

Сенсационной разработкой этого века является идентификация фракций стволовых опухолевых клеток при разных формах рака – инициаторов возникновения и основных виновников рецидива опухолевого процесса.

Молекулярные мишени этих клеток уже используются для создания таргетной терапии нового типа.

Препятствием эффективного применения таргетной терапии являются обширные связи между сигнальными путями, что позволяет части опухолевых клеток использовать другие пролиферативные сигналы, и возникающие мутации в рецепторах, которые могут приводить к потере чувствительности опухолевой клетки к ингибитору сигнальной трансдукции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Б. Я. Калтинский А. С. // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 27. – С. 1824–1828.
2. Жукова Л. Г. // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 182–191.
3. Имянитов Е. Н. // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 123–130.
4. Корман Д. Б. Основы противоопухолевой терапии. – М.: Практическая медицина, 2006. – 512 с.
5. Новик А. В. // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 131–142.
6. Новик А. В., Моисеенко В. М. // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 109–117.
7. Aita M., Fasola G., Defferrari C., et al. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2008. – Vol. 68. – P. 183–196.
8. Cutsem Van E., Lang I., Folprecht G., et al. // J. Clin. Oncol. Gastrointestinal Cancers Symposium. – 2010. – Vol. 281. – P. 4000.
9. Grothey A., Galanis E. // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 6. – P. 507–518.
10. Hudis C. A. // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 39–51.
11. Keane T., Gillatt D., Evans C. P., et al. // Eur. Urol. – 2007. – Suppl. 6. – P. 374–384.
12. Levchenko E. V., Moiseyenko V. M., Matsko D. E., et al. // Onkologie. – 2009. – Vol. 32. – P. 674–677.

## РАСПРОСТРАНЕННАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА ЖЕЛУДКА: ПРОГНОЗ, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ЛЕЧЕНИЕ, ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

*Р. А. Хвастунов, А. И. Иванов*

**Кафедра онкологии с курсом онкологии и гематологии ФУВ ВолгГМУ,  
ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1»**

Во многих странах мира рак желудка стабильно удерживает лидирующие позиции среди взрослого населения, несмотря на наметившуюся в конце прошлого века тенденцию к снижению частоты его обнаружения. Рак желудка относится к заболеваниям с традиционно высокой для РФ запущенностью [1, 2, 4–6]. В 2010 г. из почти 37 тыс. россиян больных раком желудка 42,3 % были выявлены в IV стадии [7]. К химиотерапевтическому лечению приступают далеко не все из них [3, 5]. Возраст и истощение больных, осложнения прогрессии опухоли (кровотечение, стеноз, распад и интоксикация) являются частыми противопоказаниями на фоне известной толерантности рака желудка к лечению [1, 2, 4]. Мы изменили концепцию лечения больных распространенным раком желудка, комбинируя настойчивую хирургическую циторедукцию с современной химиотерапией.

С 1987 г. в торакоабдоминальном отделении ВОКОД № 1 мы выполнили 284 паллиативные резекции желудка и гастрэктомии, в 238 – случаях

расширенные, комбинированные и трансплевральные. Операции носили принципиально циторедуктивный характер, их целью являлась не только профилактика осложнений рака желудка, но и максимальное уменьшение опухолевого пула. Как в группе 112 традиционных дистальных резекций желудка, так и в группе 172 нестандартных расширенно-комбинированных гастрэктомий мы получили по 1 летальному исходу (1 ОИМ, 1 несостоятельность анастомоза соответственно) и лишь 3 грозных осложнения (2 ОНМК, 1 поддиафрагмальный абсцесс), препятствующих проведению химиотерапии. Все пациенты были реабилитированы, их состояние существенно улучшено устранением источника кровотечения, стеноза и воспаления, питательный статус полностью восстановлен. На 3–4 неделе после циторедуктивной операции любого объема мы могли приступить к химиотерапии.

На основании случайного распределения 48 больным проведена адьювантная химиотерапия

FAP (контрольная группа) в стандартных дозировках: фторурацил 300 мг/м<sup>2</sup> в/в 1–5-й дни, доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в 1–5-й дни, а 53 – монохимиотерапия кселодой (основная группа) 2500 мг/м<sup>2</sup> перорально

1–14-е сутки. Группы характеризовались подобием гендерно-возрастного состава. Не было достоверных различий по объему выполненных операций и основным параметрам опухолевого процесса (табл. 1).

Таблица 1

**Основные характеристики групп комбинированного лечения**

Критерии	Контрольная группа FAP (n=48)	Основная группа XEL (n=53)
<b>Возраст больных</b>	53,4 ± 5,4	54,6 ± 4,7
<b>Карцинома:</b>		
G1-дифференцированная	4 [(8,3 ± 4,0) %]	3 [(5,6 ± 3,2) %]
G2-дифференцированная	2 [(4,1 ± 2,9) %]	4 [(7,5 ± 3,6) %]
G3-дифференцированная	42 [(87,5 ± 4,8) %]	46 [(86,7 ± 4,7) %]
<b>Отдаленные метастазы M+:</b>		
в печени одиночный N1	8 [(16,6 ± 5,4) %]	9 [(16,9 ± 5,1) %]
в печени единичные N2	5 [(10,4 ± 4,4) %]	5 [(9,4 ± 4,0) %]
в печени множественные N3	0	0
по брюшине 1 этаж P1	7 [(14,5 ± 5,1) %]	8 [(15,0 ± 4,9) %]
по брюшине 2 этажа P2	8 [(16,6 ± 5,4) %]	9 [(16,9 ± 5,1) %]
по брюшине тотально P3	3 [(6,2 ± 3,5) %]	4 [(7,5 ± 3,6) %]
яичники	2 [(4,1 ± 2,9) %]	2 [(3,7 ± 2,6) %]
забрюшинные узлы M1	15 [(31,2 ± 6,7) %]	16 [(30,1 ± 6,3) %]
<b>Объем операций:</b>		
Резекции желудка	19 [(39,5 ± 7,1) %]	19 [(35,8 ± 6,6) %]
Гастрэктомии, в т. ч. трансплевральные	29 [(60,4 ± 7,1) %]	34 [(64,1 ± 6,6) %]
расширеннокомбинированные	5 [(10,4 ± 4,4) %]	9 [(16,9 ± 5,1) %]
	11 [(22,9 ± 6,1) %]	19 [(35,8 ± 6,6) %]

Залогом успеха мы считали жесткое соблюдение регламента химиотерапии без поправок на послеоперационный статус пациентов. В связи с этим к надежности и функциональности хирургического этапа мы предъявляли повышенные требования. Проводили нефиксированное количество курсов до прогрессирования рака желудка либо до появления симптомов неприемлемой токсичности лечения. Коррекцию доз препаратов допускали только в виду объективных признаков лекарственной непереносимости. Оценку результатов проводили на основании данных динамического мониторинга больных, среди которых приоритетными являлись методики ультразвуковой и компьютерной томографии. Слежение за перитонеальными метастазами осуществляли посредством динамической «second look» лапароскопии 1 раз в 6–8 месяцев. По этой программе 16 [(23,9 ± 5,2) %] больным выполнили по одной послеоперационной лапароскопии, 9 [(13,4 ± 4,2) %] – по 2, 3 [(4,4 ± 2,5) %] – по 3 без осложнений. Лапаропорты всегда устанавливали «открытым» способом в любых нетипичных точках, удаленных от послеоперационных рубцов.

Оценивая эффективность химиотерапии, мы традиционно обращали внимание на частоту побочных реакций, наличие объективного ответа и продолжительность жизни больных. Экономическую составляющую анализировали методом «стоимость – эффективность» (*cost effectiveness analysis – CEA*) по формуле:  $CEA = DC/Ef$ , где CEA – соотношение «стоимость–эффективность», DC – прямые затраты (*direct costs*), Ef – эффективность лечения (*effectiveness*) с критерием – средняя продолжительность жизни.

На хирургическом этапе потери в программе комбинированного лечения составили 5 [(1,7 ± 0,8) %] человек по причине послеоперационных осложнений и летальности. Вместе с тем за счет настойчивого расширения границ хирургического метода от эталонных паллиативных резекций до комбинированных и трансплевральных гастрэктомий к лечению дополнительно привлечено 169 человек, которые были благополучно реабилитированы после операций такого объема. Контингент пролеченных увеличен на 59,5 %, рост гуманистической составляющей еще существенней.

Осложнения химиотерапии оценены критериями CNC-NCIC. Изначально удовлетворительную переносимость схемы FAP продемонстрировали 24 из 48 [(50,0 ± 7,2) %] человек. Осложнения, за вычетом практически неминуемой алопеции, развились также у 24 [(50,0 ± 7,2) %] пациентов в разных сочетаниях гастроинтестинальной токсичности (21), нефротоксичности (10), агранулоцитоза (7), легочных осложнений (1). Эти случаи требовали мощной сопроводительной терапии. В итоге, мы провели от 3 до 22 сеансов FAP, в среднем, 7 на одного больного. У 7 пациентов плохая переносимость лечения приводила к длительной медикаментозной подготовке и реабилитации с частыми госпитализациями в стационар между сеансами химиотерапии. Всего 13 [(27,0 ± 6,4) %] человек завершили лечение по причине дозолимитирующей токсичности, 35 [(72,9 ± 6,4) %] – в связи с прогрессированием рака желудка. Ответ опухоли на лекарственные воздействия представлен в табл. 2. Средняя продолжительность жизни пациентов, никто из которых не пережил 3-летней отметки, составила (13,6 ± 1,0) месяца. Она достоверно превышала сроки дожития больных после пробных лапаротомий –

(4,2 ± 0,2) месяца ( $p < 0,05$ ), и мало отличалась от результатов паллиативных резекций без химиотерапевтического сопровождения – (11,5 ± 0,6) месяца ( $p > 0,05$ ).

Спектр токсичных проявлений кселоды оказался значительно уже и не нарушал амбулаторного режима ее применения. Легкий ладонно-подошвенный гиперкератоз мы наблюдали практически у всех 53 пациентов, его проявления третьей степени встретили лишь однажды [(1,8 ± 1,8) %] и купировали редукцией дозы препарата на 25 %. Симптомы гастроинтестинальной токсичности манифестировали у 2 [(3,7 ± 2,6) %] больных на 4-м и 54-м месяце лечения кселодой и послужили поводом к ее отмене, еще у 48 [(90,5 ± 4,0) %] пациентов лечение прекращено в связи с прогрессированием болезни, 3 [(5,6 ± 3,2) %] продолжают прием кселоды в сроки от 2 до 8 лет, получив от 36 до 146 курсов терапии. Объективный ответ на лечение мы регистрировали достоверно чаще, чем в контрольной группе (табл. 2). Средняя продолжительность жизни пациентов, 5 [(9,4 ± 4,0) %] из которых пережили 5-летний рубеж, составила (22,6 ± 2,7) месяца. Она достоверно превышала таковую в группе терапии FAP ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

#### Эффективность химиотерапии

Ответ опухоли на лечение	FAP	Кселода	Различия, p
Объективный ответ	8 [(16,6 ± 5,4) %]	25 [(47,1 ± 6,9) %]	$P < 0,05$
Полная регрессия	3 [(6,2 ± 3,5) %]	12 [(22,6 ± 5,7) %]	$p < 0,05$
Частичная регрессия	5 [(10,4 ± 4,4) %]	13 [(24,5 ± 5,9) %]	$p > 0,05$
Стабилизация	18 [(37,5 ± 7,0) %]	15 [(28,3 ± 6,2) %]	$p > 0,05$
Прогрессирование	22 [(45,8 ± 7,2) %]	13 [(24,5 ± 5,9) %]	$p > 0,05$

Лечебный потенциал кселоды проявлялся практически при всех локализациях метастазов рака желудка. Средняя продолжительность жизни пациентов достоверно возрастала по сравнению с результатами хирургического метода и химиотерапии FAP при перитонеальных метастазах в одном (P1) и двух (P2) этажах брюшной полости до (23,5 ± 4,1) месяца и (19,6 ± 2,1) месяца, соответственно, при одиночном (H1) и единичных (H2) метастазах в печени до (19,4 ± 1,6) месяца и (15,2 ± 2,3) месяца, соответственно, при забрюшинных лимфометастазах – до (22,7 ± 2,1) месяца.

На базе полученных результатов и проведенного сравнения более эффективной лечебной доктриной представляется комбинация циторедуктивной операции с химиотерапией кселодой.

Следующим этапом мы оценили экономическую составляющую лечения. Прямые затраты

при химиотерапии FAP включали стоимость цитостатиков, сопроводительной терапии (инфузионная поддержка, регидратация, диуретики, антиэметики) и 7 койко-дней госпитализации. В случаях тяжелой переносимости, при лейкопении увеличивались сроки пребывания в стационаре, появились расходы на корректирующую терапию, стимуляцию лейкопоза, ГКСФ. В общей сложности мы реализовали 336 курсов полихимиотерапии по схеме FAP: 307 рутинных и 29 осложненных. Среднюю стоимость одного курса лечения получали из общей суммы затрат на проведение паллиативной химиотерапии разделенной на количество проведенных курсов.

Амбулаторная химиотерапия кселодой включала издержки на госпитализацию пациентов, подготовительную и сопроводительную терапию (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная оценка материальных затрат на химиотерапию в рублях

Статьи расходов	FAP		Кселода (n = 53)
	Неосложненный (n = 41)	Осложненный (n = 7)	
Цитостатики	4550	4550	24499,5
Сопроводительная терапия	6858,3	6858,3	–
Корректирующая терапия	–	48528	–
Стоимость госпитализации	7581	15162	–
Стоимость курса лечения, месяц	18989,3	75098,3	24499,5
Общие прямые затраты	5829715,1	2177850,7	12576409
Средняя стоимость курса, месяц	<b>23832</b>		<b>24499,5</b>

Утилитарная стоимость курса монокимиотерапии кселодой оказалась несколько выше затрат на лечение FAP. Однако она не отражает фармакоэкономических перспектив, поскольку не учитывает результатов лечения. Наглядно структура затрат в соотношении с эффективностью лечения представлена на рис. 1.

Коэффициент СЕА мы рассчитывали с учетом средней продолжительности жизни, которая составила на фоне FAP 13,6 месяца, при лечении кселодой – 22,6 месяца. Тогда критерий «стоимость – эффективность» выглядит следующим образом (рис. 2):

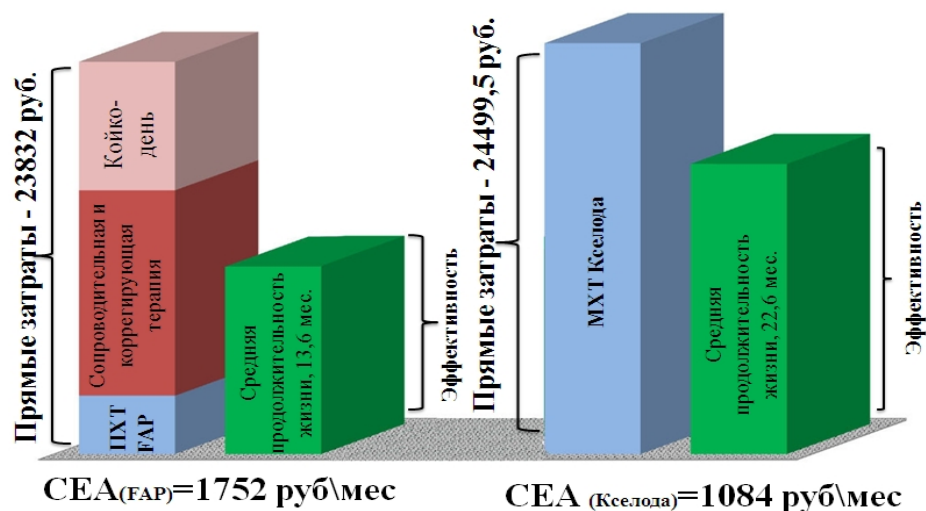


Рис. 1. Фармакоэкономические критерии химиотерапии FAP и кселоды

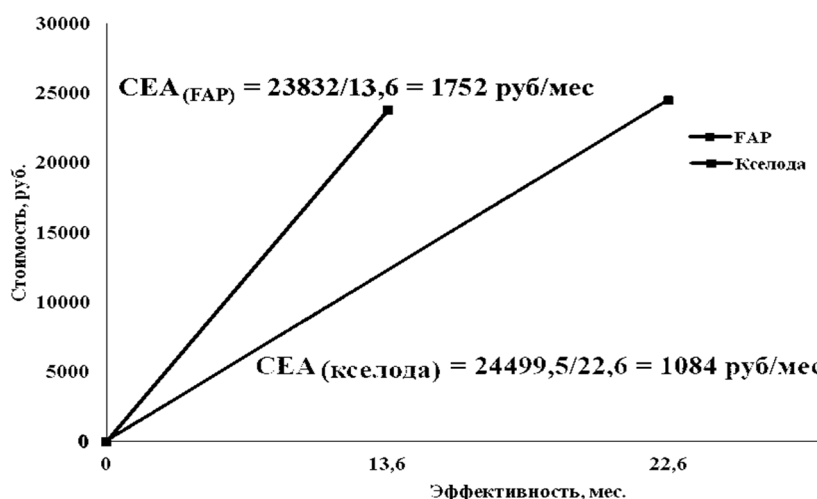


Рис. 2. Коэффициент «стоимость – эффективность»

Это означает, что большая эффективность кселоды нивелирует прямые затраты на ее приобретение, давая ежемесячную экономию в 668 рублей и лучшие соотношения показателя СЕА.

Таким образом, комбинация циторедуктивных вмешательств с послеоперационной химиотерапией кселодой является современной стратегией лечения больных распространенным и диссеминированным раком желудка. Ее отличает эффективность,

хорошая переносимость, удобный режим применения и убедительные фармакоэкономические преимущества. Она обеспечивает многократный прирост продолжительности жизни больных по сравнению с результатами симптоматического лечения и почти двукратное продление жизни больных по сравнению с полихимиотерапией FAP при лучшем соотношении «стоимость – эффективность».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдихакимов А. Н., Давыдов М. И. и др. // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, № 2. – С. 209–215.
2. Болух Б. А., Ковальчук А. Б., Ткач А. А. и др. // III съезд онкологов и радиологов СНГ: матер. съезда. – Минск, 2004. – № 4 (2). – С. 123.
3. Бутенко А. В. Комбинированные и расширенные операции при раке желудка: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 271 с.
4. Вашакмадзе Л. А., Пикин О. В. // Российский онкологический журнал. – 2000. – № 5. – С. 47–51.
5. Ганцев Ш. Х., Арыбжанов Д. Т., Кулакеев О. К. и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 67–69.
6. Давыдов М. И., Тер-Ованесов М. Д. // Современная онкология. – 2000. – № 2 (1). – С. 4–10.
7. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. – 188 с.
8. Чиссов В. И., Дарьялова С. Л., Вашакмадзе Л. А. и др. // Хирургия. – 1997. – № 6. – С. 4–9.
9. Kim T., Ahn J., Lee J., et al. // Proc. ASCO. – 2001. – Vol. 20. – Abstr. 662.

## НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ФТОРПИРИМИДИНОВ В ЛЕЧЕНИИ ДИССЕМНИРОВАННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

*Р. А. Хвастунов, А. И. Иванов*

**Кафедра онкологии с курсом онкологии и гематологии ФУВ ВолгГМУ,  
ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1»**

Традиционным подходом к лечению больных распространенным и диссеминированным раком желудка в настоящее время остается симптоматическое лечение или паллиативная химиотерапия с широким спектром токсичности и неблагоприятным прогнозом [1–3]. Одной из основополагающих тенденций современной химиотерапии является создание и клиническое применение, наряду с новыми противоопухолевыми агентами, высокоэффективных форм уже существующих препаратов с благоприятным профилем токсичности, управляемой фармакокинетикой, удобной формой применения.

Одним из таких препаратов является капецитабин (Кселода) – малотоксичное пролекарство, которое превращается под действием фермента тимидинфосфорилазы (ТФ) в 5-фторурацил непосредственно в опухолевой ткани [1, 2]. Мы приводим наблюдение чрезвычайно эффективного и бесприммерно длительного применения этого

препарата у молодой больной раком желудка крайне неблагоприятного прогноза.

Больная И., являясь 26-летней жительницей глубокой провинции, поступила в торакоабдоминальное отделение Волгоградского областного клинического онкологического диспансера 21 июня 2004 г. (история болезни № 4568) в состоянии критического истощения. Ее беспокоили боли в животе с каждым приемом пищи, выраженная слабость, похудание. При росте 160 см общая масса тела составляла 40 кг (ИМТ = 15,6). Кожные покровы бледные со снижением тургора, гипотония (АД 100/60 мм рт. ст.), болезненность при пальпации в левом подреберии и эпигастрии.

По данным рентгенографии и фиброгастроскопии отмечено поражение проксимального отдела желудка изъязвленной низкодифференцированной аденокарциномой, гистологическое исследование № 17483 от 25.06.04 г. (рис. 1).