

Акылбекова Г.А., Абдылдаев Т.А.

## КАПЕЦИТАБИН ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ

G.A. Akyzbekova, T.A. Abdylдаev

### CAPECITABINE IN ADVANCED COLON CANCER

УДК: 615/77

*В данной статье проведен ретроспективный анализ эффективности и токсичности режима XELOX у больных раком толстой кишки. Пролечено 38 больных.*

**Ключевые слова:** рак толстой кишки, метастазы, капецитабин, эффективность, токсичность.

*In this article conducted a retrospective analysis of efficacy and toxicity XELOX mode in patients colon cancer. Treated 38 patients.*

**Key words:** colon cancer, metastases, capecitabine, effectives, toxicity.

Рак толстой кишки (РТК) в развитых странах занимает второе место среди причин смерти у онкологических больных. В мире колоректальным раком ежегодно заболевает 1–1,2 млн. человек. У 50–60% пациентов с течением времени развиваются метастазы. Еще около 15% больных имеют метастазы при первичном диагнозе. Большая часть пациентов (до 80–85%) имеют метастазы в печень, и у половины из этого числа печень является единственным органом метастазирования, однако только 10–15% таких больных могут быть оперированы [1,2].

Еще в начале 90х годов прошлого века единственным лекарством, имевшимся в арсенале химиотерапевта для лечения РТК, был фторурацил. В химиотерапии РТК в последние годы достигнуты большие успехи, связанные с широким применением в клинической практике новых высокоэффективных химиопрепаратов (оксалиплатин, иринотекан, томудекс, капецитабин). Причиной создания пероральных форм фторпиримидинов послужило стремление получить препарат, соответствующий по эффективности режиму длительной инфузии ФУ со снижением токсичности и лишенным недостатков в использовании.

Сравнительные исследования показали, что при распространенном РТК Капецитабин (Кселода) превосходит стандартный режим 5- фторурацил/Лейковорин (ФУ/ЛВ) как с точки зрения эффективности, так и времени до прогрессирования. Общий эффект капецитабина в рандомизированном исследовании при сравнении со стандартным режимом ФУ/ЛВ составил 21% против 12%, время до прогрессирования 6,4 месяца против 4,1 месяца ( $p < 0,01$ ) [3,4].

Капецитабин – новый высокоэффективный препарат из группы пероральных фторпиримидинов. Его характерной особенностью, объясняющей высокую эффективность, является преимущественная активация капецитабина в опухоли под влиянием ключевого фермента тимидинфосфорилазы (ТФ). Именно под действием ТФ Кселода превращается в активный метаболит ФУ. В целом

Кселода может рассматриваться в качестве высокоэффективного препарата с умеренной токсичностью и хорошей переносимостью при лечении многих опухолей.

В последние годы активно развивается так называемая молекулярно-нацеленная (target) терапия злокачественных опухолей. В настоящее время три таких препарата зарегистрированы для лечения – цетуксимаб, панитумумаб и бевацизумаб.

Бевацизумаб (BV) – это моноклональные антитела к рецепторам сосудистого эндотелиального фактора роста, которое селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и нейтрализует его. Возможность поддерживающей терапии BV в комбинации с капецитабином оценили в исследовании NCT00623805. BV доказал свою эффективность в качестве «поддерживающего» препарата и может использоваться либо самостоятельно, либо в комбинации с фторпиримидинами (ФУ и ЛВ или капецитабином) [5,6].

#### Материалы и методы.

В исследование включены 38 больных раком толстой кишки, которые наблюдались в отделении химиотерапии НЦО МЗКР с 2006 по 2014 гг.

Характеристика больных включает возраст, стадии заболевания, морфологию, степень дифференцировки и локализации опухоли, отдаленные метастазы, оперативное лечение и химиотерапии. Среди пациентов мужчин было 19 (50%) против женщин 19 (50%). Средний возраст больных составляет 57,6 года (возрастной диапазон - от 30 до 78). Из 38 больных раком толстой кишки у 19 (50%) была III стадия, у 19 (50%) IV стадия заболевания.

Преобладающее количество локализации первичной опухоли было в сигмовидной кишке 18 (47,4%), в слепой кишке 7 (18,4%), далее в ректосигмоидном отделе толстой кишки 3 (7,8%) соответственно.

Таблица 1.

Распределение больных в зависимости от локализации первичной опухоли.

Локализация	Количество больных	
	Число больных	%
Слепая кишка	7	18,5
Восходящая кишка	2	5,2
Поперечно-ободочная к.	2	5,2
Нисходящая обод.к.	6	15,8
Сигмовидная кишка	18	47,4
Ректосигмоидный отдел	3	7,9
Всего	38	100

Из 38 больных, на первом этапе радикальные операции произведены у 30 (78,9%) больным и 8 (21,1%) нерадикальные операции.

Морфологическая верификация опухоли была у 38 (100%) случаях. По морфологическому строению большинство опухолей было представлено умеренно-дифференцированной аденокарциномой 20 (52,6%), малодифференцированной у 12 (31,5%) больных, высокодифференцированной опухолью у 1 (2,7%) больных. Слизистый рак обнаружен у 5 (13,2%) больных.

Таблица 2.

**Распределение по морфологической структуре опухоли.**

Морфологическая структура опухоли	n=50	%
аденокарцинома высокодифференцированная	1	2,7
Аденокарцинома умеренно дифференцированная	20	52,6
Аденокарцинома малодифференцированная	12	31,5
Слизистый рак	5	13,2
Всего	38	100

Обследование и лечение, а также оценка эффективности и токсичности лечения проведена согласно стандартом ВОЗ.

Химиотерапия проведена по системе XELOX: Оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут в 1-14 дни, с интервалом 3 нед.

**Результаты лечения и обсуждение.**

Всего было проведено 127 курса химиотерапии по схеме XELOX. В среднем проведено 3,3 курса. После адьювантных курсов химиотерапии по режиму XELOX сроки наблюдения составило от 3 мес. до 7 лет 1 мес.

В большинстве случаев метастатическое поражение печени выявлено у 13 (34,2%), в забрюшинных лимфоузлах у 5 (13,1%) пациентов, в легких 7,8% и яичниках 2,6%. Соответственно - 75,4% больных имели отдаленные метастазы.

Таблица 3.

**Локализация отдаленных метастазов.**

локализация метастазов	количество больных	
	n	%
печень	11	28,9
забрюшинные лимфоузлы	5	13,1
легкие	3	7,8
яичники	1	2,6
другие органы	8	21
Всего	30	75,4

После лекарственного лечения 11 (28,9%) больным произведено II этап лечения, внебрюшинное закрытие колостомы. В качестве одного из этапов лечения 1 (2,6%) пациенту выполнена резекция печени. У 2 (5,2%) пациентам произведена операция - иссечение метастатической опухоли в мягких тканях передней брюшной стенки. Им были продолжены лечебные курсы химиотерапии по схеме XELOX, Капецитабин в монорежиме.

Двум (5,2%) больным проведено лечение Бевацизумабом в дозе 5 мг/кг в комбинации с

химиотерапией. 1 (2,6%) пациент умер от прогрессирования. А 1 (2,6%) из них жив.

Трехлетняя выживаемость составила 34,2% больных. В сроки наблюдения от 3 мес. до 7,1 года умерли 7 (18,4%) из 38 больных. У 2 (5,2%) больных медиана выживаемости еще не достигнута.

**Токсичность режима.**

Оценена токсичность химиотерапии у 38 (100%) больных. Гематологическая токсичность в частности анемия, была умеренно выраженной и носило обратимый характер. Наблюдались анемия у 17 (44,7%) I степени, у 3 (7,8%) II степени, у 1 (2,6%) больного III степени. Лейкопения I степени у 10 (26,3%), II степени у 2 (5,2%) больных соответственно. Случаев фебрильной нейтропении и тромбоцитопении не отмечено. Ни один пациент не умер от осложнений химиотерапии. Все побочные эффекты были обратимы и скорректированы введением колониестимулирующих факторов (КСФ) - нейпомакс, нейпоген.

Таблица 4.

**Гематологическая токсичность**

побочные эффекты	Степень токсичности			
	I	II	III	IV
анемия	17 (44,7%)	3 (7,8%)	1 (2,6%)	-
лейкопения	10 (26,3%)	2 (5,2%)	-	-
тромбоцитопения	-	-	-	-
нейтропения	-	-	-	-

Отмечались следующие виды негематологической токсичности - диареи I степени отмечено у 11 (28,9%) больных, у 5 (13,1%) больных II степени. Рвота I степени у 11 (26%) больных, II степени 1 (2,6%). Ладонно-подошвенный синдром I степени отмечено у 5 (13,1%) больных.

Таблица 5.

**Негематологическая токсичность.**

побочные эффекты	степень токсичности			
	I	II	III	IV
тошнота	23 (60,5%)	5 (10%)	-	-
рвота	11 (28,9%)	1(2,6%)	-	-
диарея	11 (28,9%)	5 13,1%)	-	-
ладонно-подошвенный с/м	5 (13,1%)	-	-	-
общая слабость	4 (10,5%)	-	-	-

Все побочные эффекты носили обратимый характер. Проводилась соответствующая сопроводительная терапия.

**Заключение.**

Таким образом, прогресс в лекарственной терапии распространенного РТК весьма значителен. За последние 10 лет в лечении диссеминированного РТК появилось много новых эффективных препаратов, которые начали изучаться также и в

адъювантной химиотерапии после радикальных операций.

Улучшение отдаленных результатов лечения у больных с метастатическим раком толстой кишки остается важной задачей онкологии. Современный подход к лечению рака толстой кишки предполагает проведение противоопухолевой лекарственной терапии.

**Список литературы**

1. Greenlee RT et al.: Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin 50:733, 2001.
2. Schuller J, et al. Preferential activation of Capecitabine in tumor following oral administration in colorectal cancer patients. Cancer ChemotherPharmacol 2000.;45:291-7
3. Twelves C. A phase III trial (S014796) of Xeloda (Capecitabine) in previously untreated advanced/metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 2002;38(suppl.2).S1
4. Fernando N., D.Y., M. Morse et.al. A phase II study of capecitabine and bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer.// J.Clin.Oncol.2005.Vol 23, No. 16S, abstr. 3556.
5. Salts L., Clarke S., Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with XELOX or FOLFOX4: Updated efficacy results from XELOX-1/NO16968, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I.2007; 25 (18S;Suppl.): 4028.
6. Yalcin S, Uslu R, Dane F et al. A randomized, multicenter phase III trial of bevacizumab plus capecitabine as maintenance treatment after initial treatment with bevacizumab plus XELOX in previously untreated metastatic colorectal cancer.// JCO 2011;11(4 suppl): 474.

**Рецензент: к.м.н. Найзабекова С.Ш.**