

## ХИМИОТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Донецкий национальный медицинский университет,

Донецкий областной противоопухолевый центр

(г. Донецк)

Данная работа является фрагментом НИР «Розробити методи біологічного зварювання тканин, регіонарної та ендолімфатичної поліхіотерапії в комплексному лікуванні злоякісних пухлин основних локалізацій (рандомізоване дослідження)», № гос. регистрации 0105U008713, шифр УН 06.04.10.

**Вступление.** Рак желудка занимает второе место в структуре заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований в Украине. В мире рак желудка занимает четвертое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями, а в структуре смертности – второе место у мужчин и четвертое у женщин. Соотношение заболеваемости мужчин и женщин составляет 1,5:1. Около 70% новых случаев рака желудка относится к развитым странам. Однако в последние 50 лет наблюдается неуклонное снижение (до 60%) заболеваемости раком желудка. Во многих странах отмечается снижение смертности по сравнению с заболеваемостью. В отличие от имеющейся тенденции, в некоторых популяциях выявлен рост числа пациентов с заболеванием кардиального отдела желудка. Показано, что в странах с высокой заболеваемостью наблюдается более длительная выживаемость, чем в странах с низкой частотой заболеваемости. Это возможно объяснить

успехом применения скрининговых программ, например, в такой стране, как Япония. В Японии рак желудка диагностируется на I, II и III стадиях у 50,5%, 26,9% и 14,0% больных соответственно, а их 5-летняя популяционная выживаемость составляет 95,2%, 39,8% и 2,9% соответственно. В большинстве случаев рак желудка диагностируется уже на поздних стадиях. Более чем у двух третей пациентов заболевание выявляется только на IV стадии, когда опухоль уже нерезектабельна. В Украине лишь у 23,3% больных заболевание было выявлено на I–II стадиях, 5-летняя популяционная выживаемость не превышает 13%. В исследовании EURO CARE-4 было показано, что 5-летняя выживаемость больных раком желудка в Европе составляла всего 24,1%. Несмотря на R0-резекции у больных с местным и местнораспространенным заболеванием, частота рецидивов велика (до 70%), а 5-летняя выживаемость не превышает 30%.

На сегодняшний день стандартом первой линии химиотерапии метастатического рака желудка являются комбинации ECF (эпирубицин+цисплатин+5-фторурацил) и DCF (доцетаксел +цисплатин+

5-фторурацил), эффективность которых была продемонстрирована в исследованиях III фазы и составила 42% и 37% соответственно. Ввиду низкой медианы выживаемости продолжается поиск новых схем в лечении метастатического рака желудка. Изучается роль иринотекана, оксалиплатина, пероральных фторпиримидинов (капецитабин, S-1) и доцетаксела.

**Целью** настоящего исследования явилось улучшить результаты лечения и качество жизни больных резектабельным раком желудка.

**Объект и методы исследования.** В Донецком областном противоопухолевом центре проведено исследование результатов лечения 238 пациентов с раком желудка, которые были разделены на две группы: 1 группа – 112 пациентов, которым проводилась только химиотерапия первой линии; 2 группа – 126 больных, получавших химиотерапию первой и второй линии.

126 (53%) из них получили химиотерапию первой и второй линии. В нашей работе проведен анализ всех больных, которые получали химиотерапию второй линии. В анализ включались больные, отвечающие следующим критериям:

1. Морфологически верифицированный диагноз рак желудка.
2. Пациенты, получавшие химиотерапию первой линии.
3. Наличие оцениваемого заболевания.
4. Продолжительность химиотерапии второй линии более 6 недель.

Все статистические анализы были проведены с помощью программы STATISTICA 6 (StatSoft Inc, CA).

Изучены 238 больных, которые были разделены на две группы: 1 группа – 112 пациентов, которым проводилась только химиотерапия первой линии; 2 группа – 126 больных, получавших химиотерапию первой и второй линии.

Была оценена общая выживаемость для обеих групп. Далее проведен сравнительный анализ между этими группами больных. Следующие показатели, которые были взяты для сравнения: возраст, пол, статус ECOG (приложение 1) в момент начала химиотерапии первой линии, анемия, локализация первичной опухоли, гистологический тип опухоли, степень дифференцировки опухоли, наличие метастазов в печень, по брюшине, в лимфатических узлах, время до прогрессирования с момента начала первой линии химиотерапии, исходный уровень опухолевых

маркеров РЭА и СА 19,9, потеря веса, наличие асцита и проведение паллиативных хирургических вмешательств. Проведенный анализ позволил нам судить о различии характеристик двух групп больных, не зависимо от лечения.

По статусу ECOG, больные распределены на 0-1 и 2. По степени анемии: уровень гемоглобина < 10 г/дл и ≥ 10 г/дл. Локализация первичной опухоли: проксимальный (кардио-эзофагеальный отдел, дно), тело и антральный отделы желудка.

По степени дифференцировки, опухоли распределялись как высоко- и умереннодифференцированные (G1+G2) и низко- и недифференцированные (G3+G4). По времени до прогрессирования с момента первой линии химиотерапии больные были распределены на группы < 5 месяцев и ≥ 5 месяцев. По исходному уровню опухолевых маркеров (до лечения) – РЭА (< 2,5 и ≥ 2,5 нг/мл) и СА 19,9 (< 37 и ≥ 37 мЕд/мл). Потеря веса за последние 3 месяца – < 10% или ≥ 10%.

Оценено время до прогрессирования с момента начала первой линии химиотерапии и объективный ответ на первую линию химиотерапии между двумя группами больных. Данная работа проводилась с целью изучения влияния этих показателей на общую выживаемость.

В дальнейшем были изучены эффективность и токсичность различных режимов, использованных при второй линии химиотерапии. Особое внимание было уделено режиму IrMMC (иринотекан + митомицин С), который был использован в качестве второй линии химиотерапии. Проведен сравнительный анализ между группами больных, которые получали (n=29) и не получали (n=97) иринотекан + митомицин С во время химиотерапии второй линии.

В первой линии химиотерапии, были использованы следующие режимы: режимы ELF, FLEP, PF, DCF, PS1, MVP. Во второй линии химиотерапии были использованы следующие режимы: режим с пероральными фторпиримидинами, ELF, PF, DCF, MVP, IrMMC.

Оценка эффективности лечения проводилась каждые 6 недель с помощью ультразвукового исследования, эзофагогастродуоденоскопии, рентгенографического исследования органов грудной клетки. Компьютерная томография не была использована в рутинной практике.

### Результаты исследований и их обсуждение.

Исходные характеристики больных, которые получили только одну линию и две линии химиотерапии отражено в таблице 112 больных получили одну линию химиотерапии. Их средний возраст составил 53 года (16-74). 63 (56,3%) больных были в возрасте ≥ 50 лет. Проанализировано 79 (70,5%) мужчин и 33 (29,5%) женщины. Большинство больных имели статус ECOG 0-1 (93 больных – 83,0%) и уровень гемоглобина ≥ 10 г/дл (78 больных – 69,6%). Наиболее частой локализацией опухоли было тело желудка (41 больной – 36,6%), опухоль редко встречалась в дне желудка (10 больных – 8,9%). Тотальный рак отмечен у 15,2% (17 больных). Гистологическая верификация была таким образом: 75 (67%), 30 (26,8%) и 7 (6,2%) больных имели аденокарцинома, перстневидноклеточный рак и недифференцированный рак соответственно. 39

(34,8%) больных имели G3-G4 степень дифференцировки опухоли по сравнению с 16 (14,3%) случаями G1-G2 степени дифференцировки. У 57 больных (50,9%) степень дифференцировки не была известна. Больше половины больных не имели метастазов в печени (64 больных – 57,1%), по брюшине (72 больных – 64,3%), и асцита (76 больных – 67,9%). Метастазирование в лимфатических узлах: в регионарные лимфатические узлы (32 больных – 28,6%), в забрюшинные лимфатические узлы (49 больных – 43,8%), в лимфатические узлы брюшной полости (20 больных – 17,9%), в надключичные лимфатические узлы (20 больных – 17,9%). Потеря веса ≥ 10% была выявлена лишь у 10 (8,9%) больных. Уровни РЭА и СА 19,9 не были определены у 66 больных (58,9%). 24 (21,4%) и 16 (14,3%) больных имели уровни РЭА и СА 19,9 выше нормы соответственно. Паллиативная гастрэктомия и резекция желудка были выполнены у 3 (2,7%) и 7 (6,3%) больных соответственно.

Комбинация цисплатина и 5-фторурацила была использована чаще, и режим с цисплатином, этопозидом, 5-фторурацилом и лейковорином был использован реже в группе больных, которые получили одну линию.

126 больных получили две линии химиотерапии. Средний возраст составил 55 лет (25-75). 86 (68,3%) больных были старше 50 лет. Количество мужчин составило 76 (60,3%), женщин – 50 (39,7%). 115 (91,3%) больных имели статус ECOG 0-1. Уровень гемоглобина ≥ 10 г/дл имели 102 (81,0%) больных. У 50 (39,7%) и 38 (30,2%) больных опухоль была локализована в проксимальном отделе и теле желудка соответственно. Тотальный рак отмечен у 18,3% (23 больных). Аденокарцинома (75 больных – 67,0%) являлась наиболее часто наблюдаемым гистологическим типом опухоли. Перстневидноклеточный рак выявлен у 30 больных – 26,8%. Недифференцированная опухоль не встречалась. 42 (33,3%) больных имели G3-G4 степень дифференцировки опухоли. 57 (45,2%) и 43 (34,1%) больных имели метастазы в печени по брюшине соответственно. Асцит и потеря веса ≥ 10% были отмечены у 41 (32,5%) и 34 (27,0%) больных соответственно. Уровни РЭА и СА 19,9 были выше нормы у 49 (38,9%) и 37 (29,4%) больных соответственно. Метастазы в лимфатических узлах: в регионарные лимфатические узлы – у 35 больных (27,8%), в забрюшинные лимфатические узлы у 66 больных (52,4%), в лимфатические узлы брюшной полости – у 29 больных (23,0%), в надключичные лимфатические узлы – у 19 больных (15,1%). Паллиативная гастрэктомия и резекция желудка были выполнены 8 (6,4%) и 6 (4,8%) больным соответственно. Если анализировать результаты проведенной химиотерапии первой линии (у больных, которым вторая линия не проводилась), комбинация цисплатина и 5-фторурацила применялась чаще, а режим цисплатин, этопозид, 5-фторурацил и лейковорин был использован реже. В группе больных, которые получили две линии химиотерапии, в качестве первой линии чаще использовался режим ELF.

Обе группы оказались достаточно сбалансированными по основным прогностическим признакам, за исключением потери веса, гистологического типа

**Таблиця**  
**Сравнение выживаемости и непосредственного эффекта химиотерапии среди больных, получивших одну линию и две линии химиотерапии**

	I линия ХТ (n=112)	II линии ХТ (n=126)	p
Объективный ответ на первую линию ХТ	23,2%	27,0%	0,88
Стабилизация болезни	52,7%	49,2%	0,68
Медиана времени до прогрессирования*	5,7 мес.	5,7 мес.	0,55
1-летняя безрецидивная выживаемость*	10,6%	18,4%	
Медиана продолжительности жизни	8,5 мес.	11,1 мес.	0,0018
1-летняя общая выживаемость	31,0%	46,1%	

**Примечание:** \* – в обеих группах рассчитывались от начала первой линии химиотерапии до прогрессирования. ХТ – химиотерапия.

опухоли и режимов первой линии химиотерапии. Все эти отличия между группами можно объяснить ретроспективным характером нашей работы.

В **таблице** сравнена эффективность и выживаемость больных, получивших одну и две линии химиотерапии. Медиана продолжительности жизни всех 238 больных составляла 9,4 месяцев, при этом

1-летняя и 2-летняя выживаемости составили 39% и 13% соответственно. Медиана продолжительности жизни больных, которые получили только одну и две линии химиотерапии, составила 8,5 и 11,1 месяцев, при этом 1-летняя выживаемость составляла 31% и 46,1% соответственно ( $p=0,0018$ ).

Время до прогрессирования с момента начала первой линии химиотерапии у больных, которые получали только одну линию химиотерапии и группой больных, получивших две линии химиотерапии, составила 5,7 месяцев в обеих группах ( $p=0,55$ ). В качестве химиотерапии первой линии применялись шесть режимов химиотерапии. Объективные ответы между группами были схожими. Частичная регрессия у больных, получивших только одну линию и группы больных, получивших две линии химиотерапии, отмечена у 26 (23,2%) и 34 (27,0%) пациентов ( $p=0,88$ ); стабилизация отмечена у 59 (52,7%) и 62 (49,2%) больных ( $p=0,68$ ) соответственно.

**Выводы.** Химиотерапия II линии увеличивает медиану продолжительности жизни больных метастатическим раком желудка на 2,6 мес. (11,1 мес. и 8,5 мес. у больных, получавших и не получавших химиотерапию II линии соответственно;  $p=0,0018$ ). Ее проведение целесообразно у больных в хорошем общем состоянии с длительностью безрецидивного периода  $\geq 5$  мес. с момента начала I линии химиотерапии.

**Перспективы дальнейших исследований.** В дальнейшем планируется улучшить результаты лечения и качество жизни больных с диссеминированным раком желудка на основе разработки новых схем комбинаций лекарственных препаратов.

## Литература

1. Актуальные вопросы химиотерапии рака желудка / Г. В. Бондарь, А. В. Сидюк, Н. Ю. Лисовская [и др.] // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 79-83.
2. Hartgrink H. Value of palliative resection in gastric cancer / H. Hartgrink, H. Putter, E. Kranenbarg [et al.] // Br. J. Surg. – 2002. – № 89. – P. 1438-1443.
3. Masuzawa T. A long-term survival case of gastric cancer with liver metastases treated by hepatic arterial infusion chemotherapy / T. Masuzawa, Y. Fujiwara, S. Takiguchi // Gan To Kagaku Ryoho. – 2008. – № 35 (12). – P. 2002-2004.
4. Moehler M. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer / M. Moehler, P. R. Galle, I. Gockel [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2007. – № 21. – P. 965-981.
5. Roukos D. H. Perspectives in the treatment of gastric cancer / D. H. Roukos, A. M. Kappas // Nat. Clin. Pract. Oncol. – 2005. – № 2. – P. 98-107.
6. Sakamoto Y. Surgical resection of liver metastases of gastric cancer: an analysis of a 17-year experience with 22 patients / Y. Sakamoto, S. Ohyama, J. Yamamoto [et al.] // Surg. – 2003. – № 133. – P. 507-511.
7. Thelen A. Liver resection for metastatic gastric cancer / A. Thelen, S. Jonas, C. Benckert [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2008. – № 34. – P. 1328-1334.

УДК 616.33-006.6-031.14+615.28

### ХІМІОТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ У ХВОРИХ ПОШИРЕНИМ РАКОМ ШЛУНКА

Гасмі Мохамед Мехді

**Резюме.** В Донецькому обласному протипухлинному центрі проведено дослідження результатів лікування 238 пацієнтів з раком шлунка. У першій лінії хіміотерапії були використані наступні режими: ELF, FLEP, PF, DCF, PS1, MVP. Час до прогресування з моменту початку першої лінії хіміотерапії у хворих, які отримували тільки одну лінію хіміотерапії, і групою хворих, які отримали дві лінії хіміотерапії, склала 5,7 місяців в обох групах ( $p=0,55$ ). В якості хіміотерапії першої лінії застосовувались шість режимів хіміотерапії. Об'єктивні відповіді між групами були схожими. Часткова регресія у хворих, які мали лише одну лінію, і групи хворих, які отримали дві лінії хіміотерапії, відзначена у 26 (23,2%) і 34 (27,0%) пацієнтів ( $p=0,88$ ); стабілізація відзначена у 59 (52,7%) і 62 (49,2%) хворих ( $p=0,68$ ) відповідно. Хіміотерапія II лінії збільшує медіану тривалості життя хворих метастатичним раком шлунка на 2,6 міс. (11,1 міс. і 8,5 міс. у хворих, які отримували і не отримували хіміотерапію II лінії відповідно;  $p=0,0018$ ). Її проведення доцільно у хворих в доброму загальному стані з тривалістю безрецидивного періоду  $\geq 5$  міс. з моменту початку I лінії хіміотерапії.

**Ключові слова:** хіміотерапія, рак шлунка.

УДК 616. 33-006. 6-031. 14+615. 28

### ХИМИОТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Гасми Мохамед Мехди

**Резюме.** В Донецком областном противоопухолевом центре проведено исследование результатов лечения 238 пациентов с раком желудка. В первой линии химиотерапии были использованы следующие режимы: ELF, FLEP, PF, DCF, PS1, MVP. Во второй линии химиотерапии были использованы следующие режимы: режим с пероральными фторпиримидинами, ELF, PF, DCF, MVP, IriMMC. По результатам исследований установлено, что назначение Химиотерапия II линии увеличивает медиану продолжительности жизни больных метастатическим раком желудка на 2,6 мес. (11,1 мес. и 8,5 мес. у больных, получавших и не получавших химиотерапию II линии соответственно;  $p=0,0018$ ). Ее проведение целесообразно у больных в хорошем общем состоянии с длительностью безрецидивного периода  $\geq 5$  мес. с момента начала I линии химиотерапии.

**Ключевые слова:** химиотерапия, рак желудка.

UDC 616. 33-006. 6-031. 14+615. 28

### Second-Line Chemotherapy in Patients with Advanced Gastric Cancer

Gasmi Mohamed Mehdi

**Abstract.** Gastric cancer is the fourth most frequent malignant disease and the second most common cause of cancer-related death in the world it is also the second most frequent malignancy in Украина. Although patients with early gastric cancer can be cured by surgical resection with perioperative or adjuvant chemotherapy, a large majority of patients experience a relapse after initial surgery or are diagnosed with unresectable, locally advanced or metastatic disease. Systemic chemotherapy with combination of fluoropyrimidine and platinum is now regarded as the standard treatment of these patients. However, the efficacy of first-line treatment is modest, and most patients are nonresponders or eventually experience disease progression.

**Methods.** We retrospectively studied the efficacy, toxicity, and survival of irinotecan plus mitomycin C in patients with advanced gastric cancer refractory to a fluoropyrimidine plus cisplatin.

We studied 238 patients with advanced gastric cancer who received irinotecan plus mitomycin C as second-line treatment after failure to respond to first-line chemotherapy with a fluoropyrimidine plus cisplatin at Donetsk National Medical University (DNMU) Department of Medical Oncology of Donetsk Irinotecan (150mg/m<sup>2</sup>) was given as a 90 min intravenous infusion, and mitomycin C (5 mg/m<sup>2</sup>) was given as an intravenous bolus on day 1 of a 14-day cycle. Treatment was repeated every 2 weeks until progressive disease, unacceptable toxicity, or patient refusal. The total administered dose of mitomycin C had to be less than 50mg/m<sup>2</sup> to prevent delayed cumulative toxicity, such as hemolytic uremic syndrome and pulmonary fibrosis. All patients received premedication with serotonin antagonists and dexamethasone.

**Results and discussion.** After end of the one-factorial analysis, the allocated 6 survival factors were subjected to the stage-by-stage multiple-factor regression analysis. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status was 0 or 1, Hemoglobin level ( $\geq 10$  and  $< 10$  g / dL), TTP from I line chemotherapy ( $\geq 5$  or  $< 5$  months), Weight loss ( $\geq 10$  and  $< 10$  %), The presence of taxanes in the I line chemotherapy. In terms of overall survival and 1 year in patients in the group had a favorable forecast of 13.5 months and 50.2%, respectively. Group interim forecasts – 6.0 months and 14.2%, a group of poor prognosis of 2.9 months and 2.6%, respectively ( $p=0.00001$ ) In conclusion This meta-analysis demonstrated evidence to support second-line chemotherapy in advanced gastric cancer., our results showed that combined chemotherapy with irinotecan and mitomycin C is effective in patients with disease that is refractory to a fluoropyrimidine plus cisplatin, especially S-1 plus cisplatin, which is currently the standard first-line regimen for advanced gastric cancer in Ukraine Clinically, a combination of irinotecan and mitomycin C might be an effective treatment, contribute to the palliation or prevention of symptoms, prolong survival.

**Keywords:** chemotherapy, gastric cancer.

Рецензент – проф. Баштан В. П.

Статья надійшла 11. 09. 2014 р.