

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА 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. реєстрації 0105U008713, шифр УН 06.04.10.

Вступление. В последние десятилетия заболеваемость и смертность от рака желудка снижается, прежде всего, в экономически развитых странах, но, не смотря на это, он по-прежнему занимает второе место в структуре онкологической патологии в Украине. К сожалению, у большинства первично выявленных больных диагностируют распространенные формы опухолевого процесса, что предопределяет неудовлетворенность результатами лечения. Так в Украине рак желудка I-II стадии был диагностирован лишь у 23,3% больных. В связи с поздней диагностикой результаты лечения остаются неудовлетворительными и 5-летняя популяционная выживаемость не превышает 13%. Средняя выживаемость у пациентов диссеминированным раком желудка не получавшим специального лечения составляет 3-4 месяца.

Хирургический метод остается основным в лечении рака желудка. Однако несмотря общепризнанное мнение о низкой чувствительности рака желудка к цитостатикам химиотерапия и симптоматическая терапия достоверно позволяет увеличить продолжительность жизни больных с запущенными формами рака с 3 до 10 месяцев, что подтверждается четырьмя рандомизированными исследованиями [1-7].

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 (Ross P et al., 2012; Van Custem E. et al., 2012). 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.

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 (Eastern Cooperative Oncology Group) 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 (раково-эмбриональный антиген) и СА 19,9 (раковый антиген), 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 IriMMC (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: ELF, FLEP, PF, DCF, PS1, MVP. Во второй линии химиотерапии были использованы следующие режимы: режим с пероральными фторпиримидинами, ELF, PF, DCF, MVP, IriMMC.

Оценка эффективности лечения проводилась каждые 6 недель.

Результаты исследований и их обсуждение. После завершения однофакторного анализа, выделенные 6 факторов были подвергнуты поэтапному многофакторному регрессионному анализу Кокса (табл. 1).

Выделено 3 независимых прогностических фактора, влияющих на общую выживаемость при химиотерапии второй линии:

- Статус ECOG (0-1 и 2).
- время до прогрессирования после первой линии химиотерапии (≥ 5 или < 5 месяцев).
- Уровень гемоглобина (≥ 10 или < 10 г/дл).

Был вычислен коэффициент β , отображающий влияние каждого из прогностических критериев на общую выживаемость группы больных.

Такие прогностические факторы как статус ECOG и уровень гемоглобина вдвое сильнее, чем фактор времени до прогрессирования с момента начала первой линии химиотерапии. Каждому независимому прогностическому фактору присвоен балл, в зависимости степени его влияния на общую выживаемость.

Время до прогрессирования после первой линии химиотерапии:

- ≥ 5 месяцев – 0 балл;
- < 5 месяцев – 1 балл.

Статус ECOG на момент начала второй линии химиотерапии:

- 0-1 – 0 балл;
- 2 – 2 балла.

Уровень гемоглобина на момент начала второй линии химиотерапии:

- ≥ 10 г/дл – 0 балл;
- < 10 г/дл – 2 балла.

Нами была сформирована прогностическая модель, которая позволяет судить о разумности проведения второй линии химиотерапии и предсказать ее эффективность.

Таблица 1

Поэтапный многофакторный анализ выживаемости в группе больных, получивших вторую линию химиотерапии

Фактор	Экспонент коэффициент β	95 % CI	P
Возраст	0,8	0,5-1,3	0,41
Статус ECOG	2,3	1,7-5,4	0,0006
Уровень гемоглобина (≥ 10 или < 10 г/дл)	2,2	2,1-2,4	0,00001
ВДП от I линии ХТ (≥ 5 или < 5 месяцев)	0,5	0,3-0,8	0,005
Потеря веса (≥ 10 или < 10 %)	1,5	0,8-2,7	0,16
Наличие таксанов в I линии ХТ	1,0	0,6-1,7	0,91

Примечание: ВДП – время до прогрессирования; ХТ – химиотерапия; CI – доверительный интервал.

Таблица 2

Прогностическая модель

Прогностические группы	Количество больных	МПЖ, мес.	1-летняя выживаемость, %	P
Благоприятный прогноз	40 (31,8 %)	13,5	50,2	0,00001
Промежуточный прогноз	36 (28,5 %)	6,0	14,2	
Неблагоприятный прогноз	50 (39,7 %)	2,9	2,6	

Примечание: МПЖ – медиана продолжительности времени.

Сформированы три прогностические группы:

- группа благоприятного прогноза – 0 балл
- группа промежуточного прогноза – 1-2 балла
- группа неблагоприятного прогноза – > 2 балла

Эта классификация подходит каждому пациенту, который получил вторую линию химиотерапии.

По показателям общей и 1-летней выживаемости больные в группе благоприятного прогноза имели 13,5 месяцев и 50,2% соответственно. Группа промежуточного прогноза – 6,0 месяцев и 14,2%, группа неблагоприятного прогноза 2,9 месяцев и 2,6% соответственно ($p=0,00001$) (табл. 2, рис.).

Наиболее эффективным из шести режимов второй линии химиотерапии был IriMMC. Пациенты, получавшие этот режим, имели медиану общей выживаемости 11,9 месяцев, а 1-летняя выживаемость составила 47,3%.

Благодаря нашей прогностической модели было произведено деление больных с и без IriMMC по группам риска (табл. 3).

Разделение больных по прогностическим группам

Прогностические группы	без IriMMC (n=97)			p	с IriMMC (n=29)			P
	кол-во больных	МПЖ, мес.	1-лет. выживаемость, %		кол-во больных	МПЖ, мес.	1-лет. выживаемость, %	
Благоприятный	26 (26,8%)	10,6	42,9	0,00001	14 (48,3%)	15,0	67,3	0,03
Промежуточный	27 (27,8%)	6,0	7,7		9 (31,0%)	9,9	33,4	
Неблагоприятный	44 (45,4%)	2,5	2,6		6 (20,7%)	4,7	0	

Примечание: МПЖ – медиана продолжительности времени.

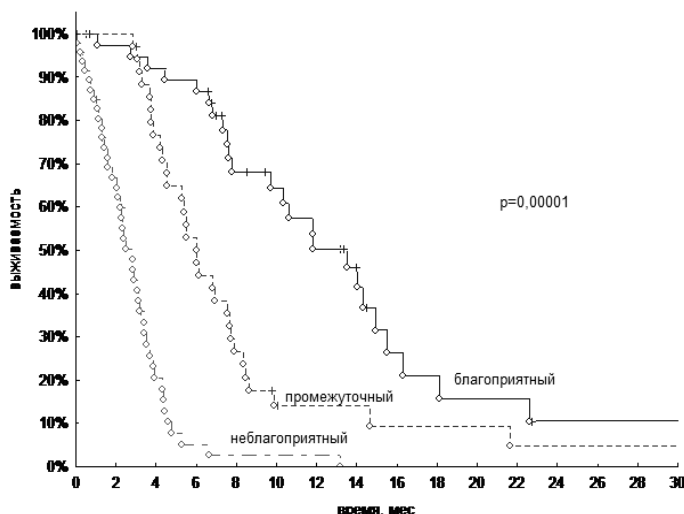


Рис. Прогностическая модель – кривые продолжительности жизни, с момента начала второй линии химиотерапии.

Благоприятный прогноз был отмечен у 48,3% пациентов в подгруппе с IriMMC. Общая выживаемость этой подгруппы была самой высокой и составила 15 месяцев. Рубеж одного года перешли 67,3% больных.

При промежуточном прогнозе медиана продолжительности жизни была несколько ниже и составила 9,9 месяцев, с 1-летней выживаемостью у 67,3% больных. При неблагоприятном прогнозе общая выживаемость была значительно ниже и составила 4,7 месяцев.

В подгруппе больных без IriMMC почти половина больных (44 больных – 45,4%) входила в категорию с неблагоприятным прогнозом. Общая выживаемость их была неутешительной и составила 2,5 месяца. При благоприятном прогнозе у 27 (27,8%) больных продолжительность жизни составила 10,6 месяцев. В подгруппе с промежуточным прогнозом этот показатель – 6 месяцев.

Выводы.

1. Назначение химиотерапии II линии достоверно увеличивает общую продолжительность жизни больных метастатическим раком желудка на 2,5 мес. (11 мес. и 8,5 мес. у больных, получавших и не получавших химиотерапию II линии.

2. Лучшую эффективность, среди режимов этопозид + 5-фторурацил + лейковорин; цисплатин + 5-фторурацил; пероральными фторпиримидинами; доцетаксел + цисплатин + капецитабин; митомицин С + тенипозид + цисплатин, продемонстрировала комбинация иринотекана и митомицина С. Общая выживаемость* в этом случае составила 11,9 месяцев, 1-летняя выживаемость* – 47,3%; длительность безрецидивного периода* – 8,4 месяцев.

Перспективы дальнейших исследований.

В дальнейшем планируется улучшить результаты лечения и качество жизни больных с диссеминированный рак 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 616.33-006.6-084

ЛІКАРСЬКА ТЕРАПІЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКУ ШЛУНКУ

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. У другій лінії хіміотерапії були використані наступні режими: режим з пероральними фторпіримідинами, ELF, PF, DCF, MVP, IriMMC. Після завершення однофакторного аналізу, виділені 6 факторів були піддані поетапному багатофакторному регресійному аналізу Кокса. За результатами дослідження встановлено, що призначення хіміотерапії II лінії достовірно збільшує загальну тривалість життя хворих метастатичним раком шлунка на 2,5 міс по схемі комбінації іринотекана і мітоміцина С.

Ключові слова: хіміотерапія, рак шлунка.

УДК 616.33-006.6-084

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА 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 фторпиридинами, ELF, PF, DCF, MVP, IriMMC. После завершения однофакторного анализа, выделенные 6 факторов были подвергнуты поэтапному многофакторному регрессионному анализу Кокса. По результатам исследований установлено, что назначение химиотерапии II линии достоверно увеличивает общую продолжительность жизни больных метастатическим раком желудка на 2,5 мес по схеме комбинации иринотекана и митомицина С.

Ключевые слова: химиотерапия, рак желудка.

UDC 616.33-006.6-084

Combined Treatment Of Inoperable Stomach Cancer

Gasmi Mohamed Mehdi

Abstract. Today, it is not clear why stomach cancer occurs. Some risk factors have been identified. A risk factor increases the risk of cancer occurring, but is neither sufficient nor necessary to cause cancer. It is not a cause in itself. Most people with these risk factors will never develop stomach cancer and some people without any of these risk factors will nonetheless develop stomach cancer.

This study was to: improve outcomes and quality of life of patients with resectable gastric cancer. Despite the steady decrease in the incidence of cancer of the Background. S-1 plus cisplatin has been established to be standard first-line chemotherapy for advanced gastric cancer in Ukraine. The optimal second-line treatment refractory to S-1 plus cisplatin remains unclear.

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.

Twenty-four patients were studied. The median age was 53 years. Prior chemotherapy was S-1 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 (150 mg/m²) was given as a 90 min intravenous infusion, and mitomycin C (5 mg/m²) 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 50 mg/m² 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 (≥ 10 and < 10 g / dL), TTP from I line chemotherapy (≥ 5 or < 5 months), Weight loss (≥ 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, 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.

Стаття надійшла 9. 09. 2014 р.