

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ ФТОРПИРИМИДИНОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Д.Т. Арыбжанов

Областной онкологический диспансер, г. Шымкент, Казахстан

Арыбжанов Давранбек Турсункулович,
канд. мед. наук, заведующий отделением химиотерапии,
160021, Казахстан, г. Шымкент,
областной онкологический диспансер,
тел. 8 (7252) 22-19-54, 22-19-57,
e-mail: davran_a@mail.ru

В статье проанализированы непосредственные результаты комплексного лечения 50 больных раком желудка. Мужчин было 31 (62%), женщин - 19 (38%). Все больные были распределены на 2 группы «слепым» методом по 25 человек. Первая группа больных получила 2 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме Кселода 2000мг/м² 1-14 дни внутрь + Цисплатин 80мг/м². Вторая группа больных получила 2 курса химиотерапии по схеме Кселода 2000мг/м² 1-14 дней внутрь + Цисплатин 75мг/м² + Таксотер 75мг/м². В первой группе у 13 (52%) больных отмечена частичная регрессия процесса, у 5 (20%) - стабилизация, у 7 (28%) прогрессирование. Во второй группе у 16 (64%) больных отмечена частичная регрессия, у 5 (20%) - стабилизация, у 4 (16%) - прогрессирование процесса. В последующем всем 29 (58%) больным с частичной регрессией опухоли после 2-х курсов химиотерапии проведено радикальное хирургическое вмешательство в объеме гастрэктомии с Д-2 лимфодиссекцией.

Ключевые слова: рак желудка, гастрэктомия, неoadъювантная химиотерапия.

RESULTS NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH DERIVATIVES FLUOROPYRIMIDINES THE PATIENTS OF THE GASTRIC CANCER

D.T. Arybzhjanov

Regional oncological clinic, Shymkent, Kazakhstan

In clause direct results of complex treatment of 50 patients a gastric cancer are analysed. Men was 31 (62 %), women 19 (38 %). All patients have been distributed on 2 groups by a "blind" method on 25 person. The first group of patients has received 2 rates neoadjuvant chemotherapy under the scheme Xeloda 2000mg/m² 1-14 days + Cisplatin 80mg/m². The second group of patients has received 2 rates of chemotherapy under scheme Xeloda 2000mg/m² 1-14 days + Cisplatin 80mg/m² + Taxoter 75mg/m². In the first group at 13 (52 %) patients note partial regress of process, at 5 (20 %) stabilization, at 7 (28 %) progressing. In the second group at 16 (64 %) patients note partial regress, at 5 (20 %) stabilization, at 4 (16 %) process. In subsequent all 29 (58 %) with partial regress of a tumour after 2 rates of chemotherapy are lead by patients radical surgical intervention volume gastrectomy with D-2 lymph dissections.

The key words: gastric cancer, gastrectomy, neoadjuvant chemotherapy.

В Республике Казахстан заболеваемость раком желудка составляет 18-20. на 100000 населения, в структуре онкопатологии рак желудка занимает третье место и составляет 10,3 - 11%. Несмотря на динамическое улучшение состояния онкологической помощи в Республике Казахстан, отмечается рост лиц с IV стадией заболевания (свыше 40%) и летальности на 1-м году с момента установления диа-

гноза (до 52,5%). По уровню онкологической заболеваемости Южно-Казахстанская область (ЮКО) занимает последнее место в РК и приближается к среднеазиатским республикам. За 2003-2007гг. заболеваемость раком желудка в ЮКО снизилась с 14,5 до 12,4, причем темпы снижения показателей были ниже в старших возрастных группах и последнем временном периоде [1].

Результаты лечения больных раком желудка остаются неудовлетворительными и колеблются в значительных пределах от 11% до 42% случаев. Применением неоадьювантной химиотерапии при раке желудка одним из первых занимались Б.Н. Зырянов с соавт. Авторы вводили 5-фторурацил в чревный ствол, а через 2 недели после лечения производили хирургическую операцию. По данным авторов, частичная регрессия опухоли наступила у 38% больных, частота послеоперационных осложнений снизилась в 3 раза [2,3].

Противоопухолевая активность препаратов из группы антиметаболитов неразрывно связана с синтезом ДНК, поэтому они наиболее активны в быстрорастущих клетках. К препаратам этой группы относится 5-фторурацил (5-ФУ) и другие фторпроизводные. Эффективность 5-фторурацила была впервые показана в начале 60-х годов прошлого века, и с тех пор этот препарат остается одним из основных в лечении многих солидных опухолей, в особенности опухолей желудочно-кишечного тракта [4]. На сегодняшний день наилучшие результаты получены при длительном внутривенном введении высоких доз 5-фторурацила. Однако использование суточных инфузий 5-ФУ требует постоянного центрального венозного доступа и сопряжено с высоким риском развития осложнений, связанных с установкой центрального катетера. Данный режим нарушает привычный ритм жизни самого пациента, так как подразумевает пребывание пациента в стационаре, что, в свою очередь, требует больших затрат со стороны медицинского персонала. Использование 5-ФУ в болюсном режиме имеет одно преимущество – возможность применения в амбулаторных условиях. Однако его низкая эффективность и непредсказуемая, плохо контролируемая токсичность ограничивает его широкое применение в клинической практике. Очевидное неудобство применения таких режимов и трудности амбулаторного лечения побуждают исследователей к поиску более эффективных, безопасных и удобных в применении форм фторпиримидинов. Кселода (капецитабин) является хорошим примером создания высокоэффективного и безопасного перорального фторпиримидина.

В настоящее время капецитабин широко применяется для лечения рака молочной железы, рака желудка, почек и колоректального рака. По результатам II-III фазы корейского исследования Кселоды в сочетании с цисплатином при раке [5,6,8] рекомендованы следующие дозовые режимы: Кселода – по 1000 мг/м²х2 р/сут. в 1-14 дни + цисплатин 60-80 мг/м² в 1 день (цикл 21 день). В настоящее время организовано рандомизированное исследование III фазы по сравнению данной схемы со стандартным режимом: цисплатин 80 мг/м² в 1 день + 5-ФУ по 800мг/м²/сут. X 24 часа в 1-5 дни. В исследованиях Evans [7] и Shin [9] в схеме ЭЦФ вместо инфузионного 5-ФУ был использован капецитабин. Определено, что доза капецитабина 2000 мг/м²/сут., даваемая ежедневно в 1-14 дней с последующей 1

неделей отдыха на фоне двух других препаратов, вводимых в/в 1 раз в 3 недели, является активной и хорошо переносимой.

В настоящее время для химиотерапии рака желудка в основном применяются схемы в комбинации с 5-фторурацилом (фторурацил + лейковорин, фторурацил + лейковорин + этопозид, фторурацил + цисплатин, фторурацил + цисплатин + таксотер, иринотекан + фторурацил + лейковорин), однако ряд этих схем являются токсичными, требуют 72-120 часовой постоянной инфузии фторурацила, вызывают ряд серьезных побочных осложнений (диарея, тошнота и рвота, стоматиты, лейкопения), что чаще всего приводит к отказу от химиотерапии у больных. Эффективность вышеуказанных схем химиотерапии по данным современной литературы не превышает 30-51%. Исходя из вышеизложенного, нами применена схема лечения больных раком желудка в неоадьювантном режиме с применением комбинации Кселода + Цисплатин и Кселода + Цисплатин + Таксотер.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных раком желудка путем применения современных схем химиотерапии в неоадьювантном режиме.

Материалы и методы

Нами проанализированы непосредственные результаты комплексного лечения 50 больных раком желудка, прошедших лечение в отделении химиотерапии Южно-Казахстанского областного онкологического диспансера за период 2007-2009гг. Все 50 человек в клинику поступили с первичной опухолью. При поступлении они были признаны условно неоперабельными.

Из указанного числа больных мужчин было 31 (62%), женщин – 19 (38%). Возраст варьировал от 38 до 70 лет. Наибольшее число больных было в возрасте 50-69 лет – 41 (82%). Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,63. Частота клинических симптомов заболевания у больных при поступлении в стационар представлена в таблице 1.

Одним из наиболее часто встречающихся симптомов явились боли в эпигастриальной области и наблюдались у 2/3 больных, из них в 26% случаев они носили непостоянный характер, а в 46% больные жаловались на постоянные ноющие боли, что указывало на явление перигастрита или прорастание опухоли в соседние органы, или о наличии изъязвления в желудке. Диспептический синдром наблюдался у 45 (90%) больных, и в 48% случаев он характеризовался чувством быстрого переполнения желудка во время еды, в 30% – тошнотой и в 12% – рвотой.

Чаще рвота отмечалась у больных с локализацией опухолевого процесса в антральном отделе желудка, а дисфагия – при локализации опухоли в кардиальном отделе. Симптом скрытого кровотечения и анемии выявлен у 4 (8%) больных и выражался в головокружении и бледности кожных покровов.

Таблица 1
Частота клинических симптомов у больных раком желудка

Симптомы	Количество больных	%
Боли в эпигастриальной области:	35	70
непостоянные	13	26
постоянные	23	46
Чувство быстрого переполнения желудка во время еды	24	48
Тошнота	15	30
Рвота	6	12
Общая слабость	43	86
Снижение аппетита	47	94
Похудание	48	96
Симптом скрытого желудочного кровотечения	4	8

Основная часть больных отмечала снижение массы тела, причем степень похудения прямо коррелировала с длительностью анамнеза: чем дольше длилось заболевание, тем выраженнее был дефицит массы тела по отношению к росту, и этот дефицит в среднем составил 8 кг.

У 31 (62%) больных в анамнезе имели место хронический гастрит или хроническая язва желудка.

Средняя длительность заболевания от момента появления первых признаков до поступления больных в стационар составили 4-6 месяцев.

Клиническое обследование больных включало оценку общего состояния по шкале Карновского, состояние кожных покровов, пальпацию и перкуссию живота, пальпацию зон метастазирования и т.д. (таблица 2).

При поступлении лишь 12% больных чувствовали себя удовлетворительно, жалоб особых не предъявляли и были вполне работоспособными. Остальные 88% больных в той или иной степени ощущали общую слабость, снижение работоспособности и определенную часть времени находились в постели.

Таблица 2
Оценка общего состояния больных раком желудка

Кол-во больных	Степень активности по шкале Карновского									
	0		1		2		3		4	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
50	6	12	8	16	12	24	15	30	9	18

При пальпаторном исследовании эпигастриальной области у 14 (28%) пациентов определялось опухолевое образование без четких контуров, и в подавляющем количестве наблюдений оно было неподвижным, что указывало на неоперабельность процесса. Все больные прошли клиничко-рентгенологическое, гастроскопическое и ультразвуковое методы обследования с последующим цитологическим анализом материала из опухоли.

При рентгенологическом исследовании желудка у подавляющего числа больных картина рака желудка в основном проявлялась дефектом наполнения, в 90% случаев слизистая имела неровную бугристую поверхность с нечеткими контурами с обрывом складок. Диаметр дефекта наполнения был различным и на нашем материале колебался от 5 до 10 см и более. У 13 (26%) больных из-за распада опухоли имелся симптом «ниши». Практически во всех случаях отсутствовала перистальтика в зоне локализации опухоли. При кардиоэзофагеальном раке у 90% больных на фоне газового пузыря по медиальному контуру определялась тень опухоли.

В таблице 3 приведены данные локализации опухоли у больных раком желудка. Опухоль в основном локализовалась либо в проксимальном отделе, либо в теле желудка (64%).

Таблица 3
Локализации опухоли у больных раком желудка

Локализация опухоли	Количество больных	%
Кардиальный отдел желудка с переходом на абдоминальный отдел пищевода	7	14
Кардиальный отдел и субкардии	11	22
Тело желудка	13	26
Тело с переходом на антральный отдел желудка	8	16
Субтотальное поражение желудка	11	22
Итого:	50	100

Эндоскопическое исследование органа проведено у всех больных. При этом устанавливалась макроскопическая форма роста опухоли, внутренняя распространенность процесса, после чего были взяты на исследование мазки и биопсия из патологического участка. На нашем материале при эндоскопии чаще всего выявлялся инфильтративный характер роста опухоли (таблица 4).

Таблица 4
Основные эндоскопические формы рака желудка

Форма рака желудка	Количество больных	%
Инфильтративная:	46	92
Язвенно-инфильтративная	26	52
Диффузно-инфильтративная	16	32
Подслизистая	8	8
Скирр	4	8

Гистологическое исследование проведено всем больным, диагноз опухоли удалось верифицировать всем 50 больным (100%), цитологическое подтверждение рака было у 45 (90%) больных (таблица 5).

Таблица 5

Гистологические формы опухоли рака желудка

Формы опухоли	Количество наблюдений	%
Аденокарцинома без дифференцировки	6	12
Аденокарцинома:		
низкодифференцированная	19	38
умереннодифференцированная	6	12
высокодифференцированная	5	10
Плоскоклеточный рак	4	8
Перстневидноклеточный рак	6	12
Скирр	4	8

Основной гистологической формой опухоли явилась аденокарцинома различной степени дифференцировки (60%). После полного клинико-рентгенологического, фиброгастроскопического, морфологического, ультразвукового обследования у 42 (84%) больных установлена III стадия заболевания и у 8 (6%) – IV стадия. Оценка распространенности процесса по системе TNM была затруднительна, т.к. не всегда возможно было уточнить количество пораженных регионарных узлов и прорастание опухоли в соседние органы, однако предварительная оценка по системе TNM характеризовалась как T3NX-1M0 и T4NX-2M0.

Оценку результатов лечения (субъективных и объективных) проводили в основном после 2 курсов химиотерапии по критериям, принятым ВОЗ, также изучались токсические проявления, наблюдаемые при примененных схемах и режимах химиотерапии.

Все больные были распределены на 2 группы «слепым» методом по 25 человек. Первая группа больных получила 2 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме: Кселода 2000мг/м² 1-14 дней внутрь в 2 приема (утром ½ дозы и вечером ½ дозы) + Цисплатин 80мг/м² 1-й день внутривенно капельно. Интервал между курсами составил 7-10 дней (от начала приема Кселоды). Вторая группа больных получила 2 курса химиотерапии по схеме Кселода 2000мг/м² 1-14 дней внутрь в 2 приема (утром ½ дозы и вечером ½ дозы) + Цисплатин 75мг/м² 1-й день внутривенно капельно + Таксотер 75мг/м² внутривенно капельно со стандартной премедикацией с интервалом в 7-10 дней (от начала приема Кселоды).

Результаты и обсуждение

После проведения 2-х курсов химиотерапии больные проходили контрольное обследование: осмотр, пальпацию, УЗИ органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопию и рентгенологическое исследование желудка с контрастированием. Результаты контрольного обследования больных первой группы показали, что у 13 (52%) больных отмечена частичная регрессия процесса (рис. 1), у 5 (20%) больных - стабилизация процесса, у 7 (28%) больных - прогрессирование процесса.

Результаты контрольного обследования больных второй группы показали, что у 16 (64%) больных отмечена частичная регрессия процесса (рис. 2), у 5 (20%) больных - стабилизация процесса, у 4 (16%) - прогрессирование процесса. Прогрессирование процесса в обеих группах пациентов проявлялось нарастанием клиники основного процесса, интоксикацией, раковой кахексией и метастазированием опухоли в печень, легкие, а также проявлением асцита. Анализ осложнений химиотерапии в обеих группах показал превалирование эметогенных осложнений – тошноты и рвоты в 40-50% случаев. Другие осложнения - анемия 1-2 степени - отмечена в 23% случаев, лейкопения 2-3 степени отмечена в 15-17% случаев. Фебрильная нейтропения - в 2% случаев. Ладонно-подошвенный синдром проявился у 3 (6%) больных после 1-го курса химиотерапии, которым Кселода в последующем заменена на Фторурацил. Такие осложнения как анемия, лейкопения и фебрильная нейтропения в основном наблюдались во второй группе больных (20%).

Получить достоверную корреляционную связь эффективности химиотерапии в зависимости от гистологической структуры опухоли не удалось в связи с небольшим количеством пациентов в исследуемых подгруппах.

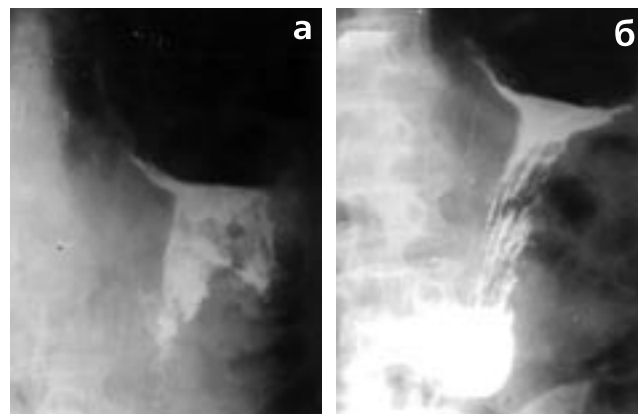


Рис. 1. Рентгенограммы желудка больного С., 49 лет, с диагнозом рак тела желудка. А – до лечения. Б – после лечения

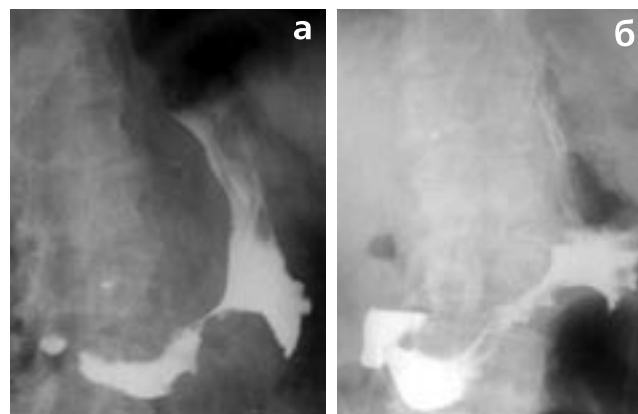


Рис. 2. Рентгенограммы желудка больного В., 69 лет, с диагнозом рак антрального отдела желудка. А – до лечения. Б – после лечения

В последующем всем 29 (58%) больным с частичной регрессией опухоли после 2-х курсов химиотерапии проведено радикальное хирургическое вмешательство в объеме гастрэктомии с Д-2 лимфодиссекцией. Больные со стабилизацией процесса продолжают 3-4 курсы неoadъювантной химиотерапии. Остальные пациенты с прогрессированием процесса получают паллиативное лечение.

Выводы

1. Применение неoadъювантной химиотерапии у больных раком желудка с применением современных схем, включающих Кселоду, показало эффективность с цисплатином у 52% больных, с цисплатином и таксанами - у 64% больных, что показывает максимальную эффективность комбинированных схем химиотерапии рака желудка. Однако частота гематологических побочных эффектов наиболее часто отмечена в группе пациентов, получивших таксановые схемы терапии (20%).

2. Проведение неoadъювантной химиотерапии у больных раком желудка позволило добиться операбельности процесса у 29 (58%) больных, которым произведена радикальная гастрэктомия с Д-2 лимфодиссекцией.

Список литературы

1. Арзыкулов Ж.А. Сейтказина Г.Д. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2006г. – Алматы, 2005. - 66 с.
2. Зырянов Б.Н., Макаркин Н.А., Тихонов В.И., Тузиков С.А. Комбинированное лечение с внутриартериальной регионарной химиотерапией при местнораспространенном раке желудка // Российский онкологический журнал. – 1997. - № 1. – С. 17-20.
3. Oncology Channel. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: www.oncologychannel.com/gastriccancer/ Visited on 15th March 2006.
4. Crew K. & Neugut A. Epidemiology of gastric cancer // World J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12. - №3. - P. 354-362.
5. Koizumi W., Saigenji K., Ujii S. et al. A pilot phase II study of capecitabine in advanced or recurrent gastric cancer // Oncology. – 2003. - №64. - P. 232-236.
6. Kim T.W., Kang Y.K., Ahn J.H. et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced gastric cancer // Ann Oncol. – 2002. - №13. – P. 1893-1898.
7. Evans T.R., Pentheroudakis G., Paul et al. A phase I and pharmacokinetics study of capecitabine in combination with epirubicin and cisplatin in patients with inoperable oesophago-gastric adenocarcinoma // Ann Oncol. – 2002. - №13. – P. 1469-1478.
8. Yeon Hee P., Choi S-J., Ryoo B-Y., Kim H. A prospective phase II study of capecitabine and docetaxel combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2003. - №22. – P.307.
9. Shin D.B., Cho E.K., Lee W., et al. A phase II trial of epirubicin (E), cisplatin © and capecitabine (X) combination chemotherapy for previously untreated advanced gastric cancer (AGC) // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2003. - №22. - P.318.
10. Kang H.J. A phase II study of paclitaxel and capecitabine combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer as a first-line therapy // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2004. – P.23.
11. Kang Y-K., Kim T.W., Chang H.M. et al. A phase I/II study of docetaxel, capecitabine and cisplatin as a first line chemotherapy for advanced gastric cancer // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2004. – P. 23.
12. Jin M., Shen L., Hu B. Capecitabine combined with cisplatin in patients with advanced gastric carcinoma (AGC) a Chinese phase II study // Proc Am Soc Clin Oncol 2003. – P.22.