

УДК 616.33-006.6-031.14+615.28

ХИМИОТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Бондарь В.Г., Гасми М.М.

*Донецкий национальный медицинский университет,
Донецкий областной противоопухолевый центр
кафедра онкологии e-mail: m.m.gasmi@hotmail.com*

Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости, ежегодная выявляемость рака желудка на Украине составляет 30,8 на 100 тыс. населения. В общей заболеваемости, больных злокачественными опухолями, рак желудка занимает 2 место после рака легки. В большинстве случаев рак желудка диагностируется уже на поздних стадиях.

Цель исследования: Улучшение результатов лечения больных диссеминированным раком желудка с прогрессированием после химиотерапии первой линии.

Материал и методы: 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.

Результаты: 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 ≥ 5 мес. с момента начала I линии химиотерапии.

Ключевые слова: химиотерапия, рак желудка

Введение

Рак желудка занимает 2-е место в структуре заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований на Украине [1]. В мире рак желудка занимает четвертое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. В

структуре смертности, рак желудка находится на втором месте среди мужчин и четвертом месте среди женщин. Соотношение заболеваемости среди мужчин и женщин составляет 1,5:1 [2]. Около 70 % новых случаев рака желудка относится к развитым странам [3]. Однако в последние 50 лет на-

блюдается неуклонное снижение (до 60 %) заболеваемости раком желудка [4]. Во многих странах отмечается снижение смертности по сравнению с заболеваемостью [5]. В отличие от имеющейся тенденции, в некоторых популяциях выявлен рост числа пациентов с заболеванием кардиального отдела желудка [6]. Показано, что в странах с высокой заболеваемостью наблюдается более длительная выживаемость, чем в странах с низкой частотой заболеваемости [7,8]. Это возможно объяснить успехом применения скрининговых программ в такой стране, как Япония. В Японии, рак желудка диагностируется в I, II и III стадии 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 [9].

В большинстве случаев рак желудка диагностируется уже на поздних стадиях [10]. Более чем у двух трети пациентов заболевание выявляется только на IV стадии, когда опухоль уже нерезектабельна. На Украине в 2012 г лишь у 23,3 % больных заболевание было выявлено на I-II стадиях, 5-летняя популяционная выживаемость не превышает 13 % [1]. В исследовании EURO CARE-4 (рисунок 1) было показано, что 5-летняя выживаемость больных раком желудка в Европе составляла всего 24,1 % [11]. Несмотря на R0 резекции у больных с местным и местно-распространенным заболеванием, частота рецидивов велика (до 70 %), а 5-летняя выживаемость не превышает 30 % [12].

В настоящее время известны результаты 15 исследований II фазы, в которых изучались эффективность и переносимость химиотерапии второй линии. Использовались производные платины, тасканы, ингибиторы топоизомеразы, антиметаболиты и противоопухолевые антибиотики. Средняя частота объективных эффектов и медиана продолжительности жизни состави-

ла 21 % и 5,6 мес. соответственно (Wilson D *et al*, 2005). Факторами, предсказывающими ответ на вторую линию химиотерапии, являлись: статус ECOG 0-1, применение препаратов платины у больных, ранее их не получавших (Ohutsu *et al*, 1991), ранняя стабилизация или ответ на первую линию химиотерапии (Wilke H *et al*, 1991), длительное (≥ 7 мес.) время до прогрессирования после первой линии химиотерапии (Stahl M *et al*, 2005), а также местно-распространенный процесс по сравнению с метастатическим (Stathopoulos GP *et al*, 2002). Интерпретация роли химиотерапии второй линии рака желудка по результатам вышеупомянутых исследований крайне сложна. Это обусловлено большим разнообразием применявшихся режимов химиотерапии, критериями отбора пациентов и оценкой прогностических факторов. Частота объективных эффектов сильно различалась (0–52 %). Кроме того, недостаточное отражение в данных исследованиях получил паллиативный эффект терапии.

Очевидно, что современная химиотерапия второй линии способна принести пользу лишь меньшинству пациентов. Проведение же ее «всем» больным приведет к ухудшению их качества жизни. Все это делает крайне актуальным поиск факторов, позволяющих предсказывать эффект химиотерапии второй линии.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных диссеминированным раком желудка с прогрессированием после химиотерапии первой линии.

Материал и методы

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 \geq 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 недифференцирован-

ные (G3 + G4). По времени до прогрессирования с момента первой линии химиотерапии больные были распределены на группы < 5 месяцев и \geq 5 месяцев. По исходному уровню опухолевых маркеров (до лечения) – РЭА (< 2,5 и \geq 2,5 нг/мл) и СА 19,9 (< 37 и \geq 37 мЕд/мл). Потеря веса за последние 3 месяца – < 10 % или \geq 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: 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 с помощью ультразвукового исследования, эзофагогастродуоденоскопии, рентгенографического исследования органов грудной клетки. Компьютерная томография не была использована в рутинной практике.

Результаты

Исходные характеристики боль-

ных, 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 больные – 67,9 %). Метастазирование в лимфатических узлах: в регионарные лимфатические узлы (32 больные – 28,6 %), в забрюшинные лимфатические узлы (49 больные – 43,8 %), в лимфатические узлы брюшной полости (20 больные – 17,9 %), в надключичные лимфатические узлы (20 больные – 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 в 3 (2,7 %) и 7 (6,3 %) больных соответственно.

Комбинация цисплатина и 5-фто-

рурацила 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

Таблица 1

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.

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

В таблице 1 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 ли-

нии 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.

Перспективы дальнейших исследований: улучшить результаты лечения и качество жизни больных с диссеминированный рак желудка.

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 ≥ 5 мес. с момента начала I линии химиотерапии.

Литература

1. Давыдов М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестник Россий-

- ского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина РАМН. - 2008. - Т. 19, № 2. - С. 54-58.
2. GLOBOCAN 2002 cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC cancerbase no. 5, version 2.0. / [J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani et al.]. - Lyon: IARC Press, 2004. - 1012 p.
 3. World Health Organization. The World Health Report 2003. - Geneva: WHO, 2003. - 45 p.
 4. Correa P. Gastric cancer / P. Correa, V. W. Chen // Cancer Surv. - 1994. - N 19-20. - P. 55-76.
 5. Kelley J. R. Gastric cancer epidemiology and risk factors / J. R. Kelley, J. M. Duggan // J. Clin. Epidemiol. - 2003. - Vol. 56. - P. 1-9.
 6. Powell J. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites / J. Powell, C. C. McConkey // Br. J. Cancer. - 1990. - Vol. 62. - P. 440-443.

References)

1. Davydov M.I. Statistics of malignancies in Russia and the CIS countries in 2012 / M.I. Davydov, E.M. Axel // Bulletin of the Russian Cancer Research Center named N.N. Blokhin. - 2008. - V. 19, № 2. - S. 54-58.
2. GLOBOCAN 2002 cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC cancerbase no. 5, version 2.0. / [J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani et al.]. - Lyon: IARC Press, 2004. - 1012 p.
3. World Health Organization. The World Health Report 2003. - Geneva: WHO, 2003. - 45 p.
4. Correa P. Gastric cancer / P. Correa, V. W. Chen // Cancer Surv. - 1994. - N 19-20. - P. 55-76.
5. Kelley J. R. Gastric cancer epidemiology and risk factors / J. R. Kelley, J. M. Duggan // J. Clin. Epidemiol. - 2003. - Vol. 56. - P. 1-9.
6. Powell J. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites / J. Powell, C. C. McConkey // Br. J. Cancer. - 1990. - Vol. 62. - P. 440-443.

Резюме

ХІМІОТЕРАПІЯ ДРУГИЙ ЛІНІЇ У ХВОРИХ ПОШИРЕНИМ РАКОМ ШЛУНКУ

Бондарь В.Г., Гасми М.М.

Незважаючи на тенденцію до зниження захворюваності, щорічна Виявлення раку шлунка в Україні становить 30,8 на 100 тис. населення. У загальній захворюваності, хворих злоякісними пухлинами, рак шлунка займає 2 місце після раку легкі. У більшості випадків рак шлунка діагностується вже на пізніх стадіях. Мета дослідження: Поліпшення результатів лікування хворих дисемінований рак шлунка з прогресуванням після хіміотерапії першої лінії.

Матеріал і методи: Вивчено 238 хворих, які були розділені на дві групи: 1 група — 112 пацієнтів, яким проводилася тільки хіміотерапія першої лінії ; 2 група — 126 хворих, які отримували хіміотерапію першої та другої лінії. Була оцінена загальна виживаність для обох груп.

Результати: 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 застосовувалися 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.

Висновки: Хіміотерапія II лінії збільшує медіану тривалості життя хворих метастатичним раком шлунка на 2,6 міс. (11,1 міс. I 8,5 міс. У хворих, які отримували і не отримували хіміотерапію II лінії відповідно; $p = 0,0018$). Її проведення доцільно у хворих в доброду загальному стані з тривалістю

безрецидивного періоду ≥ 5 міс. з моменту початку I лінії хіміотерапії.

Ключові слова: хіміотерапія, рак шлунка

Summary

SECOND-LINE CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED GASTRIC CANCER

Bondar V.G., Gasmi M.M.

Stomach cancer is the 2nd place in the structure of morbidity and mortality among malignancies in Ukraine. Currently known results 15 Phase II studies that have examined the efficacy and tolerability of second-line chemotherapy. Platinum derivatives used taxanes, topoisomerase inhibitors, ant metabolites, and antitumor antibiotics. Average objective response and median survival was 21 % and 5.6 months.

Objective: Improved results in patients with metastatic gastric cancer with progression after first-line chemotherapy.

Material and Methods: Study of 238 patients who were divided into two groups: Group 1 — 112 patients who received only first-line chemotherapy; Group 2 — 126 patients treated with chemotherapy first and second line. In first-line treatment, we used the following modes:

Modes ELF, FLEP, PF, DCF, PS1,

MVP. In the second-line chemotherapy were used the following modes: Mode with oral fluoropyrimidine, ELF, PF, DCF, MVP, IriMMC.

Results: The combination of cisplatin and 5-fluorouracil has been used more often, and mode with cisplatin, topside, 5-fluorouracil and leucovorin has been used less frequently in patients who received a single line. In patients who received two lines of chemotherapy as first-line frequently used mode ELF.

Conclusions: Chemotherapy II line increases the median life expectancy for patients with metastatic gastric cancer by 2.6 months. (11.1 months and 8.5 months for patients receiving and not receiving chemotherapy II lines, respectively, $p = 0.0018$). Its implementation is advisable in patients in good general condition with a duration of disease-free interval of ≥ 5 months. Since the beginning of I-line chemotherapy.

Keywords: chemotherapy, gastric cancer

*Впервые поступила в редакцию 10.11.2014 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*