

УДК:616.345-006.6-08

Т.А.Абдылдаев, Г.А.Акылбекова

Национальный Центр Онкологии, г. Бишкек

## Результаты лечения больных раком толстой кишки

*Аннотация. В настоящее время наблюдается значительный рост больных трудоспособного возраста РТК, что обуславливает необходимость поиска новых и совершенствования традиционных методов ранней диагностики, лечения и профилактики. Около половины всех пациентов не подлежат радикальному лечению вследствие выявления РТК на поздних стадиях, им выполняются паллиативные операции.*

*В работе проведен анализ заболеваемости и смертности у больных раком толстой кишки, также представлена эффективность и токсичность режима FOLFOX (комбинация 5-фторурацил + лейковорин + оксалиплатин). Приведены собственные результаты исследования данного режима.*

*Ключевые слова: рак толстой кишки, выживаемость, заболеваемость, смертность, метастазы в печень, циторедуктивные операции, оксалиплатин, эффективность, токсичность, резекция метастазов.*

Рак толстой кишки в настоящее время — одно из самых распространенных онкологических заболеваний. Заболеваемость и смертность населения от рака продолжают неуклонно расти. Ежегодно в мире регистрируется более 1 200 000 случаев колоректального рака и более 600 000 обусловленных им летальных исходов. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями РТК у мужчин занимает 3-е место и 2-е у женщин. Проблема особенно актуальна для индустриально развитых государств, устойчивый тренд к увеличению частоты РТК в последние годы наблюдается в странах Азии (например, в Японии). В Европе общая выживаемость составляет 43 %, а в Соединенных Штатах — 62 %, однако эти показатели заметно падают, когда опухоль метастазирует в других органах. Риск развития РТК увеличивается с возрастом — в развитых странах более 90 % случаев диагностируются у лиц старше 50 лет. При этом, около 30 % больных умирают в течение первого года наблюдения, а пятилетняя выживаемость при РТК после выполнения клинически радикальных операций составляет в среднем 60 % [1,2,3,4].

В Кыргызстане заболеваемость РТК в 2012 г. составила 2,5 на 100.000 населения, в 2011 г. составила 1,9 на 100.000 населения, соответственно. Смертность составила за 2012 г. 1,3 (49,7%) на 100.000 населения. От РТК смертность остается высокой — до 50% пациентов погибают от прогрессирования заболевания в течение 3-5 лет после радикальной операции [5].

В начале XXI века арсенал лекарственных препаратов для лечения РТК незначительно расширен. Несмотря на успехи хирургии, количество больных, нуждающихся в системной химиотерапии (ХТ) вследствие метастазирования, остается большим.

Принципиально новыми противоопухолевыми препаратами, активными при РТК, оказались производное

платины III поколения оксалиплатин. Комбинации, включающие эти препараты с производными фторпиримидина (комбинации FOLFOX, FOLFIRI, XELOX), обладают противоопухолевой активностью порядка 50-60% при КРР, а последовательное их применение позволяет увеличить медиану выживаемости больных и метастатическим РТК до 20 мес. (при симптоматической терапии этот показатель составляет 8 мес., при использовании фторпроизводных пиримидина — 11,7 мес.). Оксалиплатин — комплекс платины с оксалатом и 1,2-диамино-циклогексаном, обуславливает формирование платиновых внутринитевых «сшивок», блокирующих репликацию ДНК пораженных клеток. Этот препарат стал новой ступенью в ХТ РТК, а его комбинация с ФУ и ЛВ является стандартом адьювантной ХТ при операбельном РТК и вариантом ХТ первой линии при метастатическом РТК. С появлением новых химиопрепаратов открываются возможности их применения в различных вариантах после проведения циторедуктивных операций по поводу РТК [6,7].

Установлено, что от 20 до 50% больных РТК при первичном обращении, а также при выполнении предположительно радикальных операций уже имеют отдаленные метастазы. Среди наиболее часто встречающихся локализаций метастазов, по современным данным занимает печень. К сожалению, лишь 10-15% отдаленных метастазов в печени являются резектабельными. Резекция метастазов в печень без химиотерапии приводит к 5-летней выживаемости в 30%. Общая 5-летняя выживаемость больных с метастазами РТК в печень после химиотерапии по одной из указанных схем (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI) и последующей операции — 40%, медиана выживаемости 36 — 46 месяцев [8].

Материал и методы. В исследование включены 50 больных раком толстой кишки, которые наблюдались в отделении химиотерапии НЦО МЗКР с 2008 по 2014 гг.

Характеристика больных включает возраст, стадии заболевания, морфологию, степень дифференцировки и локализации опухоли, отдаленные метастазы, предшествующее хирургическое лечение и химиотерапии. Среди пациентов преобладали мужчины: 27 (54%) против 23 (42,5%) женщин. Средний возраст больных составляет 57,1 года (возрастной диапазон — от 34 до 78). Из 50 больных раком толстой кишки у 36 (72%) была III стадия, у 14 (28%) IV стадия заболевания.

Преобладающее количество локализации первичной опухоли было в сигмовидной кишке 14 (28%), в ректосигмоидном отделе толстой кишки 14 (28%), далее в слепой кишке 6 (12%) соответственно.

Таблица 1 - Распределение больных в зависимости от локализации первичной опухоли

Локализация больных	Количество	
	n	%
Слепая кишка	6	12
Восходящая кишка	7	14
Поперечно-ободоч.к.	3	6
Нисходящая обод.к.	6	12
Сигмовидная кишка	14	28
Ректосигмоидный отдел	14	28
Всего	50	100

Из 50 больных, радикальные операции произведены 42 (84%) больным и 8 (16%) нерадикальные операции. 10 (20%) больным выполнено операции Гартмана, правосторонняя гемиколэктомия 12 (24%) больным, левосторонняя гемиколэктомия 8 (16%), резекция сигмовидной кишки по Гартману 6 (12%) больным. Остальным 14 (28%) пациентом произведены резекции различных отделов толстой кишки, из них выполнено 6 (12%) комбинированных операций.

Морфологическая верификация опухоли была у 50 (100%) случаях. По морфологическому строению большинство опухолей было представлено умеренно дифференцированной аденокарциномой - 36 (72%), малодифференцированной у 7 (14%) больных, высокодифференцированной опухолью у 5 (10%) больных. Слизистый рак обнаружен у 2 (4%) больных.

Таблица 2 - Распределение по морфологической структуре опухоли

Морфологическая структура опухоли	К-во Б-х	%
аденокарцинома высокодифференцированная	5	10
Аденокарцинома умеренно дифференцированная	36	72
Аденокарцинома малодифференцированная	7	14
Слизистый рак	2	4
Всего	50	100

Обследование и лечение, а также оценка эффективности и токсичности лечения проведена согласно стандартом ВОЗ. Первая линия химиотерапии проведена по схеме FOLFOX-4: Оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> 22-часовая инфузия в 1-й день, Лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup> в/в, в течение 2 ч с последующим болюсом Фторурацил (ФУ) 400 мг/м<sup>2</sup> и 22-часовой инфузией ФУ 600 мг/м<sup>2</sup>. Во второй день повторяется аналогичное введение ЛВ и ФУ. Интервал 14 дней.

Результаты лечения и обсуждение. Всего было проведено 195 курса химиотерапии по схеме FOLFOX. В среднем проведено 3,9 курса. После адъювантных курсов химиотерапии по режиму FOLFOX в сроки наблюдения составило от 4 мес. до 4 года 8 мес.

Одногодичная выживаемость составила 72% больных. В сроки наблюдения от 4 мес. до 4,8 года умерли 4 (8%) из 50 больных. У остальных больных медиана выживаемости еще не достигнута.

Как видно из таблицы 3. в большинстве случаев метастатическое поражение печени выявлено у 12 (24%), в забрюшинных лимфатических узлах у 7 (14%) пациентов, в легких 6% и яичниках 6%, соответственно.

Таблица 3 - Локализация метастазов

локализация метастазов	Кол-во больных	
	n	%
печень	12	24
забрюшинные лимфоузлы	7	14
легкие	3	6
яичники	3	6
другие органы	6	12
Всего	31	62

У 7 (14%) больных отмечалось прогрессирования заболевания, которым проводилось повторное оперативное лечение. В качестве одного из этапов лечения 2 (4%) пациентам было выполнено 3 резекций печени, в одном случае резекция печени выполнялась в 2 этапа. 2 (4%) больным выполнена паллиативная операция - удаление придатков по поводу метастаза Крукенберга. Гистологически метастазы железистого рака. У 3 (6%) пациентов иссечены метастатическая опухоль в мягких тканях передней брюшной стенки. Им были продолжены лечебные курсы химиотерапии по схеме XELOX, FOLFOX.

Токсичность режима.

Оценена токсичность химиотерапии у 50 (100%) больных. Гематологическая токсичность в частности анемия, была выраженной и носило обратимый характер. Наблюдалась анемия у 23 (46%) I степени, у 9 (18%) II степени, у 3 (6%) больных III степени. Лейкопения II степени у 5 (10%), I степени у 3 (6%) 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 КСФ.

Таблица4 - Гематологическая токсичность

побочные эффекты	Степень токсичности			
	I	II	III	IV
анемия	23(46%)	9 (18%)	3 (6%)	-
лейкопения	3 (6%)	5 (10%)	-	-
тромбоцитопения	-	-	-	-
нейтропения	-	-	-	-

Таблица5 - Негематологическая токсичность

побочные эффекты	Степень токсичности			
	I	II	III	IV
анемия	23(46%)	9 (18%)	3 (6%)	-
лейкопения	3 (6%)	5 (10%)	-	-
тромбоцитопения	-	-	-	-
нейтропения	-	-	-	-

## Список литературы

1. Downing A., Aravani A., Macleod U. et al. Early mortality from colorectal cancer in England: a retrospective observational study of the factors associated with death in the first year after diagnosis //Br.J. Cancer.- 2013.-Vol.108, N3.- P. 681-95.
2. Platell C., Ng S. et al. Changing management and survival in patients with stage IV colorectal cancer //DisColonRectum.- 2011.-Vol. 54.-P. 214-19.
3. Int. J. Cancer.- 2010.-Vol. 127,N12.-P. 2893-917. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-027766.pdf>.
4. Center M.M., Jemal A., Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates // CancerEpidem.Biomark.Prev.- 2009.-Vol.18, N6.-P. 1688-94.
5. Соодонбеков Э.Т., Бейшембаев М.И., Айдарбекова А.А. Некоторые проблемы онкологической службы в Кыргызской Республике //Вестник онкологии Кыргызстана.- 2013.-Т. 3.-С.7-8.
6. Colorectal Cancer Collaborative Group Palliativechemo the rapy for advanced colorectal cancer: systemic review andmeta-analysis //British.Med. J.-2000.-Vol. 321.-P.531-535.
7. Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study //J. Clin. Oncol.-2004.-Vol. 22.-P. 229-237.

## Тұжырым

Т.А.Абдылдаев, Г.А.Ақылбекова  
Қырғыз Ұлттық онкология орталығы,  
Бишкек қ.

Тоқ ішек қатерлі ісігімен ауырған  
науқастарға жүргізілген емнің  
нәтижесі

Қазіргі таңда тоқ ішек қатерлі ісігімен еңбекке жарамды жаста ауыратын науқастардың саны өсуде. Сондықтан бұл дертті дер кезінде анықтау, емдеу және алдын алу шаралары қарастырылуда. Анықталған науқастардың жарымынан көбі дертін асқындырып уақытында қаралмағандығынан, радикалды ем түрлері жасалынбай тек паллиативті ота ғана қолданылады.

Бұл жұмыста тоқ ішек рагымен ауырғандардың аурушандық және өлім көрсеткіштері, сонымен қатар FOLFOX химиотерапиясының (5-фторурацил + лейковорин + оксалиплатин) тиімділігі мен уыттылығы талданған. Түйінді сөздер: тоқ ішек рагы, өміршеңдік, аурушандық және өлім көрсеткіштері, оксалиплатин, тиімділігі, уыттылығы.

## Summary

T.Abdylidaev,G.Akylbekova  
The National center of oncology,Bishkek

Outcomes in patients with colon  
cancer

Currently, there is a significant increase in patients of working age RTC, which leads to the need to find new and improved traditional methods of early diagnosis, treatment and prevention. About half of all patients are not subject to radical treatment due to detection of RTK in the later stages, they are performed palliative operations.

The analysis of morbidity and mortality in patients with colon cancer also represented the efficacy and toxicity regime FOLFOX (a combination of 5-fluorouracil + leucovorin plus oxaliplatin). Presented the results of its own investigation of the regime.

Key words: colon cancer, survival, morbidity, mortality, liver metastases, cytoreductive surgery, oxaliplatin, efficacy, toxicity, resection of metastasis.