

УДК 616.33-006.6-085.28

Р.В. Сенютович
Е.В. Олійник
В.Д. Бабін
І.О. Олар
В.П. Унгурян
В.В. Гусак
І.О. Дацюк

Буковинська державна медична академія
 м. Чернівці

ПОСТІЙНІ ДОВГОТРИВАЛІ ВВЕДЕННЯ 5-ФТОРУРАЦИЛУ В ЛІКУВАННІ РАКУ ШЛУНКА

Ключові слова: рак, шлунок,
 5-фторурацил, постійні інфузії.

Резюме. Цитостатична терапія, яка включає в себе постійні інфузійні введення 5-фторурацилу [5-фу] з препаратами другої генерації, виявляє кращу ефективність, ніж введення 5-фу болюсом. Ця терапія може бути проведена амбулаторно й не супроводжується серйозними побічними наслідками.

5-фторурацил протягом тривалого часу застосовується для лікування неоперабельних форм раку шлунка [12, 13, 14, 18], а також для ад'ювантної його терапії в якості монопрепарату застосовується його болюсне введення [8, 17, 19]. Крім того, 5-фу входить в цілий ряд комбінацій поліхіміотерапії, які застосовуються для лікування раку шлунка теж болюсним методом [10, 16]. В той же час недостатня увага приділялася довготривалим введенням 5-фу.

За останні роки зріс інтерес до постійних введень 5-фу з іншими препаратами для лікування раку шлунка, цій проблемі присвячено велику кількість робіт [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 25].

У п'ятьох дослідженнях другої фази 5-фу і фолієва кислота або, лейковорин комбінувалися з інтерфероном- α . Щотижня протягом 24 і 48 годин вводився 5-фу з цими препаратами [2, 3, 5, 6, 22]. Vanhoefег і співавтори лікували 5-фу і фолієвою кислотою за даною методикою 17 осіб з прогресуючим раком шлунка, після такого лікування у 18% хворих спостерігали об'єктивні ремісії, в 41% – стабілізацію процесу. Середній час виживання становив 5 місяців [22]. Усі 3 ремісії настали у хворих, які попередньо одержали 5-фу болюсом, і це ще раз підкреслює, що інфузійні введення 5-фу перевищують активність введення його болюсом. Cervantes і співавтори лікували 79 хворих, які не одержували попередньої хіміотерапії. 5-фу вводився 1 раз на тиждень упродовж 48 годин [2]. Об'єктивні ремісії одержано у 18% хворих. Середній час до регресії пухлин становив 4,8 місяців, середній час виживання – 6,9 місяців. Hsu et al (1997) і Chen et al (1999) один раз на тиждень проводили 24-годинні введення 5-фу і

фолієвої кислоти й пролікували 61 хворого без попереднього проведення хіміотерапії. У 24 хворих (39%) одержано об'єктивні ремісії, середній час виживання склав 7–8,5 місяців [3, 5]. Подібні високі рівні регресії (42%) з високою середньою тривалістю ремісій і часом виживання в середньому 9 місяців спостерігалися Jaeger і іншими авторами у 72 пацієнтів, яким щотижня вводили 5-фу, фолієву кислоту, інтерферон- α [6]. У цих дослідженнях було показано, що така хіміотерапія не супроводжується особливими ускладненнями з боку крові. На думку багатьох авторів, інфузійну терапію 5-фу можна комбінувати з іншими цитостатиками, такими як цисплатина, мітоміцин, особливо з цисплатиною [1, 4, 7, 9, 10, 11, 15, 20, 21, 23, 24, 25].

У 5 дослідженнях другої фази застосовувалася комбінація епірубіцин (50 мг/м²), цисплатина (60 мг/м²) раз в кожні три тижні й 5-фу (у низьких дозах 200 мг/м² кожний день) як постійні інфузії протягом 21 тижня [1, 4, 9, 11, 25]. Серед 496 хворих у 281 (56,5%) спостерігались об'єктивні ремісії, час виживання становив більше 8 місяців. Ці дані послужили основою для проведення рандомізованого дослідження, в якому порівнювали схему ECF (111 пацієнтів) зі схемою FAMTX (108 хворих) [23]. У цьому дослідженні виявили, що схема ECF дає об'єктивні ремісії в 45% по відношенню до 21% у хворих зі схемою FAMTX, середній час виживання – 8,9 місяців порівняно з 5,7 місяців при застосуванні схеми FAMTX. Схему ECF рекомендували як терапію першої лінії. В іншому рандомізованому дослідженні, яке включало 580 хворих, було порівняно схеми ECF і MCF (мітоміцин, цисплатин і постійні введення 5-фторурацилу) [15]. У хворих на рак

шлунка з метастазами рівень ремісії після ECF становить 33%, з MCF – 36%, а середній час виживання склав 9,4 і 8,8 місяців відповідно.

У дослідженні Wilke et al (1996) [24] лікували 83 хворих на метастатичні захворювання за схемою FLP, яка включала такі препарати: щотижня упродовж 24 годин вводили 2 г/м² 5-фу, фолієву кислоту в дозі 500 мг/м² і раз у два тижні давали цисплатин (50 мг/м²). Ці дослідження проведені в другій фазі. Ремісії в 53 хворих становили 70%. Найбільш виражені регресії пухлин спостерігалися в 30 хворих (37%). Час тривалості ремісій становив 8 місяців, час до прогресії пухлини 7 місяців і середній час виживання – 11 місяців. Ця комбінація була проведена амбулаторно, добре переносилася й побічні дії 3 й 4 ступеня за класифікацією ВООЗ спостерігалися рідко. Додавання епідоксорубіцину до комбінації FLP не призводило до покращання результатів [20]. Комбінацію FLP вивчала в рандомізованому дослідженні група EORTC. Щотижня вводили 5-фу в дозі 3 г/м² як монотерапію або 5-фу 2,6 г/м² і фолієва кислота в дозі 500 мг/м². Це дослідження показує добру переносимість і результати при застосуванні схеми FLP.

У дослідженнях іспанської робочої групи були показані такі ж високі рівні ремісії [2]. Вони пролікували 119 хворих шляхом комбінації щотижневого 48-годинного введення 5-фу і введення цисплатини кожні три тижні. Рівень ремісії становив 50%, а середній час виживання 9,3 місяці. Інші автори застосовували комбінацію шляхом введення 5-фу інфузійно й болюсом протягом 2 тижнів і цисплатини в перший день (ці цикли повторювались кожні 2 тижні). За цією схемою лікували 31 хворого, рівень ремісій становив 55%, середній час виживання – 10,8 місяців [10]. При тривалому введенні в 52 пацієнтів низькодозних інфузій 5-фу 160 мг/м² на день протягом 4 тижнів і низькодозних введень цисплатини 3 мг/м² у перший–п'ятий день тижня рівень ремісії становив 66%, виживання 6 місяців [21].

Висновки

Інфузійне введення 5-фу в комбінації з іншими цитостатиками другої генерації (цисплатина, лейковорин, етопозид) призводить до значної регресії пухлин в межах 50%, що перевищує регресію при введенні цих цитостатиків тільки болюсом.

Література. 1. *Bamias A., Hill M.E., Cunningham D. et al.* Epirubicin, cisplatin, and protracted venous infusion of 5-fluorouracil for esophagogastric adenocarcinoma: response, toxicity, quality of life, and survival // *Cancer.* – 1996. – Vol. 77. – P. 1978–1985. 2. *Cervantes M., Navarro A., Carrato J. et al.* The addition of cisplatin to continuous infusion of 5-fluorouracil for the treatment of advanced gastric cancer. Results of two

consecutive phase II trials of the Spanish Group for Gastrointestinal Tumor Therapy (TTD) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 18. – P. 980–983. 3. *Chen J.S., Liu H.E., Wang C.H. et al.* Weekly 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer // *Anticancer Drugs.* – 1999. – Vol. 10. – P. 355–359. 4. *Findlay M., Cunningham D., Norman A. et al.* A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF) // *Ann. Oncol.* – 1994. – Vol. 5. – P. 609–616. 5. *Hsu C.H., Yeh K.H., Chen L.T. et al.* Weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced gastric cancers. An effective and low-toxic regimen for patients with poor general condition // *Oncology.* – 1997. – Vol. 54. – P. 275–280. 6. *Jaeger E., Bernhard H., Klein O. et al.* Combination 5-fluorouracil (FU), folinic acid (FA), and alpha-interferon 2B in advanced gastric cancer: results of a phase II trial // *Ann. Oncol.* – 1995. – Vol. 6. – P. 153–156. 7. *Kretschmar A., Reichardt P., Thuss-Patience P.C. et al.* Weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil plus folinic acid in combination with mitomycin C for the treatment of advanced gastric cancer // *Oncology.* – 2000. – Vol. 59. – P. 1417–1420. 8. *Macdonald J.S., Smalley S., Benedetti J. et al.* Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and G.E. junction. Results of Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 19. – P. 3–7. 9. *Melcher A.A., Mori D., Maughan T.S.* Epirubicin, cisplatin and continuous infusion 5-fluorouracil (ECF) as neoadjuvant chemotherapy in gastro-esophageal cancer // *Br. J. Cancer.* – 1996. – Vol. 74. – P. 1651–1654. 10. *Mitry E., Artru R., Taieb J. et al.* Combination of leucovorin, 5-fluorouracil bolus and infusion, and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in the treatment of advanced upper gastrointestinal carcinomas (AUGIC) // *Ann. Oncol.* – 2000. – Vol. 11, Suppl. 4. – P. 65–69. 11. *Morgan J.A., Kulke M.H., Ryan D.P. et al.* Phase II study of doxorubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil in patients with advanced adenocarcinoma of the esophagus or stomach // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 19. – P. 127–131. 12. *Pyrrhonen S., Kuitunen T., Nyandoto P. et al.* Randomised comparison of fluorouracil, epirubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer // *Br. J. Cancer.* – 1995. – Vol. 71. – P. 387–391. 13. *Ravaud A., Borner M., Schellens J.H. et al.* UFT and oral calcium folinate as first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer // *Oncology.* – 1999. – Vol. 13, Suppl. 3. – P. 61–63. 14. *Rosen H.R., Scheithauer W., Jakesz R. et al.* Epirubicin, etoposide and cisplatin in the treatment of locally advanced, nonresectable gastric carcinoma. Results of a multicentric pilot study // *G.I. Cancer.* – 1995. – №1. – P. 49–53. 15. *Ross P., Cunningham D., Scarffe H. et al.* Results of a randomized trial comparing ECF with MCF in advanced oesophagogastric cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 18. – P. 104–106. 16. *Rougier R., Mahjoubi M., Lasser P. et al.* Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma – a phase II trial with combined continuous intravenous 5-fluorouracil and bolus cisplatin // *Eur. J. Cancer.* – 1994. – Vol. 30A. – P. 1269–1275. 17. *Sauer R.* The re-evaluation of radio-chemotherapy in resectable stomach carcinoma // *Strahlenther. Onkol.* – 2000. – Vol. 176. – P. 343–346. 18. *Scheithauer W., Kornek G., Zeh B. et al.* Palliative chemotherapy versus supportive care in patients with metastatic gastric cancer: A randomized trial // 2nd International Conference on Biology, Prevention and Treatment of GI Malignancies. – Koln (Germany). – 1995. – P. 68–70. 19. *Shimada K., Ajani J.A.* Adjuvant therapy for gastric carcinoma patients in the past 15 years: a review of western and oriental trials // *Cancer.* – 1999. – Vol. 86. – P. 1657–1668. 20. *Stahl M., Vanhoefer U., Fink U. et al.* Phase II study of weekly high-dose 5-fluorouracil and folinic acid and biweekly alternating cisplatin and epirubicin (FUFACE) in patients with advanced gastric carcinoma // *Onkologie.* – 1996. – Vol. 19. – P. 416–418. 21. *Tsuji A., Morita S., Horimi T. et al.* Combination chemotherapy of continuous 5-FU infusion and low-dose cisplatin infusion for the treatment of advanced and recurrent gastric and colorectal adenocarcinomas // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 2000. – Vol. 27, Suppl. 2. – P. 528–534. 22. *Vanhoefer U., Wilke H., Weh H.J. et al.* Weekly high-dose 5-fluorouracil and folinic acid as salvage treatment in advanced gastric cancer // *Ann. Oncol.* – 1994. – Vol. 5. – P. 850–851. 23. *Webb A., Cunningham D., Scarffe J.H. et al.* Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced

esophagogastric cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol.15. – P.261–267. 24. *Wilke H., Korn M., Kuhne C. et al.* Phase II results of weekly infusional high-dose FU (IID-FU) plus folinic acid (FA) and biweekly cisplatin (C) for advanced gastric cancer // *Ann. Oncol.* – 1996. – Vol.7, Suppl 5. – P.46–49. 25. *Zaniboni A., Berni S., Labianca R. et al.* Epirubicin, cisplatin, and continuous infusion 5-fluorouracil is an active and safe regimen for patients with advanced gastric cancer. An Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD) report // *Cancer.* – 1995. – Vol.76. – P.1694–1699.

**ПОСТОЯННЫЕ ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ ВВЕДЕНИЯ
5-ФТОРУРАЦИЛА В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА**

*Р.В. Сениутович, Э.В. Олійник, В.Д. Бабин, И.О. Олар,
В.П. Унгуриан, В.В. Гусак, И.О. Дацюк*

Резюме. Цитостатическая терапия, которая включает в себя постоянные инфузионные введения 5-фу с препаратами иной генерации, проявляя лучшую эффективность, чем введение 5-фу болюсом. Эта терапия может быть проведена амбулаторно и не сопровождается серьезными побочными последствиями.

Ключовые слова: рак, желудок, 5-фторурацил, постоянные инфузии.

**THE TREATMENT OF STOMACH CANCER WITH
CONTINUOUS INFUSIONS OF 5-FLUOROURACIL**

*R.V. Seniutovich, E.V. Oliinyk, V.D. Babin, I.O. Olar,
V.P. Ungurian, V.V. Gusak, I.O. Dutsiuk*

Abstract. The cytostatic treatment of stomach cancer which includes continuous infusions of 5-fluorouracil with chemotherapeutic drugs of the second generation has been proved to be more effective than bolus injections of 5-fluorouracil. The continuous infusions can be provided as an ambulatory treatment and no significant complications have been reported after this therapy.

Key words: cancer, stomach, 5-fluorouracil, continuous infusions.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. 2003. – Vol.2, №1. – P.111–113.

Надійшла до редакції 05.03.2003