

Ф.Г. Иванова, В.А. Горбунова, П.М. Иванов, Т.Н. Жарникова
ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

УДК 616.345-006.6-036.73

Проведен анализ эффективности и токсичности стандартной схемы химиотерапии: иринотекан/фторурацил/лейковорин у больных раком толстой кишки в отделениях химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и ГУ ЯРОД. Особое внимание уделено переносимости и токсичности одинаковой схемы химиотерапии. Результаты исследования свидетельствуют, что стандартная схема химиотерапии иринотекан/фторурацил/лейковорин является эффективным и хорошо переносимым методом лечения рака толстой кишки.

Ключевые слова: рак толстой кишки, химиотерапия, эффективность, токсичность, иринотекан, фторурацил, фолиат кальция (лейковорин).

A comparative analysis of efficacy and toxicity of standard chemotherapy scheme irinotecan + fluorouracil + leucovorin in patients with colon cancer in the Blochin's Oncological Centre and chemotherapy department of Oncologic dispensary was held. Particular attention was paid to tolerability and toxicity of the given chemotherapy scheme. The findings suggest that the standard chemotherapy regimen irinotecan + fluorouracil + leucovorin is an effective and well tolerated treatment for colon cancer.

Keywords: colon cancer, chemotherapy, efficacy, toxicity, irinotecan, fluorouracil, calcium folinate (leucovorin).

Введение. Среди неуклонно увеличивающейся онкологической заболеваемости во всем мире рак ободочной и прямой кишки занимает особое место. Можно выделить несколько основных черт колоректального рака (КРР):

1. Высокая заболеваемость с отчетливой тенденцией к увеличению в течение последних лет. Ежегодно в мире регистрируется около 800 000 больных раком толстой кишки [5]. В России в 2006г. рак толстой кишки диагностирован у 53221 чел., прирост заболеваемости за 10 лет у мужчин составил 14,4%, у женщин – 16%. Смертность от рака толстой кишки составляет 15,9/100 000 для обоих полов, прирост – 12,2% у мужчин и 3,3% у женщин [1]. В Республике Саха (Якутия) в общей структуре онкологической заболеваемости за 2006г. на долю рака толстой кишки приходится 8,7% у мужчин и 10,7% - у женщин. За последние десятилетия (1995-2005гг.) стандартизированные показатели заболеваемости выросли у мужчин с 15,3 до 26,8, а у женщин с 14,1 до 20,5 на 100 000 населения. Одногодичная летальность превышает 55% [3].

2. Высокая смертность. Каждый год в мире от этого заболевания умирает 440000 больных, в РС(Я) – более 100.

3. Поздняя выявляемость и, соответственно, высокий процент больных с диссеминированным процессом, не подлежащих оперативному лечению. В РС(Я) в 2007г. выявлено 173 случая КРР, причем III-IV стадии заболевания составили 83%.

ЯНЦ КМП СО РАМН: **ИВАНОВА Феодосия Гаврильевна** – к.м.н., зав.лаб., зав. химиотерапевтическим отделением ЯРОД, feodossiaiv@inbox.ru, **ИВАНОВ Петр Михайлович** – д.м.н., проф., зав.лаб., зав. курсом онкологии МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, **ЖАРНИКОВА Татьяна Николаевна** – к.м.н., н.с., онколог ГУ ЯРОД, **ГОРБУНОВА Вера Андреевна** – д.м.н., проф., зав. химиотерапев. отделением РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

4. Неудовлетворительные отдаленные результаты хирургического лечения больных с локализованным опухолевым процессом, у многих из которых в ближайшее время после радикальной операции развиваются рецидивы и отдаленные метастазы.

5. Появление в арсенале химиотерапии новых перспективных противоопухолевых препаратов, значимость и место которых в лечении КРР изучаются.

К сожалению, на сегодняшний день рак толстой кишки на стадии диссеминации по-прежнему остается неизлечимым заболеванием. Только активная хирургическая тактика может значительно продлить жизнь больных, 5-летняя выживаемость у таких пациентов составляет 20-40% [4]. Результаты зависят в первую очередь от стадии заболевания. По этой причине основной задачей лечения диссеминированных форм рака молочной железы является проведение химиотерапии с целью продления жизни с удовлетворительным уровнем качества жизни [2].

В последние годы были получены данные о том, что применение схемы иринотекан/фторурацил/лейковорин при диссеминированном раке толстой кишки приводит к достижению общего объективного эффекта, примерно 23-42%, и схема считается малотоксичной [1,5]. В настоящем исследовании лечебная стратегия была применена у больных с метастатической формой рака толстой кишки и получена более высокая эффективность при метастазах в лимфатические узлы. Активно обсуждаются методы повышения эффективности путем увеличения дозы и режима введения фторурацила. Фторурацил не потерял своего значения и в наши дни, оставаясь основой лекарственной терапии КРР [5]. И это позволило рекомендовать различные сочетания фторурацила в качестве

стандартного режима для 1-й линии химиотерапии при метастатическом КРР.

Изучение особенностей фармакодинамики Фторурацила легло в основу изменения привычного способа введения при длительных инфузиях. Результаты рандомизированных исследований демонстрируют высокую эффективность длительных инфузий Фторурацил+лейковорин со снижением обычной токсичности [6,7]. Наибольший интерес клиницистов привлекает переносимость, поиск оптимального режима химиотерапии, т.к. качество жизни является основным критерием оценки результатов лечения. Актуальность схемы иринотекан+фторурацил+лейковорин возросла в последние годы в связи с экономической выгодой, особенно в практическом здравоохранении.

Цель исследования – оценить эффективность и токсичность стандартной схемы химиотерапии иринотекан+фторурацил+лейковорин у больных раком толстой кишки в зависимости от этнической принадлежности.

Материалы и методы исследования. Материалы работы основаны на анализе клинических наблюдений Якутского республиканского онкологического диспансера и анализе первичной документации больных, получавших химиотерапию в отделении химиотерапии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН по поводу рака толстой кишки. В исследование включены 30 больных: 15 пациентов в ЯРОД и 15 - РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, которые получили стандартные курсы химиотерапии иринотекан 100мг/м² в/в капельно в 1-й день, фолиат кальция (лейковорин) 200 мг/м² в/в 1-й день, фторурацил 400 мг/м² в/в в 1-й день, затем фторурацил 2,4-3,0г/м² 24-часовая инфузия. Повторные курсы через 2 недели. У всех больных диагноз был верифицирован морфологически. Оценка рас-

пространённости процесса осуществлялась по данным клинического обследования и специальных методов исследований. Основным изучаемым показателем в данном исследовании были эффективность и токсичность химиотерапии. Эффект химиотерапии оценивали по рекомендациям ВОЗ после каждого 2-го курса химиотерапии. Оценка токсичности лечения выполнялась по стандартам ВОЗ и NCIC. При появлении признаков прогрессирования болезни пациенты переводились на другой вид лечения: новые схемы химиотерапии, симптоматическая терапия. Выявление и оценка гематологической токсичности проводились нами по результатам еженедельного обследования больных, а также перед каждым курсом химиотерапии. Контроль негематологической токсичности осуществлялся непосредственно перед введением препаратов и в интервалах между курсами лечения.

Результаты и обсуждение. В исследование включены 30 больных распространенной формой рака толстой кишки, средний возраст составил 47 лет (31-76). Лечебный эффект оценен у 30 больных, получивших 187 курсов химиотерапии. Среднее количество курсов на каждого пациента – 6,2 (4-8 курсов). Максимальное количество курсов составило 8 циклов. При анализе метастатических поражений из 30 у 8 (26,7%) были метастазы в отдаленные лимфатические узлы, у 8 (26,6%) в печень, у 6 (20,0%) – в легкие. Сочетание двух метастатических поражений наблюдалось у 6 (20,0%) больных.

Полных эффектов не наблюдали. Учитывая количество больных в обеих группах, можно констатировать, что эффективность лечения была почти одинаковой и статистически незначимой. Группы по количеству больных не различались. Следует отметить высокую частоту частичного эффекта и стабилизации процесса.

При рассмотрении эффективности комбинации схемы в зависимости от локализации метастазов наиболее высокая эффективность получена при метастазах в регионарные лимфатические узлы – объективный эффект у 6 из 8 пациентов (75%), в печень – у 2 из 8 пациентов (25 %).

При сравнительном анализе токсичности химиотерапии часто встречаемой была гематологическая (лейко- и нейтропения) и гастроинтестинальная (диарея). Лейкопения 3-4-й степени осложнила лечение у 26,6% больных в 10,5% курсов в группе ЯРОД и у 20,5% больных в 8,8% курсов – в груп-

Результаты эффективности режима фторурацил/лейковорин

Число больных	ПЭ	ЧЭ	Стабилизация	Прогрессирование	ОЭ
РОНЦ n-15 абс.ч. (%)	0 (0)	4 (26,6)	5 (33,4)	6 (40,0)	5 (33,4)
ЯРОД n-15 абс.ч. (%)	0 (0)	5 (33,3)	5 (33,3)	5 (33,3)	5 (33,4)

Примечание. ПЭ – полный, ЧЭ – частичный, ОЭ – объективный эффект.

пе РОНЦ. Нейтропения 3-4-й степени возникла у 23,5% больных в 12,5% курсов в группе ЯРОД и у 25,4% в 10,5% курсов – в группе РОНЦ. В целом гематологическая токсичность была умеренной и ожидаемой. Ее можно охарактеризовать как кратковременную, обратимую и некумулятивную. В обеих группах пациентов гематологическая токсичность не явилась причиной прекращения лечения ни у одного больного. Однако в якутской группе у 4 (26,6%) больных лечение отсрочили на 5-7 дней из-за нейтропении 3-4-й степени.

Наиболее значимым проявлением гастроинтестинальной токсичности данной схемы явилась отсроченная диарея. Она осложнила лечение у 77,3% больных в группе РОНЦ и у 80% в группе ЯРОД, в связи с чем у 55% больных в ЯРОД была снижена доза иринотекана на 30%. У подавляющего большинства больных диарея контролировалась приемом лоперамида. В отдельных случаях применяли комплексное лечение с включением препаратов висмута, ламалина, при доказанном дисбактериозе кишечника назначали хилак-форте, линекс, промодифлюс.

В случаях, когда диарея сопровождалась выраженной нейтропенией, мы применяли антибиотики.

Заключение. В нашем исследовании стандартная химиотерапия иринотекан/фторурацил/лейковорин показала хорошую эффективность и переносимость. Выявлена статистически одинаковая эффективность и токсичность в обеих группах больных. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что стандартная схема химиотерапии иринотекан/фторурацил/лейковорин является эффективным методом лечения рака толстой кишки.

Отдельную проблему представляет улучшение качества жизни онкологических больных, в этом случае данная схема химиотерапии является методом выбора, особенно у тяжелых пациентов. В современных стандартах лечения рака толстой кишки на сегодняшний день наиболее используемой и хорошо переносимой схемой

является фторурацил/лейковорин, добавление иринотекана улучшает отдаленные результаты. Исходя из задач исследования, была определена непосредственная эффективность и токсичность химиотерапии и достигнут общий лечебный эффект у 33,4 % больных в обеих группах. Токсичность также была одинаковой, но в группе ЯРОД оказалась более выражена диарея, что явилось причиной редукции дозы иринотекана.

Литература

1. Гарин А.М. Десять наиболее распространенных опухолей / А.М. Гарин, И.С. Базин. – М.: Агентство «Креатив-Менеджмент-Консалтинг», 2006. – С. 100-141.
2. Гарин А.М. Ten the most extensive tumors / A.M. Garin, I.S. Bazin-M.: Agency "Creative-Management-Consulting", 2006.
3. Горбунова В.А. Адьювантная химиотерапия рака толстой и прямой кишки / В.А. Горбунова // Ремедиум. – 2006. – Спецвыпуск №2. С. 2-7.
4. Горбунова В.А. Adjuvant chemotherapy of colorectal cancer / V.A. Gorbunova. Remedium. - 2006. - Спец.ед. № 2. - Р. 2-7.
5. Иванов П.М. Злокачественные новообразования в Якутии на рубеже веков / П.М. Иванов, М.И. Томский, П.Д. Каратаев. – Якутск, 2008. – С. 268.
6. Иванов П.М. Malignant neoplasms in Yakutia in the turn of the century / P.M. Ivanov, M.I. Tomskiy, P.D. Karataev / Yakutsk, 2008. - 268 p.
7. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н.И. Переводчикова. – М. 2005. – 230 с.
8. Переводчикова Н.И. Guidelines for chemotherapy of tumor diseases / N.I. Perevodchikova. - M., 2005. – 230 p.
9. Реутова Е.В. Химиотерапия диссеминированных форм рака толстой кишки: автореф. канд. мед. наук / Е.В. Реутова. Москва, 2002
10. Reutova E.V. Chemotherapy of disseminated forms of colon cancer: autoref. diss. ... cand. med. sciences / E.V. Reutova. – M., 2002.
11. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patient with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial / M.L. Rothenberg [et al.] // J Clin Oncol 2003; 21:2059-2069.
12. Weekly 24h infusion of high-dose (HD) 5 fluorouracil (5FU 24h) with or without folinic acid (FA) vs bolus 5FU/FA (NCCTG/Mayo) in advanced colorectal cancer (CRC): A randomized phase III study of the EORTC GITC- CG and the AIO / H. J. Schmoll [et al.] // Proc. ASCO. – 2000. 19, 241a, abstr. 935