

ОНКОЛОГІЯ

УДК 616.33-005.6-089

*В.Г. Бондарь, Гасми Мохамед Мехди**Донецкий национальный медицинский университет,
Донецкий областной противоопухолевый центр, г. Красный Лиман***СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ
РАКА ЖЕЛУДКА**

Проанализированы данные о 60 больных раком желудка Т3N0-2M0. Тридцати больным (основная группа) проведено комплексное лечение, включающее гастрэктомию, интра- и послеоперационную химиотерапию с режимом иринотекан и митомицин С. Тридцати больным (контрольная группа) после операции гастрэктомии проведены курсы стандартной внутривенной химиотерапии. Комплексное лечение больных резектабельным раком желудка с применением химиотерапии с режимом иринотекан и митомицин С во время операции гастрэктомии и в послеоперационном периоде способствует снижению частоты прогрессирования заболевания на 20 % за 18 месяцев наблюдения, достоверно улучшает течение послеоперационного периода, способствует снижению частоты возникновения послеоперационных осложнений на 30 %, препятствует развитию гиперкоагуляции, нормализуя свертывающую систему крови, приводит к выраженному отеку стромы опухоли и стимуляции тканевого Т-клеточного иммунитета.

Ключевые слова: рак желудка, иринотекан, митомицин С.

Рак желудка занимает четвертое место в структуре онкологической заболеваемости и является второй по частоте причиной смерти от раковых заболеваний. Данные научной литературы свидетельствуют о том, что при первичном обращении рак желудка I и II стадий диагностируется в США в 24 % случаев, в Украине в 23,3 %; местно-распространенный рак III стадии в Украине выявляется в 30 % случаев. Первично-метастатический рак в США составляет 33 %, в Украине – 41 % [1, 2]. Известно, что в США из числа больных с локальной формой рака желудка, выявленной при первичной диагностике, у 45 % в течение пяти лет развиваются метастазы. Регионарная форма у 85 % пациентов прогрессирует и переходит в метастатическую фазу болезни. В Великобритании среди пациентов с резектабельной опухолью, получивших дооперационную химиотерапию, пятилетняя выживаемость составляет 36 %. Однако при распространенных или метастатических формах порога пятилетней выжи-

ваемости достигают только 5–20 % больных при медиане общей выживаемости. Основным методом радикального лечения больных раком желудка является хирургический [1], но даже в условиях местной распространенности опухолевого процесса радикальность оперативных вмешательств составляет примерно 30–40 % [3]. Кроме того, на высоком уровне продолжают оставаться следующие хирургические осложнения после операций по поводу рака желудка: несостоятельность анастомозов, панкреатит с формированием свищей, внутрибрюшной абсцесс, кишечная непроходимость, кровотечение, раневая инфекция, перитонит, медиастенит, эмпиема плевры. Среди нехирургических осложнений развиваются пневмонии, сердечная недостаточность, аритмия, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, мочевиная инфекция, аллергические реакции [4].

Для улучшения результатов лечения разрабатываются методы комплексного лечения, включающие химиолучевое лечение. Однако

© В.Г. Бондарь, Гасми Мохамед Мехди, 2017

возможности химиолучевого лечения ограничены резистентностью опухоли желудка [1]. Современные схемы полихимиотерапии, которые применяются при лечении рака желудка, обладают высокой токсичностью, в том числе гематологической. Поэтому лишь 50–70 % больных получают весь запланированный объем химиотерапии [5]. Кроме того, химиотерапия рака желудка чревата серьезными осложнениями, обусловленными как токсичностью самих противоопухолевых препаратов, так и особенностями течения заболевания. В частности, при раке желудка отмечаются нарушения питания, что сопровождается потерей массы тела; у таких больных часто возникают глубокая, нередко фибрильная нейтропения, сепсис, стоматит, энтероколит, сопровождающийся тяжелыми диспепсическими расстройствами [6]. Поэтому важным подходом при лечении больных раком желудка являются способы введения и доставки химиопрепаратов к опухолевому очагу [5], снижение частоты послеоперационных осложнений, а также токсичности химиотерапии. Наиболее адекватным путем доставки химиопрепаратов к злокачественной опухоли является их прямое введение в сосуды, питающие опухоль [7].

Перспективным направлением является также применение различных модуляторов, повышающих эффективность химиопрепаратов и влияющих на отдаленные результаты лечения [8], к которым относится и озонотерапия. Экспериментальный и клинический опыт применения озонотерапии показывает, что ее действие связано с развитием свободнорадикальных процессов, образованием активных форм кислорода, действующих в качестве естественных физиологических активаторов многих биологических функций, в том числе и иммунитета, влияет на реологию крови, обладает противовоспалительным, антибактериальным и дезинтоксикационным действием. Медицинский озон можно применять в комплексе с различными лекарственными средствами, потенцируя их действие и уменьшая побочные явления [9]. На фоне использования медицинского озона отмечается повышение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, усиливается действие гипотензивных, обезболивающих, седативных препаратов, что позволяет снижать их дозировку при сохранении терапевтического эффекта, а следовательно, ис-

пользовать его в комплексном лечении злокачественных новообразований.

Учитывая изложенное, целесообразным представляется использовать в комплексном лечении рака желудка регионарную и системную, интра- и послеоперационную химиотерапию с режимом иринотекан, митомицин С и физиологическим раствором.

Цель исследования – улучшение результатов лечения больных резектабельным раком желудка путем применения химиотерапии с режимом иринотекан и митомицин С озонированными средами во время гастрэктомии и в послеоперационном периоде.

Материал и методы. Проанализированы данные о 60 больных раком желудка T3N0-2M0. Двадцать два (36,6 %) больных находились в возрасте до 50 лет; 38 (63,3 %) – после 50 лет. Морфологически у 35 (58,3 %) больных была установлена аденокарцинома разной степени дифференцировки, перстневидноклеточный рак – 24 (40 %) больных, другие гистологические типы – один (1,6 %) больной. Регионарные метастазы были обнаружены у 41 (68,3 %) больного. Тридцати больным (основная группа) проведено комплексное лечение, включающее гастрэктомию, интра- и послеоперационную химиотерапию с озонированными средами. Тридцати больным (контрольная группа) после операции гастрэктомии проведены курсы стандартной внутривенной химиотерапии. Группы больных сопоставимы по возрасту, полу, данным гистологического исследования, степени распространенности опухолевого процесса.

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что в обеих группах больных интраоперационных осложнений не наблюдалось. Различия были выявлены в особенностях течения послеоперационного периода больных основной и контрольной групп. В основной группе больных отмечено два послеоперационных осложнения, в контрольной – 11 (табл. 1).

В основной группе больных в послеоперационном периоде имелись жалобы (табл. 2), но в контрольной они наблюдались чаще на 25 %.

Следовательно, комплексное лечение больных резектабельным раком желудка с применением химиотерапии с озонированными средами достоверно улучшает клиническое течение послеоперационного периода

Таблица 1. Характер послеоперационных осложнений у больных основной и контрольной групп

Послеоперационные осложнения	Группы больных			
	основная (n=30)		контрольная (n=30)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Нагноение послеоперационной раны	1	3,3*	4	13,3
Анастомозит	1	3,3*	4	13,3
Пневмония	0	0	2	6,6
Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии	0	0	1	3,3
Всего	2	6,6*	11	36,6

Примечание. $p < 0,05$; * различия между основной и контрольной группами достоверны. Здесь и в табл. 2.

Таблица 2. Характер послеоперационных жалоб у больных основной и контрольной групп

Послеоперационные жалобы	Группы больных			
	основная (n=30)		контрольная (n=30)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Расстройства сна	2	6,6*	6	20
Отсутствие аппетита	4	13,3*	10	33,3
Слабость	3	10	6	20
Диспепсические расстройства (тошнота, рвота, изжога, вздутие живота)	3	10*	15	50
Всего	12	40*	37	123,3

и достоверно снижает частоту возникновения послеоперационных осложнений. В ходе исследования на фоне проводимой терапии были обнаружены изменения в системе гемостаза больных основной группы. Различия были обнаружены в следующих показателях коагулограммы по сравнению с больными контрольной группы: протромбиновый индекс, количество фибриногена (табл. 3).

возникшей в ответ на перенесенное оперативное вмешательство. В основной группе больных уровень фибриногена в послеоперационном периоде достоверно уменьшался.

Полученные данные свидетельствуют о том, что комплексное лечение больных резектабельным раком желудка с применением химиотерапии с озонированными средами во время гастрэктомии и в послеоперационном

Таблица 3. Изменения протромбинового индекса и уровня фибриногена у больных основной и контрольной групп

Показатель	Группа больных			
	основная (n=30)		контрольная (n=30)	
	до операции	3-и сутки после операции	до операции	3-и сутки после операции
Протромбиновый индекс, %	87,46±6,27	89,23±6,04	87,16±3,93	94,50±3,05*
Фибриноген, г/л	3,97±0,51	3,58±0,59*	3,83±0,37	6,33±0,64*

Примечание. $p < 0,05$; * различия между показателями до операции и на 3-и сутки послеоперационного периода достоверны.

Как видно из данных табл. 3, в контрольной группе больных протромбиновый индекс в послеоперационном периоде достоверно значительно уменьшался по сравнению с его уровнем до оперативного вмешательства. В основной группе больных данный показатель не изменялся. У больных контрольной группы отмечался рост уровня фибриногена, что свидетельствует о гиперкоагуляции,

периоде благоприятно влияет на свертывающую систему крови и уменьшает вероятность развития гиперкоагуляции.

В обеих группах после удаления гистологического препарата проводилось также иммунофенотипирование клеток с использованием метода проточной цитометрии ткани опухоли, паратуморальной зоны, линии резекции (табл. 4).

Таблиця 4. Уровень лимфоцитарных маркеров в ткани опухоли желудка, паратуморальной зоне и неизменной ткани у больных основной и контрольной групп

Маркеры	Группы больных					
	основная группа (n=30)			контрольная группа (n=30)		
	ткань опухоли	паратуморальная зона	неизменная ткань	ткань опухоли	паратуморальная зона	неизменная ткань
CDi+	73,5±2,12	71,7±1,46*	79,7±2,57	52±2,53	58±3,07	61,5±2,81
CD ³ +CD ⁴ +	47,3±2,39	48,7±2,10*	48±1,90	41,5±2,35	25±2,08**	39,5±2,35
CDi+CD ⁸ +	24±2,14*	17,3±2,29*	30±2,98*	10,5±2,19*	25±2,31	20,5±1,79
CD ¹⁹ +	22,2±2,45*	22,5±2,27*	9±2,01*	34±2,16	13±1,92**	29,5±2,02
CD ¹⁶ +CD ⁵⁶ +	21±1,96**	19,6±1,77*	37,7±2,01	26±2,08**	27,5±2,11*	8±1,28

Примечание. $p < 0,05$; различия достоверны: * с неизменной тканью; ** между основной и контрольной группами.

Результаты иммунофенотипирования клеток свидетельствовали об активации тканевого Т-клеточного иммунитета, увеличении цитокин-продуцирующих клеток, что является одним из механизмов действия химиотерапии с озонированными средами.

Однонаправленные изменения лимфоцитарных маркеров в ткани опухоли и паратуморальной зоне по сравнению с неизменной тканью подтверждают необходимость противоопухолевого воздействия на все опухолевое поле, что также способствует улучшению результатов лечения больных основной группы.

Срок наблюдения больных основной и контрольной групп составил от 1 до 18 месяцев. В основной группе больных в течение этого времени не выявлены местные рецидивы и отдаленные метастазы. В контрольной группе у 4 (13,3 %) больных выявлены отдаленные метастазы в печень, диссеминация по брюшине с явлениями асцита. У 2 (6,6 %) больных возник местный рецидив в области анастомоза. Полученные данные свидетельствуют не только о снижении частоты прогрессирования заболевания, но и об увеличении длительности бессобытийного периода после применения интраоперационной химиотерапии с озонированными средами во время операции гастрэктомии.

Анализ результатов исследования показывает, что предложенная методика лечения больных резектабельным раком желудка с применением химиотерапии с озонированными средами во время операции гастрэктомии и в послеоперационном периоде является многокомпонентной, рассчитана на действие различных факторов на ткань опухоли и организм в целом. Использование озона,

обладающего противовоспалительным, иммуностимулирующим антибактериальным действием, снижает риск возникновения послеоперационных осложнений, таких как нагноение послеоперационной раны, явления анастомозита, развитие гиперкоагуляции. При комплексном лечении больных резектабельным раком желудка с применением химиотерапии с озонированными средами наблюдаются изменения основных показателей системы гемостаза (снижение количества фибриногена, стабилизация протромбинового индекса), что способствует профилактике послеоперационных осложнений у больных с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы.

Сочетание проводимой интра- и послеоперационной химиотерапии с введением аутокрови, а также действие медицинского озона как дезинтоксикационного средства в конечном итоге снижает токсические явления.

Выводы

Комплексное лечение больных резектабельным раком желудка с применением химиотерапии с озонированными средами во время гастрэктомии и в послеоперационном периоде способствует снижению частоты прогрессирования заболевания на 20 % за 18 месяцев наблюдения, достоверно улучшает течение послеоперационного периода, способствует снижению частоты возникновения послеоперационных осложнений на 30 %, препятствует развитию гиперкоагуляции, нормализуя свертывающую систему крови, приводит к стимуляции тканевого Т-клеточного иммунитета.

Перспективы дальнейших исследований – улучшение результатов лечения и качества жизни больных с раком желудка.

Список литературы

1. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer / A.M. Murad, F.F. Santiago, A. Petroianu et al. // *Cancer*. – 1993. – Vol. 72, № 1. – P. 37–41.
2. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer / S. Pyrhonen, T. Kuitunen, P. Nyandoto, M. Kouri // *British J. Cancer*. – 1995. – Vol. 71, № 3. – P. 587–591.
3. Phase in study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer / N. Bo-ku, A. Ohtsu, Y. Shimada et al. // *J. Clinical Oncology*. – 1999. – Vol. 17, № 1. – P. 319–323.
4. 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. // *Lancet Oncology*. – 2008. – Vol. 9, № 3. – P. 215–221.
5. Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer / B. Glime-lius, K. Hoffman, U. Haglund, O. Nyren, P. O. Sjoden // *Annals of Oncology*. – 1994. – Vol. 5, № 2. – P. 189–190.
6. 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. Thuss-Patience, A. Kretzschmar, T. Deist // *J. Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27, abstract 4540.
7. Late phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in advanced gastric cancer / K. Futatsuki, A. Wakui, I. Nakao et al. // *Japanese J. Cancer and Chemotherapy*. – 1994. – Vol. 21, № 7. – P. 1033–1038.
8. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study / N. Boku, S. Yamamoto, H. Fukuda et al. // *Lancet Oncology*. – 2009. – Vol. 10, № 11. – P. 1063–1069.
9. Актуальные вопросы химиотерапии рака желудка / Г.В. Бондарь, А.В. Сидюк, Н.Ю. Лисовская и др. // *Международный медицинский журнал*. – 2012. – № 1. – С. 79–83.
10. Phase I-II study of irinotecan combined with mitomycin-C in patients with advanced gastric cancer / T. Yamao, K. Shirao, Y. Matsumura et al. // *Annals of Oncology*. – 2001. – Vol. 12, № 12. – P. 1729–1735.
11. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial / J.A. Ajani, W. Rodriguez, G. Bodoky et al. // *J. Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28, № 9. – P. 1547–1553.
12. Phase II study of irinotecan and mitomycin C in 5-fluorouracil-pretreated patients with advanced colorectal and gastric cancer / A. Bamias, D. Papamichael, K. Syrigos, N. Pavlidis // *J. Chemotherapy*. – 2003. – Vol. 15, № 3. – P. 275–281.
13. 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 (prot 2106) / F. Giuliani, S. Molica, E. Maiello et al. // *Am. J. Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 28, № 6. – P. 581–585.
14. 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. // *Am. J. Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 33, № 6. – P. 572–576.

В.Г. Бондарь, Гасмі Мохамед Мехді**СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЛІКУВАННЯ РАКУ ШЛУНКА**

Проаналізовано дані про 60 хворих раком шлунку Т3N0-2M0. Тридцять хворим (основна група) проведено комплексне лікування, що включає гастректомію, інтра- і післяопераційну хіміотерапію з режимом іринотекан і мітомсцин С. Тридцять хворим (контрольна група) після операції гастректомії проведені курси стандартної внутрішньовенної хіміотерапії. Комплексне лікування хворих резектабельним раком шлунка із застосуванням хіміотерапії з режимом іринотекан і мітомсцин С під час операції гастректомії і в післяопераційному періоді сприяє зниженню частоти прогресування захворювання на 20 % за 18 місяців спостереження, достовірно покращує перебіг післяопераційного періоду, сприяє зниженню частоти виникнення післяопераційних ускладнень

на 30 %, перешкоджає розвитку гіперкоагуляції, нормалізуючи згортальну систему крові, призводить до вираженого набряку строми пухлини і стимуляції тканинного Т-клітинного імунітету

Ключові слова: рак шлунка, іринотекан, мітоміцин С.

V.G. Bondar, Gasmi Mohamed Mehdi

MODERN POSSIBILITIES OF DRUG TREATMENT OF GASTRIC CANCER

Information on 60 patients with gastric cancer T3N0-2M0 has been studied. 30 patients (the basic group) received complex treatment including gastrectomy, during operations and postoperative chemotherapy irinotecan with mitomycin C. 30 patients (control group) after operations gastrectomy are spent courses of standard intravenous chemotherapy. Complex treatment of patients with resectable gastric cancer with application of chemotherapy irinotecan with mitomycin during gastrectomy and postoperative period promotes decrease in frequency of progressing of disease on 20 % for 18 months of supervision, authentically improves a current of the postoperative period, promotes decrease in frequency of occurrence of postoperative complications on 30%, interferes with hypercoagulation development, normalising coagulant blood system, leads to the expressed hypostasis stromas to a tumour and stimulation of fabric T-cellular immunity.

Key words: gastric cancer, irinotecan, mitomycin C.

Поступила 14.02.17