

УДК: 616.33-006.6-085.28

Сенютович Р.В.¹, Іващук О.І.¹, Гонца А.О.², Бізер Л.І.², Ткач І.А.²

Паліативна монохіміотерапія раку шлунка (огляд літератури).

Кафедра онкології та радіології, БДМУ

Чернівецький обласний клінічний онкологічний диспансер

Резюме. Ремісії після монохіміотерапії раку шлунка спостерігаються в 6-20% хворих, медіана життя 6-8 місяців.

Ключові слова. Рак, шлунок, паліативна монохіміотерапія.

Роль системної хіміотерапії у хворих з раком шлунка було показана ще в 1960 році (Ajani et al, 1992).

Серед перших застосованих хіміопрепаратів - 5Fu, нітрозосечовина, мітоміцин С та доксорубіцин (Comis et al, 1974; Cocconi et al, 1994).

Під паліативною хіміотерапією розуміють застосування цитостатиків без радикальної або паліативної операції при місцевопоширеному і метастатичному раку.

Подібна хіміотерапія продовжує життя хворих, але не призводить до повного видужання. При її оцінці важливо враховувати можливі ускладнення, летальність від проведеного цитостатичного лікування, якість життя. Саме подовження життя на кілька місяців у хворого не може бути успіхом терапії якщо вона супроводжується важкими ускладненнями. В літературі ефективність хіміотерапії оцінюється за двома важливими показниками – частотою ремісій і медіаною виживання. Ці дані особливо важливі для практичних лікарів, завданням яких є не тільки продовження життя хворих на кілька місяців, але врахування фінансових можливостей пацієнта.

За рубежом сьогодні монохіміотерапія поширеного раку шлунка майже не застосовується. На сайті Pub-med за 2011 рік з більш ніж 700 робіт - монохіміотерапії присвячено декілька досліджень, переважно щодо препарату S1. В той же час українські онкологи продовжують широко використовувати монохіміотерапію поширеного раку шлунка.

Тому огляд робіт з монохемотерапії раку шлунка є актуальним для вітчизняних онкологів.

5-фторурацил. Comis а. Carter дослідили у 450 хворих ефективність препарату, який вводили за двома методами - болусним та постійним внутрішнім введенням. Ремісії відмічено в 22% (Comis et al, 1974).

Біомодуляція 5-фторурацилу спрямована на підвищення його ефективності. Застосовані лейковорин (фолієва кислота), метотрексат, інтерферон- α , N-phosphonacetyl-L-aspartic acid (PALA) (Schilsky et al, 1998).

Machover et al (1986) пролікували 27 хворих 5Fu (300-400 мг/м² /день) і лейковорином (200мг/м² /день) протягом 5 днів, кожні 3 тижні (Machover et al, 1986). Ремісії спостерігали у 48%, медіана виживання 7 місяців.

Arbuck et al (1990) застосовували 5Fu (600 мг/м² , болус, щотижня, 6 тижнів підряд), лейковорин 500 мг/м², щотижня. Результати виявились більш, ніж скромними – ремісії - 12%, медіана виживання 5,5 місяців (Arbuck et al, 1990).

Інтерферон не підвищував ефективності 5Fu (Windschitl et al, 1990; Jager et al, 1995).

Комбінація гідро сечовини, інтерферону- α та 5Fu досліджувалась рядом дослідників (Wadler et al, 1999; Wadler et al, 1996; Wadler et al, 1996).

В одному з цих досліджень (30 хворих) ремісії виникли у 37% (у 7% - повні). Однак гранулоцитопенія розвинулась у 49% хворих.

Мітоміцин дає до 30% ремісій при раку шлунка (Comis et al, 1974; Cummings et al, 1995). Доксорубіцин – 17% ремісій (Moertel et al, 1979). Мітоксанрон взагалі не давав ремісій (DeSimone et al, 1986). Епірубіцин – скромні результати – 17% ремісій (Scarffe et al, 1985).

Найбільше розчаровували результати International Collaborative Cancer Group trial (ICCG). 1 група - 70 хворих одержувала епірубіцин (100-140 мг/м² кожні 3 тижні), друга 5Fu (500-700 мг/м², 1-5 дні, кожні 3 тижні) (Coombes et al, 1994). Ремісії – 8% для епірубіцину і 6% для 5Fu (Coombes et al, 1994).

Lacave et al (1987) призначали по 100 мг/м² цисплатини кожні 3 тижні (34 хворих). Ремісії – 18% (3 – повних) (Lacave et al 1987).

Однак після терапії цисплатиною спостерігалась значна кількість ускладнень (Kim et al, 1999; Perry et al, 1986; Wilke et al, 1990). (

24 хворих одержували 130 – 160 мг/м² карбоплатини в 1, 3, 5, дні, кожні 4 тижні, ремісії спостерігали у 9% Preusser et al, 1990).

Етопозид. Ремісії - 20% (Macdonald et al, 1992), 17% (Ajani et al, 1992).

Паклітаксел. Ajani et al дослідили 2 схеми паклітакселу - 200 мг/м² (інфузії протягом 3 годин або 24 годин). Ремісії 17 і 23%. Медіана виживання 6,5 місяців.

Ohtsu et al (1994) призначали хворим 210 мг/м² паклітакселу (Ohtsu et al 1994), одержано 28% ремісій. В той же час Einzig et al (1995) які застосовували паклітаксел 24 годинними інфузіями (250 мг/м²) відмітили всього 5% ремісій (22 хворих) (Einzig et al 1995).

Ремісії після введення доцетакселу (100 мг/м², кожні 3 тижні) склали 24% (Sulkes et al, 1994).

Дослідники з Японії повідомили про такий же відсоток ремісій (24%), однак доза препарату була меншою (60 мг/м²) (Moertel C.G. 1968).

У дослідженнях Van Hoefer et al (1999) ремісії склали 20% (Vanhoefer et al, 1999).

Ірінотекан і топотекан частіше застосовують в Японії, ремісії 18-43% (Bleiberg H. 1999). В Європейських дослідженнях цей процент був менший – 17,6% (Kohne et al, 1999)).

В той же час в одному з досліджень при застосуванні топотекану ремісій взагалі не було відмічено (Sakata et al, 1998).

Тегафур (NFT) є комбінацією урацилу та попередника 5Fu (Hoff et al, 1999). Японські дослідження вказують на 27% ремісій при застосуванні цього препарату (Ota et al, 1998). При поєднанні NFT з лейковорином ремісії спостерігали в 29% (Kim et al, 1996), 15% (Ravaud et al, 1999).

Препарат S-I – поєднує тегафур (СДНР), гіместат та отастат (ОХО).

Sakata et al (1998) вказують на 49% ремісій від застосування цього препарату, при дуже скромній медіані виживаємості (8,5 місяців). 24% хворих мали токсичні прояви.

Капецитабін (Кселода) в основному застосовується в США. В дослідженнях Ma et al (2011) він продовжував життя з 9,5 місяців (введення 5-фторурацилу) до 10,7 місяців.

При застосуванні гемцитабіну яких небудь ремісій при раку шлунка не спостерігали (Christman et al, 1994). При застосуванні Trimetrexate (TMX) (Ramanathan et al, 1999) ремісії спостерігали у 21%, медіана виживання – 5,9 місяців.

Jatsenko (2007) представив дані щодо монохіміотерапії раку шлунка IV ст. вітчизняним препаратом поліплатеном (як мінімум 2 курси). Однорічна виживаємість склала 22,53%, трирічна – 7,54% і 4,43%

Висновок. Ремісії при монотерапії поширеного раку шлунка складають 6%-20%. Медіана життя 5-7 місяців.

Таблиця 1.

Монохіміотерапія при раку шлунка.

	Число хворих	Ремісії	Дослідники
5-Fluorouracil	392	21	Comisand Carter, 1974
Ftorafur	73	10	Blokhina et al, 1972
Mitomycin-C	211	30	Comis et al, 1974
Doxorubicin	141	17	Moertel et al, 1979
Epirubicin	50	16	Cersosimo et al, 1986
Cisplatin	139	19	Perry et al, 1986
Hydroxyurea	31	19	Comisand Carter, 1974
CPT-11	60	23	Futatsuki et al, 1994
Paclitaxel	30	17	Ajani et al, 1998
Oral etoposide	26	17	Ajani et al, 1992
Carboplatin	41	5	Preusser et al, 1990
Docetaxel	33	24	Sulkes et al, 1994

UFTfleucovorin	26	15	Ravaud et al, 1999
S-1	51	49	Sakataetal, 1998
Trimetrexate	33	21	Raman et al, 1999
Gemcitabine	18	0	Christman et al, 1994

Література.

1. Ajani JA, Dumas P. Evaluation of oral etoposide in patients with metastatic gastric carcinoma: a preliminary report. *Semin Oncol* 1992;19:45–7.
2. Arbuck SG, Silk Y, Douglass HO Jr, et al. A phase II trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, mitomycin C, and leucovorin in advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1990;65:2442–5.
3. Bleiberg H. CPT-11 in gastrointestinal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35:371–9.
4. Christman K, Kelsen D, Saltz L, et al. Phase II trial of gemcitabine in patients with advanced gastric cancer. *Cancer* 1994;73:5–7.
5. Cocconi G, Bella M, Zironi S, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin combination versus PELF chemotherapy in advanced gastric cancer: a prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. *J Clin Oncol* 1994;12:2687–93.
6. Comis RL, Carter SK. A review of chemotherapy in gastric cancer. *Cancer* 1974;34:1576–86.
7. Coombes RC, Chilvers CE, Amadori D, et al. Randomised trial of epirubicin versus fluorouracil in advanced gastric cancer. An International Collaborative Cancer Group (ICCG) study. *Ann Oncol* 1994;5:33–6.
8. Cummings J, Spanswick VJ, Smyth JF. Re-evaluation of the molecular pharmacology of mitomycin C. *Eur J Cancer* 1995;31A:1928–33.
9. DeSimone PA, Gams R, Birch R. Phase II evaluation of mitoxantrone in advanced carcinoma of the stomach: a Southeastern Cancer Study Group Trial. *Cancer Treat Rep* 1986;70:1043–4.
10. Einzig AI, Lipsitz S, Wiernik PH, et al. Phase II trial of taxol in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract (UGIT). The Eastern Cooperative

Oncology Group (ECOG) results. Invest New Drugs 1995;13:223–7.

11.Hoff PM, Lassere Y, Pazdur R. Tegafur/uracil + calcium folinate in colorectal cancer: double modulation of fluorouracil. Drugs 1999;58:77–83.

12.Jatsenko L.D. The survival indices of patients with stage IV gastric cancer treated by polyblatilen / L.D. Jatsenko // Klin Klin. – 2007. – Vol. 8. - P. 50-53.

13.Kim R, Murakami S, Ohi Y, et al. A phase II trial of low dose administration of 5-fluorouracil and cisplatin in patients with advanced and recurrent gastric cancer. Int J Oncol 1999;15:921–6.

14.Kim YH, Cheong SK, Lee JD, et al. Phase II trial of oral UFT and leucovorin in advanced gastric carcinoma. Am J Clin Oncol 1996;19:212–6.

15.Kohne CH, Thuss-Patience P, Catane R, et al. Final results of a phase II trial of CPT-11 in patients with advanced gastric cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:258a.

16.Lacave A, Wils J, Bleiberg H, et al. An EORTC Gastrointestinal Group phase III evaluation of combinations of methyl-CCNU, 5-fluorouracil, and adriamycin in advanced gastric cancer. J Clin Oncol 1987;5:1387–93.

17.Ma Y. Capecitabine for the treatment for advanced gastric cancer: efficacy, safety and ethnicity / Y.Ma, L. Tang, H.X. Wang [et al] // J. Clin. Pharm Ther. – 2011. – P. 26-27.

18.Macdonald JS, Havlin KA. Etoposide in gastric cancer. Semin Oncol 1999;26:100–10. Moertel CG, Lavin PT. Phase II-III chemotherapy studies in advanced gastric cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer Treat Rep 1979;63:1863–9.

19.Machover D, Goldschmidt E, Chollet P, et al. Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-fluorouracil and high-dose folinic acid. J Clin Oncol 1986;4:685–96.

20.Moertel CG, Lavin PT. Phase II-III chemotherapy studies in advanced gastric cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer Treat Rep 1979;63:1863–9.

21.Ohtsu A, Shimada Y, Yoshida S, et al. Phase II study of protracted infusional 5-fluorouracil combined with cisplatin for advanced gastric cancer: report from

the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). *Eur J Cancer* 1994;14:2091–3.

22.Ota K, Taguchi T, Kimura K. Report on nationwide pooled data and cohort investigation in UFT phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;22:333–8.

23.Perry MC, Green MR, Mick R, et al. Cisplatin in patients with gastric cancer: a Cancer and Leukemia Group B phase II study. *Cancer Treat Rep* 1986;70:415–6.

24.Preusser P, Wilke H, Achterrath W, et al. Phase II study of carboplatin in untreated inoperable advanced stomach cancer. *Eur J Cancer* 1990;26:1108–9.

25.Ramanathan RK, Lipsitz S, Asbury RF, et al. Phase II trial of trimetrexate for patients with advanced gastric carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study (E1287). *Cancer* 1999;86:572–6.

26.Ravaud A, Borner M, Schellens JH, et al. UFT and oral calcium folinate as first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer. *Oncology (Huntingt)* 1999;13:61–3.

27.Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, et al. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur- 0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1998;34:1715–20.

28.Scarffe JH, Kenny JB, Johnson RJ, et al. Phase II trial of epirubicin in gastric cancer. *Cancer Treat Rep* 1985;69:1275–7.

29.Schilsky RL, Hohneker J, Ratain MJ, et al. Phase I clinical and pharmacologic study of eniluracil plus fluorouracil in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1998;16: 1450–7.

30.Sulkes A, Smyth J, Sessa C, et al. Docetaxel (Taxotere) in advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial. EORTC Early Clinical Trials Group. *Br J Cancer* 1994; 70:380–3.

31.Vanhoefler U, Wilke H, Harstrick A, et al. Phase II study of docetaxel as second line chemotherapy in metastatic gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:303a.

32.Wadler S, Damle S, Haynes H, et al. Phase II/pharmacodynamic trial of dose-intensive, weekly parenteral hydroxyurea and fluorouracil administered with

interferon alfa- 2a in patients with refractory malignancies of the gastrointestinal tract. J Clin Oncol 1999;17:1771–8.

33. Wadler S, Gleissner B, Hilgenfeld RU, et al. Phase II trial of N-(phosphonacetyl)-L-aspartate (PALA), 5-fluorouracil and recombinant interferon-alpha-2b in patients with advanced gastric carcinoma. Eur J Cancer 1996;32A:1254–6.

34. Wadler S, Horowitz R, Mao X, et al. Effect of interferon on 5-fluorouracil-induced perturbations in pools of deoxynucleotide triphosphates and DNA strand breaks. Cancer Chemother Pharmacol 1996;38:529–35.

35. Wadler S, Horowitz R, Rao J, et al. Interferon augments the cytotoxicity of hydroxyurea without enhancing its activity against the M2 subunit of ribonucleotide reductase: effects in wild-type and resistant human colon cancer cells. Cancer Chemother Pharmacol 1996;38:522–8.

36. Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. High dose folinic acid/etoposide/5-fluorouracil in advanced gastric cancer— a phase II study in elderly patients or patients with cardiac risk. Invest New Drugs 1990;8:65–70.

37. Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. New developments in the treatment of gastric carcinoma. Semin Oncol 1990;17: 61–70.

38. Windschitl HE, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. A clinical trial of biochemical modulation of 5-fluorouracil with N-phosphonoacetyl-L-aspartate and thymidine in advanced gastric and anaplastic colorectal cancer. Cancer 1990;66:853–6.

Сенютович Р.В., Иващук А.И., Гонца А.А., Бизер Л.И., Ткач И.А.

Палиативная монокимиотерапия рака желудка (обзор литературы).

Резюме. Ремиссии после монокимиотерапии рака желудка наблюдаются у 6-60% больных, медиана жизни 6-8 месяцев.

Ключевые слова: рак, желудок, палиативная монокимиотерапия.

Senyutovich R.V., Ivaschuk O.I., Gontsa A.O., Bizer L.I., Tkach I.A.

Paliative monochemotherapy by stomach cancer.

Abstract. Remission by monochemotherapy by stomach cancer are observed in 6%-20%. Median survival is 6-8 monthes.

Key words. Cancer, stomach, monochemotherapy, palliative.

Bukovinian State Medical University