

УДК 616.33-005.6-085.28

**Бондарь В.Г., Гасми Мохамед Мехди**

## **ОБЗОР ВОЗМОЖНОСТЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА**

Донецкий национальный медицинский университет, г. Красный Лиман

Донецкий областной противоопухолевый центр, г. Красный Лиман

*Последние рекомендации ESMO и NCCN по лечению диссеминированного рака желудка предусматривают применение трехкомпонентной химиотерапии. Проведено исследование двух режимов с включением иринотекана в дозе 120 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 нед, оксалиплатина 85 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 нед, Иринотекан 150 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1, 8, 22, 29 дни, Митомицин С 8 мг/м<sup>2</sup> в/в стр, 1 день курс повторяют каждые 6 недель. Оба режима показали удовлетворительную переносимость без существенной желудочно-кишечной и гематологической токсичности. Планируется дальнейшее изучение трехкомпонентных схем с разработкой алгоритма применения для внедрения в широкую онкологическую практику.*

Ключевые слова: рак желудка, митомицин С, иринотекан.

*На базе Донецкого областного противоопухолевого центра ведется научно-исследовательская работа по изучению эффективности применения полихимиотерапии в лечении больных раком желудка.*

Важными задачами в лечении диссеминированного рака желудка являются «конверсия» нерезектабельных метастазов в резектабельные, и «беспроигрышное» уменьшение опухоли при массивном распространении. Стандартным подходом для решения данных вопросов является применение интенсивной противоопухолевой лекарственной терапии, а именно двухкомпонентных режимов химиотерапии с анти-EGFR/анти-VEGF-антителами или трехкомпонентных режимов цитостатиков [1, 2]. На практике двухкомпонентные режимы химиотерапии с анти-EGFR/анти-VEGF-антителами требуют как минимум адекватного лекарственного обеспечения, а трехкомпонентные режимы ассоциированы с повышенным числом побочных эффектов. Кроме того, для режимов FOLFOX, FOLFIRI одним из вариантов практического решения указанных проблем является применение трехкомпонентных режимов химиотерапии с заменой длительных инфузий 5-фторурацила на капецитабин.

Обзор литературы показал, что разработкой комбинаций капецитабина, оксалиплатина и иринотекана занимается несколько исследовательских групп. Первые результаты лечения данной комбинацией опубликовала группа ученых Национального института рака (Милан), которая во II фазе исследования проводила химиотерапии в режим COI: иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup> 1-й день; оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> во 2-й день; и капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> в день в 2-6-й день каждые 2 нед. [3]. Эффективность и токсичность составили 63% частоты объективного эффекта и 24% диареи, что позволило авторам рекомендовать разработанный режим для «конверсии» нерезектабельных метастазов.

Другая итальянская группа (GONO) опубликовала результаты I и II фаз исследования тройной комбинации. В I фазе применяли фиксированные дозы оксалиплатина и иринотекан (85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и 165 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день соответственно) с повышением дозы капецитабина, применяемого с 1-го по 7-й день каждые 2 нед [4]. Максимально переносимая доза капецита-

бина составила 2000 мг/м<sup>2</sup> в день при дозолимитирующей диарее. Во II фазе исследования разработанный режим IrMMC показал высокую частоту объективных эффектов, составившую 67% [5]. В то же время диарея III-IV степени, отмеченная у 30% больных, привела к выводу, что данный режим не является альтернативой FOLFOXIRI. Авторы также отметили фебрильную нейтропению у 11% больных, которая по сравнению с диареей не являлась столь значимой.

Еще одно исследование проведено швейцарской группой SAKK в рамках I/II фазы исследования. Режим OCH включали: оксалиплатин 70 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 15-й дни, иринотекан 100 мг/м<sup>2</sup> в 8-й и 22-й дни, и капецитабин 1400 мг/м<sup>2</sup> в 1-29-й день [6]. Наиболее значимым побочным эффектом была диарея, отмеченная у 13% больных (III степень). Эффективность комбинации была необычно низкой, и составила всего 34%. Авторы предположили, что низкая эффективность исследованной комбинации связана с одновременным применением оксалиплатина и иринотекана.

Самое крупное опубликованное исследование принадлежит испанской группе, включившей 87 больных в I/II фазе исследования [7]. Разработанный режим лечения был близок к схеме лечения, использованной исследовательской группой GONO, и включал: оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, иринотекан 150 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> в 1-7-й день каждые 2 нед. Объективный эффект составил 66%, подтвердив данные предыдущих исследований. Частота диареи III-IV степени была несколько ниже - 11%, нейтропении III-IV степени - 27% (дозолимитирующая токсичность в данном исследовании), что позволило рекомендовать разработанный режим для дальнейшего применения.

Еще одним режимом, который показал похожие результаты, стала комбинация иринотекана с митомицином С. Его эффективность продемонстрировала итальянская группа исследователей во главе с Giuliani на 38 больных. Ирино-

текан вводили в дозе 150 мг/м<sup>2</sup> на первый и восьмой дни. Митомидин С вводили в первый день в дозе 8 мг/м<sup>2</sup> с интервалом между курсами в 4 недели. Токсичность терапии была умеренной, исследователи отмечали нейтропению 3-4 степени у 8 (21%) и анемию 3-4 степени у 2 (5%) больных. Объективный ответ был зарегистриро-

ван в 32% случаев. Время до прогрессирования составило 4 месяца. Медиана выживаемости была 8,0 месяцев. Использование митомидина С в монорежиме неэффективно, что доказывает проведенное исследование. Суммированные данные по эффективности и токсичности лечения представлены в табл. 1.

Таблица 1  
Эффективность и токсичность режимов химиотерапии с включением Митомидина С, оксалиплатина, иринотекана

| Источник                                       | Количество больных | Эффективность<br>Лечения (частота полной и частичной регрессии), % | Анемия<br>II— III<br>степени, % |
|--|--------------------|--|---------------------------------|
| N. Вакуисоавт. [5]                             | 36                 | 67   | 30                              |
| P. C. Thus-Patience, A. Kretzschmar et al. [7] | 38                 | 63   | 24                              |
| Zhang, H. et al. [16]                          | 23                 | 34   | 13                              |
| W. Koizumi et al. [6]                          | 87                 | 66   | 11                              |

Учитывая опыт проведенных исследований и необходимость амбулаторного применения интенсивного режима химиотерапии, было решено изучить тройную комбинацию цитостатиков с включением иринотекана.

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных раком желудка.

**Материал и методы исследования**

Исследованы 2 режима химиотерапии. Оба режима включали иринотекан 120 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 90 мин в 1-й день, и оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 120 мин в 1-й день, каждые 2 нед. Режим 1 предусматривал

прием иринотекана 150 мг/м<sup>2</sup> в дозе 150 мг/м<sup>2</sup> в день в/в кап. в 1, 8, 22, 29 дни. Митомидин С 8 мг/м<sup>2</sup> в/в стр.1 день (режим редукция доз иринотекана и Митомидина С на 20%).

Режим 2 - применение капецитабина в дозе 1600 мг / м2 в день внутрь в 1-14-й день с 2-недельным перерывом. Режим 1 получили 6 больных, которым было проведено 27 циклов химиотерапии; режим 2 - 4 больных, которым было проведено 15 курсов. Всем больным проводилась I линия химиотерапии по поводу метастатических колоректального рака. Характеристика больных представлена в табл. 2.

Таблица 2  
Характеристика больных

| Возраст         | Годы 57 (36—71)     |   |
|-----------------|---------------------|---|
| Мужчины/женщины | 7/3                 |   |
| ECOG 0-1        | 10                  |   |
| Локализация     | Проксимальный отдел | 4 |
|                 | Тело желудка        | 5 |
|                 | Антральный отдел    | 1 |
| Локализация     | Первичная опухоль   | 5 |
|                 | Метастазы в печени  | 9 |
|                 | Метастазы в легких  | 1 |
|                 | Рецидив             | 2 |
| РЭА ≥ 5         | 6                   |   |

**Результаты исследований и их обсуждение**

Оценка токсичности двух режимов химиотерапии показала удовлетворительную переносимость. Клинически значимой диарее не отмечено ни у одного больного. Глубокая нейтропения зарегистрирована в трех циклах у 3 больных без развития фебрильной нейтропении. Побочные эффекты исследованных режимов представлены в табл. 3.

Необходимо отметить, что у всех больных с исходным повышением щелочной фосфатазы в процессе лечения отмечалось ее снижение или нормализация. У больных, выписанных из онкологического стационара, возникают существенные сложности при развитии поздних побочных эффектов, связанных с химиотерапией. Главными из них являются отсутствие организации срочной онкологической консультации на дому / в поликлинике и срочной госпитализации в он-

кологических стационар. Кроме того, часто лечением серьезных побочных эффектов занимаются врачи общей практики, не имеющие специализированных знаний и опыта. Таким образом, в 11-30% случаев гастрит III-IV степени, полученный различными исследовательскими группами, может быть жизнеугрожающим.

Разработан амбулаторный режим химиотерапии за счет снижения доз в схеме IriMMC (режим 1) и изменении режима применения капецитабина с 1- недельного на 2-недельный (режим 2). Интенсивность применения всех трех цитостатиков (в мг/м<sup>2</sup> в неделю) была одинаковой в обоих режимах). Всего было проведено 42 цикла лечения. Эпизодов тяжелой диареи, фебрильной нейтропении, других видов потенциально опасной токсичности не отмечено. Таким образом, за счет предпринятой редукции доз токсичность исследованных нами режимов оказалась существенно ниже.

Таблиця 3

Побочные эффекты двух режимов капецитабина, оксалиплатина, иринотекана

| Побочный эффект                | Режим 1, %<br>(n=27 циклов) | Режим 2, %<br>(n=15 циклов) |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Анемия, I—II степень           | 3                           | 20                          |
| Нейтропения, III—IV степень    | 11                          | 0                           |
| Диарея, I—II степень           | 18                          | 0                           |
| Тромбоцитопения, любая степень | 3                           | 6                           |
| Повышение АЛТ/АСТ, I           | 15                          | 0                           |
| Повышение креатинина           | 0                           | 0                           |
| Повышение ЩФ                   | 0                           | 0                           |

Анализ времени возникновения побочных эффектов показал, что они чаще развивались в начале лечения у отдельных пациентов. Мы считаем, что оценка токсичности на 1-м цикле позволяет достаточно безопасно планировать дальнейшую интенсификацию режима.

**Заключение**

Учитывая отсутствие значимой токсичности IriMMС в исследованных дозах и данные литературы о высокой эффективности этого режима, была выбрана данная схема лечения для дальнейшего изучения. После проведения 1-го цикла химиотерапии в исследованных дозах планируется применение следующего алгоритма индивидуальной интенсификации режима: при отсутствии токсичности дозы препаратов будут повышаться до рекомендованных в оригинальном режиме IriMMС, при возникновении диареи и гастрите или нейтропении (III-IV степени) лечение будет продолжено без повышения доз цитостатиков. Такой подход к интенсификации лечения должен обеспечить максимальную безопасность и эффективность режима в амбулаторной работе.

**Перспективы дальнейших исследований**

На основании полученных результатов планируется улучшить результаты лечения и качество жизни больных раком желудка.

**Литература**

1. Бондарь Г.В. 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. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком желудка / [Н.С. Бесова, М.Ю. Бяхов, В.А. Горбунова и др.]. – М., 2014. – С. 21-35.
3. Glimelius B. Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer / B. Glimelius, K. Hoffman, U. Haglund [et al.] // Annals of Oncology. - 1994. - Vol. 5, № 2. - P. 189–190.

4. Pyrhönen S. Randomized comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resettable gastric cancer / S. Pyrhönen, T. Kuitunen, P. Nyandoto [et al.] // British Journal of Cancer. - 1995. - Vol. 71, № 3. - P. 587–591.
5. Boku N. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomized phase 3 study / N. Boku, S. Yamamoto, H. Fukuda [et al.] // The Lancet Oncology. - 2009. - Vol. 10, № 11. - P. 1063–1069.
6. Koizumi W. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial / W. Koizumi, H. Narahara, T. Hara [et al.] // The Lancet Oncology. - 2008. - Vol. 9, № 3. - P. 215–221.
7. Thus-Patience P. C. Irinotecan versus best supportive care (BSC) as second-line therapy in gastric cancer: a randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internische Onkologie (AIO) / P. C. Thus-Patience, A. Kretzschmar, T. Deist // Journal of Clinical Oncology. - 2009. - Vol. 27. - P. 2306-2314.
8. Bionic A. Gastric cancer treatment: a different path in the elderly? / A. Bionic, F.C. Canonize, R. Persian // J. Am. Coll. Surg. – 2012. – Vol. 215 (6). – P. 858-867.
9. Boku N. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer / N. Boku, A. Ohtsu, Y. Shimada [et al.] // Journal of Clinical Oncology. - 1999. - Vol. 17, № 1. - P. 319–323.
10. Yamao T. Phase I-II study of irinotecan combined with mitomycin-C in patients with advanced gastric cancer / T. Yamao, K. Shiras, Y. Matsumura [et al.] // Annals of Oncology. - 2001. - Vol. 12, № 12. - P. 1729–1735.
11. Ajani J.A. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusion fluorouracil in advanced gastric or gastro esophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial / J. A. Ajani, W. Rodriguez, G. Bodoky [et al.] // Journal of Clinical Oncology. - 2010. - Vol. 28, № 9. - P. 1547–1553.
12. Bamias Phase II study of irinotecan and mitomycin C in 5-fluorouracil-pretreated patients with advanced colorectal and gastric cancer / A. Bamias, D. Papa Michael, K. Syringes [et al.] // Journal of Chemotherapy. - 2003. - Vol. 15, № 3. - P. 275–281.
13. Giuliani F. Irinotecan (CPT-11) and mitomycin-C (MMC) as second-line therapy in advanced gastric cancer: a phase II study of the Gruppo Oncologico dell' Italia meridionale (port 2106) / F. Giuliani, S. Mullica, E. Maiello [et al.] // American Journal of Clinical Oncology. - 2005. - Vol. 28, № 6. - P. 581–585.
14. Kim S. H. A phase II study of irinotecan, continuous 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) combination chemotherapy for patients with recurrent or metastatic gastric cancer previously treated with a fluoropyrimidine-based regimen / S. H. Kim, G. W. Lee, S. I. Go [et al.] // American Journal of Clinical Oncology. - 2010. - Vol. 33, № 6. - P. 572–576.
15. Zhang H. Does D3 surgery offer a better survival outcome compared to D1 surgery for gastric cancer? A result based on a hospital population of two decades as taking D2 surgery for reference / H. Zhang, C. Liu, D. Wu [et al.] // BMC Cancer. – 2010. – Vol. 20 (10). – P. 308.

**Реферат**

ОГЛЯД ВАРІАНТІВ ХІМІОТЕРАПІЇ РАКУ ШЛУНКА

Бондар В.Г., Гасмі Мохамед Мехді

Ключові слова: рак шлунка, мітоміцин С, іринотекан.

Останні рекомендації ESMO і NCCN по лікуванню дисемінованого раку шлунка передбачають застосування трикомпонентної хіміотерапії. Проведено дослідження двох режимів з включенням іринотекану в дозі 120 мг/м<sup>2</sup> кожні 2 тижні, оксалиплатину 85 мг/м<sup>2</sup> кожні 2 тижні, іринотекан 150 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1, 8, 22, 29 дні, Мітоміцин С 8 мг/м<sup>2</sup> в/в стр, 1 день; курс повторюють кожні 6 тижнів. Обидва режими показали задовільну переносимість без суттєвої шлунково-кишкової та гематологічної токсичності. Планується подальше вивчення трикомпонентних схем з розробкою алгоритму застосування для впровадження в широку онкологічну практику.

Summary

REVIEW OF CHEMOTHERAPY MODES IN TREATING GASTRIC CANCER

Bondar V.G., Gasmi Mohamed Mehdi

Key words: stomach cancer, Mitomycin C, Irinotecan.

The latest ESMO and NCCN recommendations for the treatment of metastatic stomach cancer suggest the use of triple component chemotherapy. The comparative study of two modes with the inclusion of irinotecan in a dose of 120 mg/m<sup>2</sup> every 2 weeks, oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> every 2 weeks, and irinotecan in a dose of 150 mg/m<sup>2</sup> / in 1, 8, 22, 29 days with Mitomycin C in a dose of 8 mg/m<sup>2</sup> in 1 day; the course repeated with a 6-week break. Both modes showed satisfactory tolerance without significant gastrointestinal and haematological toxicity. It is necessary to plan further studying the development of ternary schemes with the development of the algorithm and its broad implementation into oncological practice.

УДК 616.122 -007.63-037:616.127-005.8-056.257

*Борзова-Коссе С.І., Кравчун П.Г., Риндіна Н.Г.*

**МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУ ДИЛАТАЦІЇ ЛІВИХ ПОРОЖНИН СЕРЦЯ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ПРОТЯГОМ 6-МІСЯЧНОГО ТЕРМІНУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОГО ОЖИРІННЯ**

Харківський національний медичний університет

*У роботі проведена оцінка прогностичних властивостей тромбоспондину-2 і остеопонтину щодо розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) на тлі супутнього ожиріння протягом 6 місячного періоду спостереження з використанням метода логістичної регресії. Сумарно помилковий прогноз розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ на тлі ожиріння склав 10 %, а рівень концентрації тромбоспондину-2 і остеопонтину виявили найбільшу чутливість, що дає можливість стверджувати, що ці показники є маркерами ризику розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ через 6 місяців спостереження за наявності ожиріння.*

Ключові слова: тромбоспондин-2, інфаркт міокарда, ожиріння, прогнозування ризику.

*Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Профібротичні імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет в рамках кардіоренального континуума (№ держ. реєстрації 0111U003389; 2014 – 2016 рр.). Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України. Автор гарантує відповідальність за все, що опубліковано в статті. Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.*

**Вступ**

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в діагностиці та лікуванні ішемічної хвороби серця (ІХС) в Україні, в структурі захворюваності вона становить 28 %, а в структурі поширеності - 34 % [4,7]. За даними ВООЗ, стандартизований за віком рівень поширення надмірної маси тіла у дорослих в Україні становить 52 %, ожиріння — 20 % [5]. Ожиріння тісно пов'язане з основними факторами серцево-судинного ризику. При поєднанні цих двох захворювань можливість несприятливого перебігу ІХС і, зокрема, розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН), збільшується в декілька разів. Згідно з даними Фремінгемського дослідження ризик розвитку ХСН у осіб старше 40 років, які перенесли інфаркт міокарда, становить близько 20%. В Україні кількість пацієнтів із клінічно маніфестованою ХСН може наблизитись до 2 млн [3]. Однією з провідних причин розвитку ХСН після гострого інфаркту міокарда (ГІМ) пов'язані зі змінами архітектоніки серця, що зумовлює необхідність досліджень спрямованих на пошук нових біомаркерів і вивчення їх впливу на процеси розвитку постінфарктного ремоделювання.

При інфаркті міокарда відбувається значна структурна перебудова міокарда лівого шлуночка (ЛШ). Зміни, до котрих залучені розміри, геометрія та функція ЛШ, об'єднуються поняттям постінфарктного ремоделювання. Ці процеси запускаються в результаті загибелі значної частини кардіоміоцитів і тривають після припинення пошкоджуючої дії на міокард. У ряді випадків результатом ремоделювання є тривала стабілізація розмірів і функції ЛШ, що супроводжується досить сприятливим серцевим прогнозом. У той же час у значної частини хворих з ГІМ ремоделювання набуває дезадаптивний характер з прогресуючою дилатацією ЛШ, порушенням його геометрії, що в кінцевому підсумку призводить до падіння скорочувальної здатності і розвитку ХСН [12]. Раннє прогнозування розвитку ХСН у хворих з ГІМ дозволяє якщо не запобігти, то значно сповільнити її прогресування шляхом активного втручання в перебіг хвороби.

Існуючі шкали прогнозування розвитку ХСН у хворих з ГІМ базуються на вивченні параметрів, що характеризують геометрію серця за даними ехокардіографії, аналізі ЕКГ, наявності тих чи інших ускладнень в гострому періоді ІМ. Як біомаркери прогнозу використовуються натрійуре-