

Статья представлена к публикации  
представительством фармацевтической компании *Grindex* в Республике Молдова

## Эффективность и переносимость фторафура в сочетании с цисплатином в лечении поздней стадии рака толстой кишки

А. Казаку, М. Рогожину, Е. Фегю, Ю. Булат

Институт онкологии, химиотерапевтическое отделение № 2

### Eficiența și toleranța asocierii Ftorafur-ului cu Cisplastin în medicația cancerului de colon, stadiul tardiv

În studiu au fost incluși 32 de pacienți, s-a evaluat eficiența și toleranța *Ftorafur*-ului în asociere cu *Cisplastin* în tratamentul stadiului tardiv al cancerului de colon. Rezultatele studiului demonstrează că asocierea chimioteraputelor sus-nominalizate, conform schemei propuse, a fost eficientă și tolerantă în 56,3% din cazuri; din ele 34,4% revin remisiunilor. Durata remisiunilor totale echivala cu 11 luni, iar a celor parțiale – cu 9 luni. Prin examen obiectiv, s-a stabilit o ameliorare a stării pacienților cu metastaze în ganglionii limfatici regionali – 3 cazuri, cu metastaze pulmonare – un caz, cu metastaze hepatice – 10 cazuri. Așadar, asocierea *Ftorafur*-ului cu *Cisplastin* s-a dovedit a fi eficientă la pacienții cu metastaze viscerale.

**Cuvinte-cheie:** Cancerul de colon, tratamentul chimioterapeutic, *Ftorafur*, *Cisplastin*.

### An Study of the Efficacy and of the Tolerance of *Ftorafur* in Combination with *Cysplatin* for First Stage Treatment of Late Phase of Colon Cancer

In a study of 32 patients, 56.3% of whom responded to questions, 34.4% showed a remission of the disease. Duration of the full remission was 11 months, and partial remission was 9 months. Full remission was found after 11 months, partial remission after 9. Objective improvement was seen in three patients with metastases in the lymphatic nodes; in one patient with metastases in the lungs; and ten with metastases in the liver. The study showed the efficacy of a combination of *Ftorafur* with *Cysplatin* in treating visceral metastases.

**Key words:** combination of *Ftorafur* with *Cysplatin*, colon cancer.

Согласно международным статистическим данным, рак толстой кишки занимает третье место по частоте выявления как у мужчин, так и у женщин, составляя 13% от общего количества случаев заболевания раком. Ежегодно в Европе примерно 190.000 пациентам ставится диагноз рак толстой кишки. Примерно 20% пациентов, на момент постановки им диагноза, находятся на стадии образования метастазов. Почти 56.000 людей ежегодно умирают от рака толстой кишки в США, а уровень смертности в Европе превышает 100.000 пациентов в год [1, 2]. В Республике Молдова наблюдается устойчивый рост заболеваемости раком толстой кишки: в 1999 году она составила 15,3 на 100.000, в 2004-ом – 21,1 и 25,2 случая – в 2008 году, что поставило рак толстой кишки на I место по частоте выявления среди онкологических заболеваний. Отмечается преобладание пациентов, находящихся на поздних стадиях (примерно 54% больных на III-ей стадии и 25% - на IV-ой). Поэтому как раннее выявление, так и лечение метастатических форм данного заболевания представляют собой насущные вопросы современной медицины. Возможность излечения пациентов, страдающих раком толстой кишки, находится в тесной зависимости от стадии заболевания на момент его диагностирования. Выявление начальных стадий рака дает больным больше шансов на благоприятный исход лечения; при поздних стадиях шансы на благоприятный исход лечения уменьшаются; при этом выживаемость по прошествии 5 лет с момента постановки диагноза составляет всего 41,6%. Зачастую развитие рака толстой кишки не сопровождается никакими симптомами до финальной стадии заболевания. Известны различные методы устранения этой патологии

– от хирургического удаления пораженных раком тканей до лучевой терапии и химиотерапии. При этом всем методам лечения сопутствуют различные осложнения, значительно сказывающиеся на качестве жизни пациентов.

Вопреки прогрессу, отмеченному в области химиотерапии, имеющиеся методы лечения продолжают оставаться неэффективными у пациентов с поздними стадиями рака толстой кишки. В некоторых случаях терапевтический план лечения рака толстой кишки с метастазами включает в себя хирургическое вмешательство и системную противоопухолевую химиотерапию. На протяжении многих десятилетий стандартом лечения считалось использование монотерапии 5-фторурацилом (различные способы приема – внутривенный болюс, а с целью повышения чувствительности опухолевой ткани воздействию препарата – длительное внутривенное вливание) или в сочетании с лейковорином [3, 4]. Эффективность использования сочетания 5-FU с лейковорином для лечения рака толстой кишки с метастазами носит спорный характер в зависимости от результатов, полученных до настоящего времени как в случаях, при которых первоначально были выявлены вторичные очаги, так и в случаях с посттерапевтическим развитием данных очагов.

Данные литературы указывают на то, что доля ответивших при применении сочетания 5-FU/лейковорин составила 23%, а в случае монотерапии с применением 5-FU – только 11%, при этом отмечался одинаковый уровень выживаемости [5]. При длительных внутривенных вливаниях с использованием 5-FU были выявлены более высокие показатели ответов по сравнению с применением в болюсе, более низкий уровень

миелотоксичности но при этом был отмечен ладонно-подошвенный синдром, а также более частые приступы диареи [6, 7, 8, 9]. На протяжении более чем 40 лет внутривенное вливание фторпиримидина являлось основой терапевтического лечения рака толстой кишки. Однако необходима разработка новых принципов лечения, способных обеспечить более высокую эффективность, переносимость и комфорт при приеме медикаментозных средств. Исследования по выявлению терапевтических преимуществ указывают на то, что большинство (84 – 92%) пациентов отдали предпочтение пероральным способам лечения вместо привычных способов, предусматривающих внутривенные вливания. Удобство в применении, возможность лечения на дому, а также исключение осложнений, возможных при внутривенных вливаниях, упоминаются как основные причины, оправдывающие сделанный выбор. В настоящее время с этой целью используются фторафур, капацетабин, UFT и др. Полученный синтетическим путем (в СССР в 1967 году) и введенный в медицинскую практику в 1980 году, фторафур с успехом используется и в настоящее время. Препарат является предшественником 5-FU – после перорального применения неактивного метаболита фторафур происходит преобразование его в 5-FU в результате окисления с участием цитохрома P450 и внутриклеточного гидролиза с участием тимидин-фосфорилазы (TF) и уридин-фосфорилазы. Из-за повышенной концентрации TF в опухолевых тканях образование активных метаболитов в этих тканях выше по сравнению со здоровыми тканями, что определяет пониженную систематическую токсичность и повышенное противоопухолевое действие. В последнее время в профильной литературе представлены многочисленные данные относительно того, что фторафур не уступает по своей эффективности длительным внутривенным вливаниям с использованием 5-FU. По некоторым показателям: таким как переносимость, удобство в применении и не в последнюю очередь стоимость лечения, фторафур предпочтительней, чем 5-FU [10, 11, 12].

Задача данного исследования состояла в оценке эффективности и переносимости сочетания фторафура с цисплатином при лечении поздних стадий рака толстой кишки. В исследовании приняли участие 32 пациента из общего количества больных (36), проходящих лечение. Мужчин было 26, женщин 6, их возраст варьировал от 20 до 70 лет (таблица 1).

Таблица 1

**Распределение пациентов по полу и возрасту, локализации основной опухоли**

Пол	Возраст, лет	Локализация основной опухоли		
		Толстая кишка	Прямая кишка	Ректосигма
Мужской	36-67	11 (44%)	13 (52%)	2 (4%)
Женский	20-70	3 (50%)	2 (33,3%)	1 (16,6)

Пациентам был прописан следующий режим лечения:

- Цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в/в вливание, 1 день;

- Фторафур 1600 мг. перорально в 2 приема, ежедневно в течение 25 дней; интервал между циклами составил 28 дней.

Оценка эффективности лечения проводилась в соответствии с критериями ВОЗ после каждых двух курсов химиотерапии. При наличии объективного положительного эффекта (полная или частичная ремиссия) лечение продолжалось в том же режиме. При прогрессировании процесса пациенты покидали исследование; при стабилизации процесса лечение было продолжено до его развития. Локализация метастатических очагов отражено в таблице 2.

Таблица 2

**Распределение пациентов в зависимости от локализации метастатических очагов**

Метастазы рака толстой кишки			
Печень	Легкие	Местные лимфатические узлы	Канцероматоз брюшины
25 (78%)	2 (6%)	4 (13%)	1 (3%)

Как следует из приведенных в таблице данных, у включенных в исследование пациентов преобладали метастазы в печени – 25 (78%) больных. Метастазы в местных лимфатических узлах наблюдались у 4 (13%) пациентов, метастазы в легких – у 2-х (6%) и канцероматоз – у одного (3%) пациента. Начальная опухоль была выявлена у 18 больных (53% случаев).

Всего было проведено 84 курса лечения, в среднем соответственно по 2,7 курса лечения на одного пациента.

Положительный эффект наблюдался в 34,4% случаев: в одном случае (3,1%) имела место полная ремиссия, а в 10 (31,3%) случаях – частичная ремиссия. Стабилизация процесса была зарегистрирована у 7 (21,9%) пациентов и у 14 (43,5%) больных было отмечено дальнейшее развитие процесса. Объективный положительный ответ (полная ремиссия + частичная ремиссия) был отмечен у 40% больных с метастазами печени и у 75% пациентов с метастазами в региональных лимфатических узлах. Полная ремиссия было отмечена со стороны лимфатических метастазов. Длительность полной ремиссии составила 11 месяцев.

Таблица 3

**Результаты, полученные в процессе химиотерапии с использованием цисплатина и фторафура**

Результаты лечения			
Ремиссия		Стабилизация	Развитие процесса
Полная	Частичная		
1 (3,1%)	10 (31,3%)	7 (21,9%)	14 (43,5%)

Частичная ремиссия отмечалась в отношении вторичных очагов в печени и лимфоузлах, при этом ее длительность составила 9 месяцев. При стабилизации процесса средняя продолжительность полученного ответа составила 8,2 месяца.

Стабилизация процесса была отмечена со стороны метастазов, расположенных в печени, легких, лимфатических узлах, а также у пациентов с канцероматозом. Средняя продолжительность жизни пациентов с прогрессирующим заболеванием составила 10 месяцев.

Таблица 4

**Чувствительность метастазов различной локализации к проведенному лечению**

Расположение метастазов	Результаты лечения			
	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Стабилизация	Развитие процесса
Печень	-	10 (40%)	4 (16%)	11 (44%)
Легкие	-	-	1 (50%)	1 (50%)
Лимфатические узлы	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	-
Канцероматоз	-	-	1 (100%)	-

Средняя продолжительность объективного ответа составила 10 месяцев. Период до начала развития составил 10,2 месяца.

Оценка токсичности исследуемого режима лечения проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Характеристика токсичных проявлений, выявленных при применении данного режима, отражена в таблице 5.

Одним из цитостатических препаратов, используемых в исследуемой схеме лечения, является цисплатин, обладающий повышенным эметогенным эффектом. Противорвотная терапия проводилась с использованием серотонинергических антагонистов 5-НТЗ (ондансетрон по 8 мг в/в или перорально) и кортикостероидов (дексаметазон по 12 мг в/в). При позднем рвотном синдроме были использованы кортикостероиды и антагонисты допамина (метоклопрамид) по 2 раза в день.

Таблица 5

Побочные действия, отмеченные во время лечения

Признаки токсичности	Степень проявления				Всего 56,25 (%)
	I	II	III	IV	
Тошнота	5	8	2	-	15 (46,87%)
Рвота	4	7	-	-	11 (34,3%)
Диарея	4	6	2	-	12 (37,5%)
Головные боли	2	3	-	-	5 (15,62%)
Боли в области живота	-	2	-	-	2 (6,25%)
Головокружения	-	2	1	-	3 (9,37)
Стоматит	-	1	-	-	1 (3,12%)
Ладонно-подошвенный синдром	-	-	1	-	1 (3,12%)

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: тошнота, рвота I и II степеней – в 81,2% случаев, рвота III-ей степени наблюдалась у 2 пациентов, вопреки проводившемуся поддерживающему лечению, с использованием в рамках противорвотной терапии серотонинергических антагонистов 5-НТЗ.

Другим отмеченным побочным действием явилась диарея I-III степеней, на которую жаловались 37,5% пациентов, принимавших фторафур.

Токсичность, классифицируемая как «тяжелая», в лечении по указанной схеме не наблюдалась ни у одного из пациентов.

Исследуемый режим химиотерапии осложнялся головными болями I, II степеней в 15,6% случаев, болями в области живота – в 6,3% случаев. Поздняя токсичность, вызванная ладонно-подошвенным синдромом, была отмечена в одном случае. Во всех случаях токсичность вследствие проведения курса химиотерапии была устранена в рамках стандартного симптоматического лечения. Случаев летального исхода во время лечения не было отмечено.

Из-за побочных действий (тошнота, диарея) 4 пациента отказались от лечения через 2 недели, 2 пациентам снизили дозу фторафура на 50%, пятерым – на 25%, что в дальнейшем обеспечило удовлетворительную переносимость медицинского препарата.

Рак толстой кишки продолжает оставаться одной из самых опасных злокачественных опухолевых образований с точки зрения эпидемиологии и клинического развития. Современные возможности медикаментозного лечения остаются скромными. В данной работе мы затронули вопрос медикаментозного лечения поздней стадии рака толстой кишки.

Таким образом, к пациентам была применена схема из двух составляющих (фторафур, цисплатин). Общая доля отживших, отмеченная при проведении исследуемого режима, составила 56,3%, в том числе 34,4% процента составили случаи ремиссии, при этом продолжительность полной ремиссии

составила 11 месяцев, а частичной ремиссии – 9 месяцев. Объективный эффект был отмечен при метастазах в лимфатических узлах – у 3 пациентов, при легочных метастазах – у одного пациента, при печеночных метастазах – у 10 пациентов. Отметим, что сочетание фторафура и цисплатина доказало свою действенность при висцеральных метастазах.

При исследуемой схеме наблюдается допустимый предел токсичности, что является важным фактором, принимая во внимание то, что данная схема использовалась в отношении сложной категории пациентов.

Выводы

- Полученные данные свидетельствуют о том, что сочетание химиопрепаратов по предложенной нами схеме является эффективным при лечении поздних стадий рака толстой кишки, в то же время данная комбинация переносится достаточно хорошо.
- Токсичность у больных может быть вызвана частично приемом цисплатина.
- Предусматривается последующее изучение эффективности сочетания фторафура с новыми производными платины (оксалиплатин), а также с медицинскими препаратами с направленным биологическим действием (ингибиторы ангиогенеза).

Библиография

1. Libutti S. K., Salty L. B., Rustigi A. K. et al. Cancer of the colon. In: De vita V. T. Jr., Hellman S., Rosenberg S. A., editors. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, p. 1061-1109.
2. Miron L. Chimioterapia cancerelor colo-rectale. In: Stanciu C. editor. Curierul colo-rectal: epidemiologie, clinică, prevenție. Iași: Editura „Gr.T. Popa”; 2003, p. 262-294.
3. Benson Al. Carcinomas of the gastro-intestinal tract. In: Skeel R.T. editor. Handbook of cancer chemotherapy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2003, p. 231-293.
4. De Grammont A. Management of different lines of treatment in metastatic colorectal cancer. In: Proceedings Book of the 17<sup>th</sup> International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, France; 2006, p. 147-152.
5. Poon M., O'Connell M., Wieand H. et al. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. J. Clin. Oncol., 1991; 9(11): 1967-1972.
6. Laufman L., Bukowski R. M., Collier M. A. et al. A randomized, double-blind trial of fluorouracil plus placebo versus fluorouracil plus oral leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. J. Clin. Oncol., 1993; 11(10): 1888-1893.
7. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. J. Clin. Oncol., 1992; 10(6): 896-903.
8. Piedbois P., Michiels S. Survival benefit of 5FU/LV over 5FU bolus in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis based on 2751 patients. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 2003; 22.
9. Kelly H., Goldberg R. M. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. J. Clin. Oncol., 2005; 23(20): 4553-4560.
10. Гуроров С. Л. Фторафур. Перспективы применения в современной клинической онкологии. Клиническая онкология, 2007; 1.
11. Au J. L., Sadee W. The pharmacology of ftorafur (R,S-1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil). Recent Res. Cancer Res., 1981; 76: 100-14.
12. Au J. L., Wu A. T., Friedman M. A., Sadee W. Pharmacokinetics and metabolism of ftorafur in man. Cancer treat. Rep., 1979; 63: 343-50.

Iurie Bulat, dr. h., conferențiar cercetător  
Șef secție Chimioterapie nr. 2  
Institutul Oncologic  
Chișinău, MD-2025, str. N. Testemițanu, 30  
Tel.: 205531

Recepționat 01.07.2009