

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-19-23

Опыт применения комбинации ELF в индукционной химиотерапии первой линии метастатического рака желудка

М.Н. Нариманов, С.А. Тюляндин

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия
Для корреспонденции: mehtin@mail.ru

Резюме: Комбинация ELF (этопозид, 5-фторурацил, лейковорин) при метастатическом раке желудка используется с 1980-х годов, но до последнего времени часто применяется в современной химиотерапии диссеминированного рака желудка. В настоящем исследовании проанализировано 60 историй болезни пациентов отделений клинической фармакологии и химиотерапии. В нашей работе мы решили изучить непосредственные и отдаленные результаты лечения комбинацией ELF на собственной группе больных. В настоящее время в арсенале противоопухолевых комбинаций для лечения диссеминированного рака желудка имеется ряд новых режимов с включением доцетаксела, иринотекана, оксалиплатина, и место комбинации ELF неясно в противоопухолевой химиотерапии рака желудка.

Ключевые слова: рак желудка, химиотерапия, вепезид, 5-фторурацил, лейковорин

Литературная справка и актуальность исследования

Рак желудка занимает второе место в структуре заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований в Российской Федерации [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 наблюдается 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]. Этим объясняется успех применения скрининговых программ в такой стране, как Япония. В Японии рак желудка диагностируется в I, II и III стадиях 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 третей пациентов заболевание выявляется только на IV стадии, когда опухоль уже нерезектабельна. В России в 2006 году лишь у 23,3% больных заболевание было выявлено на I–II стадиях, 5-летняя популяционная выживаемость не превышает 13% [11].

Кроме того, большинство схем химиотерапии облада-

ют высокой токсичностью, использование этих схем ограничено у ослабленных и тяжелых больных с распространенным раком желудка.

Целью нашей работы стала оценка результатов исследования комбинации ELF (этопозид, 5-фторурацил, лейковорин) при метастатическом раке желудка. В задачи исследования входила оценка непосредственной эффективности комбинации, медианы выживаемости без признаков прогрессирования, определение спектра токсичности режима и общей выживаемости.

Материалы и методы

До начала лечения у всех больных отмечена удовлетворительная функция костномозгового кроветворения и нормальные почечная и печеночная функции. В исследование было включено 60 пациентов с метастатическим раком желудка в возрасте от 30 до 77 лет, медиана возраста – 61 год. Мужчин – 40 (66,6%), женщин – 20 (33,3%). Гистологическая верификация получена в 100% случаев, аденокарцинома – у 51 (85%), перстневидноклеточный рак – у 7 (11,6%), недифференцированный рак – у 2 (3,3%) больных. Степень дифференцировки была распределена следующим образом: 17 (28,3%) пациентов имели низкодифференцированную аденокарциному, высокодифференцированная встретилась у 36 (60%) больных, умереннодифференцированная – у 7 (11,6%).

17 (28,3%) больных из 60 находились в состоянии средней тяжести (ECOG – 2), остальные 43 пациента (71,6%) были в удовлетворительном или хорошем общем состоянии (0–1 по ECOG). У 3 (5%) больных был диагностирован кардиоэзофагеальный рак желудка с переходом на пищевод, в остальных 95% поразились другие отделы желудка.

Таблица 1. Исходная общая характеристика больных, получивших комбинацию ELF

Характеристика больных	Кол-во больных (60)	%
Оценено по эффективности	60	100
Оценено по токсичности	60	100
Медиана возраста 61 (30-77)		
<50	21	35
≥50	39	65
Пол		
мужской	40	66,6
женский	20	33,3
Статус ECOG		
0-1	43	71,6
2	17	28,3
Гистологический тип опухоли		
аденокарцинома	51	85
перстневидноклеточный рак	7	11,6
недифференцированный рак	2	3,3
Степень дифференцировки		
низкодифференцированная	17	28,3
высокотифференцированная	36	60
умереннодифференцированная	7	11,6
Гистологический подтип опухоли		
диффузный тип	20	33,3
кишечный тип	19	31,6
не определялся	21	35
Локализация первичной опухоли		
кардиоэзофагеальный рак	3	21,7
другие отделы	57	95
Метастазы		
печень	41	68,3
брюшина	4	6,6
забрюшинные л-узлы	17	28,3
яичники	6	10
надключичные л-узлы	5	8,3
другие органы и ткани (селезенка, кости, надпочечники)	5	8,3
Уровень РЭА, нг/мл		
<2,5	9	15
≥2,5	37	61,6
нет данных	14	23,3
Уровень СА19-9, мЕД/мл		
<37	20	33,3
≥37	26	43,3
нет данных	14	23,3
Гемоглобин, г/дл		
≥10	19	31,6
<10	41	68,3
Медиана курсов лечения	6 (1-6)	
Радикальные оперативные вмешательства		
гастрэктомия	4	6,6
резекция желудка	4	6,6
резекция желудка	0	8,6
Паллиативные оперативные вмешательства до и в процессе лечения	0	0

Таблица 2. Семиотика болезни

	Число больных (n=60)	%
Слабость	37	61,6
Болевой синдром	16	26,6
Снижение веса	18	30
Асцит	3	5
Дисфагия	3	5
Анорексия	11	18,3

Ниже будут анализированы данные по характеристике наших больных (табл. 1).

Оперативное лечение выполнено 4 больным. У всех пациентов операция носила радикальный характер. Всем больным на ранних стадиях выполнена гастрэктомия. Паллиативных оперативных вмешательств в этой группе больных не выполнялось.

По нашим данным, метастатическое поражение печени было выявлено у 41 (68,3%) больного. Обширное поражение печени выявлено у 31 пациента (объем поражения – более 50), на втором месте метастазирование в лимфоузлы забрюшинные – более 17 (28%) больных. Карциноматоз брюшины выявлен у 4 (6,6%) пациентов.

Исходный положительный уровень РЭА в группе больных зарегистрирован у 37 (61,6%), СА 19-9 – у 26 (43,3%) пациентов.

Семиотика заболевания представлена в табл. 2.

В группе больных преобладали жалобы на слабость, болевой синдром и снижение веса. Боли 1–2 степени отмечали 16 (26,6%) больных. Снижение веса – 18 (30%) пациентов. У 3 (5%) больных был выраженный асцит, требующий лапароцентеза.

Как уже говорилось выше, все больные в качестве 1-й линии химиотерапии получали режим ELF: эпопозид 120 мг/м² в-в капельно 1–3 дни, лейковорин 20 мг/м² в-в капельно 1–3 дни и 5- фторурацил 500 мг/м² в-в капельно с 1–3 дни 21-дневного терапевтического цикла.

Всего проведено 344 терапевтических цикла химиотерапии, медиана курсов составила 6 (1–6) курсов. Токсичность данного режима была оценена у всех 60 больных. Частота таких проявлений токсичности, как нейтропения, тромбоцитопения, тошнота, рвота, диарея, стоматит, лихорадка, подсчитана как на количество больных, так и на количество курсов.

Гематологическая токсичность представлена в табл. 3.

При анализе проявлений гематологической токсичности в группе больных, получивших комбинацию ELF, нейтропения 1–2 степени отмечена у 17 (28,3%) больных (40 курсов лечения), нейтропения 3–4 степени – у 4 (6,9%) больных (9 курсов лечения). Фибрильная нейтропения отмечена у двух из 60 больных, фатальных исходов не было.

Тромбоцитопения 1–2 степени в группе больных, получивших комбинацию ELF, отмечена у 6 (10%) больных (8 курсов лечения), тромбоцитопения 3–4 степени зарегистрирована у 14 (23%) больных (22 курса лечения). Геморрагического синдрома не отмечено.

Анемия 1–2 степени в группе больных, получивших комбинацию ELF, отмечена у 22 (36,6%) из 60 больных. Анемия 3–4 степени зарегистрирована у 7 (11,6%) больных.

Негематологическая токсичность представлена в табл. 4. У 9 (15%) и 4 (6,6%) пациентов в этой группе зарегистрированы стоматит и диарея 1–2 степени,

Таблица 3. Гематологическая токсичность в группе больных, получивших комбинацию ELF

Токсичность	Степень токсичности			
	(% от числа больных)		(% от числа курсов)	
	I-II степени	III-IV степени	I-II степени	III-IV степени
Анемия	22 (36,6%)	7 (11,6%)	–	–
Нейтропения	17 (28,3%)	4 (6,6%)	40 (11,6%)	9 (2,6%)
Фибрильная нейтропения	–	2 (3,3%)	–	2
Тромбоцитопения	6 (10%)	14 (23%)	8 (2,3%)	22 (6,3%)

Таблица 4. Негематологическая токсичность в группе больных, получивших комбинацию ELF

Токсичность	Степень токсичности			
	(% от числа больных)		(% от числа курсов)	
	I-II степени	III-IV степени	I-II степени	III-IV степени
Тошнота	6 (10%)	0	нет данных	0
Рвота	5 (8,3%)	0	5 (1,4%)	0
Диарея	4 (6,6%)	0	11 (1,1%)	0
Лихорадка	1 (6,5%)	0	4 (1,1%)	0
Алопеция	34 (56,6%)	0	–	–
Стоматиты	9 (15,0%)	0	19 (5,5%)	0
Аллергическая реакция	1 (1,6%)	0	1 (0,2%)	0

Таблица 5. Симптоматический эффект комбинации ELF

Режимы Клиническая симптоматика	CF (60)
Уменьшение болевого синдрома	5/16 (31,2%)
Уменьшение слабости	11/37 (29,7%)
Стабилизация веса	6/18 (33,3%)
Исчезновение лихорадки	1/4 (25%)
Уменьшение дисфагии	1/3 (33%)
Уменьшение асцита	1/3 (33%)

Таблица 6. Непосредственная эффективность режима ELF

Эффективность (оценена у 60 больных)	Число больных 60	%
Частичная регрессия	8	13,3
Стабилизация	40	66,6
Прогрессирование	12	20
Контроль болезни	48	80

все осложнения были регулируемы и обратимы (19 и 11 курсов лечения соответственно). Тошнота при использовании режима была невысокой – 1–2 степени отмечена у 6 (10%) больных и не требовала инфузионной терапии. Тошноты и рвоты 3–4 степени

не отмечено. Алопеция отмечена у 34 (56,6%) больных. У одного больного зарегистрирована аллергическая реакция на этопозид.

Таким образом, анализ гематологической и негематологической токсичности комбинации ELF показал, что режим обладает минимальной и регулируемой токсичностью.

Нами была выполнена оценка симптоматического эффекта режима ELF.

Добиться контроля над симптомами заболевания удалось у 23 (38,3%) больных, имевших симптомы болевой синдром у 5 (31,2%) больных из 16. У 6 (16,2%) больных отмечена стабилизация веса. У одного из трех пациентов с асцитом удалось уменьшить степень накопления асцита.

Симптоматический эффект комбинации ELF представлен в табл. 5.

Эффект был оценен у всех 60 больных. Полной регрессии опухоли не отмечено. В результате проведенной химиотерапии у 8 (13,3%) больных отмечена частичная регрессия опухоли. У 40 пациентов отмечена стабилизация процесса (66,6%). Болезнь удалось контролировать у 48 (80%) пациентов (табл. 6).

Мы проанализировали группу больных с зарегистрированным объективным ответом. У всех 8 пациентов с объективным эффектом зарегистрирована аденокарцинома. Анализ этих больных показал, что у 6 (75%) из 8 больных с объективным эффектом зарегистрирован низкодифференцированный рак, у 2 (25%) – умереннодифференцированный. У 1 (12,5,1%) больного отмечен диффузный подтип опухоли, у 7 больных из 8 (87%) – кишечный подтип опухоли. У всех 8 (100%) больных с объективным ответом выявлено метастатическое поражение печени, у 1 больного – метастазы в брюшину, у 4 (50%) больных – метастазы в забрюшинные л-узлы, у 1 больной – метастазы в яичники. У 4 из 8 (50%) больных отмечен маркерный эффект в виде корреляции объективного эффекта со снижением исходного уровня опухолевых маркеров РЭА и СА 19–9.

Медиана выживаемости без прогрессирования в исследуемой группе составила 5,1 месяца (см. рис. 1).

Выводы

Одногодичная выживаемость составила 11 (18,3%) пациентов, два года жили 2 (3,3%) пациента. Таким образом, по непосредственным результатам, объективный эффект комбинации ELF составил 13,3%, стабилизация – 66,6%, контроль болезни – 80%, медиана общей выживаемости – 8,4 месяца. Режим обладает минимальной и регулируемой токсичностью.

Окончательный анализ комбинации ELF показывает, что режим, с учетом низкой токсичности, высокой частоты контроля болезни и контроля клинической симптоматики болезни, имеет полное право на существование и использование в клинической практике в качестве индукционной химиотерапии первой линии диссеминированного рака желудка. Кроме того, этот режим облегченный, малотоксичный и легко исполнимый. Его следует рекомендовать для использования в амбулаторной практике для пожилых или ослабленных больных.

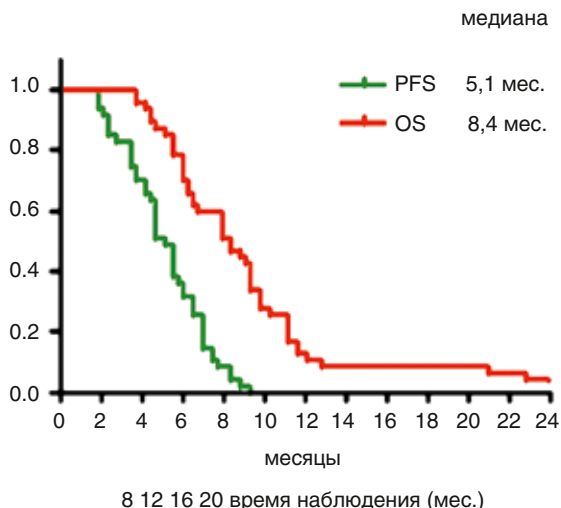


Рисунок 1. Время до прогрессирования и общая выживаемость комбинации ELF

Информация об авторах

Мехти Н. Нариманов, д.м.н., с.н.с., отделение клинической фармакологии и химиотерапии, e-mail: mehtin@mail.ru

Сергей А. Тюляндин, д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-19-23

For citation: Narimanov M. N., Tjulandin S. A. The experience of using ELF-combination as a first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer. *Malignant Tumours* 2017; 2: 19–23. (In Russ.)

The experience of using ELF-combination as a first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer

M. N. Narimanov, S. A. Tjulandin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
For correspondence: mehtin@mail.ru

Abstract: The ELF-combination (etoposide, 5-fluorouracil, leucovorin) for metastatic gastric cancer is used since 1980s, but until recently, is also often used in modern chemotherapy of metastatic gastric cancer. In the modern arsenal of anticancer combinations for the treatment of metastatic gastric cancer there is a number of new modes with the incorporation of docetaxel, irinotecan, oxaliplatin and place of ELF-combination in anticancer chemotherapy of gastric cancer is unclear. In our study, we analyzed 60 medical cards of patients of the departments of clinical pharmacology and chemotherapy. We studied short-term and long-term results of treatment with a ELF-combination. All patients received 344 therapeutic cycles of chemotherapy, median number of received courses was 6 (1–6). Treatment failed to gain control over the symptoms of the disease failed in 23 (38,3%) patients. As a result of chemotherapy, 8 patients (13.3%) showed partial tumor response. 40 patients noted stabilization of the process (66.6%). For short-term results – the median overall survival was 8.4 months. Given the low toxicity, a high percentage of the disease control and control of clinical symptoms of the disease treatment chemotherapy of metastatic gastric cancer.

Keywords: gastric cancer, chemotherapy, vepeside, 5-fluorouracil, leucovorin

Information about the authors

Mekhti N. Narimanov, MD, PhD, DSc, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, e-mail: mehtin@mail.ru

Sergey A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy

Литература • References

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина РАМН. 2008. Т. 19. № 2. [Davydov M. I., Aksel E. M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2006, Bulletin of the Russian oncological scientific center named after N. N. Blokhin of the RAMS, 2008, Vol. 18, No. 2. (In Russ.)].
2. Ferlay J., Bray F., Pisani P. et al. GLOBOCAN 2002 cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC cancerbase, Lyon: IARC Press, 2004, No. 5, Version 2.0.
3. World Health Organization. The World Health Report 2003, Geneva: WHO, 2003.
4. Correa P., Chen V. W. Gastric cancer, *Cancer Surv.*, 1994, Vol. 19–20, pp. 55–76.
5. Kelley J. R., Duggan J. M. Gastric cancer epidemiology and risk factors, *J. Clin. Epidemiol.*, 2003, Vol. 56, pp. 1–9.
6. Powell J., McConkey C. C. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites, *Br. J. Cancer*, 1990, Vol. 62, pp. 440–3.
7. Verdecchia A., Corazziari I., Gatta G. et al. Explaining gastric cancer survival differences among European countries, *Int. J. Cancer*, 2004, Vol. 109, pp. 737–41.
8. Fielding J. W. L, Powell J., Allum W. H. *Cancer of the stomach*, London: The Macmillan Press, 1989.
9. Hoichi Kato. *Cancer Statistics in Japan*, 2008.
10. Гарин А. М., Базин И. С. Злокачественные опухоли пищеварительной системы. М.: Инфомедиа Паблишерз, 2003. [Garin A.M., Bazin I.S. Malignant tumors of the digestive system. Moscow: Infomedica Publishers, 2003, 264 p. (In Russ)].
11. Berrino F., de Angelis R., Sant M. et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of the EURO CARE-4 study, *Lancet Oncol.*, 2007, Vol. 8, No. 9, pp. 773–783.