

**М.Оспанов атындағы Батыс Қазақстан Мемлекеттік
Медицина университеті**

Резиденттің өзіндік жұмысы

Тақырыбы: Асқазан қатерлі ісігімен ауыратын науқастарда 5-фторурацил мен цисплатин химиопрепараттарының эффективтілігін бағалау.

Орындаған: *Тилегенова Эльмира.*

Тексерген: *Кошмаганбетова Г.К.*

Ақтөбе 2018ж

Өзектілігі.

- ✓ Асқазан обыры –асқазанның шырышты қабықтарының эпителийінде болатын қатер ісік. Асқазан обыры – аденокарцинома түрінде кездеседі. Асқазан обыры анағұрлым кең таралған онкологиялық аурулардың бірі болып табылады. Асқазанның кез-келген бөлігінде дамуы және басқа ағзаларға, әсіресе өңешке, өкпе мен бауырға жайылуы мүмкін.
- ✓ Асқазан обыры әлемде ең көп таралған аурудың бірі болып қалып отыр. Жыл сайын 800 мыңға жуық жаңа обыр жағдайы және осы аурудан болатын 628 мың өлім тіркелуде. «Көшбасшы» елдер Ресей, Чили, Корея, Қытай (барлық жағдайлардың 40%-ы), Коста-Рика, Филиппин елдері болып табылады. Бұл ауруға ең аз шалдығатын елдер АҚШ, Австралия, Жапония, Жаңа Зеландия болып табылады. Әлемде ең жоғарғы тірі қалу деңгейі Жапонияда тіркелген – 53%, басқа 12 елдерде бұл 15-20%-дан аспайды.

Асқазан обырының қауіп факторлары төмендегілер болып табылады:

- Тамақтану ерекшеліктері
- Шылым шегу
- Алкоголь
- Дәрумендер тапшылығы (әсіресе А және С)
- Семіздік
- Өңеш-асқазан сфинктерін босаңсытатын препараттарды (аминофиллин, антихолинэргиялық препараттар, бета-блокаторлар) жиі қабылдау
- 50 жастан асқандар.
- Ерлер. Ерлер әйелдерге қарағанда асқазан обырына 3 есе жиі шалдығады.
- Тұқым қуалайтын бейімділік – егер отбасында біреуде асқазан обыры- анықталса, қалған барлық жақын (қандас) туыстарының ауруға шалдығу ықтималдылығы 20%-ға артады

Мақсаты:

45-60 жас аралығындағы асқазан қатерлі ісігімен ауыратын науқастарда - қатерлі ісіктің көлемін азайтуға, рецидивтің алдын алуға және метастаздың көбеймеуіне, 5-фторурацил мен цисплатин химиопрепараттарын салыстыра отырып, эффе́ктивтілігін бағалау.

Тапсырма

1. Әдебиеттік шолу жасау.
2. Таңдау құрастыру үшін басты жиынтыққа пациенттер тобын анықтау.
3. Рандомизация тәсілі арқылы пациенттерді 2 топқа бөлу: 1-ші топтың пациенттері 5-фторурацил препаратын қабылдайды, 2-ші топтың пациенттері цисплатин препаратын қабылдайды.

Зерттеудің дизайны:

✓ Рандомизирленген бақыланатын зерттеу, қарапайым соқыр зерттеу.

Таңдау:

✓ Қарапайым кездейсоқ

✓ Зерттеу М.Оспанов атындағы БҚММУ-ң Мед.Орталығында химиотерапия бөлімшесінде өткізілді.

✓ Химиотерапия бөлімшесінде тіркеуде немесе есепте тұрған 45-60 жас аралығындағы пациенттерді 1-ден бастап 500-ге дейін нөмірлеп шықтық, содан соң компьютерде кездейсоқ сандық генератор программасы арқылы 300 пациентті алдық.

Және осыдан 2 топ құрылды:

✓ 1-ші топ: 5-фторурацил 500 мг/м² көктамырға тамшылатып енгізу.

✓ 2-ші топ: цисплатин 40 мг/м² көктамырға тамшылатып енгізу.

Қосу критерийі

1. Асқазан денесінің қатерлі ісігі бар 45-60 жас аралығындағы пациенттер (III-IV сатысындағы науқастар);
2. Ер адамдар;
3. Отадан кейінгі науқастар, отадан соң 21 күн өткен науқастар;
4. Операциялық емге көнбейтін науқастар;
5. Асқазан рагының метастазы бар науқастар;
6. ИГХ-да гормонға тәуелсіз HER2 (neu) – теріс мәнді болса;
7. ЖҚА-де лейкоциттер мөлшері $5 \cdot 10^9/\text{л}$ төмен болмау керек (қ.ж. $5-9 \cdot 10^9/\text{л}$);
8. ЖҚА-де тромбоцитов мөлшері $100 \cdot 10^9/\text{л}$ төмен болмау керек (қ.ж. $180-320 \cdot 10^9/\text{л}$);

Шығару критерийі

1. Асқазан денесінің қатерлі ісігі бар пациенттер (I- II сатысындағы науқастар);
2. Жасы 45-тен төмен, 60-тан жоғары науқастар;
3. Әйел адамдар;
4. Отадан кейінгі науқастардың ішіндегі 21 күн толық өтпеген науқастар;
5. Анорексия, кахексия жағдайындағы науқастар;
6. ИГХ-да гормонға тәуелсіз HER2 (neu) + оң мәнді болса;
7. ЖҚА-де лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения;
8. ЖҚА-де лейкоциттер мөлшері $5 \cdot 10^9/\text{л}$ төмен болса (қ.ж. $5-9 \cdot 10^9/\text{л}$);
9. ЖҚА-де тромбоцитов мөлшері $100 \cdot 10^9/\text{л}$ төмен болса (қ.ж. $180-320 \cdot 10^9/\text{л}$);
10. Рак + инфекциялық процесстің (Herpes Zoster) қосылуы салдарынан ауру ағымы өте ауыр науқастарда;
11. Бауыр, бүйрек және жүрек-қантамыр жүйесінің ауыр бұзылыстары кезінде;
12. Психикасы бұзылған науқастарда;
13. Өт шығару жолдарының іркілісі кезінде;
14. Иммунитеті төмен науқастарда;
15. Препараттарға жоғары сезімталдылығы болса;
16. Қан кетулер болса;

Этикалық аспектілер

1. Этикалық комитетпен бекітілді.
2. Науқастарға ақпараттандырылған келісім толық көлемде түсіндіріліп жеткізілді (түсінікті тілде, екі тілде- қазақша және орысша нұсқасында), үлкейтілген шрифт арқылы.
3. Науқастар зерттеу барысында кез келген уақытта өз қалауы бойынша бас тартуына құқығы бар екендігі түсіндірілді.
4. Келісім жазбаша түрінде алынып, қол қойылды.
5. Пациентке өзіне және қоғамға тигізер пайдасы жөнінде түсіндірілді.
6. Пациент туралы ақпарат ешқайда таратылмайтыны жөнінде түсіндірілді.
7. Зерттеуге қатысқаны үшін пациентке қаржы төлембейтіні ескертілді.

Сұрақ: 45-60 жас аралығындағы асқазан қатерлі ісігімен ауыратын науқастарға цисплатинмен салыстырғанда 5-фторурацилді тағайындау қатерлі ісіктің көлемін азайтуға, рецидивтің алдын алуға және метастаздың көбеймеуіне әкеледі ме?

PICO

P: 45-60 жас аралығындағы асқазан қатерлі ісігімен ауыратын науқастар (ер адамдар)

I : 5-фторурацил 500 мг/м² көктамырға тамшылатып енгізу.

C: цисплатин 40 мг/м² көктамырға тамшылатып енгізу.

O: қатерлі ісіктің көлемі, рецидив, метастаз (ВФГДС, Контрастное рентгенография, гистологические исследование, УЗИ ОБП, Рентген грудной клетки).

Влияние фторурацил , лейковорин и оксалиплатина с или без Онартузумаб в HER2-отрицательных, MET-Positive Гастроэзофагеальная аденокарциномы: рандомизированного клинического исследования.

Авторы: Shah MA 1 , Bang YJ 2 , Lordick F 3 , Alsina M 4 , Chen M 5 , Hack SP 6 , Bruey JM 6 , Smith D 6 , McCaffery I 6 , Shames DS 6 , Phan S 6 , Каннингем D 7 .

ВАЖНОСТЬ:

Дисрегуляция пути передачи мезенхимного эпителиального перехода (MET) связана с плохим прогнозом при гастроэзофагеальной аденокарциноме (ГЭК). Мы сообщаем результаты METGastric, исследование фазы 3 ингибитора MET onartuzumab плюс стандартную химиотерапию первой линии для рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2) -негативного, MET-позитивного, продвинутого ГЕС.

ЗАДАЧА:

Чтобы определить, улучшает ли добавление onartuzumab к первой линии фторурацила , лейковорина и оксалиплатина (mFOLFOX6), повышает эффективность по сравнению с mFOLFOX6 плюс плацебо в HER2-отрицательном, MET-положительном ГЕС.

ДИЗАЙН, НАСТРОЙКА И УЧАСТНИКИ:

Рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование, проведенное с ноября 2012 года по март 2014 года. Пациенты были 18 лет и старше с аденокарциномой желудка или желудочно-пищеводного соединения с метастатическим заболеванием, не поддающимся лечению. Образцы опухолей были подвергнуты централизованному тестированию на экспрессию MET с использованием моноклонального антитела кроликов Ventana anti-Total c-MET (SP44), статуса HER2 и гистологического подтипа Lauren. MET-позитивные опухоли определяли как по меньшей мере 50% опухолевых клеток, демонстрируя слабую, умеренную и / или сильную интенсивность окрашивания (MET 1 + / 2 +/3 +, соответственно) иммуногистохимией.

ВМЕШАТЕЛЬСТВА:

Пациенты с HER2-отрицательным, MET-положительным ГЕС были зарегистрированы и рандомизированы 1: 1 для приема mFOLFOX6 с или без onartuzumab (10 мг / кг).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И МЕРЫ:

Со-первичные конечные точки: общая выживаемость в популяции намеренного лечения (ITT) и у пациентов с MET 2 + / 3 + ГЕС. Вторичные конечные точки: выживаемость без прогрессирования (PFS), общая частота ответа (ORR) и безопасность.

РЕЗУЛЬТАТЫ:

Зачисление было прекращено досрочно из-за решения спонсора, которое было согласовано с независимым комитетом по мониторингу данных. При отсечении данных (25 апреля 2014 года) в популяции ITT было 562 пациента (n = 283 плацебо плюс mFOLFOX6 [средний возраст, 58 лет, 65% мужчин], n = 279 onartuzumab plus mFOLFOX6 [средний возраст, 60 лет; 67% мужчин]); 109 (38,5%) и 105 (37,6%) популяции ITT составили MET 2 + / 3 +, соответственно. Добавление onartuzumab к mFOLFOX6 существенно не улучшало OS, PFS или ORR против плацебо плюс mFOLFOX6 в ITT (отношение рисков ОС [HR], 0,82, 95% ДИ, 0,59-1,15, P = 0,24; PFS HR, 0,90; 95% ДИ, 0,71-1,16, P = 0,43, ORR, 46,1% против 40,6%) или популяции MET 2 + / 3 + (OS HR, 0,64, 95% ДИ, 0,40-1,03, P = 0,06, PFS HR , 0,79, 95% ДИ, 0,54-1,15, P = 0,22, ORR, 53,8% против 44,6%). Безопасность была такой, как ожидалось, для онртузумаба.

ВЫВОДЫ И РЕЛЕВАНТНОСТЬ:

Добавление onartuzumab к первой линии mFOLFOX6 не значительно улучшило клинические преимущества в популяциях ITT или MET 2 + / 3 +.

562 Randomized

283 Patients randomized to receive placebo + mFOLFOX6
281 Received placebo + mFOLFOX6 as randomized
2 Never treated
0 Withdrew
2 Due to other reasons

63 Treatment ongoing
129 Alive in follow-up

89 Discontinued from study
74 Died
1 Lost to follow-up
14 Withdrew

283 Included in the ITT analysis
207 Measurable disease at baseline
281 Included in the safety analysis

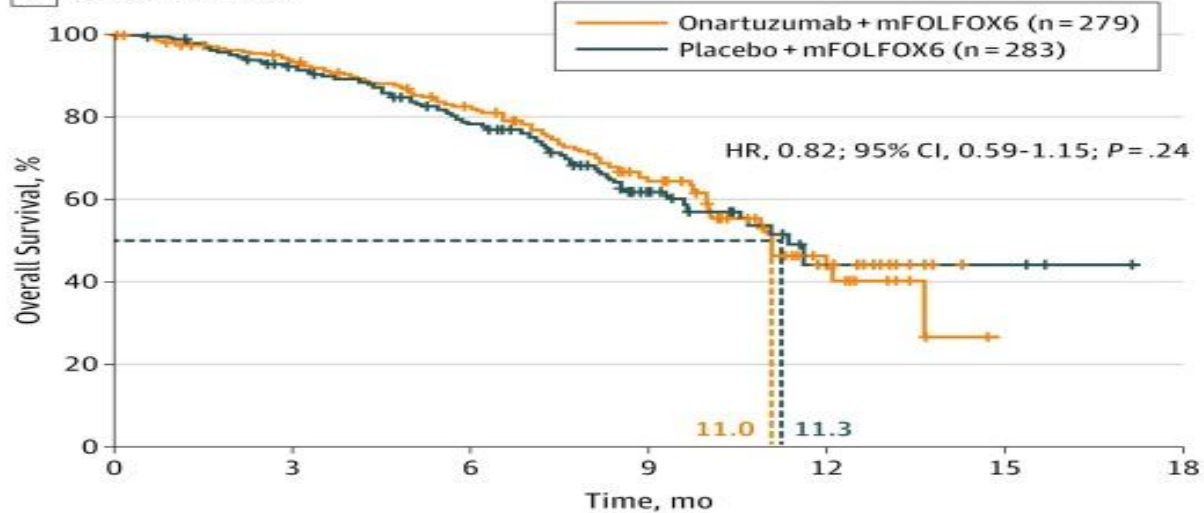
279 Patients randomized to receive onartuzumab + mFOLFOX6
278 Received onartuzumab + mFOLFOX6 as randomized
1 Never treated
1 Withdrew
0 Due to other reasons

77 Treatment ongoing
112 Alive in follow-up

89 Discontinued from study
72 Died
5 Lost to follow-up
12 Withdrew

279 Included in the ITT analysis
217 Measurable disease at baseline
278 Included in the safety analysis

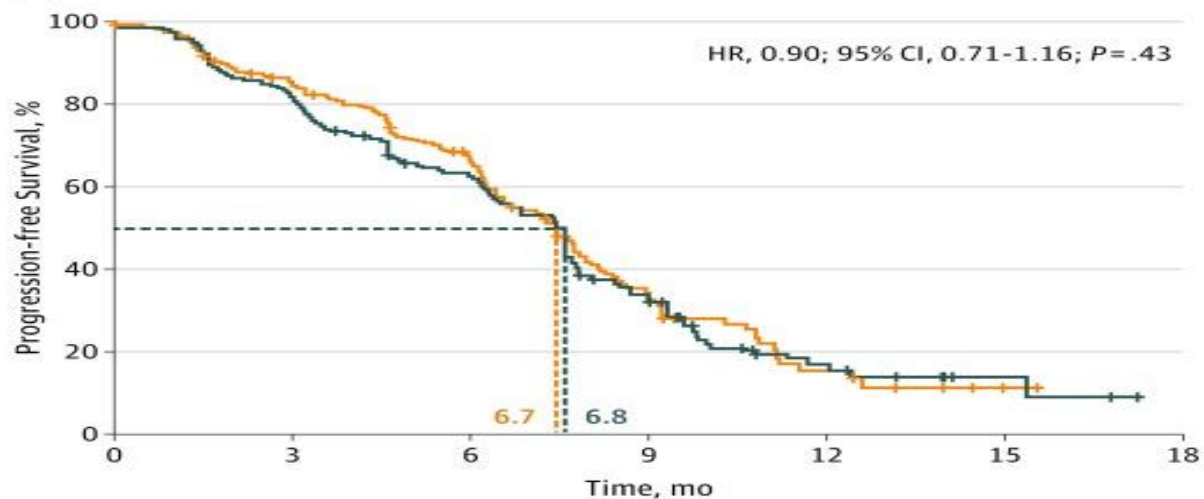
A Overall survival



No. at risk

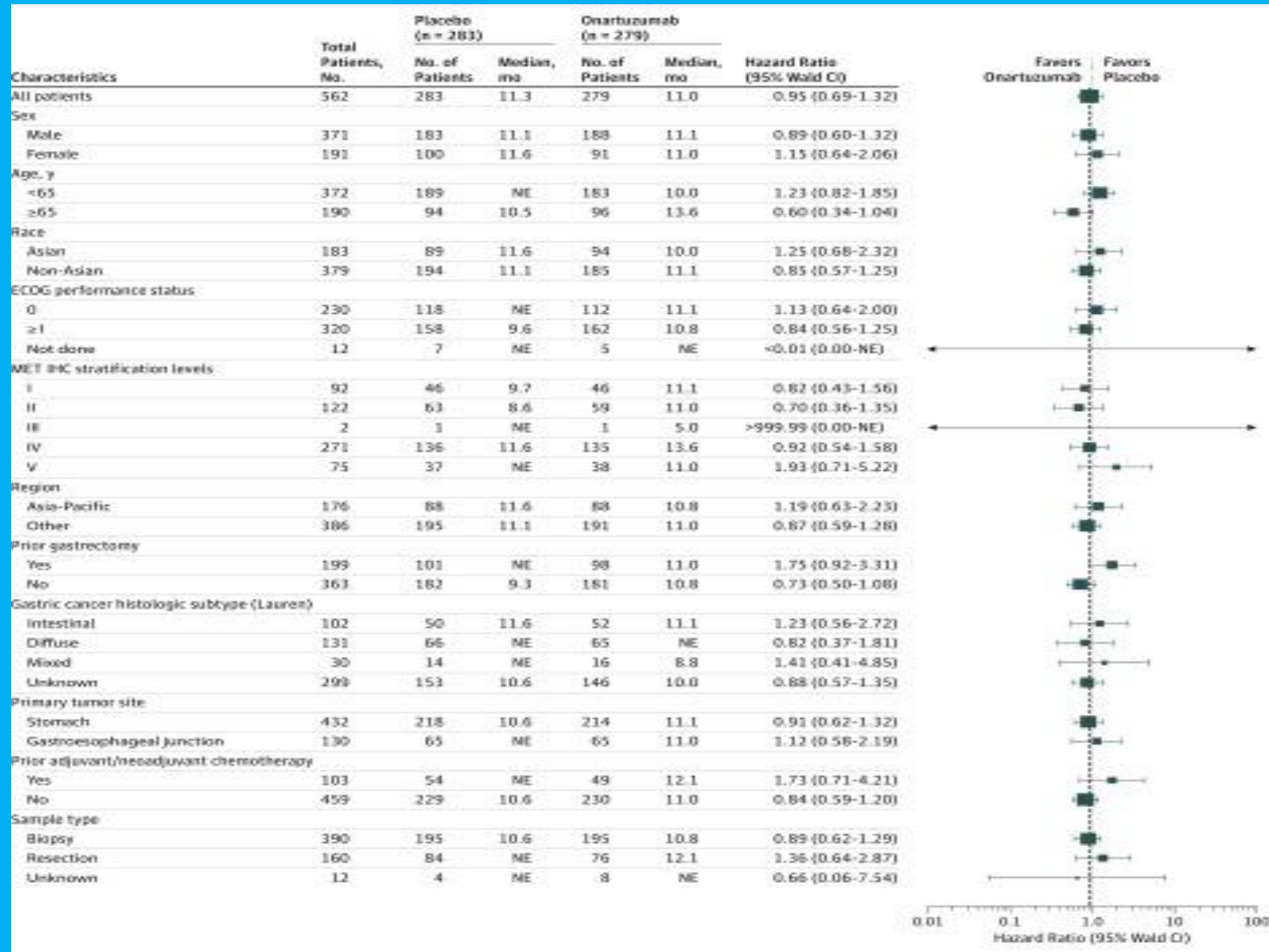
Placebo + mFOLFOX6	283	219	118	45	16	3	0
Onartuzumab + mFOLFOX6	279	216	130	51	14	0	0

B Progression-free survival



No. at risk

Placebo + mFOLFOX6	283	161	80	20	6	0	0
Onartuzumab + mFOLFOX6	279	171	84	20	4	0	0



Исследовательский вопрос по статье:

Эффективна ли комбинация этих (фторурацил, лейковорин, оксалиплатин + онартузумаб) химиопрепаратов у пациентов (HER2-отрицательным, MET-положительным) страдающие раком желудка в достижении ремиссии по сравнению со стандартным приемом?

PICO

P: Пациенты 18 лет и старше с HER2-отрицательными, MET-положительными, страдающие раком желудка

I : фторурацил, лейковорин, оксалиплатин + онартузумаб

C: фторурацил, лейковорин, оксалиплатин + плацебо

O: ремиссия.

Дизайн исследования по статье

- Рандомизированное контролируемое, двойное слепое исследование.
- Пациенты были зачислены между 19 ноября 2012 года и 7 марта 2014 года.
- Это исследование включало 562 пациентов из 800, и они случайным образом разделены на 2 группы лечения:
 - 279 пациенты принимали базисная терапия+онартузумаб (средний возраст, 60 лет; 67% мужчин);
 - 283 пациенты принимали базисная терапия+ плацебо (средний возраст, 58 лет, 65% мужчин).
- Участники были рандомизированы с соотношением 1:1.
- Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации и хорошей клинической практики.
- Исследование было одобрено этическим комитетом.
- Все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

Критерии включения:

- Возраст от 18 лет и старше;
- С аденокарциномой желудка;
- В том числе не поддающимся лечению.
- Пациенты только с HER2-отрицательным, MET-позитивным (по оценке ИНС, оценка 1+, 2+ или 3+) GEC.
- Метастазы рака желудка.

Критерии исключения:

- Возраст ниже 18 лет;
- Пациенты с HER2-положительным, MET-негативным (по оценке ИНС, оценка 1+, 2+ или 3+) GEC.
- Повышенная чувствительность к химиопрепарату.
- Выраженная лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения;
- Психическими нарушениями;
- Периферической невропатии;
- Желудочно-кишечное кровотечение;
- Псевдомембранозный энтероколит;
- Почечной, печеночной недостаточности;
- Острые инфекционные заболевание: вирусной, грибковой или бактериальной природы (в том числе Herpes Zoster);
- Сердечно-сосудистые заболевание в анамнезе;
- Ранее проводившейся лучевой терапией или химиотерапией.

Список литературы:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Рак и смертность во всем мире: источники, методы и основные закономерности в GLOBOCAN 2012 . Int J Pak . 2015; 136 (5): E359-E386. [PubMed]
2. Lordick F, Lorenzen S, Yamada Y, Ilson D. Оптимальная химиотерапия для прогрессирующего рака желудка: существует ли глобальный консенсус? Рак желудка . 2014; 17 (2): 213-225. [PubMed]
3. Шах М.А. Обновление метастатического рака желудка и пищевода . J Clin Oncol . 2015; 33 (16): 1760-1769. [PubMed]
4. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. ; ToGA Судебные следователи. Trastuzumab в сочетании с химиотерапией против химиотерапии только для лечения HER2-позитивного прогрессирующего рака желудка или желудочно-пищеводного рака (ToGA): фаза 3, открытая рандомизированная контролируемая проба . Ланцет . 2010; 376 (9742): 687-697. [PubMed]
5. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et al. Преимущество выживания для иринотекана в сравнении с наилучшим поддерживающим лечением в качестве химиотерапии второй линии при раке желудка - рандомизированное исследование III фазы Arkeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) . Eur J Pak . 2011; 47 (15): 2306-2314. [PubMed]
6. Kang JH, Lee SI, Lim DH, et al. Спасенная химиотерапия для предварительно обработанного рака желудка: рандомизированное исследование III фазы, сравнивающее химиотерапию и лучший поддерживающий уход с наилучшей поддерживающей терапией . J Clin Oncol . 2012; 30 (13): 1513-1518. [PubMed]
7. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al. ; Следователи COUGAR-02. Доцетаксел против активного контроля симптомов для рефрактерной эзофагогастральной аденокарциномы (COUGAR-02): рандомизированное контролируемое исследование с открытой меткой, фаза 3 . Ланцет Онкол . 2014; 15 (1): 78-86. [PubMed]
8. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Рандомизированное исследование с открытой меткой III фазы, сравнивающее иринотекан с паклитакселом у пациентов с прогрессирующим раком желудка без тяжелого перитонеального метастаза после отказа от предшествующей комбинированной химиотерапии с использованием фторпиримидина плюс платина: исследование WJOG 4007 . J Clin Oncol . 2013; 31 (35): 4438-4444. [PubMed]
9. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. ; ПРОВЕДЕННЫЕ Судебные следователи. Монотерапия Ramucirumab для ранее обработанной аденокарциномы желудка или желудочно-пищеводного соединения (REGARD): международный, рандомизированный, многоцентровый, плацебо-контролируемый, этап 3 . Ланцет . 2014; 383 (9911): 31-39. [PubMed]
10. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. ; Исследовательская группа RAINBOW. Рамуцирумаб плюс паклитаксел против плацебо плюс паклитаксел у пациентов с ранее обработанной развитой аденокарциномой желудка или желудочно-пищеводного соединения (RAINBOW): двойное слепое рандомизированное исследование фазы 3 . Ланцет Онкол . 2014; 15 (11): 1224-1235. [PubMed]
11. Цена TJ, Shapiro JD, Segelov E, et al. Управление передовым раком желудка . Expert Rev Gastroenterol Hepatol . 2012; 6 (2): 199-208. [PubMed]
12. Лю X, Яо W, Ньютон RC, Scherle PA. Ориентация на путь передачи сигналов c-MET для терапии рака . Экспертное мнение Investig Drugs . 2008; 17 (7): 997-1011. [PubMed]
13. Ma PC, Maulik G, Christensen J, Salgia R. c-Met: структура, функции и потенциал терапевтического торможения . Рак Метастазы Rev . 2003; 22 (4): 309-325. [PubMed]
14. Blumenschein GR Jr, Mills GB, Gonzalez-Angulo AM. Ориентация на фактор роста гепатоцитов - ось cMET в терапии рака . J Clin Oncol . 2012; 30 (26): 3287-3296. [Бесплатная статья PMC] [PubMed]
15. Трусолино JL, Бертогги А., Комоглио П.М. MET-сигнализация: принципы и функции в развитии, регенерация органов и рак . Nat Rev Mol Cell Biol . 2010; 11 (12): 834-848. [PubMed]

НАЗАР САЛҒАНДАРЫҢЫЗҒА РАХМЕТ!

