

ლიტერატურის მოკლე მიმოხილვა

ალადაშვილი ა., კრონერ რ., ჩინჩალაძე ა., მოდებაძე დ., ბეგიაშვილი ვ.

HIPEC-ის როლი კუჭის კიბოთი გამოწვეული პერიტონეალური კარცინომატოზის დროს

თსსუ, ქირურგიის დეპარტამენტი №2¹,

წმინდა მიქაელის კლინიკა, მაგდებურგის საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი, მაგდებურგი, გერმანია

პერიტონეალური კარცინომატოზი (პკ) წარმოადგენს სიმსივნური დაავადების შორსწასულ ფორმას და, ძირითადად, ასოცირებულია ლეტალურ პროგნოზთან. ასევე ხშირად წარმოადგენს ავადობისა და სიკვდილობის ძირითად მიზეზს, რაც მნიშვნელოვანია მკურნალობის დაგეგმვაში. მიუხედავად იმისა, რომ პკ წარმოადგენს მეტასტაზურ დაზიანებას, იგი განიხილება, როგორც ლოკორეგიონალური დაზიანება, რომელიც შემოსაზღვრულია მუცლის ღრუთი. ციტორედუქციული ქირურგია და HIPEC-ჰიპერთერმიული ინტრაპერიტონეალური ქიმიოთერაპია გამოიყენება, როგორც ლოკორეგიონალური მკურნალობის მეთოდი - კუჭის, კოლორექტული და საკვერცხის სიმსივნით გამოწვეულ პკ დროს, ასევე მეზოთელიომის და ფსევდომიქსომის დროს. წამლის მიზანმიმართული, ლოკორეგიონული შეყვანა 1116-ჯერ ზრდის მარგი ქმედების კოეფიციენტს. ყოველწლიურად იზრდება პუბლიკაციების რაოდენობა, რომელიც შეეხება ციტორედუქციულ ქირურგიას და HIPEC-ს.

აღნიშნული მიმოხილვის მიზანს წარმოადგენს PubMed მონაცემთა ბაზაში და ClinicalTrials.gov რე-გისტრში ყველაზე მნიშვნელოვანი ბოლო კლინიკური მონაცემების შეჯამება კუჭის კიბოთი (პკ) გამოწვეული პკ დროს, რომელთაც ჩაუტარდათ ზემოთ აღნიშნული მკურნალობა. პკ მსოფლიოში, სიკვდილობის მიხედვით, მეორე ადგილზეა და მისი მკურნალობა განვითარებულ ქვეყნებშიც კვლავაც პრობლემატურია, რადგანაც შემთხვევათა უმეტესობა დიაგნოსტიკის ეტაპზევე არაოპერაბელურია, თუმცა გამოჯანმრთელება ძალზედ დაბალია ოპერაბელურ ჯგუფშიც (1,2,3).

პკ გეოგრაფიული განაწილებითაც ხასიათდება და 70% განვითარებად ქვეყნებზე მოდის. რაც ნაწილობრივ კვების რაციონით და Helicobacter pylori-ით ინფიცირებით აიხსნება. რეალურად, პკ სიხშირის კლება ბევრ ქვეყანაში დამოკიდებულია კვების რაციონის შეცვლაზე, Helicobacter pylori-ის დაქვეითებაზე, თამბაქოსა და ალკოჰოლის მოხმარებაზე (4,5,6). პკ კუჭის კიბოს IV სტადიის ფაქტორია, განიხილება, როგორც ლეტალური მდგომარეობა და ასეთი პაციენტების მკურნალობა მხოლოდ სისტემური ქიმიოთერაპია ან პალიატიური მზრუნველობაა (8, 9). მიუხედავად ამისა, ამ მდგომარეობის დროს სტანდარტული მკურნალობა არ არსებობს და, სამწუხაროდ, მხოლოდ ქირურგიული ჩარევის ან სისტემური ქიმიოთერაპიის ქმედება უსარგებლოა. უფრო მეტიც, ვისცერული მეტასტაზების დროს ეპირუბიცინი, ცისპლატინი, 5-ფლუოროურაცილის რეჟიმების გამოყენებისას, დადებითი ხანმოკლე პასუხის მიუხედავად (43%), პერიტონეალური კარცინომატოზის შემთხვევაში დადებითი გამოსავალი არაუმეტეს 14%-ია (10, 11). სისტემური ქიმიოთერაპიის დროს, სისხლის პერიტონეალური ბარიერის გამო, ქიმიური ნივთიერებების მაღალი კონცენტრაცია ვერ აღწევს პერიტონეალურ

დრუში, რაც კუჭის კიბოს დროს ახალი ლოკორეგიონული თერაპიის მიმართ დიდ ინტერესს იწვევს (10).

ოთხმოცდაათიანი წლებში Sugarbaker (12)-მა შეიმუშავა პკ-ის მკურნალობის ნოვატორული სტრატეგია პერიტონეუმექტომიის და ინტრაპერიტონეალური ქიმიოთერაპიის კომბინაციის სახით, რის შედეგადაც ციტორედუქციული ქირურგია (ცქ) და HIPEC აღიარეს, როგორც კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის, გინეკოლოგიური და პირველადი პერიტონეალური წარმონაქმნების მკურნალობის ეფექტური მეთოდი (13-14). მიუხედავად ამ მეთოდის გამოყენებისას, სიცოცხლისუნარიანობის (გადარჩენის) მაჩვენებლის მაღალი პროცენტისა, პოსტოპერაციული გართულებების და მაღალი სიკვდილობის გამო, ის დღემდე არ არის აღიარებული რუტინულ მეთოდად და დამატებითი გრძელვადიანი კვლევებია ჩასატარებელი მისი ეფექტურობის შესაფასებლად. ციტოტოქსიკური წამლების ინტრაპერიტონეალური გზით შეყვანის მთავარი მიზანია სიმსივნის კერაში მათი კონცენტრაციის გაზრდა და, ამავდროულად, პლაზმაში კონცენტრაციის შემცირება, რაც თავიდან აგვაცილებდა ქიმიოთერაპიის ტოქსიკურ გვერდითი ეფექტებს.

1990-1995 წლებში Yu-s (18) მიერ შესწავლილ იქნა კკ-თი დაავადებული 248 პაციენტი, რომელთაც ჩაუტარდათ ადიუვანტური ქიმიოთერაპია გასტრექტომიის - D2 რეზექციის შემდეგ, ქიმიოთერაპია ჩატარდა Mitomycin C (10 mg/m² პირველ დღეს) და 5-FU (700მგ/მ² შემდგომი 4 დღის განმავლობაში). 5 და 10 წლიანმა დაკვირვებამ აჩვენა, რომ გადარჩენის მაჩვენებელი გაიზარდა 40.1%-დან 54.2%-მდე. შემდგომში იაპონურმა ჯგუფმა (15) შეადარა მკურნალობის 2 მეთოდი: მხოლოდ ქირურგიული გზა და ქირურგიული ჩარევის შემდეგ HIPEC-ით მკურნალობა. კომბინირებული მკურნალობის შედეგად 5 წლის განმავლობაში პერიტონეალური რეციდივი განუვითარდა პაციენტების 26%-ს და გადარჩენის მაჩვენებელი იყო 39%, შესაბამისად, მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობის დროს რეციდივი განუვითარდა 42%-ს და გადარჩა მხოლოდ 17%.

შემდგომ კვლევის შედეგები ურთიერწინააღმდეგობრივია, ასე მაგ. - მეცნიერთა ერთმა ჯგუფმა ვერ ნახა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება ადიუვანტური ქიმიოთერაპიით ნამკურნალებ და მხოლოდ ოპერაციულ ჩარევის მქონე პაციენტებში, თუმცა ფუჯიმოტოს მიერ (16) 141 პაციენტზე ნაჩვენები იქნა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება და ადიუვანტური მკურნალობის ეფექტურობა, რაც აისახა პოსტოპერაციული სიკვდილობის მატების გარეშე შორეული გამოსავლის მნიშვნელოვნად გაუმჯობესებაში. იონემურამ (17) რანდომიზირებულ, 139 პაციენტიან კვლევაში გამოყო სამი ჯგუფი: 1. პაციენტები, რომელთაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა; 2. პაციენტები, რომელთაც ჩაუტარდათ ქირურგია + HIPEC და 3. პაციენტები, რომელთაც ჩაუტარდათ სისტემური ქიმიოთერაპია ჰიპერთემიის გარეშე. 5-წლიანი სიცოცხლის ხანგრძლივობამ, შესაბამისად, შეადგინა 42 %, 43 %, 61%. ციტორედუქცია წინ უნდა უსწრებდეს HIPEC პროცედურას. ციტორედუქციაში იგულისხმება არა სიმსივნის ზომებში შემცირება, არამედ სრულად უნდა იქნეს მოცილებული სიმსივნის ყველა მაკროსკოპული კერა.

პერიტონეუმექტომია აღწერილ იქნა შუგარბაკერ მიერ, რაც გულისხმობს მარჯვენა და მარცხენა სუბდიაფრაგმულ და პარიესულ პერინეუქტომიას, ომენტექტომიას და სპლენექტომიას, მცირე მენჯის პერიტონეუმექტომიას, სალპინგოოფორექტომიას ქალებში.

ასევე, პროცესში ჩართული შემდეგი ორგანოების რეზექციას - საშვილოსნო, ნაღვლის ბუშტი, კუჭი, პანკრეასის დისტალური ნაწილი, კოლინჯი და წვრილი ნაწლავი. გაფართოებული და მულტიფისცერალური რეზექცია გამოიყენება იმ შემთხვევებში, როდესაც შესაძლებელია სრული ციტორედუქციის ჩატარება. კვლავ საკამათოა ციტორედუქციისა და HIPEC სარგებელი კუჭის კიბოთი გამოწვეული პკ სამკურნალოდ. ჩატარდა კვლევა ევროპის 15 ცენტრში, სადაც ჩართული იყო 150 პაციენტი, რომელმაც აჩვენა, რომ საერთო გადარჩენადობა იყო 9.2 თვე და 5 წლიანი გადარჩენადობა 13%. მოგვიანებით პირველ რანდომ-მიზირებულ კვლევაში, ჩართული იყო 68 ჩინელი პაციენტი - ერთ ჯგუფს ჩაუტარდა ციტორედუქცია + HIPEC, მეორე ჯგუფს კი მხოლოდ - ციტორედუქცია. HIPEC ჩატარდა - მიტომიციინით და ცისპლატინით, საერთო გადარჩენადობას - 11.2 თვე vs 5.6 თვე, $p=0.046$.

ბოლო პერიოდში ჩატარებულ კვლევაში, სადაც ჩართული იყო 16 პაციენტი - დიაგნოსტირებული კუჭის კიბოთი გამოწვეული პერიტონეალური კარცინომატოზი. ერთმანეთს შედარდა 2 ჯგუფი. ერთ ჯგუფს ჩაუტარდა გასტრექტომია, ციტორედუქცია, HIPEC, სისტემური ქიმიოთერაპია; მეორე ჯგუფს კი მხოლოდ სისტემური ქიმიოთერაპია. საერთო გადარჩენადობა იყო 11.3 თვე ვს 4.3 თვე, p - არ იყო განსაზღვრული. აღნიშნული და კიდევ სხვა კვლევები ადასტურებს, რომ კუჭის კიბოთი გამოწვეული პკ-სას, ციტორედუქცია + HIPEC აუჯობებს საერთო გადარჩენადობას. თუმცა მასალა მწირია და საჭიროებს დამატებით კვლევებს.

პერიტონეალური კარცინომატოზის მკურნალობის ახალი სტრატეგია მოიცავს ნეოადიუვანტურ ინტრაოპერაციულ და სისტემურ ქ/თერაპიას, რომელიც ტარდება ციტორედუქციამდე და HIPEC-ის პროცედურამდე. ახლახანს, იაპონურმა კვლევითმა ცენტრმა გამოაქვეყნა შედეგები. კვლევა ჩატარდა 194 პაციენტზე. 152 პაციენტის შემთხვევაში პერიტონეუმის ციტოლოგიით პასუხი იყო უაროვითი, სისტემური და ინტრაპერიტონეალური ქ/თ შემდეგ. საშუალო გადარჩენადობა CRC+HIPEC-ის ჯგუფში იყო 15.8 თვე, 2 და 5 წლიანი გადარჩენადობა კი - 32%. იმ პაციენტებში კი, ნეოადიუვანტური მკურნალობის შემდგომ, სადაც პერიტონეუმის ციტოლოგიით პასუხი იყო დადებითი, საშუალო გადარჩენადობამ შედგინა 7.5 თვე. უაღრესად მნიშვნელოვანია პაციენტების სწორი შერჩევა, რათა თავიდან იქნეს აცილებული სიკვდილობა იმ პაციენტებში, რომლებიც ვერ მიიღებენ სარგებელს აღნიშნული პროცედურიდან.

პაციენტის შერჩევისას გასათვალისწინებელია სიმსივნის ბიოლოგია, დაავადების გავრცელება, პაციენტის ასაკი და თანმხლები დაავადებები, რომლებმაც შესაძლოა გავლენა იქონიოს შედეგებზე. პაციენტი უნდა აკმაყოფილებდეს კრიტერიუმებს, რათა ჩაუტარდეს სრულყოფილი მკურნალობა. რაც ყველაზე მთავარია, უნდა მოხდეს პაციენტის წინასაოპერაციო შეფასება - რამდენად არის შესაძლებელი სრული ციტორედუქციის ჩატარება. სიმსივნის დიდი მასები, ფართოდ გავრცელება პერიტონეუმში, ინვაზია წვრილ ნაწლავში ან მეზენტერიუმში, მსხვილი ნაწლავის სტენოზი, ინვაზია ღვიძლ-თორმეტგოჯა იოგში, სანაღვლე ან საშარდე გზების ობსტრუქცია, MTS პარაარტულ ლ/კვანძებში ასოცირებულია სიმსივნის აგრესიულ მიმდინარეობასთან, სრული ციტორედუქციის ნაკლებ ალბათობასთან და ცუდ პროგნოზთან. ციტორედუქცია და HIPEC წინააღმდეგაჩვენებია სიმსივნის ექსტრააბდომინური გავრცელებისას, ღვიძლის ან სხვა შორეული ორგანოს MTS დაზიანებისას, ვინაიდან ლოკორეგიონალური მკურნალობა გავლენას ვერ ახდენს სიმსივნის ბიოლოგიაზე. თანა-

მედროვე თარგეთულ და ქიმიოთერაპიის ერაში HIPEC და ციტორედუქცია მაინც არ კარგავს პრაქტიკულ ღირებულებას.

ლიტერატურა:

1. Li JH, Zhang SW, Liu J, Shao MZ, Chen L. Review of clinical investigation on recurrence of gastric cancer following curative resection. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Apr;125(8):1479-95.
2. Ljung R, Drefahl S, Andersson G, Lagergren J. Socio-demographic and geographical factors in esophageal and gastric cancer mortality in sweden. *PLoS One*. 2013 Apr 18;8(4):e62067.
3. Bostanci EB, Ozer I, Ercan M, et al. A Prospective Observational Study of 468 Patients Undergoing D2 or D3Lymphadenectomy for Gastric Cancer. *Hepatogastroenterology*. 2013 May 1;60(123).
4. Dong X, Wang G, Zhang G, Ni Z, Suo J, Cui J, Cui A, Yang Q, Xu Y, Li F. The endothelial lipase protein is promising urinary biomarker for diagnosis of gastric cancer. *Diagn Pathol*. 2013 Mar 19;8:45.
5. Mohri Y, Tanaka K, Ohi M, et al. Inflammation-based prognostic score as a predictor of postoperative gastric cancer recurrence. *Anticancer Res*. 2012 Oct;32(10):4581-4.
6. Yan Z, Xiong Y, Xu W, et al. Identification of recurrence-related genes by integrating microRNA and gene expression profiling of gastric cancer. *Int J Oncol*. 2012 Dec;41(6):2166-74.
7. Wang YY, Li L, Zhao ZS, Wang HJ. Clinical utility of measuring expression levels of KAP1, TIMP1 and STC2 in peripheral blood of patients with gastric cancer. *World J Surg Oncol*. 2013 Apr 2;11:81.
8. Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC, van de Velde CJ. Gastric cancer. *Lancet*. 2009 Aug;374(9688):477-90.
9. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010 May;11(5):439-49.
10. Degiuli, M., et al., Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer*, 2004. 90(9): p. 1727-32.
11. Cunningham, D., et al., Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 2006. 355(1): p. 11-20.
12. Sugarbaker, P.H., et al., Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin Oncol*, 1989. 16(4

Suppl 6): p. 83-97.

13. Kitayama J. Intraperitoneal chemotherapy against peritoneal carcinomatosis: Current status and future perspective. *Surg Oncol.* 2014 Jun;23(2):99-10617.

14. Canbay E, Mizumoto A, Ichinose M, et al. Outcome data of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric origin treated by a strategy of bidirectional chemotherapy prior to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a single specialized center in Japan. *Ann Surg Oncol.* 2014 Apr;21(4):1147-52.

15. Yu, W., et al., Indications for early postoperative intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer: results of a prospective randomized trial. *World J Surg,* 2001. 25(8): p. 985-90.

16. Fujimoto, S., et al., Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer,* 1999. 85(3): p. 529-34.

17. Yonemura, Y., et al., Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology,* 2001. 48(42): p. 1776-82.

SUMMARY

SHORT REVIEW OF TOPIC

Aladashvili A., Croner R., Chinchaladze A., Modebadze D., Begiashvili V.

Treatment of advanced gastric cancer with HIPE-Ccurrent perspectives

TSMU, Surgical department №2¹, St. Michael Clinic, Tbilisi, Georgia, Universitätsklinikum Magdeburg, Germany

Gastric cancer is one of the most frequent causes of cancer-related mortality worldwide. Surgical resection after neoadjuvant chemotherapy in primary locally extended cases remains the mainstay for treating patients suffering from this disease. However, surgery is limited by various factors: impaired general status, severe concomitant diseases, and distant metastases. Peritoneal carcinomatosis is detected in more than 30% of patients with advanced gastric cancer, and almost 60% of deaths are caused by peritoneal dissemination. Despite advances in chemotherapy survival is limited; many patients suffer from a marked morbidity from tumor progression in the abdominal cavity. Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) provide a promising and potentially therapeutic option for selected patients with

peritoneal surface metastases. HIPEC seems to have the most beneficial impact on overall survival. However, this treatment is still not widely accepted worldwide because of the necessity of long learning curves for application of these techniques and high postoperative mortality and morbidity rates. Therefore, investigations give us possibility to study the effectiveness of HIPEC treatment protocol as well as to find out strategies for early diagnosis of peritoneal metastases, to validate HIPEC as a new therapeutic strategy that increases patient survival and to provide a classification of gastric cancer through a molecular signature which is fundamental for prevention and treatment of peritoneal metastases. The expected impact of this review is to make bases on how to increase overall and disease free survival, and decrease incidence of locoregional relapse and progression in peritoneal carcinomatosis. Moreover, sites of recurrence and treatment related mortality, morbidity and toxicity will be determined. As discussed, CRS and HIPEC have been shown to improve survival in selected patients with advanced gastric cancer (AGC). The benefit of CRS with HIPEC remains significant in the era of modern chemotherapy and targeted therapy. Although the first positive randomized trial PCofAGC has been published, and it is highly probable that CRS and HIPEC will be useful in particular settings, the exact role of this treatment is still under investigation. Patient selection is of paramount importance, as already emphasized. To achieve optimal results for each patient, discussion in a multidisciplinary team and identification of the benefitcost ratio is important. CRS and HIPEC should remain a treatment option for selected patients who are suitable candidates to undergo this treatment and for whom a curative and life-prolonging treatment can avoid and delay the inevitable culmination of this rapidly progressive terminal condition. In brief, the combination of CRS and HIPEC in AGC appears to be an indispensable tool in the oncologist's armamentarium. Annual publications about CRS and HIPEC have increased dramatically in number over the last few decades and many novel data have consequently emerged. The aim of the present review was to use the U.S. Library of Medicine's PubMed database and the ClinicalTrials.gov registry to summarize the most significant recent clinical data and ongoing areas of research into the application of this treatment modality in AGC.