразвукові дослідження з цією метою виявилися цілковито непридатними [8]. Більш перспективним є застосування КТ або виявлення змін у пухлині за допомогою позитронно-емісійної томографії [25].

Запропоновані гістологічні критерії оцінки ефективності неoad'ювантної терапії після операції:

А. Добра реакція – у ділянці пухлини знаходять менше, ніж 10% залишкових злоякісних клітин.

Б. Інтермедіальна (середня реакція) – 10-50% залишкових клітин.

В. Відсутність відповіді на неoad'ювантну терапію – більше 50% залишкових клітин.

Висновки

1. Перевага неoad'ювантної хіміотерапії раку шлунка на основі робіт останніх років не доведена.

2. Застосовуючи доопераційну хіміопроменеву терапію, можна досягти повної регресії раку шлунка у 20-30% випадків.

3. Перспективним напрямком неoad'ювантної хіміотерапії може виявитись дослідження індивідуальної чутливості хворих до хіміотерапії на основі вивчення експресії та мутацій у генах, які регулюють активність ферментів, що задіяні в метаболічних процесах пухлини таких цитостатиків, як тимідилат-синтетази (TS), тимідинфосфорилази (TP), дигідропіримідин-дегідрогенази (DPD), цисплатин-асоційованих генів ERCC₁ та GADD₄₅ [4,14,21,23].

Література

1. Ajani J.A., Mansfield P.F., Crane C.H. et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome // J. Clin. Oncol.- 2005.- Vol. 23.-P.1237-1244.
2. Ajani J.A., Mansfield P.F., Janjan N. et al. Multinstitutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma // J. Clin. Oncol.- 2004.- Vol. 22.-P.2774-2780.
3. Allum W., Cunningham D., Weeden S. On behalf of the NCRI Upper GI Clinical Study Group. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer. A randomised controlled trial (the MAGIC trial ISRCTN 93793971) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.- 2003.- Vol. 22.-P.249 (Abstract 998).
4. Boku N., Chin K., Hosokawa K. et al. Biological markers as a predictor for response and prognosis of unresectable gastric cancer patients treated with 5-fluorouracil and cisplatinum // Clin. Cancer. Res.- 1998.- Vol. 4.-P.1469-1474.
5. Bonenkamp J.J., Hermans J., Sasako M. et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer // Engl. J. Med.- 1999.- Vol. 340.-P.908-914.
6. De Potter T., Flamen P., van Cutsem E. et al. Whole-body PET with FDG for the diagnosis of re-x current gastric cancer // Eur.J.Nucl. Med.- 2002.- Vol. 29.-P.525-529.
7. Dittler H.J. Assessment of resectability of gastrointestinal cancers by endoscopic ultrasonography // Gastrointest Endosc Clin. N. Am.- 1995.- Vol. 5.- P.569-575.
8. Feussner H., Omote K., Fink U. et al. Pretherapeutic laparoscopic staging in advanced gastric carcinoma // Endoscopy.- 1999.- Vol. 31.-P.342-347.
9. Hartgrink H.H., van de Velde CJH, Putter H. et al. Extended Lymph Node Dissection for gastric Cancer: Who May Benefit? Final results of the Randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial // J. Olin. Oncol.- 2004.- Vol. 22.-P.2069-2077.
10. Hartgrink H.H., van de Velde CJH, Putter H. et al. for the Cooperative Investigators of the Dutch Gastric Cancer Group. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial // Eur. J. Surg. Oncol.- 2004.- Vol. 30.-P.643-649.
11. Hayes N., Wayman J., Wadehra V. et al. Peritoneal cytology in the surgical evaluation of gastric carcinoma // Br. J. Canc.- 1999.- Vol. 79.-P.520-524.
12. Hundahl S.A., Macdonald J.S., Benedetti J. et al. The Southwest Oncology Group and the Gastric Intergroup. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment // Ann. Surg. Oncol.- 2002.- Vol. 9.-P.278-286.
13. Kelsen D., Karpeh M., Schwartz G. et al. Neoadjuvant therapy of high-risk gastric cancer: a phase II trial of preoperative FAMTX and postoperative intraperitoneal fluo-rouracil-cisplatin plus intravenous fluorouracil // J. Clin. Oncol.- 1996.- Vol. 14.-P.1818-1828.
14. Lenz H.J., Leichman C.G., Danenberg K et al. Thymidylate synthase mRNA level in adenocarcinoma of the stomach. A predictor for primary tumor response and overall survival // J. Clin. Oncol.- 1996.- 14.-P.176-182.
15. Lowy A.M., Feig B.W., Janjan N. et al. A pilot study of preoperative chemo-radiotherapy for resectable gastric cancer // Ann. Surg. Oncol.- 2001.- Vol. 8.-P.519-524.
16. Macadam R., Sarela A., Wilson J. et al. Bone marrow micrometastases predict early postoperative recurrence following surgical resection of oesophageal and gastric carcinoma // Eur. J. Surg. Oncol.- 2003.- Vol. 29.-P.450-454.

17. Marayuma K., Sasako M., Kinoshita T. et al. Current controversies in cancer: Should systematic lymph node dissection be recommended for gastric cancer? // *Eur. J. Cancer.*- 1998.- Vol. 34.- P.1480-1489.
18. Mariette C., Castel B., Joursel H. et al. Surgical management of and long-term survival after adenocarcinoma of the cardia//*Br.J. Surg.*- 2002.- Vol. 89.-P.1156-1163.
19. McCulloch P., Eidi Nita M., Kazi H. et al. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach // *Cochrane Database Syst. Rev.*- 2003.- Vol. 4.- P.CD001964.
20. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2002.- Vol. 359.-P.1727-1733.
21. Metzger R., Leichman C.G., Danenberg K.D. et al. ERCC1 mRNA levels complement thymidylate synthase mRNA levels in predicting response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluorouracil chemotherapy // *J. Clin. Oncol.*- 1998.- Vol. 16.-P.309-316.
22. Nakajima T., Harashima S., Hirata M. et al. Prognostic and therapeutic values of peritoneal cytology in gastric cancer // *Acta Cytol.*- 1978.- Vol. 22.-P.225- 229.
23. Napieralski R., Ott K., Kremer M. et al. Combined GADD45a and TP expression levels are associated with response and survival of advanced gastric cancer patients after a cisplatin and 5FU based preoperative chemotherapy // *Clin. Cancer Res.*- 2005.- Vol. 15.-P.3025-3031.
24. Nekarda H., Geß C., Stark M. et al. Immunocytochemically detected free peritoneal tumour cells (FPTC) are a strong prognostic factor in gastric carcinoma // *Br J Cane.*- 1999.- Vol. 79.- P.611-619.
25. Ott K., Fink U., Becker K. et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial // *J. Clin. Oncol.*- 2003.- Vol. 21.-P.4604-4610.
26. Ott K., Sendler A., Becker K. et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, 5-FU, and leucovorin (PLF) in locally advanced gastric cancer: a prospective phase II study // *Gastric Cancer.*- 2003.- Vol. 6.-P.159-167.
27. Rosch T. Endosonographic staging of gastric cancer: a review of literature results // *Gastrointest Endosc. Clin. N. Am.*- 1995.- Vol. 5.-P.549-557.
28. Sasako M., Sano T., Sairenji M. et al. Left thoraco-abdominal approach (LT) compared with abdominal and trans-hiatal approach (AT) for cardia or subcardia cancer. Results of a surgical randomized controlled trial (JCOG9502) // *J. Clin. Oncol.* - 2004.- Vol. 22 [Suppl 14S]- Abstract 4000.
29. Schuhmacher C.P., Fink U., Becker K. et al. Neoadjuvant therapy for patients with locally advanced gastric carcinoma with etoposide, doxorubicin, and cisplatin // *Cancer.*- 2001.- Vol. 91.-P.918-927.
30. Schwarz R.E., Smith D.D. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable, advanced-stage-gastric cancer. Proc ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium.- 2005.- Abstract 6.
31. Siewert J.R., Böttcher K., Stein H.J. et al. Relevant prognostic factors in gastric cancer // *Ann Surg.*- 1998.- Vol. 228.-P.449-461.
32. Siewert J.R., Feith M., Werner M. et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1002 consecutive patients // *Ann Surg.*- 2000.- Vol. 232.-P.353-361.
33. Willis S. Jruong S., Gribnitz S. et al. Endoscopic ultrasonography on the preoperative staging of gastric cancer. Accuracy and impact on surgical therapy // *Surg. Endosc.*- 2000.- Vol. 14.-P.951-954.

NEW CONCEPTS OF NEOADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED STOMACH CANCER

S.Y.Kravchuk, R.V.Seniutovych, E.V.Oliylyk, V.P.Ungurian

Abstract. A literature review concerning neoadjuvant therapy in patients with stomach cancer has been presented. The problems of determining the stages of stomach cancer before neoadjuvant therapy, its substantiation and carrying out have been reviewed.

Key words: stomach cancer, neoadjuvant therapy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №1.- P.106-109

Надійшла до редакції 17.11.2005 року