

УДК: 616.34-006-089

## Д.А. ПУЛАТОВ<sup>1</sup>, Ж.М. ИБРАГИМОВ<sup>1</sup>, С.В. КАМЫШОВ<sup>1</sup>

 $^{1}$ Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз., Ташкент, Республика Узбекистан

## Сравнительная оценка токсичности лечения больных химиорезистентным колоректальным раком

В статье приводятся сравнительные данные токсичности полихимиотерапии (ПХТ) у больных колоректальным раком (КРР), резистентных к фторпиримидин-содержащим режимам. Сравнивались клинический эффект и токсичность двух режимов ПХТ: FOLFOX4 и CAPOX. Показатели токсичности клинического эффекта оценивались по принятым соответствующим международным шкалам NCI-CTC (2010) и REGIST (2009), соответственно. Результаты исследования показывают, что в группе резистентных к ПХТ больных токсичность химиотерапии отмечалась чаще, чем в группе с положительным клиническим эффектом. Ранее проведенные исследования [1, 2] показывают, что токсичность (особенно нефро- и гепатотоксичность) повышается при чувствительности к ПХТ за счет синдрома лизиса опухоли.

Предварительное определение признаков резистентности даст возможность предсказывать не только эффективность ПХТ, но и её токсичность. На основании приведенных в статье данных по эффективности и токсичности различных схем ПХТ для разных групп пациентов с диссеминированными формами КРР, мы выявляем клинические предпосылки для возникновения резистентности или чувствительности опухолей к фторпиримидинам(5-фторурацилу). В дальнейшем эти исследования, в случаях выраженной токсичности, будут отправными для выработки наиболее эффективных методик сопроводительной терапии.

Ключевые слова: Колоректальный рак, химиорезистентность, токсичность полихимиотерапии.

Введение. Было выявлено, что до 95% индивидуальных различий в эффективности и токсичности цитостатиков могут быть обусловлены генетически [3, 4]. Фармакогенетические особенности 5-фторурацила и его производных изучены недостаточно. Это связано со сложностью метаболизма и механизма действия 5-фторурацила и его аналогов, что требует одновременного исследования многочисленных генов. Однако наряду с высокой активностью эти препараты характеризуются значительной токсичностью, которая ограничивает возможности химиотерапии, приводя к снижению дозы, а зачастую и отмене препарата. Как показывает клинический опыт, одни больные переносят стандартные дозы 5-фторурацила вполне удовлетворительно, для других же они оказываются слишком токсичными [2, 5]. В связи с этим, необходим поиск генетических маркеров, позволяющих предсказать эффективность и токсичность 5-фторурацила и его производных, с целью оптимизации результатов лечения путем индивидуального назначения химиотерапии на основе данных генетического тестирования. В настоящее время в нашем Центре проводятся генетические и биохимические исследования по изучению наличия предикторов резистентности и чувствительности опухолей к тому или иному химиопрепарату или их комбинации.

Целью исследования было сравнительное изучение выраженности токсических проявлений у больных колоректальным раком (КРР), резистентных к полихимиотерапии (ПХТ) фторпиримидин-содержащим режимам.

**Материал и методы.** У 84 пациентов с метастатическим КРР (мКРР) были изучены клинический эффект и токсичность режимов FOLFOX4 (оксалиплатин 85 мг/м² 1день, 5-фторурацил по 1000 мг/

 $M^2$  1-2 день, лейковорин 200 мг/ $M^2$  1-2 день, каждые 2 недели) и CAPOX (капецитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сут. 14 дней, оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> 1 день, каждые 3 недели). Среди пациентов, мужчины составили 54%, женщины 46%. Средний возраст мужчин составил 57,2±0,2 лет, женщин 65,4±0,4 лет. Больным проводилось 2-4 курса лечения, после чего проводилась оценка эффекта ПХТ по шкале REGIST (2009). При наличии полного эффекта (исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4 недель) или частичного эффекта (уменьшение измеряемых очагов на 30% или более), пациентов относили к группе больных с чувствительными опухолями. При прогрессировании процесса (увеличение очагов поражения на 20% или появление новых очагов) или признаках стабилизации (нет уменьшения, достаточного для оценки как частичный эффект, или увеличения, которое можно оценить как прогрессирование), опухоль считалась нечувствительной к лечению.

В группу I «чувствительных к лечению» были объединены 48 (57,1%) больных» с полной (29%) и частичной (71%) регрессией. Группу (II) «резистентных к химиотерапии» составили 36 (42,9%) пациентов с прогрессией и стабилизацией болезни, при этом, пациенты с ростом опухолевых очагов и стабилизацией болезни разделились примерно поровну.

Степень токсичности и её проявления оценивались по шкале токсичности лечения NCI-СТС (2010), согласно которой различают пять степеней интенсивности побочного действия: 0 – нет изменений; I степень – минимальные изменения, не влияющие на общую активность больного; лабораторные



показатели изменены незначительно и не требуют коррекции; II степень— изменения, нарушающие нормальную активность и лабораторные данные, требуют коррекцию; III степень— нарушения, требующие активного симптоматического лечения, отсрочки или прекращения химиотерапии; IV степень— опасна для жизни, требует немедленной отмены химиотерапии [1].

Общий статус пациентов в процессе лечения оценивали по бальной шкале BO3 (ECOG-WHO). При активном или близком к нормальному, состояние больного оценивалось в 0-1 балл. Если пациент бо-

лее 50% дневного времени проводит вне постели – 2 балла, если более 50% дневного времени проводит в постели – 3 балла. Общее состояние пациента, не способного себя обслуживать, оценивается в 4 балла

**Результаты.** Из 84 пациентов с метастатическим раком ободочной кишки (мРОК), получившим 2-4 курса паллиативной ПХТ по схеме FOLFOX и САРОХ, полная регрессия процесса отмечалась у 14 (16,7%) больных, частичная – у 34 (40,5%), стабилизация процесса – у 19 (22,6%) и в 17 (20,2%) выявилось прогрессирование болезни (таблица 1).

**Таблица 1** – Сопоставление локализации первичного очага у пациентов с мКРР (n=84) и чувствительности к фторпиримидин-содержащим режимам ПХТ (FOLFOX, CAPOX)

Параметр	Чувствительные к лечению, n=48 (57,1%)				Резистентные к лечению, n=36 (42,9%)			
	Полная регрессия		Частичная регрессия		Полная регрессия		Частичная регрессия	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Восходяще-ободочная кишка	5	35,7	9	26,5	6	31,6	3	17,6
Поперечно-ободочная кишка	3	21,4	12	35,3	3	15,8	2	11,8
Нисходяще-ободочная кишка	3	21,4	7	20,6	2	10,5	3	17,6
Сигмовидная кишка	2	14,3	3	8,8	3	15,8	4	23,5
Прямая кишка	1	7,1	3	8,8	5	26,3	5	29,4
Всего	14	16,7	34	40,5	19	22,6	17	20,2

Первичный очаг (Т) опухолей, чувствительных к химиотерапии, чаще был локализован в восходяще-ободочной (62,2%) и поперечно-ободочной кишке (56,7%). При этом, полная регрессия чаще отмечалась у пациентов с поражением восходяще-ободочной кишки (35,7%), частичная – поперечно-ободочной кишки (35,3%). У пациентов с резистентными опухолями первичный очаг чаще определялся в прямой кишке (55,7%). Стабилизация чаще отмечалась у пациентов с поражением восходяще-ободочной кишки (31,6%), а прогрессирование – при локализации первичного очага в прямой кишке (29,4%).

У пациентов с мКРР чаще всего вторичные очаги отмечались в печени (25%) и лёгких (22,6%), реже - в головном мозге (3,6%). Сочетанное поражение двух органов встречалось у 19 (22,6%) пациентов, причем в 11 (13,1%) случаях это были лёгкие и печень, и в 8 (9,5%) - лёгкие и кости (таблица 2). Наибольшей частота объективного ответа (ПР+ЧР) была при метастазах в печени – 16 (76,1%) и лёгких - 12 (63,1%). Из 3 пациентов с метастазами в головной мозг, в 2 случаях отмечалась стабилизация и в 1 случае – прогрессирование процесса. При сочетанных отдалённых метастазах (лёгкие+печень и лёгкие+кости), пациентов, не ответивших на лечение, было в 2-3 раза больше, чем чувствительных к лечению. Сравнительно лучшие результаты при поражении печени, лёгких и селезёнки, очевидно, связаны с более развитым кровоснабжением этих органов, что определяет поступление химиопрепаратов и эффективность лечения.

Из 84 пациентов КРР с отдалёнными метастазами, токсичность химиотерапии отмечалась у 67 (79,8%), а в 17 (20,2%) случаях признаков токсичности выявлено не было (таблица 3). При сравнении этих показателей в зависимости от чувствительности к лечению было выявлено, что в группе резистентных больных токсичность химиотерапии отмечалась чаще (83,4 против 77,1%). Более высокая токсичность у резистентных пациентов, очевидно, связана с неполным расщеплением препаратов на нетоксичные метаболиты в связи с нарушениями ферментных систем, участвующих в элиминации химиопрепаратов.

Наиболее часто встречающимися видами токсичности у пациентов, получавших фторпиримидин-содержащие режимы, были гастроинтестинальная 21 (25%) и гематологическая 20 (23,8%). Если у пациентов, чувствительных к лечению чаще отмечалась гастроинтестинальная токсичность 24 (29,2%), то у резистентных – печёночная 9 (25%). Это, очевидно, обусловлено большим повреждающим действием химиопрепаратов и/или, из-за несостоятельности генетически зависимой ферментной системы, промежуточных токсичных продуктов распада на гепатоциты. Несмотря на нечасто встречавшуюся кардиотоксичность в обеих группах, у резистентных к лечению пациентов она была в 2 раза выше (16,6% против 8,3% у чувствительных).

Анализ степени токсичности (таблица 4) показал, что у пациентов, получавших фторпиримидин-содержащие режимы, не отмечалось ситуаций,



требующих немедленной отмены ПХТ (IV степень). Однако чуть меньше четверти пациентов нуждались в усилении сопроводительной терапии (III степень). Проявления токсичности у основной части пациентов (76%) не требовали или требовали незначительной коррекции (I и II степень). У резистентных пациентов токсичность III степени, потребовавшая коррекции сопроводительной терапии,

отмечалась примерно в 1,5 раза чаще, а пациентов со II степенью токсичности в 1,8 раза больше, чем у пациентов, ответивших на лечение. І степень минимальной токсичности, проявляющаяся незначительными симптомами, не требующими коррекции сопроводительной терапии, в группе пациентов, чувствительных к лечению, была в 2 раза выше, чем у резистентных больных.

**Таблица 2** – Сопоставление локализации отдалённых метастазов у пациентов мКРР (n=84) и чувствительности к фторпиримидин-содержащим режимам ПХТ (FOLFOX, CAPOX)

	Чувствительные к лечению, n=48 (57,1%)				Резистентные к лечению, n=36 (42,9%)				Всего	
Параметр	Полная регрессия (ПР)		Частичная регрессия (ЧР)		Стабилизация болезни (СБ)		Прогрессирование болезни (ПБ)		bcero	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Печень	4	19	12	57,1	3	14,3	2	9,5	21	25
Легкие	2	10,5	10	52,6	4	21	3	15,8	19	22,6
Селезёнка	3	25	5	41,7	3	25	1	8,3	12	14,3
Лёгкие+печень	2	18,2	2	18,2	3	27,3	4	36,4	11	13,1
Кости	2	20	4	40	2	20	2	20	10	11,9
Лёгкие + кости	1	12,5	1	12,5	3	37,5	3	37,5	8	9,5
Головной мозг	-	-	-	-	1	33	2	66	3	3,6
Всего	14	16,7	34	40,5	19	22,6	17	20,2	84	100

Таблица 3 – Виды токсичности лечения у больных мКРР в зависимости от чувствительности к химиотерапии

Токсичность	Чувствительные к лечению (n=48)			нтные к o (n=36)	Всего (n=84)		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Гастроинтестинальная	14	29,2	7	19,4	21	25	
Гематологическая	12	25	8	22,2	20	23,8	
Гепатотоксичность	7	14,6	9	25	16	19	
Кардиоваскулярная	4	8,3	6	16,6	10	11,9	
Нет признаков токсичности	11	22,9	6	16,6	17	20,2	

**Таблица 4** – Степени гастроинтестинальной токсичности у пациентов смКРР в зависимости от чувствительности к ПХТ

Группи пошионтор	(	People		
I руппы пациентов	I	II	III	Всего
Чувствительные пациенты	28 (58,3%)	11 (23%)	9 (18,75%)	48 (57,1%)
Резистентные пациенты	10 (27,8%)	15 (41,7%)	11 (30,56%)	36 (42,9%)
Всего	38 (45,2%)	26 (30,95%)	20 (23,85%)	84

Общее состояние пациентов, чувствительных к химиотерапии, страдало меньше, чем у нечувствительных пациентов (таблица 5). Пациентов в активном-состоянии или состоянии, близком к нормальному, в первой группе было в 1,7 раза больше, чем во второй. У половины пациентов, как чувствительных, так и резистентных к ПХТ, общее состояниебыло оценено в 2 балла. Пациентов, общее состояние которыхоценива-

лось в 3 балла (более 50% дневного времени проводит в постели), в группе резистентных к лечению было в 2,7 раза больше, чем в группе больных мКРР, ответивших на лечение. У 1 пациентки с частичной регрессией процесса, не способной себя обслуживатьза счёт сопутствующего артроза коленных суставов и суставов пальцев рук, общее состояние было оценено в 4 балла, что, однако, не отражалось на токсичности лечения.

**Таблица 5** – Степени гастроинтестинальной токсичности у пациентов смКРР в зависимости от чувствительности к ПХТ

Va=60==0	Резистентные п	ациенты, (n=36)	Чувствительные пациенты, (n=48)		
Количество баллов	Абс.	%	Абс.	%	
0-1	8	22,2	18	37,5	
2	18	50	24	50	
3	10	27,8	5	10,4	
4	-		1	2,1	



**Выводы.** Таким образом, у больных, чувствительных к режимам FOLFOX и CAPOX, в 71% случаев отмечалась частичная, и в 29% случаев – полная регрессия очагов. В группе не ответивших на лечениеу20% наблюдалось прогрессирование, и у 20% – стабилизацияболезни. 62,2% чувствительных к химиотерапии пациентов имели первичный очаг в восходяще-ободочной кишке, причём 35,7% полных регрессий также имели место при указанной локализации. Прогрессирование чаще (29,4%) наблюдалось при локализации первичного очага в прямой кишке.

Наибольшая частота объективного ответа была при метастазах в печени – 16(76,1%) и лёгких – 12 (63,1%), наименьшая – при сочетанных отдалённых метастазах (лёгкие+печень и лёгкие+кости) и метастазах в головной мозг.

В группе резистентных больных токсичность химиотерапии отмечалась чаще (83,4 против 77,1%,), причём, в 25% случаев это была печёночнаятоксичность. Требующая коррекции токсичность II-III степени у резистентных к ПХТ пациентов отмечалась примерно в 1,5-2 раза чаще, а пациентов, общее состояние которых оценивалось в 3 балла (более 50% дневного времени проводит в постели), было в 2,7 раза больше, чем в группе ответивших на лечение больных мКРР.

Исследование показало, что при резистентных формах мКРРтоксичность несколько выше, чем в группе чувствительных, и, это требует большего объёма сопроводительной терапии. Предварительное определение молекулярно-генетических признаков резистентности даст возможность предсказывать не только эффективность ПХТ, но и её токсичность. Планирование сопроводительной терапии даст возможность избежать или уменьшить нежелательные осложнения при ПХТ.

#### Список использованных источников

- 1. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты // Молекулярная биология. 2008. Т. 42. №5. С. 1-14.
- 2. Имянитов Е.Н. Молекулярные механизмы опухолевого pocma // Bonp. онкологии. 2010. Т. 56. №2. С. 117-128.
- 3. Корман Д.Б., Варфоломеев С.Д. Полиморфизм клеточных белков и эффективность противоопухолевых препаратов // Постгеномные исследования и технологии. М.:МАКС Пресс. 2011. 702 с.
- 4. Crose C.M. Oncogenes and cancer // New Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. –P. 502-511.
- 5. Giacomini C.P. Giaconini M.M. Pharmacogenomics knowlegefor personalized medicine // Clin.Pharmacol.Ther. 2012. Vol. 92. P. 414-417.

### ТҰЖЫРЫМ

A.А. Пулатов<sup>1</sup>, A.М. Ибрагимов<sup>1</sup>, A.В. Камышов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Өзбекстан Республикасы, Ташкент қ., Денсаулық сақтау министрлігінің Республикалық онкологиялық ғылыми орталығы

### Химиорезистентті колоректальды қатерлі ісіктері бар науқастарды емдеудегі улылығын салыстырмалы бағалау

Мақалада құрамында фторпиримидин бар режимге резистентті колоректальды қатерлі ісігі бар науқастарда полихимиотерапия улылығын салыстырмалы зерттеулері қаралады. FOLFOX4 және CAPOX екі полихимиотерапия режимінің клиникалық тиімділігі қаралды. NCI-CTC (2010) және REGIST (2009) көрсеткіштері халықаралық шкаласымен бағаланды. Зерттеу нәтижесінде ПХТ резистентті науқастардың химиотерапия улылығы - позитивті клиникалық әсерімен салыстырғанда улылығы жиі болды. Бұрын жүргізілен зерттеулер [1, 2], ісік лизис синдромы кезінде улылық (нефро және гепатоулылық) полихимиотерапияға сезімталдық жоғарылауын көрсетті. Резистентік көрсеткішін алдын ала анықтау тек ПХТ тиімділігін жоспарлауға ғана емес, оның улылығын анықтауға мүмкіндік береді. Мақалаларда келтірілген мәлімдемелер бойынша диссеминирленген колоректальды катерлі ісіктері бар науқастарда полихимиотерапия улылығы мен тиімділігі қарастырылады, сонымен қатар ісіктің фторпиримидинге (5-фторурацил) клиникалық резистенттілігі немесе сезімталдығын біз анықтаймыз. Әрі қарай бұл зерттеулер аса жоғары улылық кезінде қосымша емдеудің тиімді әдістемелерін жасауға жіберіледі.

**Түйінді сөздер:** Колоректальды қатерлі ісік, химиорезистенттілік, полихимиотерапия улылығы.

### **SUMMARY**

D.A. Pulatov<sup>1</sup>, J.M. Ibragimov<sup>1</sup>, S.V. Kamyshov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Cancer Research Center of the Ministry of Health of Uzbekistan, Tashkent, the Republic of Uzbekistan

# Comparative assessment of toxicity of chemoresistant colorectal cancer patients

The article provides comparative data on polychemotherapy (pCT) toxicity in patients with colorectal cancer (CRC) resistant to fluoropyrimidine-containing regimens. Two pCT regimens, FOLFOX4 and CAPOX, were compared in their clinical effect and toxicity. The clinical effect toxicity was assessed by the relevant approved international scales NCI-CTC (2010) and REGIST (2009), respectively. The obtained results showed higher chemotherapy toxicity in pCT-resistant patients vs. the patients with positive clinical outcome. Former studies [1, 2] have shown that the toxicity (namely, nephro- and hepatotoxicity) increases with sensitivity to pCT due to tumor lysis syndrome.

Preliminary definition of signs of resistance will allow predicting both the efficiency and the toxicity of pCT. The provided data on the efficiency and the toxicity of various pCT regimens for different groups of patients with disseminated forms of CRC is the basis for determination of clinical prerequisities for the occurrence of tumor resistivity or sensitivity to fluoropyrimidines (5-fluorouracil). In the future, in case of expressed toxicity, these studies will be the starting point for developing the most effective methods of accompanying therapy.

**Keywords:** colorectal cancer, chemoresistant, toxicity of polychemotherapy.