
ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

УДК: 616.345-006.6:615.28]-036.8

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ СТАНДАРТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Ф.Г. Иванова¹, В.Е. Гольдберг², В.А. Горбунова³

*Якутский республиканский онкологический диспансер¹
НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск²
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва³
677005, г. Якутск, ул. Свердлова, 3, корпус 2, e-mail: Feodossiaiv@inbox.ru¹*

У больных раком толстой кишки, находившихся на лечении в отделении химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и в отделении химиотерапии ЯРОД, проведен сравнительный анализ эффективности и токсичности стандартной схемы химиотерапии: фторурацил 500 мг/м² в/в в 1, 8, 15, 22, 29, 30-й дни, фолиат кальция (Лейковорин) 500 мг/м² в/в в виде двухчасовой инфузии за час до введения фторурацила в 1, 8, 15, 22, 29, 30-й дни, интервал между циклами 2 нед. Проведен сравнительный анализ переносимости и токсичности одинаковой схемы химиотерапии в зависимости от этнической группы больных. Установлено, что схема химиотерапии фторурацил/лейковорин является эффективным и хорошо переносимым методом лечения рака толстой кишки. Достигнут общий лечебный эффект в 40 % в группе больных РОНЦ им. Н.Н. Блохина и в 36,7 % – в группе ЯРОД. Более выраженная токсичность отмечена в якутской группе.

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

ANALYSIS OF EFFICACY AND TOXICITY OF CONVENTIONAL CHEMOTHERAPY FOR COLORECTAL CANCER

F.G. Ivanova¹, V.E. Goldberg², V.A. Gorbunova³

Yakutsk Republic Cancer Center, Yakutsk¹

Cancer Resaerch Institute, SB RAMS, Tomsk²

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow³

3, Sverdlova Street, 677005-Yakutsk, e-mail: Feodossiaiv@inbox.ru¹

Response to conventional chemotherapy (fluorouracil 500 mg/m² i.v. on days 1, 8, 15, 22, 29, 30 and leucovorin 500 mg/m² i.v. as a 2-hour infusion on days 1, 8, 15, 22, 29, 30 an hour before fluorouracil administration with a 2-week interval between cycles) was assessed in colorectal cancer patients treated at the Chemotherapy Departments of the N.N. Blokhin RCRC and YRCC. The comparative analysis of tolerance and toxicity of the same chemotherapy regimen depending on the ethnic group of the patients was carried out. The fluorouracil/leucovorin regimen was found to be effective and well tolerated in colorectal cancer patients. The overall response rate was 40 % in patients treated at the N.N. Blokhin RCRC and 36.7 % in patients treated at YRCC. More pronounced toxicity was observed in patients treated at YRCC.

Key words: colorectal cancer, chemotherapy, efficacy, toxicity, 5-fluorouracil, leucovorin.

В настоящее время рак толстой кишки привлекает особое внимание практических врачей и исследователей как одна из наиболее часто встречающихся форм злокачественных опухолей. Ежегодно в мире регистрируется около 800 000 больных раком толстой кишки и 440 000 смертей от этого заболевания [6]. В России в 2006 г. рак толстой кишки диагностирован у 53221 человека, 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 2007 г. на долю рака толстой кишки приходится 8,7 % случаев у мужчин и 10,7 % – у женщин. За последнее десятилетие (1995–2005 гг.) стандартизированные показатели заболеваемости выросли у мужчин с 15,3 до 26,8, а у женщин – с 14,1 до 20,5/100 000 населения. Одногодичная летальность превышает 55 % [3]. По данным годового отчета ЯРОД, в 2008 г.

выявлено 173 случая колоректального рака, причем III–IV стадии заболевания составили 83 %. К сожалению, диссеминированный рак толстой кишки по-прежнему остается неизлечимым заболеванием. Только активная хирургическая тактика может значительно продлить жизнь больных, 5-летняя выживаемость у таких пациентов составляет 20–40 % [5]. По этой причине основной задачей лечения диссеминированных форм рака толстой кишки является проведение химиотерапии с целью продления жизни и улучшения ее качества.

Рак толстой кишки является относительно резистентной к воздействию цитостатиков опухолью, а проблема его лечения насчитывает несколько этапов развития химиотерапии [2]. В течение длительного времени единственным препаратом, активным при этом заболевании, остается антиметаболит из группы фторпроизводных пиримидина – фторурацил (5-ФУ), вошедший в клиническую практику еще в 1960-е гг. Биохимическая модуляция 5-ФУ с помощью фолината кальция (Лейковорин) позволила увеличить его противоопухолевую активность до 30 % [4, 5]. В публикациях Американского общества клинической онкологии за 2007 г. в приоритетных исследованиях в области колоректального рака отмечено, что более эффективных режимов химиотерапии, чем режимы на основе фторурацила, не известно. Поэтому изучение эффективности и токсичности химиотерапии при раке толстой кишки не теряет своей актуальности. В последние годы вопросы индивидуальной переносимости химиотерапии активно изучаются в онкологии, что приведет к значительным переменам в лечебной тактике, в частности в отношении более широкого применения системной химиотерапии [4]. Наибольший интерес клиницистов привлекают переносимость, поиск оптимального режима химиотерапии, так как качество жизни является основным критерием оценки результатов лечения. Значимость приведенной нами схемы возросла в последние годы в связи с экономической целесообразностью, особенно в практическом здравоохранении.

Цель исследования – оценить эффективность и токсичность стандартной схемы химиотерапии у больных раком толстой кишки

в зависимости от этнической принадлежности пациентов.

Материал и методы. Работа основана на анализе клинических наблюдений Якутского республиканского онкологического диспансера, кроме того, проведен ретроспективный анализ первичной документации больных, получавших химиотерапию в отделении химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН по поводу рака толстой кишки. В исследование включены 60 больных распространенными формами рака толстой кишки, средний возраст составил 43 года (31–76 лет). Из них 30 пациентов, получавших лечение в ЯРОД, и 30 – в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, которым проводились стандартные курсы химиотерапии фторурацил 500 мг/м² в/в в 1, 8, 15, 22, 29, 30-й дни; фолинат кальция (Лейковорин) 500 мг/м² в/в в виде двухчасовой инфузии за час до введения фторурацила в 1, 8, 15, 22, 29, 30-й дни, интервал между циклами 2 нед. У всех больных диагноз был верифицирован морфологически. Оценка распространенности процесса осуществлялась по данным клинического обследования и специальных методов исследований. Основными изучаемыми показателями в данном исследовании были эффективность и токсичность химиотерапии. Эффект химиотерапии оценивали согласно рекомендациям ВОЗ, после каждого 2-го курса химиотерапии. Оценка токсичности лечения осуществлялась 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 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 работу включены 60 больных. Лечебный эффект оценен у 60 больных, получивших 387 курсов химиотерапии. Среднее количество курсов на каждого пациента – 6,3 (4–8 курсов). Максимальное количество курсов – 8. При анализе метастатических поражений из 60 у 12 (20,0 %) выявлены

Таблица 1

Сравнительные результаты эффективности режима фторурацил/лейковорин

Группы больных	ПР	ЧР	Стабилизация	Прогрессирование	ОЭ
РОНЦ (n=30)	1 (3,3 %)	11 (36,7 %)	10 (33,3 %)	8 (26,7 %)	12 (40,0 %)
ЯРОД (n=30)	0 (0 %)	11 (36,7 %)	11 (36,7 %)	8 (26,6 %)	11 (36,7 %)

Таблица 2

Токсичность режима фторурацил/лейковорин в сравниваемых группах

Вид проявления токсичности	Степень токсичности по ВОЗ					
	I		II		III	
	РОНЦ	ЯРОД	РОНЦ	ЯРОД	РОНЦ	ЯРОД
Стоматит	1 (3,3 %)	3 (10,0 %)	-	2 (6,6 %)	-	1 (3,3 %)
Диарея	1 (3,3 %)	2 (6,6 %)	2 (6,6 %)	4 (13,3 %)	-	-
Тошнота	2 (6,6 %)	2 (6,6 %)	2 (6,6 %)	2 (6,6 %)	-	-
Лейкопения	5 (16,6 %)	5 (16,6 %)	4 (13,3 %)	4 (13,3 %)	-	1 (3,3 %)
Тромбоцитопения	2 (6,6 %)	2 (6,6 %)	-	-	-	-
Анемия	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)	-	-
Фотосенсибилизация кожи	-	2 (6,6 %)	-	-	-	-

метастазы в отдаленные лимфатические узлы, у 8 (13,3 %) – в печень, у 6 (10,0 %) – в легкие. Сочетание двух метастатических поражений наблюдалась у 6 (10,0 %) больных. Учитывая равное количество больных в обеих группах, можно констатировать, что эффективность лечения была почти одинаковой и статистически не различалась. Следует отметить высокую частоту частичного эффекта и стабилизации процесса (табл. 1). При изучении эффективности терапевтической программы в зависимости от локализации метастазов установлено, что наибольшая эффективность получена при метастазах в регионарные лимфатические узлы – регрессия у 6 из 12 пациентов (50 %), при метастазах в печень – у 2 из 8 пациентов (25 %).

Токсичность комбинации фторурацил/лейковорин оценена на количество больных. При сравнительном анализе токсичности химиотерапии одним из основных осложнений был стоматит, который наблюдался чаще в группе больных, получавших лечение в ЯРОД, в том числе III степени у одного больного. Стоматит купировался при назначении симптоматической терапии. Диарея I и II степени чаще встречалась в группе из ЯРОД. Следует отметить, что это осложнение успешно купировалось назначени-

ем лоперамида по стандартной схеме. Тошнота наблюдалась в равном числе случаев в обеих группах, причем в легкой форме. Лейкопения отмечена в одинаковой степени в обеих группах и имела обратимый характер, однако в группе ЯРОД лейкопения III степени наблюдалась у 1 больного. Из других видов токсичности в группе больных, получавших лечение в ЯРОД, встречались изменения кожи в виде фотосенсибилизирующего эффекта – у 2 (6,7 %) больных после 3 курсов химиотерапии, которые самостоятельно проходили после прекращения лечения (табл. 2).

Химиотерапия широко применяется у больных раком толстой кишки как в качестве компонента комбинированного лечения после радикальных операций с профилактической целью, так и в качестве самостоятельного метода лечения в случае диссеминации опухолевого процесса. В последние годы были получены данные о том, что использование схемы фторурацил/лейковорин при диссеминированном раке толстой кишки приводит к достижению общего объективного эффекта в 23–42 % случаев, а сам режим считается малотоксичным [4]. В настоящем исследовании лечебная стратегия была применена у больных с метастатической

формой рака толстой кишки, при этом получена более высокая эффективность при метастазах в лимфатических узлах. В литературе активно обсуждаются вопросы повышения эффективности проводимой терапии путем увеличения дозы и изменения режима введения фторурацила. 5-ФУ не теряет своего значения в наши дни, оставаясь основой лекарственной терапии колоректального рака. Это позволило рекомендовать различные комбинации фторурацила с другими цитостатиками в качестве стандартных режимов для проведения 1-й линии химиотерапии при метастатическом КРР. В результате нашей работы получено подтверждение эффективности и хорошей переносимости режима фторурацил/лейковорин при раке толстой кишки, показана возможность его применения в амбулаторных условиях.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что стандартная схема химиотерапии фторурацил/лейковорин является эффективным методом лечения рака толстой

кишки и демонстрирует хорошую переносимость. При этом нами была зарегистрирована статистически одинаковая эффективность в обеих группах. Общий лечебный эффект достигнут у 40 % больных, получавших лечение в РОНЦ, и у 36,7 % – в ЯРОД. Проявления токсичности в виде стоматита и диареи преобладали в группе ЯРОД.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гарин А.М., Базин И.С.* Десять наиболее распространенных опухолей. М.: Креатив-Менеджмент-Консалтинг, 2006. С. 100–141.
2. *Горбунова В.А.* Адьювантная химиотерапия рака толстой и прямой кишки // Ремедиум. 2006. Спецвыпуск. № 2. С. 2–7.
3. *Иванов П.М., Томский М.И., Каратаев П.Д.* Злокачественные новообразования в Якутии на рубеже веков. Якутск, 2008. 268 с.
4. *Реутова Е.В.* Химиотерапия диссеминированных форм рака толстой кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
5. *Переводчикова Н.И.* Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М., 2005. 230 с.
6. *Rothenberg M.L., Oza A.M., Bigelow R.H. et al.* 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 // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. P. 2059–2069.

Поступила 11.02.10