

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА

Акад. НАМН Украины Г. В. БОНДАРЬ¹, канд. мед. наук А. В. СИДЮК¹,
канд. мед. наук Н. Ю. ЛИСОВСКАЯ¹, Ю. А. ПОПОВИЧ¹,
доц. Е. В. ХОМУТОВ², М. А. СТАШКЕВИЧ³

¹ Донецкий областной противоопухолевый центр,

² Донецкий национальный медицинский университет,

³ Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

Показано, что в мире в среднем более чем у половины больных рак желудка диагностируется в стадии нерезектабельного, распространенного или метастатического опухолевого процесса, при котором единственно возможным методом лечения является химиотерапия (в Украине доля этих пациентов достигает 70–80%). Предложены новые пути введения химиопрепаратов: внутриартериальный и эндолимфатический, позволяющие повысить эффективность химиотерапии распространенного рака желудка.

Ключевые слова: рак желудка, внутриартериальная и эндолимфатическая химиотерапия.

Ежегодно в мире регистрируется до 900 тысяч случаев рака желудка (РЖ), при этом на долю этого заболевания приходится около 10% смертей от рака. Украина занимает 8–9-е место в десятке стран с наиболее высокой заболеваемостью РЖ — 26,1 (мужчины — 33,7, женщины — 19,7), ежегодно в стране регистрируются более 12 000 заболевших, к сожалению, преимущественно в III–IV стадиях, поэтому одногодичная летальность достигает 62,2%. На момент установления диагноза большая часть больных имеет распространенный опухолевый процесс и подлежит только лекарственному лечению [1]. Ситуация в мире несколько лучше, но только в Японии на ранних стадиях диагностируют около 53% РЖ (в США — 27%) и популяционная 5-летняя выживаемость достигает 50% (в Украине — 14%).

Основным методом радикального лечения РЖ, гарантирующим выздоровление, является оперативное вмешательство в ранней стадии: при «раннем» РЖ стандартной считается эндоскопическая мукозэктомия, позволяющая, по данным японских авторов, добиться 99% пятилетней выживаемости [2].

Поскольку более чем в половине случаев РЖ диагностируется в стадии местнораспространенного опухолевого процесса, химиотерапия и химиолучевая терапия как компоненты комбинированного адъювантного лечения привлекают все большее внимание онкологов в связи с неудовлетворительными результатами стандартной терапии [3]. Данные рандомизированных исследований последних лет свидетельствуют о том, что комбинированная терапия РЖ с включением пред- и послеоперационной химиолучевой терапии позволяет улучшить результаты лечения местнораспространенного РЖ [4–6].

При неоперабельном местнораспространенном или метастатическом РЖ показано применение

химиотерапии, которая остается единственным реальным способом улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности с 4–5 до 10–12 мес по сравнению с симптоматическим лечением (табл. 1) [8].

Таблица 1

Клинические исследования по сравнению эффективности химиотерапии и симптоматического лечения неоперабельного РЖ

Схема лечения	Количество больных	Общая эффективность, %	Медиана выживаемости, мес
FAMTX / СЛ	30	50	10
FEMTX / СЛ	21	29	12,3
ELF / СЛ	21	32	8
	30		2,5

Примечание. FAMTX — 5-фторурацил, доксорубин, метотрексат; FEMTX — 5-фторурацил, эпирубицин, метотрексат; ELF — этопозид, лейковорин, 5-фторурацил; СЛ — симптоматическая терапия.

По общему мнению [1, 8], РЖ малочувствителен к современным цитостатикам (табл. 2). До настоящего времени постоянным компонентом всех стандартных схем полихимиотерапии (ПХТ), применяемых при РЖ, остается 5-фторурацил (5-ФУ), который в большинстве случаев назначается в схемах ПХТ, более эффективных по сравнению с монотерапией 5-ФУ.

Схемы ПХТ с 5-ФУ позволяют получить объективный эффект у 31–55% больных

Эффективность химиопрепаратов при РЖ

Химиопрепарат	Общая эффективность, %	Химиопрепарат	Общая эффективность, %
Фторурацил	21	Эпирубицин	21
Фторафур	10	Цисплатин	18
УФТ	15–28	Карбоплатин	9
S1	49	Паклитаксел	17–23
Капецитабин	19,4	Доцетаксел	17–29
Митомин С	30	Иринотекан	14–23
Доксорубин	17	Метотрексат	11
Триметрексат	16		

с распространенным РЖ, но далеко не всегда приводят к увеличению выживаемости больных.

Показатели общей эффективности лечения и выживаемости больных при одних и тех же режимах ПХТ в различных рандомизированных многоцентровых исследованиях [1, 8] существенно отличаются, несмотря на то, что их оценка проводится на основе современных принципов доказательности (табл. 3).

Таблица 3

Общая эффективность лечения и выживаемость больных по данным рандомизированных многоцентровых исследований

Схема химиотерапии	Количество исследований	Общая эффективность, %	Медиана выживаемости, мес
Монотерапия 5-ФУ	6	1,9–28	7–9,7
5-ФУ/доксорубин/митомин С (FAM)	7	9–38	5,6–7,4
5-ФУ/доксорубин/метотрексат (FAMTX)	6	12–41	5,7–10,5
5-ФУ/цисплатин (FP)	4	20–51	7,2–9

При этом приходится констатировать, что корреляцию между непосредственным эффектом химиотерапии и продолжительностью жизни больных удается выявить далеко не всегда и только в отдельных группах. В целом же продолжительность жизни при различных схемах ПХТ отличается незначительно, и отдать предпочтение той или другой схеме лечения не всегда возможно.

В последние годы проведено несколько многоцентровых клинических исследований, посвященных изучению эффективности новых препаратов, в том числе фторпиримидинов, для лечения РЖ. Полученные результаты показали преимущество схемы ЕОХ, включающей кселоду, перед схемой ЕСФ — число объективных ответов возросло с 41% до 48%, а медиана выживаемости больных — на 2 мес. В исследовании ТАХ325 добавление к стандартной схеме СФ доцетаксела привело

к достоверному увеличению общей эффективности с 25% до 37%, но медиана выживаемости больных не увеличилась [7, 8].

В 2005 г. на основании результатов рандомизированного исследования II/III фазы V-325 (457 больных) FDA одобрила применение доцетаксела в сочетании с цисплатином и 5-ФУ при распространенном РЖ. Однако высокая гематологическая токсичность этой схемы по сравнению со схемой PF (нейтропения 3–4-й степени — 82% против 57%) позволяет рекомендовать ее только для использования в специализированных учреждениях и при удовлетворительном общем состоянии больных.

Оксалиплатин характеризуется сравнительно хорошей переносимостью. Основным его побочным эффектом является периферическая нейропатия. В исследованиях II фазы при РЖ комбинации оксалиплатина с 5-ФУ и лейковорином показали эффективность, не уступающую стандартным режимам: общая эффективность — 38–54%, медиана выживаемости — 8,6–11,4 мес [7, 8].

На основании результатов исследования REAL-2 [9] сделан вывод, что при РЖ цисплатин может быть заменен на оксалиплатин, а 5-ФУ — на капецитабин (кселода). Новые препараты из группы фторпиримидинов в настоящее время рассматриваются в качестве альтернативных для лечения больных РЖ и характеризуются низкой токсичностью и удобством применения.

Фторафур — пероральный препарат, в клетках опухоли превращается в 5-фтор-дезоксинуридин-5-монофосфат, который затем фосфорилируется в трифосфат и включается в РНК, и флоксуридина монофосфат, который ингибирует тимидилатсинтетазу. Фторафур в целом менее токсичен и лучше переносится пациентами, чем 5-ФУ, демонстрируя сравнимую эффективность.

Капецитабин (кселода) — наиболее эффективный на сегодня препарат из группы фторпиримидинов, с успехом используется при РЖ вместо длительных инфузий 5-ФУ в схемах полихимиотерапии [10], обладает хорошей переносимостью, основными побочными эффектами являются диарея и «hand-foot»-синдром.

УФТ — комбинированный препарат, содержащий тегафур (фторпиримидин, метаболизирующийся до 5-ФУ) и урацил. При РЖ проведено

несколько исследований II фазы, в которых показано, что сочетание УФТ + лейковорин не уступает в эффективности схеме 5-ФУ + лейковорин [8]. В отличие от капецитабина, лечение УФТ не сопровождается «hand-foot»-синдромом.

S-1 — новый представитель пероральных фторпиримидинов, включающий в себя тегафур, 5-хлоро-2,4-дигидропиридин и оксониевую кислоту, показал в монорежиме высокую эффективность с частотой объективных ответов 49% (табл. 2). Основными токсическими проявлениями были нейтропения и диарея. В исследованиях III фазы, проведенных в Японии, показана эффективность S-1, не уступающая 5-ФУ, особенно в комбинации с цисплатином. Однако у людей европеоидной расы переносимость препарата и его эффективность пока не изучены.

Тем не менее, учитывая большое количество приблизительно одинаковых по эффективности схем ПХТ, при выборе тактики лечения РЖ следует, по-видимому, руководствоваться и другими критериями, характеризующими выбор конкретной схемы лечения, такими как переносимость, токсичность, удобство выполнения и экономичность. Так, например, применение продленных инфузий 5-ФУ незначительно повышает эффективность лечения по сравнению со стандартным режимом введения (около 4%), при этом увеличивая частоту и выраженность токсических явлений и усложняя проведение химиотерапии как для пациента, так и для медперсонала [11, 12].

Применение пероральных форм препаратов (капецитабин, фторафур) удобнее и позволяет проводить лечение в амбулаторных условиях, но в несколько раз увеличивает его стоимость [13].

Большое количество химиопрепаратов, эффективных при РЖ, дает возможность индивидуализировать лечение конкретного больного. Однако на сегодняшний день не существует достоверных критериев, позволяющих предсказать чувствительность опухоли к тем или иным цитостатикам.

В результате большого количества исследований в этом направлении определен ряд молекулярных прогностических факторов, способных с определенной вероятностью предсказать эффективность и токсичность фторпиримидинов и других химиопрепаратов [14]. В частности, в исследовании ToGA (2009 г.) подтверждена эффективность герцептина при HER-2 позитивном РЖ, частота которого составляет около 23%. Медиана выживаемости в этой группе (294 больных) составила 16,0 мес по сравнению с 11,8 мес в группе больных (290 человек), получавших только химиотерапию (цисплатин + 5-ФУ или кселода) [15].

Совершенно очевидно, что необходимо продолжать активный поиск новых более достоверных прогностических факторов для оценки чувствительности опухоли к химиотерапии, возможно на основе нескольких маркеров, анализируемых в совокупности.

Наряду с этим в настоящее время имеет смысл обратить более пристальное внимание и на другие способы введения химиопрепаратов, такие как эндолимфатический и внутриаартериальный, которые могут повысить эффективность химиотерапии, существенно не увеличивая токсичности и стоимости лечения.

В рамках продолжающегося в Донецком областном противоопухолевом центре (ДОПЦ) рандомизированного исследования за последние годы внутриаартериальная химиотерапия использована у 74 пациентов с неоперабельным РЖ (основная группа). В контрольную группу вошли 133 пациента, получавшие системную химиотерапию. В основной группе пациенты получали 3–6 курсов химиотерапии 5-ФУ, который вводился внутриаартериально в дозе 10–15 мг/кг в течение 5 дн, с последующим интервалом в 21 день. Пациенты контрольной группы получали внутривенную химиотерапию.

Обе группы достоверно не отличались по полу, возрасту и распространенности опухолевого процесса. Средний возраст пациентов составил 62,4 года. Среди гистологических форм опухолей преимущественно регистрировалась аденокарцинома различной степени дифференцировки (80 и 86% соответственно). Наиболее часто имело место тотальное (в контрольной группе — 29%, в основной — 28%) и субтотальное поражение желудка (24 и 37% соответственно). По объему поражения желудка основная и контрольная группы не отличались: чаще всего встречалось прорастание опухоли в поджелудочную железу (46% и 43%), у 92% больных во время интраоперационных ревизий были выявлены отдаленные метастазы.

Изучение отдаленных результатов лечения показало, что медиана выживаемости в основной группе достоверно выше ($11,0 \pm 0,6$ мес), чем в группе сравнения ($5,5 \pm 0,3$ мес). При изучении динамики показателей качества жизни (болевого синдром, слабость, потеря аппетита, тошнота) установлено, что у пациентов исследуемой группы качество жизни было существенно выше.

Эндолимфатическая химиотерапия при опухолях основных локализаций успешно применяется в ДОПЦ в течение 30 лет. Методика катетеризации лимфатического сосуда верхней трети бедра отличается простотой и надежностью и позволяет проводить длительную эндолимфатическую инфузию химиопрепаратов. Стандартная курсовая доза препаратов вводится в лимфатический сосуд ежедневно в первые 5 дн цикла, последующие введения осуществляются в тот же катетер, при необходимости выполняются повторные катетеризации. Опыт успешного применения эндолимфатической химиотерапии при раке молочной железы, яичников, опухолях прямой кишки позволил обосновать показания к применению этого метода при РЖ.

К настоящему времени оценены предварительные результаты проведения эндолимфатической

химиотерапии у 68 больных местнораспространенным и метастатическим РЖ. Объективный эффект, без учета прогнозируемой чувствительности опухоли к фторпиримидинам, отмечен у 29,4% больных, медиана выживаемости составила 8,2 мес. В среднем проводилось 3–4 курса лечения. При эндолимфальной химиотерапии в основном отмечались местные осложнения в виде отека конечности и лимфангита на стороне введения, системные осложнения в виде умеренной нейтропении и рвоты отмечены всего у 2,4% и 10,2% больных соответственно. Изучение фармакодинамики 5-ФУ при эндолимфатическом введении позволяет высказать предположение о том, что изменение метода введения препарата приводит к значительному

изменению его распространения по лимфатической и кровеносной системе и оказывает влияние на эффективность лечения. Исследования в этом направлении продолжаются.

Таким образом, несмотря на невысокую эффективность современной химиотерапии при РЖ, этот метод лечения дает возможность улучшить качество жизни и выживаемость больных, не подлежащих хирургическому лечению.

Актуальным на сегодняшний день следует считать поиск новых химиопрепаратов для лечения РЖ, новых схем их применения и введения, разработку методов определения чувствительности опухоли к химиопрепаратам, индивидуализации и прогнозирования эффективности лечения.

Литература

1. Бондарь Г. В., Попович А. Ю. Рак желудка // Новотворения.— 2007, № 2.— С. 151–162.
2. Outcome of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: review of the Japanese literature / H. Ono, H. Kondo, T. Gotoda et al. // *Gastrointest. Endosc.*— 1998.— Vol. 48.— P. 550–554.
3. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction / J. S. MacDonald, S. Smalley, J. Benedetti et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 345.— P. 725.
4. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial / D. Cunningham, S. Rao, N. Starling et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2006.— Vol. 24, № 18.— P. 12–15.
5. Postoperative adjuvant chemotherapy for grossly serosapoptive advanced gastric cancer: A randomized phase III trial of intraperitoneal cisplatin and early mitomycinC plus longterm doxifluridine plus cisplatin (iceMFP) versus mitomycinC plus short term doxifluridine (Mf) (AMC 0101) (NCT00296322) / Y. Kang, H. Chang, D. Zang et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2008.— Vol. 20.— P. 112–114.
6. Phase III preliminary results of preoperative fluorouracil (F) and cisplatin (C) versus surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNCLCC 94012FFCD 9703 trial / M. Ychou, J. P. Pignon, P. Lasser et al. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*— 2006.— Vol. 24, Suppl. 18.— P. 35–38.
7. Волков Н. М. Лекарственная терапия метастатического рака желудка // *Практич. онкология.*— 2009.— Т. 10, № 1.— С. 41–48.
8. Фторпиримидины в химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта / И. Б. Щепотин, С. И. Киркилевский, Е. А. Колесник, А. В. Лукашенко.— М.: ФООП Мартиняк, 2009.— 271 с.
9. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction / J. S. MacDonald, S. Smalley, J. Benedetti et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 345.— P. 725.
10. Salvage chemotherapy with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin for taxane and cisplatin refractory, metastatic gastric cancer / S. T. Kim, W. K. Kang, J. H. Kang et al. // *Brit. J. Cancer.*— 2005.— Vol. 92, Suppl. 10.— P. 1850–1854.
11. Epirubicin, cisplatin, oral UFT, and calcium folinate in advanced gastric carcinoma / Y. Kim, B. Kim, J. Seo et al. // *Oncology.*— 1999.— Vol. 13, Suppl. 3.— P. 64–68.
12. Chemotherapy in advanced gastric cancer: A systematic review and analysis on aggregate data / A. Wagner, W. Grothe, J. Haerting et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2006.— Vol. 24.— P. 2903–2909.
13. *Toffoli G., Cecchin E.* Pharmacogenetics and stomach cancer: an update // *Pharmacogenomics.*— 2007.— Vol. 8, Suppl. 5.— P. 497–505.
14. *Van Cutsem E.* The treatment of advanced gastric cancer: new findings on the activity of the taxanes // *Oncologist.*— 2004.— Vol. 9, Suppl. 2.— P. 9–15.
15. Prediction of doxorubicin sensitivity in gastric cancers based on a set of novel markers / H. Liu, N. Li, L. Yao et al. // *Oncol. Rep.*— 2008.— Vol. 20, suppl. 4.— P. 963–969.

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ РАКУ ШЛУНКУ

Г. В. БОНДАР, А. В. СИДЮК, Н. Ю. ЛИСОВСЬКА, Ю. О. ПОПОВИЧ,
Є. В. ХОМУТОВ, М. А. СТАШКЕВИЧ

Показано, що у світі в середньому більш ніж у половини хворих рак шлунку діагностується у стадії нерезектабельного, розповсюдженого або метастатичного пухлинного процесу, при якому єдином можливим методом лікування є хіміотерапія (в Україні частка цих пацієнтів сягає 70–80%). За-

пропоновано нові шляхи введення хіміопрепаратів: внутрішньоартеріальний і ендолімфатичний, що дозволяють підвищити ефективність хіміотерапії поширеного раку шлунку.

Ключові слова: рак шлунку, внутрішньоартеріальна і ендолімфатична хіміотерапія.

URGENT ISSUES OF CHEMOTHERAPY FOR GASTRIC CANCER

G. V. BONDAR, A. V. SIDIUK, N. Yu. LISOVSKAYA, Yu. A. POPOVICH,
E. V. KHOMUTOV, M. A. STASHKEVICH

It is shown that more than half of cases of gastric cancer in the world are diagnosed at the stage of inoperable generalized or metastatic tumor process, at which the only possible method of treatment is chemotherapy (in Ukraine this group makes 70-80% of the patients). New methods of chemotherapy drugs administration were suggested (intraarterial and endolymphatic), which allow to increase efficacy of chemotherapy for generalized gastric cancer.

Key words: gastric cancer, intraarterial and endolymphatic chemotherapy.

Поступила 23.01.2012