

К. С. Курилов¹, О. В. Жаркова¹, Е. Б. Миронова², Г. К. Жерлов², В. А. Хайленко³,
Л. В. Демидов³, Т. А. Кузнецова¹, А. В. Сизинцев¹, С. В. Стражев⁴, В. В. Карасева⁵

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

ДИССЕМИНИРОВАННОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

¹ ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, Кемерово

² НИИ гастроэнтерологии Сибирского государственного
медицинского университета, Томск

³ НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

⁴ Городской онкологический диспансер, Москва

⁵ Компания «Эли Лилли Восток С. А.», Москва

Изучена эффективность трех режимов химиотерапии диссеминированного колоректального рака. В исследование включено 99 больных. Показано, что комбинация оксалиплатина и капецитабина характеризуется лучшими непосредственными и отдаленными результатами по сравнению с комбинациями оксалиплатин + фторурацил + фолиат кальция и фторурацил + фолиат кальция. Общий эффект в группе больных, получавших оксалиплатин и капецитабин, составил $45,5 \pm 8,6\%$, 2-летняя выживаемость — $19,1\%$. В группе больных, получавших оксалиплатин, фторурацил и фолиат кальция, эти показатели составили $40,6 \pm 8,7$ и $16,3\%$ соответственно. При применении комбинации фторурацила и фолиата кальция эффективность составила $20,6\%$, 2-летняя выживаемость — $7,1\%$. Различия в выживаемости между группами получавших и не получавших оксалиплатин оказались статистически значимыми ($p < 0,05$). Комбинация оксалиплатина и капецитабина отличалась приемлемой и управляемой токсичностью. Ее применение не требовало редукции доз.

Ключевые слова: диссеминированный колоректальный рак, химиотерапия, оксалиплатин, капецитабин, фторурацил, фолиат кальция.

Проблема колоректального рака является актуальной из-за высокой заболеваемости и значительной смертности как в России, так и в других развитых странах мира. Ежегодно в мире регистрируется около 800 000 больных колоректальным раком и около 400 000 смертей от этого заболевания [1; 7]. В 2004 г. в России выявлено более 47 000 новых случаев колоректального рака. Поскольку контингент больных диссеминированным колоректальным раком складывается из пациентов с впервые выявленным заболеванием IV стадии, а также больных с заболеванием I—III стадий, у которых в разные сроки после радикального лечения возникли рецидивы и отдаленные метастазы, основным методом лечения данной группы больных является химиотерапия [2].

Несмотря на достаточный мировой опыт лекарственного лечения диссеминированного колоректального рака, эта проблема клинической онкологии остается далекой от решения. Она ставит в тупик как практических врачей, так и исследователей. Этим во многом объясня-

ется обилие разных подходов к лечению и применяемых комбинаций химиотерапии. Поиски новых эффективных препаратов и режимов химиотерапии позволяют надеяться на улучшение качества жизни больных диссеминированным колоректальным раком, а также непосредственных и отдаленных результатов лечения. Его целью является сдерживание опухолевого процесса.

Колоректальный рак — относительно резистентная к воздействию цитостатиков опухоль. С начала 60-х гг. XX в., когда в клиническую практику вошли фторурацил и тегафур — антиметаболиты из группы фторпиримидинов, результаты лечения диссеминированного колоректального рака оставались неутешительными. Биохимическая модуляция этих препаратов с помощью фолиата кальция позволила несколько увеличить их противоопухолевую активность. Однако эффективность химиотерапии не превышала 20—30%, при этом полных регрессий добиться практически не удавалось, а продолжительность частичных регрессий, как правило, не превышала 4—6 мес [2].

Одной из причин неудач химиотерапии может быть как первичная, так и приобретенная резистентность опухолевых клеток к цитостатикам. С учетом паллиативного характера химиотерапии при диссеминированном колоректальном раке особое значение придается изучению качества жизни больных, т. е. симптоматическому

эффекту лечения. Успехи химиотерапии диссеминированного колоректального рака последних лет связаны с внедрением в клиническую практику новых антиметаболитов: урацила / тегафура (этот препарат, как и тегафур, при приеме внутрь создает постоянную сывороточную концентрацию фторурацила), капецитабина (в опухолевой ткани трансформируется во фторурацил) и ралитрекседа (ингибитор тимидилатсинтазы). Особенно важным было обнаружение активности при колоректальном раке препаратов с оригинальным механизмом действия: иринотекана (ингибитора топоизомеразы I) и оксалиплатина (производного платины третьего поколения) [6; 8]. Применение этих препаратов в монорежиме, а также создание на их базе новых лекарственных комбинаций позволяет расширить возможности химиотерапии диссеминированного колоректального рака [3—5; 9].

С целью повышения эффективности лекарственного лечения диссеминированного колоректального рака авторы модифицировали режим введения комбинации оксалиплатина и капецитабина (первый режим). Он отличается тем, что оксалиплатин вводят в 1, 8 и 15-й дни лечения, что позволяет увеличить курсовую дозу препарата, а капецитабин создает эффект пролонгированного введения цитостатиков. Этот режим выглядит следующим образом: оксалиплатин, 50 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни; капецитабин, 2500 мг/м² внутрь в 1—14-й дни. Лечение по этой программе получили 33 больных. Второй режим включал три препарата: оксалиплатин, 100 мг/м² в/в в течение 3 ч в 1-й день; фторурацил, 500 мг/м² в/в в течение 3 ч в 1—5-й дни; фолинат кальция, 20 мг/м² в 1—5-й дни за 1 ч до введения фторурацила. Введение фолината кальция за 1 ч до инфузии фторурацила обеспечивает биохимическую модуляцию действия последнего и обеспечивает синергизм этих препаратов. Лечение по данной схеме получили 32 больных. Контрольная группа (34 больных) получала фторурацил, 425 мг/м² в/в струйно в 1—5-й дни, и фолинат кальция, 20 мг/м² в 1—5-й дни за 1 ч до введения фторурацила. При использовании всех программ курсы лечения повторяли каждые 4 нед.

Группы больных были идентичны по основным прогностическим факторам: полу, возрасту, состоянию до лечения (табл. 1). В табл. 2 представлена распространенность опухоли к началу лечения в исследуемых группах. Чаще всего отмечали метастатическое поражение печени, забрюшинных лимфатических узлов и брюшины, реже рецидивы, метастазы в легких и яичниках.

В нашем исследовании большая часть пациентов во всех трех исследуемых группах (54 больных, 54,5%) перед лечением имели первично диссеминированный колоректальный рак, в связи с чем хирургическое лечение им не проводили либо накладывали стомы или обходные анастомозы по поводу толстокишечной непроходимости. У 25 (25,3%) больных наблюдалось прогрессирование заболевания после выполненных ранее хирургических вмешательств. Необходимо отметить, что 20 (20,2%) боль-

Таблица 1

Распределение больных диссеминированным колоректальным раком в зависимости от основных прогностических факторов и режимов химиотерапии^a

Признак	Оксалиплатин + капецитабин	Оксалиплатин + фторурацил + фолинат кальция	Фторурацил + фолинат кальция
Пол			
мужской	19 (57,6±8,6)	22 (68,8±8,2)	21 (61,8±8,3)
женский	14 (42,4±8,6)	10 (31,3±8,2)	13 (38,2±8,3)
Возраст, годы			
30—39	3 (9,1±5,0)	3 (9,4±5,2)	2 (5,9±4,0)
40—49	8 (24,2±7,5)	7 (21,9±7,3)	10 (29,4±7,8)
50—59	13 (39,4±8,5)	14 (43,8±8,8)	12 (35,3±8,2)
60—69	9 (27,3±7,8)	8 (25,0±7,7)	10 (29,4±7,8)
Общее состояние перед лечением			
0 степени	19 (57,6±8,6)	17 (53,1±8,8)	16 (47,1±8,6)
I степени	11 (33,3±8,2)	11 (34,4±8,4)	14 (41,2±8,4)
II степени	3 (9,1±5,0)	4 (12,5±5,8)	4 (11,8±5,5)
Выраженность боли по шкале вербальных оценок, баллы			
0 (нет боли)	9 (27,3±7,8)	8 (25,0±7,7)	10 (29,4±7,8)
1 (умеренная боль)	20 (60,6±8,6)	19 (59,4±8,7)	19 (55,9±8,5)
2 (сильная боль)	4 (12,1±4,4)	5 (15,6±6,4)	5 (14,7±6,1)
Всего	33 (100,0)	32 (100,0)	34 (100,0)

^a В таблице приведено число больных, в скобках — среднее и стандартная ошибка среднего, выраженные в процентах.

ным первично диссеминированным колоректальным раком на первом этапе комплексного лечения выполнили паллиативные резекции толстой кишки разного объема (табл. 3).

До начала лечения морфологическая верификация диагноза получена у всех больных. В табл. 4 представлено распределение больных в зависимости от морфологического варианта опухоли. Обращает на себя внимание преобладание во всех трех группах больных с аденокарциномой ободочной кишки разной степени дифферен-

Таблица 2

Распределение больных диссеминированным колоректальным раком в зависимости от распространенности опухоли и режимов химиотерапии^a

Локализация метастазов	Оксалиплатин + капецитабин	Оксалиплатин + фторурацил + фолинат кальция	Фторурацил + фолинат кальция
Печень	9 (27,3±7,5)	8 (25,0±7,7)	8 (23,5±7,3)
Забрюшинные лимфатические узлы	11 (33,3±8,1)	10 (31,3±8,2)	11 (32,4±8,0)
Брюшина	8 (24,2±7,5)	9 (28,1±7,9)	8 (23,5±7,3)
Легкие	1 (3,0)	—	1 (2,9)
Яичники	3 (9,1±5,0)	2 (6,3±4,3)	2 (5,9±4,0)
Рецидив	4 (12,1±5,7)	2 (6,2±4,3)	5 (14,7±6,1)
Прогрессирование первичной опухоли после наложения стом или обходных анастомозов	18 (54,6±8,7)	19 (59,4±8,7)	17 (50,0±8,6)

^a В таблице приведено число больных, в скобках — среднее и стандартная ошибка среднего, выраженные в процентах.

цировки. Статистически значимых различий между исследуемыми группами по этому признаку не было.

Эффективность лечения всех больных оценивали в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ по стандартизации результатов лечения онкологических больных после каждого 3-го курса химиотерапии (табл. 5).

Общий эффект в группе получавших оксалиплатин и капецитабин составил 45,5±8,6% (15 больных), из них полной регрессии удалось добиться у 4 пациентов (12,1±5,6%). Эффективность комбинации оксалиплатина, фторурацила и фолината кальция составила 40,6±8,7%, частота полных регрессий — 9,4±5,1%. В группе получавших фторурацил и фолинат кальция полных регрессий не было, частота частичных регрессий составила 20,6±7,0%.

Двухлетняя выживаемость в группах больных, получавших оксалиплатин и капецитабин, оксалиплатин, фторурацил и фолинат кальция, а также фторурацил и фолинат кальция, составила 19,1; 16,3 и 7,1% соответственно (рис. 1). Различия в выживаемости больных, получавших и не получавших оксалиплатин, оказались статистически значимыми ($p < 0,05$).

Оценку токсичности выполняли в соответствии с рекомендациями ВОЗ и Международного противоракового союза (табл. 6). В спектре токсичности преобладали гематологические осложнения (нейтропения, тромбоцитопения,

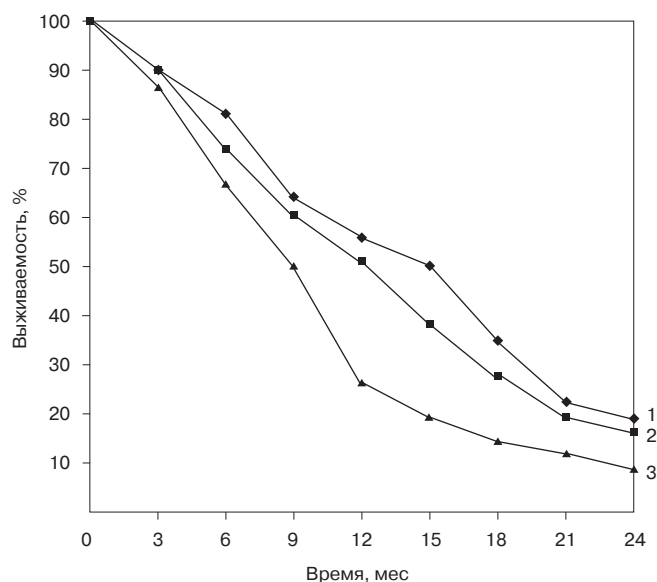


Рисунок 1. Двухлетняя общая выживаемость больных в зависимости от режимов химиотерапии.

1 — оксалиплатин + капецитабин; 2 — оксалиплатин + фторурацил + фолинат кальция; 3 — фторурацил + фолинат кальция.

анемия), гастроэнтерологические (тошнота и рвота II степени, диарея II степени), ладонно-подошвенный синдром I—II степени. Ладонно-подошвенный синдром, самопроизвольно регрессировавший после окончания лечения, преобладал в группе больных, получавших капецитабин, полинейропатия — в группах больных, получавших оксалиплатин, диарея, тошнота, рвота и анорексия — в группе больных, получавших фторурацил и фолинат кальция. У пациенток, получавших оксалиплатин и капецитабин, мы наблюдали парестезию периоральной области, симптомы которой усиливались на холоде и уменьшались в

Таблица 3

Распределение больных диссеминированным колоректальным раком в зависимости от предшествующего хирургического лечения и режимов химиотерапии^a

Предшествующее хирургическое лечение	Оксалиплатин + капецитабин	Оксалиплатин + фторурацил + фолинат кальция	Фторурацил + фолинат кальция
Радикальное хирургическое лечение	8 (24,2±7,5)	8 (25,0±7,7)	9 (26,5±7,6)
Паллиативные резекции	7 (21,2±7,1)	5 (15,6±6,4)	8 (23,5±7,3)
Не было, наложение стом или обходных анастомозов	18 (54,6±8,7)	19 (59,4±8,7)	17 (50,0±8,6)
Всего	33 (100,0)	32 (100,0)	34 (100,0)

^a В таблице приведено число больных, в скобках — среднее и стандартная ошибка среднего, выраженные в процентах.

Таблица 4

Распределение больных диссеминированным колоректальным раком в зависимости от морфологических вариантов опухоли и режимов химиотерапии^a

Морфологический вариант опухоли	Оксалиплатин + капецитабин	Оксалиплатин + фторурацил + фолинат кальция	Фторурацил + фолинат кальция
Аденокарцинома ободочной кишки			
высокодифференцированная	9 (27,3±7,5)	7 (21,9±7,3)	8 (23,5±7,3)
умереннодифференцированная	7 (21,2±7,1)	5 (15,6±6,4)	8 (23,5±7,3)
низкодифференцированная	6 (18,2±6,7)	7 (21,9±7,3)	5 (14,7±6,1)
Аденокарцинома прямой кишки			
высокодифференцированная	5 (15,2±6,2)	6 (18,7±6,9)	5 (14,7±6,1)
умереннодифференцированная	3 (9,1±5,0)	4 (12,5±5,8)	3 (8,8±4,9)
низкодифференцированная	3 (9,1±5,0)	3 (9,4±5,2)	5 (14,7±6,1)
Всего	33 (100,0)	32 (100,0)	34 (100,0)

^a В таблице приведено число больных, в скобках — среднее и стандартная ошибка среднего, выраженные в процентах.

промежутках между циклами химиотерапии. Токсичность была прогнозируемой, управляемой и не требовала ни отсрочки лечения, ни редукции доз.

Полученные результаты подтверждают высокую эффективность и умеренную токсичность комбинаций оксалиплатина и капецитабина, а также оксалиплатина,

Таблица 5

Непосредственные результаты лечения^a

Эффект	Оксалиплатин + капецитабин	Оксалиплатин + фторурацил + фолинат кальция	Фторурацил + фолинат кальция
Полная регрессия	4 (12,1±5,7)	3 (9,4±5,2)	—
Частичная регрессия	11 (33,3±8,2)	10 (31,3±8,2)	7 (20,6±6,9)
Стабилизация	12 (36,4±8,4)	11 (34,4±8,4)	13 (38,2±8,3)
Прогрессирование	6 (18,2±6,7)	8 (25,0±7,7)	14 (41,2±8,4)
Всего	33 (100,0)	32 (100,0)	34 (100,0)

^a В таблице приведено число больных, в скобках — среднее и стандартная ошибка среднего, выраженные в процентах.

Таблица 6

Побочные эффекты лечения^a

Токсичность	Степень	Оксалиплатин + капецитабин	Оксалиплатин + фторурацил + фолинат кальция	Фторурацил + фолинат кальция
Гематологическая				
нейтропения	I—II	31 (22,8±3,6)	25 (18,1±3,3)	17 (11,6±2,6)
	III—IV	11 (8,1±2,3)	8 (5,8±2,0)	4 (2,7±1,3)
анемия	I—II	8 (5,9±2,0)	6 (4,3±1,7)	4 (2,7±1,3)
тромбоцитопения	I—II	6 (4,4±1,8)	3 (2,2±1,2)	—
Желудочно-кишечная				
активность трансаминаз	I—II	6 (4,4±1,8)	4 (2,9±1,4)	5 (3,4±1,5)
тошнота и рвота	I—II	14 (10,3±2,6)	13 (9,4±2,5)	11 (7,5±2,2)
	III—IV	6 (4,4±1,8)	3 (2,2±1,2)	2 (1,4±1,0)
диарея	I—II	7 (5,1±1,9)	13 (9,4±2,5)	6 (4,1±1,6)
	I—II	13 (9,6±2,5)	11 (8,0±2,3)	5 (3,4±1,5)
стоматит	III—IV	3 (2,2±1,3)	4 (2,9±1,4)	2 (1,4±1,0)
Полинейропатия	I—II	24 (17,6±3,3)	19 (13,8±2,9)	2 (1,4±1,0)
Поражение кожи				
ладонно-подошвенный синдром	I—II	33 (24,3±3,7)	3 (2,2±1,2)	—
алопеция	I—II	19 (14,0±3,0)	14 (10,1±2,6)	3 (2,0±1,2)
Всего курсов	—	136	138	147

^a В таблице приведено число больных, в скобках — среднее и стандартная ошибка среднего, выраженные в процентах.

фторурацила и фолината кальция при диссеминированном колоректальном раке, что позволяет надеяться на улучшение отдаленных результатов лечения больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е. М., Давыдов М. И., Ушакова Т. И. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции // Совр. онкол. — 2001. — Т. 3, №4. — С. 141—145.
2. Гарин А. М., Базин И. С. Злокачественные опухоли пищеварительной системы. — М.: Инфомедиа Паблишерз, 2003. — 264 с.
3. Arkenau H., Schmoll H., Kubicka S. et al. Infusional 5-fluorouracil / folinic acid plus oxaliplatin (FUFOX) versus capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as first line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): results of the safety and efficacy analysis // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 247s.

4. *Borner M. M., Mueller S., Roth A. et al.* Phase II Study of Capecitabine (CAP) + Oxaliplatin (OXA) in First Line and Second Line Treatment of Advanced or Metastatic Colorectal Cancer (ACC) // *Proc. ASCO.* — 2001. — Vol. 20. — Abstr. 546.

5. *Ducreux M., Adenis A., Bennouna J. et al.* Phase III, randomized, open-label study of capecitabine (X) plus oxaliplatin (XELOX) vs. infusional 5-FU/ LV plus oxaliplatin (FOLFOX-6) first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (MCRC): findings from an interim safety analysis // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 270s.

6. *Feliu J., Salud A., Escudero P. et al.* Irinotecan plus raltitrexed as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a phase II study //

Br. J. Cancer. — 2004. — Vol. 90, N 8. — P. 1502—1507.

7. *Jemal A., Murray T., Ward E. et al.* Cancer statistics, 2005 // *C. A. Cancer J. Clin.* — 2005. — Vol. 55. — P. 10—30.

8. *Lievre A., Mitry E.* Chemotherapy for colorectal cancers // *J. Chir. (Paris).* — 2003. — Vol. 140, N 1. — P. 52—55.

9. *Schull B., Kornek G. V., Schmid K. et al.* Second-Line Treatment of Advanced Colorectal Cancer with a Biweekly Oxaliplatin plus Irinotecan Combination Regimen // *Onkologie.* — 2002. — Vol. 25, N 4. — P. 358—362.

Поступила 01.08.2006

*K. S. Kurilov¹, O. V. Zharkova¹, E. B. Mironova², G. K. Zherlov², V. A. Khailenko³,
L. V. Demidov³, T. A. Kuznetsova¹, A. V. Sizintsev¹, S. V. Strazhev⁴, V. V. Karaseva⁵*

NEW THERAPIES FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER

¹ *Regional Cancer Clinic, Kemerovo*

² *Gastroenterology Research Institute, Siberian State Medical University, Tomsk*

³ *Clinical Oncology Research Institute,*

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

⁴ *Municipal Cancer Clinic, Moscow*

⁵ *Eli Lilly East S.A., Moscow*

Efficacy of three chemotherapy regimens was studied in 99 patients with metastatic colorectal cancer. Patients receiving oxaliplatin plus capecitabine combination demonstrated better immediate and follow-up results than those receiving oxaliplatin + fluorouracil + folinic acid or fluorouracil + folinic acid regimens. Overall response and 2-year survival rates were $45.5 \pm 8.6\%$ and 19.1% respectively in oxaliplatin plus capecitabine group versus 40.6 ± 8.7 and 16.3% respectively in the fluorouracil + folinic acid group. Differences in survival rates between groups with vs without oxaliplatin were statistically significant ($p < 0.05$). Toxicity of oxaliplatin plus capecitabine combination was considered acceptable and manageable. No dose reduction was required.

Key words: metastatic colorectal cancer, chemotherapy, oxaliplatin, capecitabine, fluorouracil, folinic acid.