

Хирургия и метастазы рака желудка в печени

Ф.М. Джуряев, аспирант
С.Л. Гуторов, д.м.н., в.н.с.
Е.И. Борисова, к.м.н., с.н.с.
Г.Г. Хакимова, аспирант

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва

Surgery and metastases of stomach cancer in liver

F. M. Dzhuraev, S. L. Gutorov, E. I. Borisova, G. G. Khakimova
National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

Метастазы рака желудка в печени определяют плохой прогноз заболевания. Целесообразность их хирургического удаления до настоящего времени представлялась спорной. Однако, по данным ряда исследователей, удаление потенциально операбельных изолированных метастазов в печени позволяет у части больных значительно повысить общую и безрецидивную выживаемость. Обзор посвящен анализу прогностических факторов, позволяющих отбирать пациентов для хирургического удаления метастазов рака желудка в печени. Основными критериями названы: эффективная периперитонеальная химиотерапия; стадия ранее T4, N0, отсутствие лимфоваскулярной инвазии, отсутствие перитонеальной диссеминации, число менее 3, размер менее 4 см, локализация метастазов в одной доле, низкий уровень онкомаркеров СА 19-9 и РЭА.

Ключевые слова: рак желудка, метастазы в печени, удаление метастазов.

Summary

Liver metastases of gastric cancer determine the poor prognosis. Until now The expediency of their surgical removal has been controversial. However, according to a number of studies, the removal of potentially operable isolated liver metastases allows a significant increase of overall and relapse-free survival in some cases. The review is dedicated to the analysis of prognostic factors that allow selecting patients for surgical removal of liver metastases of gastric cancer. The main criteria are: effective perioperative chemotherapy; stage under T4, N0, absence of lymphovascular invasion, absence of peritoneal dissemination, number less than 3, size up to 4 cm, localization of metastases in one lobe, low level of cancer markers CA 19-9 and CEA.

Key words: gastric cancer, liver metastases, removal of metastases.

Согласно данным GLOBOCAN 2018, рак желудка (РЖ) является третьей ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний во всем мире после рака легких и колоректального рака.

В связи с поздним началом и неспецифическими симптомами большинство случаев рака желудка диагностируются в запущенной стадии, при этом проведение радикальной резекции возможно менее чем у 30 % пациентов. Различают синхронные и метакронные с первичной опухолью желудка метастазы. К первым относят выявленные до или во время операции или в течение 6 месяцев после гастрэктомии. Ко вторым – реализовавшиеся в более поздние сроки. На момент постановки диагноза в 35–41 % случаев имеются отдаленные метастазы. Из них в 14–17 % – в печени [1]. Частота рецидива болезни, по данным MSKCC, составляет 42 %; из них отдаленные метастазы – 51 %, среди которых 37 % – в печени. В Западной Европе частота метастазирования в печень рака желудка за весь период болезни варьирует от 30 до 50 % в зависимости от наличия или отсутствия программ скрининга рака желудка. Частота метакронного поражения печени (после радикальной гастрэктомии), как первый признак прогрессирования, составляет 25–30 %, при этом в 80 % случаев – в течение первых 2 лет. Прогноз при метастазах в печени крайне неблагоприятен; 3-летняя общая выживаемость составляет менее 10 %. Как единственный признак прогрессирования изолированные метастазы в печени встречаются редко, составляя не более 10 %.

При метастатическом раке желудка стандартным подходом является паллиативная химиотерапия, направленная на увеличение качества и продолжительности жизни. Хирургическое лечение при метастатической болезни обычно не рассматривалось в связи с крайне неблагоприятным прогнозом в целом. Однако за последние годы произошел определенный прогресс как в совершенствовании хирургической техники, так и лекарственной терапии, что сделало актуальным внедрение хирургических методов. При наличии изолированных метастазов только в яичниках или единичных в легких, как единственного проявления метастатической болезни, вопрос об выполнении их хирургического удаления в ряде случаев решается положительно. Существенно более сложная ситуация возникает при выявлении потенциально операбельных метастазов только в печени.

К настоящему времени имеется ряд публикаций и исследований, где было продемонстрировано позитивное влияние на продолжительность жизни удаления метастазов как компонента комбинированного лечения у тщательно отобранных больных.

Цель обзора – попытка определения признаков, способствующих оптимальному отбору пациентов для хирургического удаления метастазов рака желудка в печени (МРЖП).

Данные об эффективности хирургических вмешательств при метастазах рака желудка в печени основаны на ретроспективных исследованиях и систематических обзорах. В целом резекция метастазов в печени при раке желудка выполняется редко: так, в юго-восточной популяции из 100 тысяч больных с метастазами в печени только у 4 % было выполнено оперативное лечение. В настоящее время целесообразность резекции метастазов рака желудка в печени не установлена. Однако, по данным ряда авторов, удаление метастазов в печени ассоциируется со значительным увеличением ОВ. При этом отсутствуют рандомизированные исследования и, как следствие, выверенные критерии отбора больных.

В исследовании коллектива авторов [2] медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) составила 9 месяцев, и 5-летняя БРВ достигла 30 % у тщательно отобранных для хирургического лечения больных. В то же время, несмотря на отбор и выполненную R0-резекцию, у половины из них рецидивы возникли в течение первого года. Возможно, это объясняется различиями в морфологических характеристиках опухоли и предоперационной опухолевой нагрузки, влияющих на прогноз [2].

Определенная роль метастазэктомии была продемонстрирована в исследовании Tiberio *et al.* [3]. Авторами ретроспективно проведено сравнение эффективности радикальной хирургии – удаления первичной опухоли и метастазов в печени с паллиативной гастрэктомией без резекции последних. Было показано, что отдаленные результаты после удаления метастазов в печени были лучше, 5-летняя выживаемость составила 9,3 и 0,0 % соответственно.

Близкие результаты получены в анализе (также ретроспективном) регистра AGAMENON, включившем 1 792 больных распространенным раком желудка [4], дистального отдела пищевода или кардиоэзофагеальным раком. Из них только у 5 % (92 больных) выполнено хирургическое удаление метастазов. Установлено достоверное увеличение 3-летней выживаемости, достигшей 30,6 % после метастазэктомии, в сравнении с 8,4 % у больных с неудаленными метастазами ($p < 0,001$). Медиана ОВ после метастазэктомии составила 16,7 месяца.

Таким образом, у тщательно отобранных больных удаление метастазов в печени явно улучшает прогноз, но отсутствуют признанные и проверенные критерии выбора, позволяющие сузить популяцию, где данное вмешательство неоправданно. Их поиску посвящен ряд исследований.

В многоцентровом исследовании японской популяции Т. Kinoshita *et al.* [2] были установлены три неблагоприятных прогностических фактора: 1) инвазия серозной оболочки первичной опухолью, 2) три метастаза и более в печени, 3) размер метастазов в печени более 50 мм.

Краткий комментарий. Инвазия серозной оболочки желудка ассоциируется с высоким риском перитонеаль-

ной диссеминации, при ее наличии удаление метастазов в печени, скорее, нецелесообразно. При наличии второго и третьего признаков резко возрастают риски рецидивов в печени, в том числе за счет наличия исходно не визуализируемых микрометастазов в органе. Теоретически это можно нивелировать высокоэффективной периперационной лекарственной терапией.

В более позднем исследовании также показали, что глубина инвазии первичной опухоли ($p < 0,001$), степень радикальности хирургического вмешательства (резекция R0; $p = 0,001$), сроки развития поражения печени ($p < 0,001$) и проведение адъювантной химиотерапии ($p < 0,001$) являются независимыми маркерами увеличения выживаемости [5]. Важным показателем является радикальная резекция в объеме R0. Показано, что ее выполнение может значительно снизить вероятность рецидива у больных раком желудка даже у пациентов с множественными рассеянными метастазами в обеих долях печени. На наш взгляд, более важным фактором является наличие лекарственного контроля опухоли (скорее, достижение объективного эффекта) при метастатической болезни, так как именно отдаленные метастазы (а не рецидивная опухоль) являются основным фактором, определяющим выживаемость.

Важным показателем прогноза являются сроки развития метастатического поражения печени. Частота синхронных составляет 5–10 %, метакронных – до 37 % [6].

Синхронные метастазы рака желудка в печени считаются одним из ключевых неблагоприятных факторов прогноза. По данным Kinoshita *et al.* [2], при метакронных метастазах в печени показатели выживаемости были существенно выше, чем при синхронных. Скорее всего, это обусловлено более агрессивной биологией опухоли, обуславливающей более раннюю диссеминацию.

При метакронных метастазах в печени факторами негативного прогноза, по данным Тиберио и др. [3], являются глубина инвазии первичной опухоли T4 ($p = 0,019$), ее G3-дифференцировка ($p = 0,018$) и выявление метастазов в лимфатических узлах ($p = 0,05$). Кроме того, проведенный авторами многофакторный анализ показал, что влияние на выживаемость оказал факт выполнения резекции метастазов в объеме R0 ($p < 0,001$). Метастазы в печень РЖ, как правило, стадияруются в соответствии с системой, предложенной Японской ассоциацией по лечению рака желудка. Различают следующие: H0 – метастазы в печени отсутствуют; H1 – метастазы в печени ограничены одной долей печени; H2 – изолированные метастазы в обеих долях печени; H3 – множественные метастазы в обеих долях печени.

К факторам, традиционно расцениваемым как лимитирующим, относят размер (более 4 см, у ряда авторов – 5 см) и число метастазов в печени (более трех). Эти показатели важны для отбора больных на хирургического этап; однако, возможно, что размер и количество метастазов имеют вторичное значение при возможности их

радикального удаления. Удаление потенциально резектабельных метастазов в печени представляется оправданным, независимо от их числа, при условии, что все они могут быть резецированы в объеме R0. Эта позиция поддерживается данными Takemura и соавт. [7]: 5-летняя общая выживаемость составила 37% и ОВ – 34 месяца после макроскопически R0 или R1-резекций метастазов у 64 больных.

Локализация первичной опухоли в определенной степени может играть роль лимитирующего фактора. В мире наблюдается тенденция к увеличению частоты проксимальной локализации рака желудка. В отличие от дистальных, они биологически более агрессивны и имеют худший прогноз в целом. Тем не менее необходимо принимать в расчет морфологию опухоли. В частности, при проксимальной локализации выше частота HER2-положительных опухолей, а включение в режимы химиотерапии трастузумаба при метастатической болезни существенно повышает эффективность лечения, которая в конечном итоге и определяет показатели выживаемости.

Лапароскопия является одним из ключевых методов, влияющих на принятие решение о выполнении радикальной операции при ранних стадиях болезни. При изолированных и потенциально операбельных метастазах в печени и отсутствии визуализируемых метастазов по брюшине она должна быть дополнена цитологическим исследованием перитонеальных смывов. Выявление опухолевых клеток в смывах позволяет установить группу больных, имеющих высокий риск метастазирования по брюшине [8]. В такой ситуации оперативное лечение на первом этапе является, как минимум, не лучшим решением. Более того, выполнение лапароскопии с цитологическим исследованием смывов с брюшины оправданно после неоадьювантной терапии в потенциально резектабельных случаях. Если выявлены ограниченные метастазы в печени и позитивные смывы с брюшины, целесообразно проведение лекарственного лечения в течении 4–6 месяцев. При отсутствии прогрессирования выполняются повторная лапароскопия и смывы. В отсутствии опухолевых клеток в смывах возможно обсуждать оперативное лечение, которое позволит получить длительную выживаемость у ограниченного числа больных.

Улучшение результатов лечения метастатического рака желудка актуализируют новую концепцию конверсионного лечения, целью которого является создание условий для выполнения R0-резекции после эффективной лекарственной терапии исходно нерезектабельных или условно резектабельных опухолей [9, 10]. Данный подход в настоящее время успешно применяется в лечении изолированных метастазах рака толстой кишки в печени и (или) легких. Потенциально возможные варианты при метастатическом раке желудка представлены на рис. 1 (адаптировано по A. Guner, Yildirim R. *Surgical management of metastatic gastric cancer: moving beyond the guidelines. Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 4: 58. <http://dx.doi.org/10.21037/tgh.2019.08.03>).

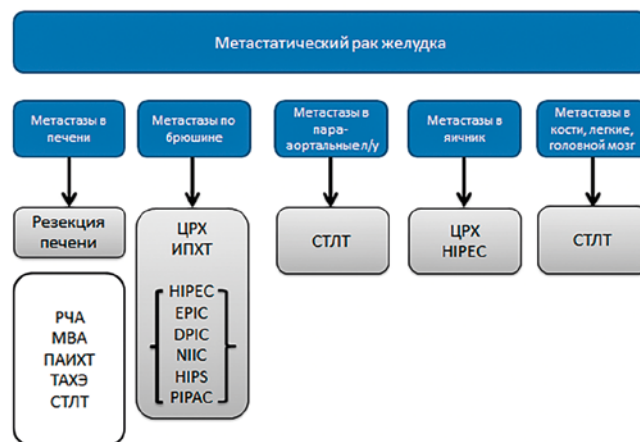


Рисунок 1. Потенциально возможные варианты лечения больных с метастатическим раком желудка. Примечание. Терапевтические подходы, отмеченные серым прямоугольником, указывают на то, что эти варианты являются частью конверсионной хирургии. РЧА – радиочастотная абляция; МВА – микроволновая абляция; ПАИХТ – печеночная артериальная инфузионная химиотерапия; ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация; СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия; ЦРХ – циторедуктивная хирургия; ИПХТ – интраперитонеальная химиотерапия; HIPEC – гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия; EPIC – ранняя послеоперационная интраперитонеальная химиотерапия; DPIC – отсроченная послеоперационная интраперитонеальная химиотерапия; NIIC – нормотермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия; NIPS – неоадьювантная интраперитонеальная и системная химиотерапия; PIPAC – аэрозольная интраперитонеальная химиотерапия.

Исходя из анализа литературы факторы благоприятного прогноза можно грубо разделить на ряд основных категорий.

- 1) Ассоциированные с первичной опухолью:
 - а) отсутствие серозной инвазии;
 - б) отсутствие лимфатической или венозной инвазии;
 - в) дистальное расположение первичной опухоли;
 - г) высокая дифференцировка опухоли.
- 2) Ассоциированные с метастатическим поражением печени:
 - а) поражение одной доли печени;
 - б) число метастатических очагов ≤ 3 , особенно при поражении одной доли печени;
 - в) диаметр наибольшего очага ≤ 4 см;
 - г) метакронные метастазы.
- 3) Ассоциированные с внепеченочными метастазами:
 - а) отсутствие перитонеальной диссеминации;
 - б) отсутствие метастазов в лимфоузлы.
- 4) Ассоциированные с методом и объемом лечения:
 - а) отрицательные края резекции R0;
 - б) лимфодиссекция в объеме D2;
 - в) наличие эффекта периоперационной химиотерапии.
- 5) Биохимические:
 - а) низкие уровни РЭА и СА 19–9.

Таким образом, нет единой тактики лечения рака желудка с метастазами в печень и отсутствуют четкие показания для проведения хирургического лечения. Существующие факторы прогноза остаются недостаточно информативными и не позволяют уста-

новить показания к удалению метастазов в печени в широкой популяции больных. Отсутствие рандомизированных исследований не позволяет установить преимущества удаления метастазов в печени в сравнении с только лекарственной терапией в сопоставимых по исходным характеристикам группах больных. Ряд клиницистов, скорее обоснованно, придерживаются мнения, что метастатический рак желудка является системным заболеванием, где нет места удалению метастазов.

Тем не менее данные последних лет показали эффективность проведения хирургического вмешательства. Ключом к успеху является четкое определение больных, потенциально имеющих выгоду хирургического этапа и позволяющих избежать избыточного лечения в случае их отсутствия. На наш взгляд, наиболее значимыми критериями отбора для хирургического удаления метастазов в печени являются: эффективная периперационная химиотерапия; стадия ранее T4, N0, отсутствие лимфоваскулярной инвазии, отсутствие перитонеальной диссеминации, число менее 3, размер менее 4 см, локализация метастазов в одной доле, низкий уровень онкомаркеров СА 19–9 и РЭА. Хирургический этап в данной группе может реализоваться в существенное увеличение выживаемости

больных и должен быть рассмотрен как часть мультидисциплинарного подхода при метастазах в раке желудка в печени.

Список литературы

1. Qiu MZ, Shi SM, Chen ZH, et al. Frequency and clinicopathological features of metastasis to liver, lung, bone, and brain from gastric cancer: A SEER-based study. *Cancer Med* 2018; 7: 3662–72.
2. Kinoshita T, Kinoshita T, Saiura A, Esaki M, Sakamoto H, & Yamanaka T. (2014). Multicentre analysis of long-term outcome after surgical resection for gastric cancer liver metastases. *British Journal of Surgery*, 102 (1), 102–107.
3. Tiberio G.A.M., Baiocchi G.L., Morgagni P., Marrelli D., Marchet A., Cipollari C., de Manzoni G. (2014). Gastric cancer and synchronous hepatic metastases: is it possible to recognize candidates to R0 resection? *Annals of Surgical Oncology*, 22 (2), 589–596.
4. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Echavarría I, Sánchez Cánovas M et al. Surgery for metastases for esophageal-gastric cancer in the real world: Data from the AGAMENON national registry. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Aug.
5. Sheraz R, Markar, Hugh Mackenzie, Sameh Mikhail et al. Surgical resection of hepatic metastases from gastric cancer: outcomes from national series in England. February 2016. The International Gastric Cancer Association and The Japanese Gastric Cancer Association 2016.
6. Li Z, Fan B, Shan F, Tang L, Bu Z, Wu A, et al. Gastrectomy in comprehensive treatment of advanced gastric cancer with synchronous liver metastasis: a prospectively comparative study. *World J Surg Oncol*. (2015) 13: 212.
7. Takemura N, Saiura A, Koga R, et al. Long-term outcomes after surgical resection for gastric cancer liver metastasis: an analysis of 64 macroscopically complete resections. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 951–957.
8. De Andrade JP, Mezhr JJ The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: an evidence-based review. *J Surg Oncol*. 2014 Sep; 110 (3): 291–7. Epub 2014 May 22.
9. Yamaguchi K, Yoshida K, Tanaka Y, et al. Conversion therapy for stage IV gastric cancer—the present and future. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 50.
10. Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, et al. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. *Gastric Cancer* 2016; 19: 329–38.

Для цитирования: Джуряев Ф.М., Гуторов С.Л., Борисова Е.И., Хакимова Г.Г. Хирургия и метастазы рака желудка в печени. Медицинский алфавит. 2020; (29): 21–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-21-24>

For citation: Dzhruev F.M., Gutorov S.L., Borisova E.I., Khakimova G.G. Surgery and metastases of stomach cancer in liver. *Medical alphabet*. 2020; (29): 21–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-21-24>.



Раковые клетки используют «уловки» нейронов, чтобы распространяться в организме

Ученые из Рокфеллеровского университета (США) обнаружили, что опухоли молочной железы и легких могут использовать сигнальный путь нервных клеток, чтобы распространяться по другим органам и образовывать вторичные очаги. В статье, опубликованной в журнале *Nature*, исследователи описывают, как эти раковые клетки привлекают близлежащие кровеносные сосуды, чтобы получить доступ к нервному сигналу, что в конечном итоге позволяет им вырваться из первичной опухоли в кровотоке.

Раковые опухоли, вне зависимости от размера, формы и места образования, могут обманывать наш организм ради своей выгоды, выдавая себя за здоровые клетки или «похищая» их. Классический пример «пиратской тактики» опухоли – ее способность притягивать близлежащие кровеносные сосуды и подключаться к центральному источнику кислорода и питательных веществ в организме. Несколько лет назад ученые заметили, что опухоли, которые в конечном итоге дают метастазы, обычно притягивают к себе больше сосудов, чем те, которые этого не делают.

Ученые предположили, что клетки внутренней оболочки кровеносных сосудов посылают сигнал, дающий раковым клеткам в первичной опухоли команду метастазировать. Исследование показало, что этим сигналом является белок Slit2, который в нервной системе обычно помогает двигаться нервным клеткам, когда образуется новая нервная сеть.

Как клетки рака груди и легких смогли заставить клетки кровеносных сосудов создавать и высвобождать Slit2, и ровно столько, чтобы клетки смогли попасть в кровоток и распространиться по организму? Лабораторное исследование с мышами показало, что клетки опухоли сначала активируют заглушенную ДНК, чтобы произвести двуцепочечную РНК, которая в свою очередь действует как сигнал, запускающий эндотелиальный белок Slit2 и далее движение клеток из первичной опухоли в кровь.

Белок Slit2 потенциально может служить мишенью для диагностики. По активности белка врачи могут, например, определить, что рак покинул первичную опухоль и начал образовывать метастазы. Также есть шанс, что ученые смогут разработать новое лекарство, которое сдерживает метастазирование, блокируя работу белка Slit2.

Источник: www.oncology.ru

