СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ ПО ОНКОЛОГИЯ

София

Клиника по Химиотерапия

Д-р Виолетка Маринова Венкова

Профил на токсичността и подход за оптимизиране на безопасността и ефективността на лечението при пациенти с колоректален карцином

Дисертационен труд за присъждане на

образователна и научна степен

“ДОКТОР”

Област на висшето образование „Здравеопазване и спорт”

Професионална направление „Медицина” (шифър 7.1)

Научна специалност „Онкология” (шифър 03.01.46)

Научен ръководител

Проф. д-р Галина Петрова Куртева, д.м.

София, 2015

Съдържание

I. Литературен обзор 5
II. Цел и задачи 24
III. Материали и методи 25
IV. Резултати и обсъждане 31
V. Изводи и заключение 81
VI. Приноси на дисертационния труд 84
VII. Списък на научните публикации и съобщение
във връзка с дисертационния труд 85
VIII. Благодарности 86
IX. Приложения 87
X. Библиография 92

Съкращения, използвани в дисертационния труд

КРК	- колоректален карцином
EGFR	- рецептор епидермален растежен фактор
EGF	- епидермален растежен фактор
IgG1	- имуноглобулин G1
VEGFR	- рецептор съдово-ендотелен растежен фактор
СЗО	- Световна Здравна Организация
мКРК	- метастатичен колоректален карцином
CEA	- карциноембрионален антиген
NCCN	- национална онкологична система на САЩ
MTP	- средното време до прогресия
MDR	- средната продължителност на отговора
OS	- обща преживяемост
mOS	- средна обща преживяемост
PFS	- период свободен от заболяване
TTP	- време до прогресия
RR	- честота на терапевтичен отговор
G-CSF	- растежен колониостимулиращ фактор
FDA	- федерална агенция за лекарствата в САЩ
KRAS	- човешки ген, протеиновия продукт на който изпълнява важна функция в нормалната тъкан .
KRAS WT	- див тип
KRAS MT	- мутирал тип
BSC	- най-добри поддържащи грижи
ASCO	- Американска асоциация по клинична онкология
ESMO	- Европейска асоциация по медицинска онкология
BRAF	- човешки ген, отговорен за продукцията на протеин, определящ растежа на клетките
ПКК	- пълна кръвна картина
ФКС	- Фиброколоноскопия
КТ	- компютърна томография
ЯМР	- ядрено-магнитен резонанс
БОД	- Българско Онкологично Дружество
НРР	- Национален Раков Регистър
НЛР	- нежелани лекарствени реакции
АХ	- Артериална хипертония
АН	- Артериално налягане
ППМ	- Пристъпно Предсърдно Мъждене
ИБС	- Исхемична Болест на Сърцето
ЛКХ	- Левокамерна Хипертрофия
ОМИ	- Остър Миокарден Инфаркт
ХБН	- Хронична Бъбречна Недостатъчност
ФИД	- Функционално Изследване на Дишането
АКР	- Алкално-Киселинно Равновесие
ЕЕГ	- Електроенцефалография
ИЗТЗД диабет	- Инсулинозависим тип захарен
ИНЗТЗД	- Инсулинонезависим тип захарен диабет
ДБС	- Динамична Бъбречна Сцинтиграфия
ХТ	- Химиотерапия
АСАТ	- аспартат аминотранфераза
АЛАТ	- аланин аминотранфераза
ГГТП	- гама-глутамилтранспептидаза
ДПД	- Дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа
INR	- протромбиново време
APTT	- Активирано парциално тромбопластиново време
AUC	- площ под крива
п.о.	- перорално
и.в.	- интравенозно
и.м.	- интрамускулно
ДНК	- Дезоксирибонуклеионова киселина
CRYSTAL	- фаза III клинично проучване за лечение на метастатичен колоректален карцином първа линия с Cetuximab и Irinotecan
ЛВ	- Левковорин
5-ФУ-5	- флуороурацил
FOLFOX	- Оксалиплатин, 5-Флуороурацил, Левковорин
FOLFIRI	- Иринотекан, 5-Флуороурацил, Левковорин
5-FU /LV-5	- Флуороурацил, Левковорин
XELOX	- Оксалиплатин, Капецитабин
CapeOx	- Оксалиплатин, Капецитабин
XELIRI	- Иринотекан, Капецитабин
FOLFOXIRI	- Оксалиплатин, Иринотекан, 5-Флуороурацил, Левковорин
bFOL	- Оксалиплатин, болусен 5-Флуороурацил, Левковорин
TSH	- Тиреоидея стимулиращ хормон
FT3	- Трийодтиронин
FT4	- свободен тироксин
TME	- тотална мезоректална ексцизия

I. Литературен обзор

1. Епидемиология, биология и морфология на колоректалния карцином

Колоректалният карцином (КРК) е едно от най-честите злокачествени заболявания и при двата пола и представлява 9.7% (1 360 602 нови случаи) в структурата на злокачествените заболявания в световен мащаб през 2012 г. (1). Най-засегнатите държави в света са САЩ, Канада, Австралия, Италия, Норвегия, където се наблюдава честота на заболяването над 28.2/100000. В Европейските страни /Испания, Франция, Германия, Полша, Англия, Австрия и др./ се регистрира честота 16.3-28.1/100000. КРК при мъжете е трети по честота диагностициран карцином и втори при жените.(2) Когато се разглеждат различията на заболяемостта и смъртността по пол, прави впечатление по-голямото засягане на мъжете в сравнение с жените в глобален мащаб. Заболелите мъже са 54.8% от всички случаи с КРК през 2012 г. и 53.8% от починалите с тази локализация. (3) В България по данни на НРР /Национален Раков Регистър/ през 2012 година фактическата заболеваемост е 41.1 на 100000 мъже и 35.0 на 100000 жени. (4) Тенденцията към нарастване се запазва и при двата пола, по-изразено при мъжете. Възрастово-специфичната заболеваемост се увеличава след 40 години, като достига своя пик при 75-79 годишни мъже и 80-84 годишни жени. Релативната пет- годишната преживяемост при болни, с рак на дебелото черво, общо за двата пола е 45.2%. Регистрирани са 2772 нови случаи на заболели с карцином на колона, от които 52.7% са мъже. В първи стадий са 11.3%, във втори-33.8%, в трети-21.2%, в четвърти-21.2%, с неуточен стадий-12.5%. Регистрираните нови случаи с карцином на ректума са 1230, които са съответно в първи стадий - 17.3%, във втори стадий - 35.9%, в трети -21%, в четвърти-17.2%, а с неуточен стадий са 8.5%. Фактическата смъртност е 27.6 на 100000 мъже и на 19.4 на 100000 жени през 2012 година.(5) СЗО определя злокачествените заболявания, в частност колоректалният карцином, като социално значими неинфекциозни заболявания.

Наследствените генетични изменения в комбинация с диетични и фактори на околната среда увеличават риска от развитието на колоректалния карцином. При изследване на болните с наследствена фамилна полипоза е установена мутация в APC/adenomato-poliposis coli/ тумор супресорен ген в хромозома 5q, която е отговорна за превръщането на аденоматозните полипи в рак на колона. При синдромът на Lynch /наследствен не-полипозен рак/ се открива голямо количество онкоген c-ras и супресия на хромозомните гени 5q,17p и 18q. На базата на този синдром се развиват около 2 % от всички тумори на колона и ректума,засягайки фамилно обременените в млада възраст. Генната мутация в хромозома 5q се среща и в 65-70%от спорадичните колоректални тумори. Синдромите на Gardner и Peuts-Jeghers макар и рядко срещани също са предпоставка за карциноми. На базата на единични полипи в колона и ректума се развиват 20% от всички тумори с тази локализация. Хроничният улцерохеморагичен колит /ХУХК/ с давност над 20 години е причината за карцином при почти 50% от болните. Вероятността от поява на неоплазма при болестта на Crohn корелира с давността на това заболяване. При персистенция над 10 години се развиват единични или множествени карциноми при над 20% от случаите.

Хранителният режим е най-съществения екзогенен етиологичен фактор за хората от Америка, Европа, Австралия, Нова Зеландия, които приемат голямо количество мазнини с храната. Протективно действие върху дебелочревната лигавица имат витамините С, А, Е. Калцият също има мощно протективно действие, защото се свързва с мастните и жлъчните киселини и инактивира тяхното канцерогенно действие. Продължителното приемане на аспирин потиска развитието на колоректален карцином. Ароматни амини и феноли имат както самостоятелен канцерогенен ефект върху лигавицата на дебелото черво, така и след метаболитни промени при тях под влияние на чревната бактериална флора.(6)

Според начина на растеж колоректалните карциноми се разделят на екзофитни, ендофитни и улцерозни. Хистоморфологичната характеристика зависи и от какъв произход е тумора /епителен, неепетилен, лимфо-ретикуларен/. Най-често от епителните се срещат аденокарциноми и желатинозни/слузообразуващи карциноми, рядко карциноид;от неепителните - лейомиосаркоми,

липосаркоми, фибросаркоми и др. Аденокарциномите са спорадични колоректални карциноми, които се развиват от доброкачествени аденоматозни полипи, които могат да бъдат тубуларни, вилозни или тубуловилозни. Около 10 % от бенигнените аденоми прогресират в карцином, като големите вилозни аденоми са най-рискови (7). Рядко се срещат тумори на лимфо-ретикуларната тъкан /ретикулосарком и лимфосарком/ както и метастатични тумори от съседни органи. Степента на агресивност е валидна за всички морфологични разновидности: високодиференциран, умеренодиференциран и нискодиференциран карцином.

Терминът колоректален карцином предполага хомогенно заболяване, но в действителност той се използва по-скоро като топографска индикация, тъй като терапевтичните подходи при рака на ректума не са сходни с тези при рака на колона. Освен това, карциномите в десния (цекум и колон асценденс) и левия (надолу от флексура лиеналис) колон имат различна биология. Отделните видове колоректални карциноми се различават по своята морфология, генетична основа, свързани заболявания, молекулен профайл, клинично поведение и отговор към терапията. Съвременните молекулярни изследвания предполагат, че хетерогенността на колоректалните карциноми излиза от границите на тези повече или по-малко установени категории (8).

2. Симптоми и диагностика на КРК

Диагнозата на КРК се поставя по-късно от появата на първите симптоми поради подценяването им. Първите субективни оплаквания са нехарактерни –обща отпадналост, горен или долен диспептичен синдром. Анемията има хипохромен характер. Коликообразната болка се появява, когато има частична непроходимост. Кръвоизливите и смущение в чревната проходимост са сравнително късни симптоми, по-често при тумори на лявата половина на колона. За поставяне на диагнозата, както и за стадиране на заболяването се използват следните методи:физикален преглед, иригоскопски и иригографски изследвания с двоен контраст, фиброколоноскопия с биопсия, ехография, компютърна томография, ядрено-магнитен резонанс и позитронна емисионна томография. Карциноембрионалният антиген /CEA/ се използва за предоперативно стадиране и постоперативно проследяване, но неговата предиктивна сила при асимптоматични пациенти е ниска, поради неговата ниска специфичност и чувствителност.

3. Мултидисциплинарен подход

Мултидисциплинарен екип, състоящ се от хирург, радиолог, химиотерапевт, патоанатом и генетик, определя поведението при всеки болен на различен етап от развитието на заболяването. Понякога се налага редуване на няколко метода лечение /оперативно и лекарствено или лъчетерапия и лекарствено, както и само лекарствено/.

3.1. Хирургично лечение на колоректален карцином

Основният метод на лечение при пациентите с КРК е оперативния с цел да се отстрани тумора и дисецират трите лимфни колектора, независимо от стадия на заболяването. Тоталната мезоректална ексцизия /TME/ е стандратна хирургична интервенция при ректалните тумори. Радикалното хирургично лечение на КРК постига пет–годишна преживяемост при 65%-70% от болните. Рецидивите на заболяването настъпват в първите две или три години в 80-90% от болните, а след петата година само при 5%.

Колоректалният карцином се разпространява по три основни механизма: инвазия в съседни структури и органи, по лимфен път и хематогенно. Далечните метастази най-често са изолирани, установяват се в черния дроб и 20% от болните са показани за хирургично лечение. В 35% от случаите оперативното отстраняване на лезиите води до излекуване. КРК метастазира и в белия дроб, в далечни лимфни възли, рядко в осални структури и в ЦНС. Пет-годишна преживяемост на симптоматичните метастази е 5.6% срещу 18.6 %, когато те са асимптоматични.

2.Лъчелечение

При ректалните тумори с по-изразено локално авансиране /cT3 или T4, N+/ се препоръчва предоперативна лъчетерапия. Осъществява се в обем 25 Грея, по 5 Грея на фракция. При локално авансирали тумори /cT3 или T4 с инфилтрация към съседни органи/ се препоръчва предоперативна химио-лъчетерапия в обем 50.4 Грея по 1.8 Грея на фракция с едновременно приложение на *5-ФУ* парентерално или перорално. Предоперативната лъчетерапия е по-ефективна и с по-малко токсичен профил в сравнение с постоперативната.

3. Лекарствено лечение

Системната химиотерапия в адювантен аспект се прилага след първична резекция на КРК с цел да се намали риска от рецидив в стадий III / Duces C/ и при високо рискови пациенти в стадий II / Duces B/. Най-често прилаганите схеми са *5-FU/LV*, *FOLFOX Capecitabin*. Селекцията на пациентите, които са с рецидив на заболяването след проведено адювантно лечение зависи от режима в адювантен аспект. При метастазиране на КРК, лекарственото лечение се провежда с утвърдените режими за първа линия. При рефрактерност се налага продължаване с втора или трета линия, както и добавянето на прицелни молекули. При неуспех пациентите подлежат на палиативни грижи.

3.1. Лечение в адювантен аспект

Повече от 40 години *5-ФУ* е основен цитостатик за лечението на колоректалния карцином. Освен *5-ФУ* и неговите метаболити имат противотуморна активност. Антиметаболитът *5-ФУ* е антагонист на пиримидина. Блокира синтезата на ДНК чрез инхибиране на тимидилатсинтетезата /TS/-ензим, необходим за синтезата на тимидилатите. Активните метаболити като *Флуороуридинтрифосфат* /FUTP/ се инкорпорират в РНК и ДНК и блокират функцията им и протеиновата синтеза.*5-ФУ* действа и в други фази на клетъчния цикъл, освен S-фаза и има линеарна крива доза/ефект.(9)

3.1.1. 5 -Флуороурацил и Левковорин

Модулацията на *5-флуороурацил* с *Левковорин* като нова стратегия за лечение на авансирал колоректален карцином се прилага от края на 1980 година. *Левковорин* стабилизира комплекса от флуороурацил и тимидилат синтетаза, удължава инхибицията на ензима и потенцира ефекта на *5-ФУ*. Известни са много варианти на дозов режим и начин на приложение на *5-ФУ* и *Левковорин*. В началото е използван режимът на Mayo Clinic и Roswell Park. Режимът на Mayo Clinic се състои в болусно и.в. приложение на *5-ФУ- 425 мг/м2* плюс *Левковорин* -20мг/м2 и.в. пет дена, с повторяемост след 4-5 седмици. Режимът на Roswell Park назначава седмични вливания на *5-ФУ 600мг/м2 болусно и.в. и Левковорин -500мг/м2* и.в. 6 седмици с прекъсване от 2 седмици и продължаване до общо 8 седмици. Двата режима са сравнени в рандомизирано проучване с вкючени 362 пациенти, което показа, че няма сигнификантна разлика в честотата на отговора /35% срещу 31%/, както и в средната обща преживяемост /9 месеца срещу 11 месеца/(10). По отношение на токсичността, наблюдавана е по-висока честота на левкопения при режима на Mayo Clinic отколкото при Roswell Park /78% срещу 32%/,мукозити /71% срещу 28%/. Режимът на Roswell Park се асоциира с по-висока честота на диария /86% срещу 64 %/ и хоспитализации поради токсичност /31% срещу 21%/. Мета-анализът от 19 клинични изпитвания, с включени общо 3300 пациенти показа, че честотата на отговора е два пъти по-добра при пациенти провели лечение с *5-ФУ* и *ЛВ* в сравнение със самостоятелното приложение на *5-ФУ* /21% срещу 11%; $p<0.0001$/(11). Установена е и малка, но сигнификантна разлика в средната обща преживяемост в полза на комбинирания режим *5-ФУ* и *ЛВ*/ 11.7 месеца срещу 10.5 месеца $p=0.004$/. Друга модификация на приложението на *5-ФУ* и *Левковорин* е режимът на de Gramont, разработен в края на 1980година.(12) Състои се в 2-часова инфузия на *Левковорин* 200мг/м2 и.в., последвано от *5- ФУ 300-500 мг/м2* болусно и.в. и с продължителна инфузия на *5-ФУ 300мг/м2* дневно -2 дена, с повторяемост на 2 седмици. Модифицираният вариант на режима на de Gramont / *Левковорин* 200мг/м2 и.в., болусно и.в. *5-ФУ 400мг/м2* и 22-часова инфузия на *5-ФУ 600 мг/м2* дневно-2 дена,

с повторяемост на две седмици/ е сравнен с режима на Mayo Clinic.(13) Съпоставен с него, модифицираният режим на de Gramont постига значима честота на отговора /33% срещу 14% p=0.0004/, същевременно с период свободен от заболяване /22 седмици и 27.6 седмици/ и средна обща преживяемост в двете групи 57седмици и 62 седмици /p=0.067/. Степен 3 и 4 токсичност са проявени в режима на Mayo Clinic /24 % срещу 11 %/, включая тежка диария /7% срещу 3%/, гранулоцитопения /7% срещу 2%/ и мукозити /7% срещу 2%/.

3.1.2. FOLFOX4

В проучването MOSAIC са радомизирани 2246 болни с карцином на колона в стадий II/III като са сравнени в адювантен аспект приложение на *5-FU/LV* на 4 седмици срещу *FOLFOX4* на 2 седмици. Установената пет-годишна свободна от заболяемост преживяемост е статистически значима в полза на комбинирания режим *FOLFOX4* /73.3% срещу 67.4%; p=0.003/, но токсичността е по-изразена.(14)

EORTC22921, проучване с четири рамена рандомизира 1011 пациенти с T3 и T4 ректални тумори, при които са извършени: предоперативна лъчетерапия, предоперативна химио-лъчетерапия, предоперативна лъчетерапия и постоперативна химиотерапия с крайна цел OS.(15) Системната химиотерапия включва болусна инфузия на *5-ФУ* и *Левковорин*. Постигнатата пет-годишната преживяемост при пациентите с адювантна химиотерапия е по-висока 67.2% /p=0.12/ в сравнение с тези, без такава /63.2%/, както и PFS е 58.2 срещу 52.2% /p=0.13/. Инфузията с *5-ФУ* и оралния *капецитабин* е приет като алтернативна схема на болус режима *5-ФУ* режима за адювантно лечение на ректалния карцином с по-добър токсичен профил.

В клинично проучване III фаза за адювантно лечение на КРК, оралният *капецитабин* доказа ефективността си като алтернатива на инфузионния режим *5-ФУ/ЛВ* при сравнително добра поносимост. (16)

3.2. Лекарствено лечение –първа линия

Иринотекан е важен агент в лечението на метастазирал колоректален карцином след прогресия на флуороурацил –базирана терапия, който се използва в комбинация с *5-ФУ* и *ЛВ* като първа линия. Той е полусинтетичен дериват на камптотецина. Инхибира топоизомераза 1, специфичен е за всички фази на клетъчния цикъл. (17)

3.2.1. Иринотекан в комбинация с 5-ФУ и ЛВ

FOLFIRI е един от основните два режима, използвани като първа линия при авансирал колоректален карцином. В повечето клинични изпитвания с *FOLFIRI*, *5-ФУ* се назначава и.в. на 1 –ви ден, с последвана продължителна инфузия в 2 дена, *ЛВ* и *Иринотекан* на 1 ден, на всеки 2 седмици. Получените резултати от 6 клинични проучвания, рандомизирали 650 пациенти, включват честота на отговора 31-56%, PFS-6.8-8.5 месеца, средна OS 14-21.5месеца.(18-23) Неутропенията и диарията са рапортувани като свързани с лечението. Две рандомизирани клинични изпитвания сравняват режима *FOLFIRI* с *5-ФУ* и *ЛВ* като първа линия лечение и дават обобщени резултати по отношение на честотата на отговора /56% срещу 33%/(24). Разглеждайки страничните нежелани реакции, се отбелязва относително по-ниска честота на тежка неутропения в режима *FOLFIRI* /24% срещу 45%/. Проучванията доказват, че режимът *FOLFIRI* е по-ефективен, с по-ниска токсичност отколкото *5-ФУ и ЛВ* и трябва да бъде предпочитан за първа линия лечение на колоректален карцином. Понастоящем NCCN препоръчва режимът *FOLFIRI* в следната последователност:флуороурацил 400мг/м2 и.в.на 1-ви ден,с последваща продължителна инфузия на *5-ФУ 1200мг/м2 и.в*. в два дена /обща доза 2400мг/м2 за 46-48 часа/„*ЛВ* 400мг/м2 и *Иринотекан* 180мг/м2 и.в.на 1 ден на всеки две седмици.(25)

3.2.2. Иринотекан в комбинирани режими с Капецитабин

Проведени са 14 клинични проучвания фаза 2 и фаза 3, с повече от 800 рандомизирани пациенти, при които като първа линия терапия е назначена комбинация на *капецитабин* с *Иринотекан*. (26-39) Определени са два режима *XelIRI* и *CapeIRI /CapIRI*/.И в двата режима *Капецитабин* е с дозировка 1000мг/м2 двукратно дневно перорално за 14 дена на 3 седмици. В режима *XelIRI Иринотекан е с доза 175-250 мг/м2 и.в*. на 1 ден на всеки 3 седмици, а в режима *CapeIRI* е с по-ниска доза 75-150 мг/м2 и.в. на 1 и 8 ден и.в. на всеки 3 седмици. Не са установени значими различия между *XelIRI* и *CapeIRI /CapIRI*/ в честотата на отговора, продължителността на PFS, общата преживяемост и се приема, че са взаимнозаменяеми. Честотата на отговора в режима *CapeIRI* варира от 30% до 63%, с PFS от 6.2-9.2 месеца и средната OS е между 12.0-24.7 месеца. Потенционално тази комбинация може да увеличи честотата и степента на диарията. Сред участниците в клиничните проучвания е наблюдавана диария степен 3 или 4 в широки граници от 0.5% до 26%, което е съпоставимо с режима *FOLFIRI*, при който диарията е в границите между 10-14% .(40,41) Безопасността и ефикасността на режимите *FOLFIRI* и *CapeIRI* е сравнена в 3 рандомизирани клинични проучвания, с включени общо 450 пациенти.(42) Честотата на отговора в двата режима е без съществена разлика, но в режима на FOLFIRI е постигнат по-дълъг PFS. Токсичността степен 3 или 4 е наблюдавана по-често в режима *CapeIRI*. Неутропенията обаче е по-често при *FOLFIRI*. Ефективността на *CapeIRI* е оценена в рандомизирано клинично изпитване фаза 3 / BICC-C/ при болни с метастазирал колоректален карцином. Сравнени са режимите *CapeIRI*, *FOLFIRI* и *5-ФУ – ЛВ* и *Иринотекан* /mILF/, приложени като първа линия при общо 430 пациенти. (43) Няма значима разлика в честотата на отговора /38.6%, 47.2% и 43.3% съответно/ и в OS /18.9, 23.1 и 17.6 месеца/. Режимът *FOLFIRI* постига най-дълъг среден PFS /7.6 месеца / в сравнение с mILF /5.9 месеца/ и *CapeIRI* /5.8 месеца/. Освен това *CapeIRI* се свързва с най-висока честота на гадене, повръщане, диария, дехидратация и синдром на ръка-стъпало степен 3 или 4, както и с прекъсване на лечението поради изразена токсичност /25.5% срещу 14.6 % при *FOLFIRI* и 13.9% при *mILF*. Пациентите в рамото с *CapeIRI* са преустановили лечението си по-рано от планираното и този режим не се препоръчва за пациенти с авансирало заболяване.

3.2.3. Капецитабин –монотерапия

Капецитабин е флуоропиримидин карбамат. След образуване на активни метаболити механизмът на действие е както при *5-ФУ*, но с подчертана предилекция за натрупване в туморните в сравнение с нормалните тъкани. Инхибира ензима тимидилатсинтетаза, инкорпорира се в РНК като метаболит на *5-ФУ –FUTR*, инкорпорира се в ДНК като метаболит на *5-ФУ-FdUTR*, приеман перорално. Показан за първа линия при метастазирал колоректален карцином, когато се предпочита лечение с флуоропиримидини. Препоръчителната доза за *Капецитабин* като монотерапия е 1250 мг/м2 два пъти дневно перорално в продължение на 2 седмици с 1 седмица почивка. В три рандомизирани фаза 2 клинични проучвания 184 болни с метастазирал колоректален карцином са лекувани с *Капецитабин* - първа линия.(45-49)Честотата на отговора варира между 24% и 35%, средното време до прогресия /МТР/ е в границите на 5.5-7.7месеция, а OS е от 11 до 20 месеца./ Комбинацията на *Капецитабин* с *ЛВ* при някои пациенти в едно от проучванията не показа подобряване на честотата на отговора и *ЛВ* не се наложи като съставна част на този режим./35/ *Капецитабин* се оказа неефективен като втора линия терапия.(50,51) Препаратът никога не е бил сравняван директно с *5-ФУ* като монотерапия. В две клинични проучвания фаза 3 е сравнен режимът *5-ФУ и ЛВ* с *капецитабин* като първа линия 603 пациенти са лекувани с *капецитабин* и 604 пациенти с *5-ФУ* и *ЛВ*/(52,53). Честотата на отговора при пациенти с *капецитабин* и *5-ФУ и ЛВ* е съответно 24.8% и 15.5% /p=0.005/, в едното проучване, а в другото проучване е 18.9% и 15.0%/ е без съществена разлика/. Няма значима разлика и в средната продължителност на отговора /MDR/,МТР и OS в двете проучвания. Средната OS в рамото с *капецитабин* е 12.5 месеца срещу рамото с 5-ФУ и *ЛВ* -13.3 месеца в едното проучване /40/,а в дугото е 13.2 месеца и 12.1 месеца. Обобщеният анализ на ефикасността в тези две клинични изпитвания дава превес на *капецитабин* със сигнификантно по-висока честота на отговора /26% срещу 17%,p<0.0002/;обаче без значима разлика в MDR /8.1 месеца срещу 9.4 месеца/, МТР /4.6месеца срещу 4.7 месеца/

или OS /12.9 месеца срещу 12.8 месеца/(54). Наблюдаваните степен 3 или 4 нежелани странични реакции диария, ръка-стъпало синдром се проявяват повече при лечение с *Капецитабин*,степен 3 или 4 диария и стоматити при лечение с *5-ФУ*/болусно/ и *ЛВ*. Разгледани поотделно данните от тези две проучвания показват по-ниска честота на алопеция, диария, гадене, стоматити и неутропения степен 3 или 4 в рамото с *капецитабин* спрямо рамото с *5-ФУ* и *ЛВ*, но значимо по-често степен 3 или 4 синдромът ръка-стъпало /17% срещу 1%/ и хипербилирубинемия степен 3 /18.3% срещу 3.3%/.(55) Обобщавайки всички данни от тези две клинични изпитвания се стига до извода, че *капецитабин* е по-ефективен спрямо *5-ФУ и ЛВ*, с по-дълъг период на отговор и преживяемост, с удобен перорален прием и по-благоприятен токсичен профил /изключая синдромът ръка-стъпало/(52-55). Това дава основание *Капецитабин* да бъде препоръчван за лечение при пациенти с метастазирал колоректален карцином за първа линия както и при тези, които трудно толерират другите два режима *FOLFOX* или *FOLFIRI*.(25) Интересни ретроспективни данни са изнесени от две международни клинични проучвания фаза 3, които сравняват токсичността на *Капецитабин* при пациенти с американски произход и пациенти с друг произход. Пациентите с американски произход трудно толерират високите дози на *капецитабин* в сравнение с пациентите с друг произход. Те са с повишен риск от проява на 3 или 4 степен странични нежелани събития,което налага редукция на дозата на *Капецитабин* или преустановяване на приема.(56) Факторите, които са отговорни за този феномен на този етап са неизвестни. Това налага внимателно мониториране терапията с *Капецитабин*, при необходимост редукция на дозата. В Европа остава препоръката за стартиране на *Капецитабин* 1250мг/м2 двукратно дневно за 14 дена, но в САЩ лечението може да се започне с по-ниска доза- 1000мг/м2 или 850 мг/2 (57,25).

3.2.4. Оксалиплатин –съдържащи режими

Оксалиплатин е трета генерация платинови съединения. Ковалентно се свързва с ДНК главно в позиция 7 на гуанин и аденин, формира с ДНК адукти, свързва се с ядрени и цитоплазмени протеини. *Оксалиплатин* в комбинация с инфузионен режим на *5-ФУ* и *ЛВ* е показан за адювантна терапия на колоректален карцином в стадий 3 при пациенти след оперативна интервенция на първичния тумор, както и за авансирало заболяване.(58) *Оксалиплатин* не прояви ефективност като монотерапия, поради което се прилага в комбинация с *5-ФУ и ЛВ /FOLFOX/ или с Капецитабин /CapeOx или XELOX/.*

3.2.4.1. Оксалиплатин в комбинирани режими с 5-ФУ и Левковорин

Френската група изследователи, начело с De Gramont проведе най-рано клинични изпитвания на *Оксалиплатин*-съдържащи режими. Те разработват 7 такива / *FOLFOX 1-FOLFOX7*/ като модифицират приложението и титрират дозата на лекарствата за да постигнат най-добрата комбинация по отношение на ефикасността и токсичността. Три от режимите на *FOLFOX / FOLFOX 1-3*/ не са оценени в рандомизирани клинични проучвания.(59-63) В режима *FOLFOX4* началната доза на *5-ФУ* е болусна 400мг/м2 и.в., последвана от продължителна инфузия на *5-ФУ* 600мг/м2 и.в. 1, 2 ден, *Оксалиплатин* 85мг/м2 на 1 ден и *ЛВ* 200мг/м2 и.в.1,2 ден.(64-65) След допълнителни корекции de Gramont et al. създават 6 други режима: *mFOLFOX4* с редуцирани дози на трите медикаменти; *FOLFOX5* с повишена доза на трите препарата*; FOLFOX6* с повишаване на дозата на *Оксалиплатин* -100мг/м2 и заместване на болусното и.в. приложение на *5-ФУ* на 2 ден с 46-48-часова инфузия и.в. и без *ЛВ* на 2 ден; *mFOLFOX6 –5-ФУ и ЛВ* са както при *FOLFOX6*, а *Оксалиплатин*-85 мг/м2 и.в.; *FOLFOX7* с повишени дози на *ЛВ* и *Оксалиплатин*; *mFOLFOX7*, при който за разлика от *FOLFOX7* е отменената болусната доза на *5-ФУ* на 1 ден. Клиничните проучвания с два от 6-те режима *FOLFOX*, създадени от de Gramont стигат до забележителни данни. Първо, че при използването на режима *mFOLFOX6* честотата на отговора достига 33-52%, PFS е 8.2-8.7 месеца, средната OS е 18.7 месеца, а неутропенията степен 3 или 4 е с честота -35-36%. Второ, че при *FOLFOX7* /с повишена доза на *Оксалиплатин* -130мг/м2, приложена при 48 пациенти,резистентни на предшествуващо лечение с *5-ФУ* и *ЛВ*/ е постигната честота на отговора 42%, среден PFS 6 месеца, средна OS 16.1 месеца, но с токсичност степен 3 или 4, включая невропатия, диария, тромбоцитопения, неутропения и гадене. Понастоящем NCCN препоръчва

mFOLFOX6 като първа линия за лечение на авансирал колоректален карцином, както и *mFOLFOX7* без болусната доза на *5-ФУ* с оглед намаляване на миелосупресията.(25) При повечето режими на *FOLFOX* се наблюдава невропатия, свързана с приложението на *Оксалиплатин*. Две Европейски клинични изпитвания натрупват опит в менажирането на *Оксалиплатин* с цел редуциране на невротоксичността като преустановяват временно лечението, след което го подновяват/stop-and-go/.(66-68) Optimox1 е първото проучване, в което ранодомизираните пациенти са разделени в две рамена:Рамо А-провеждат лечение с режима *FOLFOX4* на всеки 2 седмици до прогресия; Рамо В-назначен режим *FOLFOX7* за 6 цикъла, с последващ опростен вариант на режима на de Gramont /без *Оксалиплатин*/ за 12 цикъла и подновяване на *FOLFOX7*.(67) Данните в двете рамена са съпоставими: честотата на отговора е /58.5% за рамо А и 59.2% за рамо В /, PFS /9 месеца срещу 8.7месеца/, средната OS /19.3 месеца срещу 21.2 месеца/. Има известни различия в честотата на нежеланите странични реакции степен 3 или 4 от лечението: неутропения /32% срещу 21%, p=0.002/, невропатия /18% срещу 13%, p=0.12/ и тромбоцитопения /3.4% срещу10.9%, p=0.006/. В рамо В, през периода на лечение без приложението на *Оксалиплатин* се наблюдава намаляване на невропатия степен 3 за циклите 7-18, без това да се отразява негативно на честотата на отговора или преживяемостта. Само 2% от болните в рамо В са регистрирани с невротоксичност степен 3 след подновяване на лечението с *Оксалиплатин*. Неубедителните данни за OS се обясняват с факта, че в рамо В 60% от пациентите не са започнали отново *Оксалиплатин* според дизайна на проучването, но на голяма част от болните и в двете рамена е продължена терапията с *Оксалиплатин* извън изпитването. Проведеният отделно ретроспективен анализ на данните дава основание на изследователите да стигнат до заключение, че рестартирането на *Оксалиплатин* удължава OS.(66) Optimox 2 е второто европейско проучване, което показва ефективността на интермитентното приложение на *Оксалиплатин*. Включените пациенти са провели 6 курса *FOLFOX 7* и са рандомизирани в две рамена: рамо А –продължават терапията си само с *5-ФУ/ЛВ*, а рамо В-преустановяват лечението си изцяло. При прогресия на заболяването,при болните и в двете рамена се възстановява лечението с *FOLFOX 7*(68). Получените данни за честотата на първоначалния отговор не се различават съществено /59.2% в рамо А и 59.6% в рамо В/. Честотата на отговора след подновяването на лечението с *Оксалиплатин* е по- добра за рамо В / 20.4% и 30.3%/. Пациентите, които продължават лечението си /рамо А/, имат по-удължен PFS /8.6 месеца срещу 6.6 месеца/ отколкото в рамо В, но не се отчита значима разлика за OS /23.8 месеца срещу 19.5 месеца, p=0.42/. Честотата на невропатия степен 3 също е без разлики. Optimox 2 илюстрира, че преустановяването на терапията изцяло има негативен ефект върху контрола на заболяването и продължителността на PFS. Optimox 1 доказа, че при провеждане на продължителна терапия с *Оксалиплатин* –съдържащ режим, т.н. „ваканциите“ за *Оксалиплатин* не се отразяват негативно на честотата на отговора и преживяемостта.

3.2.4.2. Оксалиплатин в комбиниран режим с Капецитабин

CapeOx е друг препоръчван режим за първа линия терапия на метастазирал колоректален карцином известен също като *CAPOX* или *XELOX*. Изследван е в 19 клинични проучвания с включени повече от 1800 пациенти. (81-99) В повечето изпитвания *Капецитабин* е назначен в доза 1-1.5г /м2 двукратно дневно за 14 дена в комбинация с *Оксалиплатин*-85-130мг/м2 и.в.на 1 ден или 70.85 мг/м2 и.в.на 1 и 8 ден, с повторяемост на 3 седмици. Тези изпитвания са фаза 2, нерандомизирани и демонстрират клинична ефективност и безопасност на режима. Постигнат е отговор на лечение в границите между 36-65%, OS между 13.2 и 21 месеца. При пациенти, с предшестващо подобно лечение честотата на отговора е между 15-28.5%, а OS е от 9.5 месеца до 13.5 месеца. (88,100-103) Режимът позволява да се замести и.в. приложение на *5-ФУ/ЛВ* с пероралната форма на *Капецитабин*, което е удобство за пациента да провежда лечението си в домашна обстановка и изключва необходимостта от поставянето на централен венозен катетър за амбулаторна инфузия . *CapeOx* е сравнен с инфузионен режим на *5-ФУ/ЛВ* и *Оксалиплатин* като първа линия в няколко рандомизирани Фаза 2 клинични проучвания. (94-99) В клиничното изпитване TREE-1 /Three Regimens of Eloxatin Evaluation/ са рандомизирани 147 пациента, на които е назначено едни от трите варианта режими:*mFOLFOX6, bFOL* с болусна доза *5-ФУ* и ниска доза на *ЛВ* и

Оксалиплатин и *CapeOx*.(94) Не са установени значими разлики в отговора, MTP и преживяемост в различните групи. Неутропения степен 3 или 4 се наблюдава по-често в режима *mFOLFOX6* /53% срещу 15 % при *CapeOx*/, докато при *CapeOx* се установява по-висока честота на hand-foot syndrome /19% срещу 8% при *mFOLFOX6* /и дехидратация /27% срещу 8% при *mFOLFOX6* /. В най-голямото от петте клинични проучвания фаза 3 /N016966/ 634 пациенти са рандомизирани да получат режима *FOLFOX4* /n=317/ и *CapeOx* / n=317/.(95) На по-късен етап са включени още 1400 пациенти като в дизайна на проучването е добавено лечение с *Бевацизумаб* срещу плацебо. Така в рамото с *CapeOx* са лекувани общо 667 болни, а в рамото с *FOLFOX4* общо 668. Получени са съпоставими данни за отговор /37% в двете рамена/, PFS /8.0 месеца срещу 8.5 месеца/и OS 19.9 месеца срещу 19.6 месеца/. Режимът *CapeOx* не превъзхожда режима *FOLFOX4*. Последният се свързва с по-висока честота на диария степен 3/19% срещу 11%/, hand-foot syndrome /6% срещу 1%/, неутропения и гранулоцитопения степен 3 или 4 /44% срещу 7%/, фебрилна неутропения /5% срещу 1%/ и венозен тромбемболизъм /6.3% срещу 3.8%/. Хематологичната токсичност на *FOLFOX4* се дължи най-вероятно на двудневното болусно приложение на *5-ФУ*. Ето защо този режим бе заместен в клиничната практика от *FOLFOX6*, при който болусната доза на *5-ФУ* е само на 1 ден. В проучването на German AIO Colorectal Study Group са рандомизирани 239 пациенти в рамо CapeOx и 231 пациенти в рамо с *5-ФУ/ЛВ* и *оксалиплатин* /*FUFOX*/. (96) Не са установени статистически значими различия в двете рамена по отношение на отговора, PFS, средната OS и честотата на токсичността степен 3 или 4. Diaz-Rubio et al. (97) рандомизират общо 342 пациенти с режима *FUFOX* и *CapeOx*. Данните, получени от това проучване не показват разлика в отговора,TTP и преживяемостта. Отчита се по-висока честота на диария степен 3 и 4 в рамото с *FUFOX* /24% срещу 14% за C*apeOx*/. Група френски изследователи сравняват режимите *FOLFOX6* и *CapeOx* при общо 306 пациенти и докладват сходни резултати за честотата на отговора,периода до прогресия и обща преживяемост. (98) Терапията с *FOLFOX6* се асоциира с по-висока честота на нежеланите странични реакции: фебрилна неутропения степен 3 или 4 /6% срещу 0%/, невропатия /26% срещу 11%/, а лечението с *CapeOx* корелира с по-висока честота на тромбоцитопения степен 3 или 4 /12% срещу 5%/ и диария /14% срещу 7%/. Публикувани са два мета-анализа на контролирани рандомизирани проучвания, сравняващи *CapeOx* и *FUFOX*. (104,105) В първият от тях са анализирани и обобщени данните от 6 изпитвания, които съобщават за значимо по- добър отговор при режима *FUFOX*, но сходни данни за PFS и OS.(104) Честотата на hand-foot syndrome степен 2 и 3, както и тромбоцитопения степен 3 или 4 е по-честа при болните, получили *CapeOx*.Честотата на невротоксичността е съпоставима в двете рамена. Във вторият мета-анализ данните за *CapeOx и FUFOX* от шестте клинични проучвания се потвърждават в други четири проведени такива.(105) Наскоро публикуван мета-анализ от 7 контролирани и рандомизирани клинични проучвания с включени 3603 пациенти и провели лечение с *CapeOx и FOlFOX* установи,че постигнатите честота на отговора, PFS и OS не се различават съществено. (106) Обобщавайки данните от клиничните изпитвания и мета-анализите *CapeOx* не доказа превъзходство над инфузионните режими, съдържащи *Оксалиплатин* по отношение на RR, PFS и OS. Същевременно при *CapeOx* се установява относително по-висока честота на hand-foot syndrome и тромбоцитопения, докато при режима *FOlFOX* превалира неутропенията. *CapeOx* е уместно да бъде използван като първа линия за пациенти, при които не може да се провежда амбулаторен инфузионен режим и предпочитат пероралното лечение. Повечето пациенти не толерират периферното приложение на *Оксалиплатин* и се налага използването на централен венозен път. Заключението на водещи експерти на NCCN е, че двата режима са взаимозаменяеми и могат да се използват като първа линия за метастазирал колоректален карцином. (25)

3.2.5. Оксалиплатин и Иринотекан в комбинация с 5-ФУ и Левковорин -FOLFOXIRI

FOLFOX и FOLFIRI са утвърдени два режима за първа линия лечение. Няколко изследователски екипа обединяват четирите медикамента /*5-ФУ, ЛВ, Оксалиплатин, Иринотекан*/ и създават един режим, наречен *FOLFOXIRI*. Фаза 2 клинично проучване оценява ефекта на *FOLFOXIRI* при 32 пациенти .(107) Общата честота на туморния отговор достига 72%. След химиотерапията е извършена резекция на метастатични лезии при 8 пациенти. Средният PFS е 10.8 месеца, а OS е

28.4 месеца. Неутропения степен 3 е 25%, а степен 4 е 34%, фебрилната неутропения се наблюдава при 12 % от пациентите,диария степен 3 при 16%. Назначени са G-CSF в хода на лечението при 23% от болните. Във две клинични проучвания фаза 3 режимите *FOLFOXIRI и FOLFIRI* са сравнени и са получени различни резултати.(29-31). В първото проучване 146 пациенти са рандомизирани в рамо с *FOLFIRI*, а 137 в рамо с *FOLFOXIRI*./29/ Без значима разлика в данните за RR /34% срещу 43%/, МТР /6.9 месеца срещу 8.4 месеца/ и OS /19.5 месеца срещу 21.5 месеца/. *FOLFOXIRI* се свързва с по-висока честота на токсичност степен 3 и 4 за диария, алопеция и невротоксичност. Второто фаза 3 клинично проучване сравнява общо 244 пациенти, лекувани с *FOLFIRI* и *FOLFOXIRI.* Честотата на отговора е значимо по-висока в рамото с *FOLFOXIRI* /60% срещу 34%, p<0.0001/. При проследяване средно около 61 месеца се установява, по-висок среден PFS /9.8 месеца срещу 6.8 месеца, p<0.001/ и OS /23.4 месеца срещу 16.7месеца, p=0.026/.(31) Постигнатата пет годишна преживяемост при болните, провели лечение с *FOLFOXIRI* е 15% и само 8%, при болните с *FOLFIRI*. При изключване от анализа на всички пациенти, при които е извършена резекция на метастатичните лезии, PFS се запазва по-висок в рамото с *FOLFOXIRI* /9.5 месеца срещу 6.6 месеца за *FOLFIRI*, p< 0.001/, но предполагаемо по-дългият период на средната OS се оказа статитистически незначим /20.2 месеца срещу 15.9 месеца, p=0.12/. Режимът *FOLFOXIRI* се свързва с по-висока честота на периферна невропатия степен 2 и 3 /19% срещу 0%/, неутропения степен 3 или 4 /50% срещу 28%/. Фебрилната неутропения е сходна за двата режима и е без данни за инфекции /5% при *FOLFOXIRI* и 3% при *FOLFIRI*/. Различните данни, получени в двете клинични изпитвания се дължат най-вероятно на по-високите дози на медикаментите в дизайна на проучването на Souglakos et al.(29) *FOLFOXIRI* се препоръчва от NCCN като първа линия за лечение на метастазирал колоректален карцином с категория на доказателственост 2 В.(25)

3.2.6. Таргетна терапия

Три моноклонални антитела са утвърдени за лечение на колоректален карцином: *Bevacizumab, Cetuximab и Panitumumab*. /(108-110) *Bevacizumab* е показан за първа линия терапия в комбинация с *5-ФУ*- базирани режими при пациенти с метастатичен колоректален карцином. (108) *Cetuximab* намери своето приложение като монотерапия при пациенти с KRAS “wild- type“ /WT/ след неуспех от лечение с *irinotecan* или oxaliplatin-съдържащи режими. В комбинация с *FOLFIRI*, *Cetuximab* се препоръчва за първа линия. (109) *Panitumumab* е показан като монотерапия при пациенти с колоректален карцином с експресия на EGFR, прогресирали след *fluoropyrimidine-oxaliplatin-irin otecan*-базирани режими. *Bevacizumab* се свързва с /VEGF/съдовоендотелния растежен фактор и потиска ангиогенезата. *Cetuximab* и *Panitumumab* инхибират EGFR на повърхността на клетките. Оптималното приложение на тези агенти е обект на изследване.

3.2.6.1. Инхибитор на VEGF -Bevacizumab

Bevacizumab е човешко моноклонално антитяло насочено към VEGFR и потиска ангиогенезата. *Bevacizumab* не е активен като монотерапия. Той се прилага в комбинация с *FOLFOX, CapeOX, FOLFIRI, 5-FU/LV* или Capecitabine. На базата на резултатите от пилотното проучване фаза 3 *Bevacizumab* в съчетание с инфузионни *fluorouracil*-базирани режими е одобрен като първа линия при пациенти с колоректален карцином. (147,148) Според дизайна на това проучване, рандомизираните пациенти са разделени в три рамена: рамо А – ILF и плацебо /*Irinotecan 125 мг/м2, fluorouracil -500 мг/м2 и leucovorin-20 мг/м2* на 1 ден всяка седмица в продължение на 4 седмици от общо 6 седмици лечение;рамо В – *ILF* и *Bevacizumab -5мг/м2* на всеки 2 седмици; рамо С- *fluorouracil-500 мг/седмично и leucovorin-500мг/седмично* за 6 седмици и *Bevacizumab -5мг/м2* на всеки 2 седмици. Поради получените данни от междинен анализ за по-приемлив профил на токсичността в рамо В / *ILF* и *Bevacizumab/* при 110 пациента, в рамо С/ *fluorouracil – leucovorin и Bevacizumab*/ терапията е преустановена. Режимът *ILF и Bevacizumab* доказа поголяма ефективност от самостоятелното приложение на *ILF*, достигайки туморен отговор /44.8% срещу 34.8 %,p=0.0004/, по-дълъг PFS /10.6 месеца срещу 6.2 месеца, p<0.001/ и OS /20 месеца срещу 15.6 месеца, p< 0.001 /. (147) Резултатите в рамо С /*fluorouracil – leucovorin и Bevacizumab*/

са следните: RR -40%, PFS-8.8 месеца, OS-18.3 месеца. (148) Няма съществена разлика в резултатите от рамо С и рамо А, но това може би се дължи на избора на втора линия химиотерапия след прогресия. Изследователите приемат режимите *fluorouracil – leucovorin*, *Bevacizumab и ILF*, *Bevacizumab* като алтернативни за първа линия лечение. Направен е мета-анализ на други две Фаза 3 клинични проучвания. (149) Пациентите са разпределени в две рамена, като в едното рамо провеждат терапия с *fluorouracil – leucovorin и Bevacizumab*,а в другото с *fluorouracil – leucovorin* или *IFL* и плацебо. Данните от проучванията са в полза на лечението с fluorouracil – leucovorin и *Bevacizumab*: честотата на отговора е съответно/34.1% срещу 24.5%, p=0.02/,PFS е 8 месеца срещу 5.6 месеца /p<0.0001/, а средната OS е 17.9 месеца срещу 14.6 месеца/p=0.008/. Добавянето на *Bevacizumab* към терапията с FU/LV подобрява туморния отговор, удължава PFS и OS, което дава основание на NCCN да препоръчва тази комбинация за първа линия при колоректален карцином. (25)*FOLFIRI* и *Bevacizumab* е избран за режим във фаза 2 клинично изпитване с включени повече от 1100 пациенти. (61,111-119) Постигнати са отговор на лечение /40-65%/, PFS от 9.5 до 15.8 месеца, средената OS варира от 22.1 до 31.3 месеца. Преди *Bevacizumab* да получи одобрението от FDA клиничното проучване BICC-C оцени ефекта на режима *FOLFIRI* при 144 болни и изнесе данни за честота на отговора 47 %, PFS- 7.6 месеца и средна OS-23 месеца (61,111). След като *Bevacizumab* бе одобрен от FDA за приложение при метастатичен колоректален карцином, клиничното проучване BICC-C добави група от 57 болни с *FOLFIRI и Bevacizumab* и рапортува относително висока честота на отговора 58%, PFS/11.2 месеца/ и OS /28 месеца/. Тази група не е предварително одобрена за участие в клиничното проучване,но безспорно добавянето на *Bevacizumab* е в полза за пациентите. Въпреки, че резултатите не са сравнени и потвърдени в рандомизирани проучвания, NCCN препоръчва *FOLFIRI и Bevacizumab* за първа линия лечение на метастазирал колоректален карцином. (25)Малко са данните за комбинираните режими *FOLFOX или CapeOX с Bevacizumab*. Три клинични проучвания фаза 3 оценяват ефективността на *Fluoropyramidine-oxaliplatin* с или без *Bevacizumab*.(94,120) Това са известните TREE-1, TREE-2 (94), като към TREE-1 е добавена нова кохорта от пациенти, при които е използван същият *fluorouracil*-съдържащ режим с *Bevacizumab*. В TREE-2 е включена група болни, при които е използван *CapeOX* /с по-ниска доза на *capecitabine/и Bevacizumab*. Не са установени статистически разлики в RR, MTP и mOS. Сравнени са резултатите от TREE-1, TREE-2, които отчитат по-добри RR, MTP и mOS при добавянето на *Bevacizumab* към *FOLFOX6,bFOl* и *CapeOx*. Въпреки,че все още не е готова статистическата обработка на данните TREE-1, TREE-2, изследователите разполагат с ранни доказателства, че комбинацията на *Bevacizumab с FOLFOX6,bFOl* или *CapeOx* е по-ефективна. Клиничното проучване NO16966, рандомизира 1401 пациенти с 2x2 факториален дизайн да получат като първа линия *FOLFOX4* или *CapeOx с Bevacizumab* или с плацебо.(120) Първичната цел на проучването е PFS за трите групи болни.Анализът на обобщените данни показва статистически значимо увеличение на PFS в групата болни с *Bevacizumab* /9.4 срещу 8.0 месеца, p=0.0023/, без съществена разлика в RR /47% срещу 49%/ и mOS /21.3 срещу 19.9 месеца/. Поданализ установи, че добавянето на *Bevacizumab* към *CapeOx* удължава PFS /9.3 месеца/ в сравнение с *CapeOx* и плацебо /7.4 месеца /, p=0.003; но не и в комбинация с *FOLFOX* /9.4 месеца срещу 8.6месеца,p=0.187/. Обяснението за това се дължи на спирането на лечението с *Bevacizumab* едновременно със спирането на Oxaliplatin-базираната терапия, поради индуцираната от *Oxaliplatin* невротоксичност. Повечето пациенти в групата с *Bevacizumab* са оттеглили информираното си съгласие за участие в проекта поради нежелани странични реакции, свързани с проведеното лечение/30% срещу 21%/. Тези събития се дължат предимно на химиотерапията и токсичността на *Bevacizumab* не превишава известната степен 3 или 4 цитостатична токсичност. На пациентите, отговорили на терапията, но трудно толериращи *oxaliplatin* е продължено лечението с *Bevacizumab*. Изследователите са на мнение, че *Bevacizumab* е важен компонент в комбинирания режим и е необходимо да се прилага до прогресия на заболяването. Във фаза 2 клинично проучване са включени 49 пациенти, с назначен режим -*CapeOx* и *Bevacizumab*.(121) *Capecitabine* първоначално е в доза 1000мг/м2 двукратно дневно от 1-5 ден и от 8-12 ден, но поради изразена токсичност при 28 пациента, дозата е редуцирана на 850мг/м2 двукратно на ден. Честотата на отговора е 47%, а PFS е 10.7 месеца. След редукция на дозата на *Capecitabine* е наблюдавана степен 3 или 4 -10% /диария/, 10% hand-foot-syndrome и 8% невротоксичност. Две

клинични проучвания оценяват добавянето на *Bevacizumab* към няколко *fluoropyrimidine* – базирани режими като първа линия в общата практика. BEAT /Bevazicumab Expanded Access Trial /е проведено в Европа, а BRiTE /*Bevacizumab* Regimens Investigation of Treatment Effects/ в САЩ. (150-152)Дизайнът на BEAT определя 29% от пациентите да получат комбинацията Bevazicumab с FOLFOX,26% *Bevazicumab* с *FOLFIRI*,18% *Bevazicumab* с *CapeOx*, 16% - монотерапия с *fluoropyrimidine* и *Bevazicumab*. Дизайнът на BRiTE оформя три групи болни с Bevazicumab и химиотерапевтични режими: *FOLFOX* -56%, *FOLFIRI*-14% и *IFL* -10%. Първичната цел на всяко от проучванията е токсичността, OS, TTP и PFS. Профилът на токсичността в двете изпитвания е сходен. В клиничното проучване BEAT нежеланите странични реакции 3-5 степен, свързани с Bevazicumab се наблюдават еднакво често във всички режими. Не се отчита по-висока честота на гастро-интестинални перфорации,артериална тромбоза, 3-4 степен кървене или хипертония. Няма съществена разлика за токсичността и в изпитването BRiTE. Средният PFS в проучването BEAT е 10.8 месеца срещу 9.9 месеца в BRiTE, средната OS е 22.7 срещу 22.9 месеца. По-добрата обща преживяемост в BRiTE се дължи на различни фактори, свързани с различните варианти на лечение след прогресия. (152) Прогресиралите пациенти са разделени в три групи: без терапия след прогресия, продължена химиотерапия с *Bevazicumab* и химиотерапия без *Bevazicumab*. Няма статистическа значимост в средната OS при пациентите в последните две групи /31.8 месеца срещу 19.9 месеца $p<0.001$/, а групата без терапия е с 12.6 месеца OS /$p<0.001$/. Друг анализ представя данни, потвърждаващи повлияването на OS за пациентите, получили *Bevazicumab* след прогресия. Това е първото клинично проучване, което оценява ефекта от продължаването на лечението с *Bevazicumab* след прогресия от предходното лечение с *Bevazicumab*. Различни химиотерапевтични режими /*FOLFOX4,fluorouracil-leucovorin,IFL CapeOx*/ с или без *Bevacizumab* са сравнени в пет рандомизирани клинични проучвания. (153) Набрани са общо 3103 пациенти в две групи като 1544 болни са провели химиотерапия с *Bevacizumab*, а другата група от 1559 болни само химиотерапия. Добавянето на *Bevacizumab* удължава статистически значимо RR, mOS и PFS спрямо самостоятелната химиотерапия, но увеличава приблизително с 10% честота на страничните реакции, включая хипертонията, тромбемболичните и тромботичните събития, кървене или перфорация. Публикуваните данни за сравняваните режими *FOLFOX4, fluorouracil-leucovorin, IFL CapeOx* с или без *Bevacizumab* са все още недостатъчни. В дизайна на проучването BICC-C не е заложено директно сравняване на двете рамена /*FOLFIRI с Bevacizumab* и *FOLFIRI без Bevacizumab*. (61) Въпреки това, режимът *FOLFIRI с Bevacizumab* се оказа по-ефективен отколкото самостоятелното приложение на *FOLFIRI*. Потвърди се ефектът от добавянето на *Bevacizumab* и към другите режими /*FOLFOX и CapeOx*/. Ето защо NCCN разшири препоръките за лечение първа линия колоректален карцином, добавяйки към *FOLFIRI, FOLFOX и CapeOx, Bevacizumab*.(25) Фаза 2 клинично проучване комбинира *FOLFOXIRI с Bevacizumab* при 57 пациенти за първа линия, като след 6 месеца 37 пациента продължават поддържащо лечение с *Bevacizumab* на 2 седмици.(154) Постигнато е CR при 7 пациенти/12%/, PR при 37 пациенти /65%/ или общо честота на отговора е 77%.Средният PFS е 13.1 месеца, а OS е 30.9 месеца. Нежеланите странични реакции степен 3 или 4 са неутропения -49%, диария -14%,хипертония -11%. Друго, фаза 2 клинично изпитване със същия дизайн съобщава аналогични данни за превес на комбинирания режим.(107) Но достоверността за превъзходството на *FOLFOXIRI с Bevacizumab* трябва да бъде определена единствено в рандомизирани и контролирани проучвания. В момента се провежда Фаза 3 рандомизирано клинично проучване, което сравнява *FOLFOXIRI* плюс *Bevacizumab* със *FOLFOXIRI* и не са изнесени окончателните резултати.

3.2.6.2. Инхибитори на EGFR /Cetuximab и Panitumumab/

KRAS мутации се срещат при около 27-43% от пациентите. (124,125,160)

Клиничните данни показват, че KRAS мутациите се свързват с резистентност към EGFR-таргетни агенти *Cetuximab и Panitumumab*, докато пациентите с KRAS WT отговарят на лечение с таргетни агенти, постигайки по- удължен PFS и OS. Проведено е изследователско проучване на 394 пациенти с авансирал колоректален карцином с поставена цел да се сравни *Cetuximab* срещу BSC, да определи KRAS статуса и влиянието му върху PFS и OS. (156) Пациентите с KRAS WT

и лекувани с *Cetuximab* са със значима разлика на PFS /3.7 месеца срещу 1.9 месеца, p <0.001/ и OS /9.5 месеца срещу 1.9 месеца, p<0.001/ срещу BSC. В същото време, пациентите с мутации на KRAS нямат съществена разлика на PFS и OS спрямо BSC. Сходни резултати са получени и от лечението с *Cetuximab* в две ретроспективни проучвания при авансирало заболяване. (157,158) Мета-анализ, публикуван през 2010 година проучи влиянието на KRAS мутациите при пациенти, лекувани с *Cetuximab*. (159) Преразгледани са данните за 2188 пациенти в 22 проучвания, от които 829 са с KRAS мутации/38%/. Сравнени са пациентите с KRAS WT и KRAS MT по отношение на RR /39% срещу 14%/, mPFS /5.8 месеца срещу 3.0 месеца, p<0.01/, mOS /13.5 месеца срещу 6.9 месеца, p<0.01/ Тези данни убедително подкрепят теорията, че KRAS мутациите са негативен предиктивен биомаркер за отговор на лечение и намаляват преживяемостта при болните. (159) Във фаза 3 клинично проучване 463 пациенти с метастатичен колоректален карцином, рефрактерни на химиотерапия са рандомизирани в две рамена: едното рамо-*Panitumumab* и BSC, а в другото рамо само BSC. (136) Разрешено е включването на *Panitumumab* за пациентите, с прогресия в рамото с BSC.76% от пациентите не са преминали на лечение с *Panitumumab*. KRAS статус е определен при 92 % от болните, 43% от които са с KRAS мутации. (160) Пациентите с KRAS WT имат по-изразен отговор на лечението с *Panitumumab* -17% срещу 0% за тези с KRAS MT. Статусът на KRAS WT и лечението с *Panitumumab* корелира с PFS 12.3 седмици срещу 7.3 седмици при BSC. Терапията с *Panitumumab* при KRAS MT статус не довежда до подобряване на PFS и OS. Описаната информация за двата агента /*Cetuximab, Panitumumab*/ логично не препоръчва лечението с тях при KRAS MT, както и приложението на *Panitumumab* при неизвестен KRAS статус. (109,110) През 2009 година American Society of Clinical Oncology /ASCO/ публикува указания за KRAS тестуване на всички пациенти с метастатичен колоректалан карцином, подходящи за лечение с EGFR-таргетни агенти.(155) При открита мутация в кодон 12 или 13, мнението на експертите /ASCO/ е да не се назначава анти - EGFR-терапия. NCCN препоръчва изследване на KRAS генотипа при всички пациенти с мКРК и при мутирал тип да не се използва нито един от двата анти - EGFR агента .(25)

3.2.6.2.1. Cetuximab

Cetuximab-монотерапия

Cetuximab е частично хуманизирано /химерно/ IgG1антитяло, насочено към EGFR. Свързва и двата естествени лиганда /EGF и трансформиращия растежен фактор-а / и ги блокира, като по този начин потиска индуцираната активация на тирозин –киназите. Почти във всички проучвания с *Cetuximab* –монотерапия, пациентите са с авансирало заболяване и с предшествуваща химиотерапия. В едно от тях при включените 39 болни е достигнат RR 10%, МТР- 2месеца и OS -12.3 месеца.(161) Комбинацията на *Cetuximab* с *FOLFIRI* е използвана в две изпитвания.(123,125) Всяко от изпитванията е с фаза 1 и фаза 2. Определени са 2 режима за 52 пациента:режим А – *Cetuximab, LV, Irinotecan* и ниска доза *5-FU /300мг/м2 болус*, с *2000мг /м2 46 часова инфузия*;режим В- *Cetuximab*, *LV, Irinotecan* и висока доза *5-FU /400мг/м2 болус, с 2400мг /м2 46 часова инфузия*/. (123)Първичната цел на фаза 1 е да определи безопасността на дозата 5-FU, която да се приложи във фаза2. Преди да се уточни дозолимитиращата токсичност са получени данни за туморен отговор -48%, mPFS -8.6 месеца, mOS-22.4 месеца. Отделно 14 пациенти /27%/ с метастази, считани за нерезектабилни, след лечение с този режим са подходящи за резекция и такава е извършена. След оперативната интервенция при 10 от пациентите не се открива резидуален тумор. Изследователите са преценяват, че комбинацията на *Cetuximab и FOLFIRI* се понася добре и резултатите могат да бъдат интерпретирани в сравнителни анализи. В клиничното проучване фаза 3 CRYSTAL са сравнени два режима при 1198 пациента: *FOLFIRI* с или без *Cetuximab*. (124,125) Пациентите, в първия режим са с по-висока честота на отговор /46.9% срещу 38.7%, p=0.004/, по-дълъг PFS /8.9 месеца срещу 8.0 месеца,p=0.048/ и средна OS /19.9 месеца срещу 18.6 месеца, p=0.31/ Страничните реакции степен 3 или 4 се наблюдават в режима с *Cetuximab*: кожни реакции /19.5% срещу 0.2%/, инфузионни реакции /2.3% срещу 0%/, диария /15.7% срещу 10.5%/. Добавянето на *Cetuximab* към *FOLFIRI* увеличава честотата на отговор с 8% и приблизително с 15% намалява риска от прогресия на заболяването. Този режим сравнен с химиотерапия самостоятелно доказва

своята полза при пациентите с KRAS WT:RR /57.3% срещу 39.7%, p<0.001/, PFS /9.9 месеца срещу 8.4 месеца, p=0.0012/ и OS /23.5 месеца срещу 20 месеца, p=0.0093/. Не се установяват значими разлики в тези показатели при болните с KRAS мутации. NCCN препоръчва *FOLFIRI с Cetuximab* за първа линия лечение. Добавянето на *Cetuximab* към *Oxaliplatin* –базирани режими доведе до различни резултати. Ефективността на първа линия *FOLFOX* плюс *Cetuximab* /8% срещу 0.6%/. Според актуализираните данни от OPUS през 2010 година постигнатата средната преживяемост 22.8 месеца за *FOLFOX **с** Cetuximab* е оценена в малки студия с общо 200 пациенти. (127-129) При сравняване на *FOLFOX 6 с Cetuximab* и *FOLFOX 4 с Cetuximab*, RR е съответно 46% срещу 64-72%. Времето до прогресия, докладвано в едно от проучванията е 10.0 месеца, а в друго средно-9.3 месеца.(128,129) Средната преживяемост в 3 проучвания е от 21.7% до 30%. (127-129) В мета-анализа на проучванията CRYSTAL и OPUS се оценява и значението на BRAF мутационния статус, като се установява, че болните с див тип KRAS и мутирал тип BRAF имат по-лоша прогноза, сравнени с BRAF див тип. Последващите анализи в OPUS потвърждават тези данни за болните с мутирал BRAF, независимо от лечението им с *Cetuximab*. Ето защо се приема, че BRAF мутационният статус е прогностичен, а не предиктивен фактор за приложението на EGFR-инхибитори. /Oxaliplatin and *Cetuximab* in First Line Treatment of mCRC/ е рандомизирано фаза 2 проучване с 337 пациенти, при които е приложен режим *FOLFOX4* с или без *Cetuximab*. (130) Отчита се статистически по-значим туморен отговор в рамото *FOLFOX4* с *Cetuximab* при пациентите с KRAS WT /61% срещу 37%, p=0.01/, удължен PFS /7.7 месеца срещу 7.2 месеца, p=0.016/, както и понижаване на риска от прогресия на заболяването. Нежеланите странични реакции в двата режима степен 3 или 4 са сходни по отношение на неутропения /30% срещу 34%/, диария /8% срещу 7%/, но акнеподобния обрив преобладава при лечение с *Cetuximab* срещу 18.5 месеца за *FOLFOX* не достига статистическа значимост/p=0.39/./162/ Комбинацията *CapeOx* и *Cetuximab* е проучена в две малки изпитвания.(131,132) Едното изпитване съобщава данни за 23 пациенти, лекувани с *Capecitabine* 2500 мг/м2 двукратно дневно р.о. плюс *Oxaliplatin* 85 мг/м2 на 1 –ви ден и седмичен *Cetuximab*/ с начална доза 250 мг/м2 и по-късно увеличена на 500мг/м2, но прилагана на 2 седмици/. Обективен отговор е установен при 14 пациенти /61%/, но не се коментира PFS и OS. В другото изпитване 42 пациенти са провели лечение с *Capecitabine* 1000мг/м2 двукратно дневно 1-14 ден със седмица почивка плюс *Oxaliplatin* 130 мг/м2 на 1-ви ден и *Cetuximab* с натоварваща доза 400мг/м2 и.в. и после седмично 250 мг/м2.(132) Постигнат обективен отговор при 83% от пациентите и период свободен от прогресия 9 месеца. Клиничното проучване COIN рандомизира 1630 пациенти да получат *FOLFOX или CapeOx* с или без *Cetuximab*./134/ Въпреки, че е висок отговорът на лечение /64% срещу 57%, p=0.049/, при болните с KRAS WT добавянето на *Cetuximab* към *Oxaliplatin*-съдържащ режим не променя PFS /8.6 месеца в двете групи/ и общата преживяемост /17.0 месеца срещу 17.9 месеца/. Ето защо тази комбинация не се наложи като първа линия. Стандартното приложение на *Cetuximab* е 400мг/м2 и.в. за първата седмица, а след това 250мг/м2 и.в.седмично.Тъй като някои химиотерапевтични режими се назначават на две седмици, би било по-удобно и *Cetuximab* да бъде прилаган на две седмици. Сравнена е лекарствената фармакокинетика и фармакодинамика при седмично и двуседмично приложение на *Cetuximab*.(163) Оказва се, че серумната концентрация на *Cetuximab* се задържа две седмици и този вариант на лечение е възможен. Но за съжаление тези данни не се потвърждават в клиничните изпитвания. Двуседмичното приложение на *Cetuximab* с FOLFIRI е оценено в няколко малки студия с общ брой пациенти 143, които са провели химиотерапия за авансирало заболяване.(164-166) Честотата на отговора е в границите от 22.5% до 30%, с PFS от 5.3 -5.4 месеца и средна OS от 8-10-8 месеца. Сравнени са двата варианта на лечение с *Cetuximab* / на две седмици и стандартен/плюс *Irinotecan* като втора или поредна линия терапия. Данните за RR /13.7-30.8% /, PFS /2.8-5.4месеца / и mOS /8.8-10.8 месеца/(167-173) са в полза на стандартното приложение. В две студия (165,166)са включени и лекувани 114 пациента / с аналогичен дизайн/. Проследената токсичност в рамото с двуседмичнен *Cetuximab* е по-ниска: степен 3 или 4 диария -10%, кожни реакции 7.5-10% и неутропения степен 3 при 8% от пациентите. Наскоро се проведе друго проучване за първа линия при 152 пациенти с KRAS WT, което сравни седмичен *Cetuximab* плюс *FOLFOX4* с двуседмичен *Cetuximab -500мг/м2 плюс FOLFOX4*. (174) Не се установи статистическа разлика в честотата на отговора /55% срещу 59%/ и свободната

преживяемост /9.5 месеца срещу 9.3 месеца/ в двете рамена. Постигнатите обещаващи резултати на двуседмичното приложение на *Cetuximab -500мг/м2 плюс Irinotecan* не се потвърждават в големи клинични проучвания.

3.2.6.2.2. Panitumumab

Panitumumab е напълно човешко антитяло, което блокира EGFR и прекъсва патологичните сигнални пътища, които водят до пролиферация на туморните клетки. Малко са публикациите за използването на *Panitumumab* като първа линия терапия. За сега най-голямото проучване е PRIME, в което са рандомизирани 1183 пациенти с мКРК и за първа линия е избран режимът *FOLFOX4* с или без *Panitumumab*.(138,139) При болните с див тип KRAS, добавянето на *Panitumumab* към *FOLFOX4* значително увеличава свободната от прогресия преживяемост спрямо *FOLFOX4*-самостоятелно /10.0 месеца срещу 8.6 месеца,p=0.0009/, но разликата в общата преживяемост /23.9 месеца срещу 19.7 месеца,p=0.17/ не достига статистическа значимост. Болните с KRAS мутации имат значително по-малка свободна от прогресия преживяемост, при лечение с *Panitumumab плюс FOLFOX4 срещу FOLFOX4* /7.4 месеца срещу 9.2 месеца, p=0.02/ и по-кратка обща преживяемост /15.5 месеца срещу 19.2 месеца, p=0.015/. В малко проучване фаза 2 е използван режимът *FOLFIRI* плюс *Panitumumab* като първа линия при 142 пациенти.(139) Изследваният KRAS статус е див тип при 85 болни. Предварителните резултати показват 48% честота на отговор, а PFS и OS не са проследени при всички болни. Въпреки, че разполага с малко данни, NCCN дава своята препоръка за добавянето на Panitumumab към режимите за първа линия *FOLFOX* или *FOLFIRI* при пациенти, които са подходящи за това интензивно лечение. И не дава разрешение за самостоятелното приложение на *Panitumumab* при тези пациенти.

3.2.6.3. Комбинирана таргетна терапия

Клиничното проучване BOND -2 оцени комбинацията на две моноклонални антитела *Bevacizumab и Cetuximab* при авансирал колоректален карцином.(175) Тази комбинация е приложена при 83 пациенти, резистентни на *Irinotecan*-базиран режим като 43 от тях продължават лечението си с *Irinotecan*. В рамото на *Bevacizumab и Cetuximab* и *Irinotecan* RR е 37% срещу 20% -без *Irinotecan*; съответно MTP е 7.3 месеца срещу 4.9 месеца, а OS е 14.5 срещу 11.4 месеца. Нежеланите странични реакции, дължащи се на лечението с комбинацията от двата агента са сходни на тези, които се наблюдават при всеки от тях при монотерапия. Основен принос на това проучване е доказателството, че едновременното използване на *Bevacizumab* и *Cetuximab* е безопасно. Във фаза 3 клинично проучване Hecht и сътрудници оценяват *Bevacizumab и Cetuximab и Irinotecan* при 33 *Cetuximab*-наивни пациенти,прогресирали на лечение с *Bevacizumab* и *Irinotecan*. *Cetuximab* е назначен стандартно седмично*, Bevacizumab* 5 мг/м2 и.в. на две седмици или 7.5 мг/м2 на всеки три седмици и *Irinotecan* в същата доза и начин както е бил прилаган до този момент. Пациентите след средно проведени 2 курса имат RR 9%, MTP -3.9 месеца и средна OS 10.6 месеца. Две проучвания фаза 3 изследват ефективността на първа линия химиотерапия плюс *Bevacizumab* с или без P*anitumumab* или *Cetuximab*.(177,135) Проучването PACCE /*Panitumumab* Advanced Colorectal Cancer Evaluation / сравнява резултатите от лечението на 1053 пациенти с *Oxaliplatin*- или *Irinotecan*-базирани режими плюс *Bevacizumab* /контролна група/ с химиотерапия плюс *Bevacizumab и Panitumumab*.(177) Химиотерапевтичният режим се състои от *fluorouracil /LV*,заедно с *Oxaliplatin* и *Bevacizumab* или *Irinotecan* и *Bevacizumab*, с или без *Panitumumab*. Предварителните анализи разкриват полза за контролната група, които са потвърдени във финалният анализ :mOS е 11.4 месеца срещу 10.0 месеца за *Panitumumab*. Подобни са резултатите и в групата с *Irinotecan*, където при пациентите с *Panitumumab* PFS е 10.1 месеца срещу 11.7 месеца за другите контроли. Междинен анализ на общата преживяемост показа съществена разлика в полза на контролната група с *Oxaliplatin* /24.5 месеца срещу 19.4 месеца за комбинираната таргетна терапия/. Средната OS в групата с *Irinotecan* е по същество същата-20.7 месеца с *Panitumumab* срещу 20.5 месеца без *Panitumumab*. Пациентите лекувани с анти-EGFR агент са с изразена 3 или 4 степен токсичност и в двете кохорти: с *Oxaliplatin*-90% срещу 77%/ и с *Irinotecan* /90% срещу 63%/. Фармацевтичната компания, произвела *Panitumumab* обяви прекъсване на проучването

през март 2007 година. В проучването фаза 3 CAIRO-2 са рандомизирани 755 пациенти за първа линия лечение с *CapeOx* плюс *Bevacizumab* с или без *Cetuximab*.(135) В рамото с *Cetuximab* се наблюдава повишаване на токсичността, намаляване честотата на отговора, по-кратки средна OS и PFS. Тройната комбинация – химиотерапия с анти-EGFR и анти –VEGFR агенти не се оказа подходяща за лечение на авансирал колоректален карцином и не се препоръчва.

3.2.7. Лечение след първа прогресия

3.2.7.1. Irinotecan –монотерапия

Irinotecan като втора линия химиотерапия за мКРК е прилаган в няколко проучвания. Ефективността му е оценена в 25 фаза 2/1894 пациента/ и 5 фаза 3 /1008 пациента/ клинични изпитвания.(179) *Irinotecan hydrochloride* е назначен в доза 350мг/м2 на всеки 3 седмици или 125 мг/м2 на 4 седмици. Общо честотата на отговора е между 4.7% и 25.4 %; MTP е от 2.7 месеца до 6.0 месеца ; mOS е 6.6-16.1 месеца. Най-честите нежелани събития степен 3 или 4 в 30 проучвания са:диария /15-36%/, гадене /1-24%/, повръщане /2-22%/, анорексия /1-12%/ и обща отпадналост /0-31%/. *Irinotecan* се препоръчва за втора линия за лечение след прогресия на заболяването, при неуспех на *FOLFOX или CapeOx*.(25)

3.2.7.2.Bevacizumab плюс FOLFOX

Добавянето на *Bevacizumab* към *FOLFOX4* е одобрено от FDA през 2006 година за втора линия след получаване на резултатите от 3 мултицентрични рандомизирани фаза 3 проучвания с данни от 882 болни /табл.2/ (122) Пациентите, провели лечение с *fluoropyrimidine и Irinotecan*, след прогресия продължават само с *FOLFOX4* /n=289/ или с *FOLFOX4 плюс Bevacizumab* /n=290/ или само с *Bevacizumab* /n=243/. Първичната цел на пручването е общата преживяемост, вторични цели са честота на отговора, PFS и токсичност. Комбинацията *Bevacizumab плюс FOLFOX4* достига статистически значима по-висока OS 12.9 месеца спрямо самостоятелното приложение на *FOLFOX4* /10.8 месеца/ или на *Bevacizumab* /10.2 месеца, p=0.0011/. Добавянето на *Bevacizumab* към *FOLFOX4* удължава PFS /7.3 срещу 4.7 месеца за *FOLFOX4*, p<0.0001 и 2.7 месеца за *Bevacizumab* /. При сравняване на RR, най-ниска е честотата на монотерапия с *Bevacizumab* /3.3%/, при *FOLFOX4* е 8.6%, а най-висока при комбинирания режим *Bevacizumab и FOLFOX4*-22.7 месеца. В последната група пациенти се наблюдава и най-висока токсичност /75%/, срещу 61% за *FOLFOX4* и 36 % за монотерапия с *Bevacizumab*. Най-често се касае за невропатия, хипертония, кървене и повръщане.

3.2.7.3. Bevacizumab- поддържащо лечение

Рандомизираното фаза 3 клинично проучване изследва продължаването на *Bevacizumab* след прогресия на метастатичното заболяване, при пациенти провели първа линия с химиотерапия и *Bevacizumab*. Рандомизирани са 820 пациента, прогресирали до 3 месеца след първа линия в две рамена: Втора линия химиотерапия с *Bevacizumab* /n=409/и химиотерапия без *Bevacizumab* /n=411/. Постигната е първичната цел –общата преживяемост в рамото с *Bevacizumab* е 11.2 месеца срещу 9.8 месеца, p =0.0062/,както и вторичните цели: честотата на отговора е по-висока при комбинацията с *Bevacizumab* -/5.4% срещу 3.9 %, p=0.31/и PFS е със статистически значима разлика /5.7 месеца срещу 4.1 месеца, p<0.0001/. Това е първото проучване, което демонстрира, че продължаването на лечението с *Bevacizumab* след прогресия значимо удължава общата преживяемост и свободния период от заболяване.(180) Ретроспективно се анализират данните на 573 пациента с метастатичен колоректален карцином, получили *Bevacizumab* след прогресия и се регистрира обща преживяемост /27.9 месеца срещу 21.4 месеца/ и OS след прогресия /14.6 срещу 10.1 месеца/, спрямо тези пациенти, които не са продължили лечението си с *Bevacizumab*. /181/ Тези проучвания доказват значима полза от продължаването на *Bevacizumab* по отношение на общата преживяемост. NCCN подкрепя удълженото приложение на *Bevacizumab*, както и добавянето му към втора линия химиотерапия при болни, които не са лекувани с таргетния агент за първа линия. (25)

3.2.7.4. Panitumumab-след първа прогресия

Повечето проучвания, оценяват ефективността на *Panitumumab* при авансирал колоректален карцином при пациенти с предшествуваща химиотерапия. Малко от тях изследват монотерапията с *Panitumumab* след прогресия. Самостоятелното приложение на *Panitumumab* дава RR -9-29 %, PFS -2-3.2 месеца и mOS 6.3-9.3 месеца.(136,140-143) Обобщените данни от фаза 3 crossover проучване е основното, което послужи на FDA да даде одобрението за използването на *Panitumumab* за лечение на колоректален карцином.(136) При проследяване минимум 1 година след терапия с *Panitumumab* средната обща преживяемост не показа статистически значима разлика. Най-вероятно това е вследствие заложеният дизайн / crossover/ и пациентите в рамо с BSC също са получили *Panitumumab*/. Всъщност FDA дава разрешението си за този агент въз основа на постигнатите ползи за удължаване на PFS. В друго фаза 3 клинично проучване 1186 пациента са рандомизирани да получат лечение с FOLFIRI с или без *Panitumumab*. (144) Комбинираният режим достига по-добри резултати, включая туморен отговор. /35% срещу 10%, p<0.001 /и PFS /5.9 месеца срещу 3.9 месеца, p=0.004/за пациентите с KRAS WT. Но средната обща преживяемост /14.5 месеца срещу 12.5 месеца, p=0.12/ не е статистически значима. В малко проучване с едно рамо са включени 51 пациента, с предшестваща терапия. Отговор на лечението с *FOLFIRI и Panitumumab* се наблюдава при 14% от болните. (145) Препоръката на NCCN е Panitumumab да се използва след първа прогресия на заболяването с *FOLFIRI* или с *Irinotecan* при пациенти, получили *FOLFOX или CapeOx*; с *Irinotecan* при пациенти, лекувани с *FOLFIRI* или *FOLFOXIRI* като първа линия или монотерапия, при пациенти с изразена токсичност от химиотерапевтичните режими *FOLFIRI* или *FOLFOXIRI*.

3.2.8. Лечение след втора прогресия

3.2.8.1. Cetuximab-монотерапия

Почти във всички проучвания, които изследват ефекта на монотерапията с *Cetuximab,* пациентите са получили предшествуващо лечение една или повече линии химиотерапия. В пет изпитвания са включени 886 пациента, с авансирало заболяване, рефрактерно на поне един химиотерапевтичен режим и е приложен седмичен *Cetuximab* самостоятелно в стандартна доза.(122,178,179,182-186) Докладват се постигнат частичен отговор 8-11.6%, със средна OS 6.1-10 месеца и PFS от 1.4-1.9 месеца. Тези данни разкриват скромния принос на монотерапията с *Cetuximab* като втора и поредна линия при болни, с резистентост на *irinotecan,oxaliplatin* и *fluoropyrimidne* –базирани режими. *Cetuximab* има по-добри резултати във фаза 3 проучване, където се сравнява срещу BSC при болни, с неуспех от лечение с *irinotecan* или *oxaliplatin*.(185)

3.2.8.2. Irinotecan и Cetuximab

Рандомизирано клинично проучване фаза 2 даде доказателства за това, че *Cetuximab* може да възстанови чувствителността към *Irinotecan* при пациенти, с установена резистентност. Включени са 111 пациенти с монотерапия *Cetuximab*, а на 218 пациента към *Irinotecan* е добавен *Cetuximab*. (186) Дозата на *Cetuximab* е стандартна за седмичен режим, а *Irinotecan* е назначен със същата доза като в предходния режим. Комбинацията на *Irinotecan и Cetuximab* превъзхожда монотерапията с *Cetuximab*:RR-22.9% срещу 10.8%, p=0.007, MTP-/4.1 месеца срещу 1.5 месеца, p<0.001/, но не достига значима разлика в средната OS/9 срещу 7 месеца/. Може би това се дължи на факта, че половина от болните в рамото с *Cetuximab*, са получавали *Irinotecan* и това дава отражение на OS. Въпреки това, *Cetuximab* е одобрен като подходяща опция при болни, резистентни на проведено лечение с *fluoropyrimidine* или *Irinotecan*. Други 11 проучвания оценяват *Cetuximab* при общо 2500 пациента със заболяване, рефрактерно на терапия с *Irinotecan*.(164-173,186) Докладвани са честота на отговор 13.8%-30.8%/ средно 21.6%/, с PFS /3.0-5.4 месеца/ и средна OS от 8.0-10.8 месеца. Комбинацията на *Irinotecan с Cetuximab* разкрива своята ефективност и при болни, резистентни на лечение с *Oxaliplatin*. Рандомизираното проучване фаза 3 EPIC сравнява режима *Irinotecan плюс Cetuximab* /n=638/ с монотерапия *Irinotecan* /n=641/ при болни, рефрактерни на

Oxaliplatin.Честотата на отговора /16.4% срещу 4.2%, p<0.0001/ и PFS /4.0 месеца срещу 2.6 месеца, p<0.0001/ са в полза за комбинирането на *Irinotecan с Cetuximab*. Не се установява разлика в общата преживяемост /10.7 месеца срещу 10.0 месеца/. Понеже 47 % от пациентите са получавали предварително *Irinotecan*, това явно е повлияло на резултатите.(172)

3.2.8.3. Cetuximab –с комбинирани режими

В малко проучване фаза 2, *Cetuximab* е комбиниран с *FOLFIRI* при болни, резистентни на терапия с *Oxaliplatin и Irinotecan*.(126) Получените резултати дават превес на комбинацията *Cetuximab с FOLFIRI*:RR-25.8%, MTP-2.9 месеца и mOS -10.9 месеца. В друго фаза 2 изпитване е приложен *CapeOx* плюс *Cetuximab* на 40 пациенти, с прогресия на *Oxaliplatin*-базирана терапия и 32 пациенти, след лечение с *Irinotecan*.(133) *Capecitabine* е в дневна доза 2000мг/м2 р.о.1-7 ден, с *Oxaliplatin*-85 мг/м2 и.в. 1 ден и *Cetuximab* със стандартна седмична доза. Получени са съпоставими данни за честотата на отговор-20%, MTP-3 месеца и средна OS-10 месеца. NCCN препоръчва *FOLFIRI* плюс *Cetuximab* или *Irinotecan* плюс *Cetuximab* като терапевтична опция за лечение след първа прогресия на авансирало заболяване с проведен *Oxaliplatin*-базиран режим,както и *Irinotecan* или *Irinotecan* плюс *Cetuximab* след прогресия на *FOLFIRI*, а също *Irinotecan* или *Irinotecan* плюс Cetuximab след неуспех на *FOLFOXIRI*.(25)

3.2.8.4. Panitumumab-след втора прогресия

Проучване Фаза 2 оцени ефективността на *Panitumumab с Irinotecan* след втора прогресия на метастатичен колоректален карцином с KRAS WT.(146) Събраните данни за 62 пациента са по отношение на RR- 32.3% и PFS -5.5 месеца, но не и за OS. Резултатите показват, че *Panitumumab с Irinotecan* е по-ефективен режим отколкото монотерапията с *Panitumumab*, при болни с резистентност на химиотерапия. NCCN препоръчва *Panitumumab* като терапевтичен подход за трета линия в комбинация с *Irinotecan* или без него за болните с токсичност, ако не са получавали *Panitumumab* като втора линия.

3.3. Нежелани странични реакции на лекарствено лечение при болни с КРК

Лекарственото лечение на КРК за съжаление се съпътства с нежелани реакции. Всяко отклонение в общото състояние, което се проявява като симптом или синдром, както и промени извън референтните стойности в лабораторните констелации се приемат за НЛР/нежелани странични реакции/. Токсичността, проявена при лекарственото лечение може да бъде разгледана като обща и системна. Общата засяга организма на болния като цяло и се характеризира с общи симптоми като астено-адинамия, реакции при инфузии и др. Системната е органна токсичност със специфични отклонения във функцията на кръвотворната, сърдечно-съдовата, неврологичната и други системи. Различаваме ранна и късна токсичност. Ранната токсичност се проявява по време на лечение и до 24 часа. Това се отнася най-често за алергичните състояния и кардио-васкуларните инциденти. Късната може да се изяви след 7 дена до 6 месеца от проведената терапия. Такъв тип се среща при хематологичната, неврологичната, дерматологичната и др. За оценка на ранна и късна токсичност е създадена скала от групи експерти в САЩ още през 1982 година, която периодично се обновява и сега ние използваме CTCAE/Common Terminology Criteria for Advers Events/ версия 3.0 от 2002г. Съществуват 5 степени за НЛР:1-ва степен /слабо изразено, 2-ра степен /умерено изразено/, 3-та степен –сериозно отклонение, 4-та степен –животозастрашаващо и 5-та степен, довеждащо до смърт. В клиничните проучвания се наблюдават и отразяват всички нежелани странични реакции, но особено внимание се отделя на степен 3 или 4. Не трябва да се подценява степен 1 и 2, тъй като в ежедневната практика това също налага индивидуален подход при назначаването на цитостатиците /редукция на дозата или отлагане на цикъл/. Токсичността се наблюдава при първи контакт с агентите или след продължително лечение /т.н. кумулиране на дозата/. Първоначално изявена като ниска степен, може да повиши интензитета си или с проява на висока степен след менажиране на дозата или ритъма на приложение да бъде купирана или да премине в по-ниска степен. Токсичността се определя от много фактори, някои от които са

все още неизяснени: обективно състояние, коморбидност, генетични и метаболитни промени. Разполагайки с данните от редица клинични проучвания, може да се прогнозира появата на токсичност, взависимост от назначения химиотерапевтичен режим. Така със сигурност може да се очаква невротоксичност при *Oxaliplatin* –базиран режим, гастроинтестинална токсичност при *Irinotecan*-съдържащ режим или hand-foot-syndrom при перорален прием на *Capecitabine*. Тези известни нежелани реакции може да са съчетани и с друг вид токсичност / напр.хематологична/. Повечето режими водят до миелосупресия. Одобрените моноклонални антитела за лечение на метастазирал колоректален карцином /*Bevacizumab, Cetiximab, Panitumumab*/ проявяват своя специфична токсичност, която се наслагва и влошава качеството на живот на пациентите. *Bevacizumab* се отразява на сърдечно-съдовата система с манифестиране на хипертония, тромбемболизъм, кървене или перфорация. *Cetiximab*, *Panitumuma*b са характерни с дерматологичната си токсичност / акнеподобен обрив и др.кожни промени/ и диселектролитемия.

В посока как да се намали токсичността на лекарственото лечение работят изследователите Erick Gamelin и сътрудници в Италия (193). Те провеждат мултицентрично рандомизирано проучване фаза III при болни с метастатичен колоректален карцином. Рандомизирани са общо 208 пациенти, разделени в две рамена: рамо А-104 пациента, при които *5-Флуороурацил* се назначава на базата на телесна повърхност; рамо В-104 пациента, при които дозата на *5-Флуороурацил* се индивидуализира според данните от фармакокинетично изследване. Прилага се седмичен химиотерапевтичен режим-*5-ФУ* 1500 м/2 в продължителна 8-часова инфузия и *Левковорин* 200мг/м2 в двете рамена като в рамо В, след определяне на плазмената концентрация на *5-ФУ* се променя дозата на цитостатика, съобразено с AUC при таргетната област- 20-25 mg/h/l. Изследователите си поставят цел да демонстрират чрез индивидуализиране на дозата на *5-ФУ* контрол на токсичността, както и ефикасността на проведеното лечение. Терапевтичният режим е седмично приложение на *5-ФУ* /от 9ч. до 17ч./, разтворен в 1 л 0.9% NaCL на перфузор. *Левковорин* се прилага 200мг/2 болус преди *5-ФУ* и 4 часа след инфузията с *5-ФУ*-обща доза седмично-400мг/м2. Дозата на *Левковорин* не се променя в двете рамена. Включените пациенти са разделени в две групи. В първата група/ рамо А/-дозата на *5-ФУ* 1500мг/м2 не се променя през целия период на наблюдение, изключая случаите на токсичност, когато е небходима редукция на дозата. Във втората група /рамо В/ дозата на *5-ФУ* 1500мг/м2 е индивидуализирана за всеки пациент преди всеки цикъл, започвайки от 2 седмица. Дозата се изчислява по AUC и коригира според резултата от измерената плазмена концентрация на *5-ФУ* по определен алгоритъм.

Плазмената концентрация на *5-ФУ* е измервана двукратно на 3 и 7 час от започване на инфузията. В рамо В се изследва концентрацията всяка седмица и се коригира дозата на *5-ФУ* до този момент, когато AUC достигне таргетната стойност- 20-24 mg/h/l. Ако тази концентрация не се променя 3 последователни седмици, то изследването се извършва при показания или веднъж на 3 седмици. По отношение на постигнат терапевтичен ефект –в рамо А при един пациент е отчетена пълна ремисия, при 17 пациента - частичен отговор/17.3%/, при 30 пациента стациониране/28.8%/, а 48 пациента са с прогресия на заболяването/53.8%/. В рамо В при 6 пациента се отчита пълна ремисия /5.8%/, при 29 пациента. Частичен отговор /27.8%/, със стациониране на заболяването -26 пациента /25%/, при 29 пациента –прогресия на заболяването/41.3%/. Честота на отговора за рамо А-18.3% срещу 33.6% за рамо В. Средната преживяемост за рамо А е 16 месеца, а за рамо В е 22 месеца.Честотата на диария и синдромът ръка-крак е по-висока в рамо А през първите 3 месеца от лечението. При 24 от пациентите в рамо А дозата на *5-ФУ* е редуцирана, при 30 пациента временно е преустановена терапията / от 8 дена до 1 месец/, а при един окончателно. Фармакокинетичното изследване в рамо В е наложило промяна на дозата при 94% от пациентите, като след 4 цикъла болните са постигнали таргетната концентрация. Прави впечатление, че честотата и тежестта на страничните реакции са по-изразени в рамо А. Данните от проведеното клинично проучване потвърждават зависимостта между концентрацията на *5-Фу* в плазмата и токсичността, както и ефективността. Индивидуализирането на дозата определено намалява токсичността, като същевременно подобрява ефективността на лечението и средната преживяемост. Фармакокинетичното изследване на плазмената концентрация на *5-ФУ* и дозирането на препарата

според AUC демонстрира оптимизиране на терапията на базата на индивидуалните данни. Методът е лесно приложим в рутинната практика. Резултатите от персонализиране на дозата само на един от цитостатиците са категорично в полза на определяне на дозата според AUC.

3.4. Обобщение

Целта на химиотерапията за болшинството от пациенти с авансирал колоректален карцином е да удължи преживяемостта, подобри качеството на живот и да осигури палиация, когато е необходимо. В адювантен аспект се прилагат *5-FU/LV, FOLFOX* или монотерапия с *Capecitabine*. Широко разпространени за първа линия интензивно лечение са следните режими: *FOLFOX, FOLFIRI и XELOX*. Доказателствата от клиничните проучвания показват разликите между *FOLFOX и FOLFIRI* в профила на тяхната токсичност. *Capecitabine* достойно замести инфузията на *5- FU/ LV* в *Oxaliplatin*-базирани режими, докато в *Irinotecan*-базирани режими не толкова успешно и не се препоръчва. Уместно е добавянето на *Bevacizumab* към *FOLFOX, FOLFIRI* и *XELOX* както и *Cetuximab*, *Panitumumab* към *FOLFOX* и *FOLFIR*I за болните с KRAS WT. Терапията с *FOLFIRI плюс Cetuximab* като първа линия бе оценена в различни изпитвания и доказа значима разлика в честота на отговора и PFS, но не и на общата преживяемост. Не са сравнени режимите *FOLFIRI* плюс Bevacizumab или *Panitumumab* за първа линия в проучвания. *FOLFOXIRI* също е разглеждан като подходящ режим за първа линия, но с по-изразена токсичност. Пациентите, които не толерират интензивното лечение са потенциални кандидати за лечение с *Capecitabine* с или без *Bevacizumab, за 5-FU/LV* с или без *Bevacizumab* или монотерапия с *Cetuximab* или *Panitumumab*. В наши дни химиотерапията значително подобри показателите за авансирал колоректален карцином. Инфузията на *fluorouracil*/ увеличи mOS до почти 12 месеца,а *fluorouracil/ LV* с повече от 14 месеца. При комбинираните режими *FOLFOX и FOLFIRI* mOS достигна 20 месеца. Добавянето на *Bevacizumab* към *fluorouracil/LV* –базирани режими удължи значимо преживяемостта като с *FOLFIRI* mOS е 22-31 месеца, а с *FOLFOX* е 23 месеца за първа линия лечение. Оптималните комбинации, ритъмът на приложение, продължителността и използването на агентите все още се определят и уточняват. През последните 15 години стратегията за лечението на авансирал колоректален карцином се разви, благодарение и на моноклоналните антитела. Тези агенти в съчетание с химиотерапевтичните режими значително подобриха отговора на лечение и удължиха преживяемостта на пациентите. Лекарственото лечение на колоректалния карцином има и негативна страна. Приложението на цитостатиците и прицелните агенти водят до поява на редица странични нежелани реакции. Те са наблюдавани при провежданите клинични изпитвания и подробно са описани в кратката характеристика на всеки медикамент. Правилата на добра медицинска практика уточняват алгоритъма на поведение при различните по вид и степен НЛР. Токсичността може да доведе до временно или трайно преустановяване на лечението както и до сериозни нежелани събития. Обобщавайки всички данни за лечението на колоректаления карцином относно вида на прилаганите режими, очакваните ползи за отговор на лечението и преживяемост, внимание привлича безопасността на терапията. Световната тенденция е да се намери баланса между ефективност, безопасност и цена на лечението. Всички прояви на токсичността са свързани с високи финансови разходи при хоспитализация на пациентите, с повишаване на заангажираността на медицинските екипи и влошаване качесIтвото на живот на онкоболните. Това ни подтикна да потърсим отговора на въпроса как да намалим тези нежелани събития, без да намалим ефективността на лечението и да осигурим по-качествен и по-дълъг живот на нашите болни с КРК.

II. Цел на дисертационния труд

Да се анализират ретроспективно страничните реакции при лечението на пациентите с колоректален карцином в Клиниката по Химиотерапия на «СБАЛ по Онкология» ЕАД, гр. София и предложат индивидуализирани подходи за преодоляването им.

Задачи на проучването:

1. Провеждане на сравнителен анализ за установяване на токсичността и основните характеристики на болните с колоректален карцином: .

1.1. Да се сравни токсичността според прилаганите схеми в адювантен аспект

1.2.Да се анализира токсичността според проведените линии терапия за мКРК

1.3.Да се проследи токсичността при комбинираните схеми с VGFR-блокери

1.4.Да се установи токсичността при комбинираните режими с EGFR-блокери

2.Да се анализират болните по отношение периода до прогресия на заболяването и общата преживяемост като се сравнят с данните от мета-анализа за страната

3. Да се представят индивидуализираните подходи за преодоляване на проявена токсичност-хематологична, гастроинтестинална, кардиологична, неврологична, нефрологична и дерматологична и др.

4. Да се проведе пилотно проучване за индивидуализация на терапията с *5-флуороурацил* при пациенти с колоректален карцином, чрез мониторинг на концентрациите и изчисляване на площ под кривата на дозата на препарата.

5. Да се изработи модел за оценка и превенция на токсичността при лечение на болните с колоректален карцином.

III. Материал и методи:

Изследването се проведе в Клиниката по химиотерапия на СБАЛ по онкология - ЕАД, София (съкратено, в Клиниката, по-долу в текста) за периода 2008- 2012 година, с проследяване на преживяемостта на пациентите до м.юни 2013 година. С помощта на информация от Националния раков регистър се установиха пациентите (362), които са провели лекарствено лечение в Клиниката по химиотерапия. Данните, необходими за анализа, са извлечени от медицинската документация на пациентите. Всички характеристики са кодирани в съответствие със стандартите на злокачествените тумори посочват се тези стандарти,а където е необходимо е използвано и допълнително кодиране за токсичността**.** Степента на токсичността е определяна по CTCAE/ Common Terminology Criteria for Advers Events/ версия 3.0 от 2006г.

В проучването са включени 362 пациенти – 216 мъже и 146 жени с хистологично доказан карцином на дебелото и правото черво. От анализа са изключени тези пациенти, за които информацията се оказа недостатъчна за целите на проучването. При всички /362/ пациенти е извършено оперативно лечение за отстраняване на първичния тумор. При локален рецидив при 2 пациента е проведена реоперация, а при 17 с метастази в черния дроб - термоаблация или резекция на чернодробните лезии. При част от пациентите /18.1%/ е проведена лъчетерапия на първичния тумор. Химиотерапия в адювантен аспект са получили 223 пациенти с локално авансирал карцином. При локален рецидив или дисеминация на заболяването общо 220 пациента са лекувани с химиотерапевтични режими за първа, втора и трета линия, съобразно утвърдените стандарти от БОД /Българско Онкологично Дружество/. Първа линия лекарствено лечение е стандартно поведение при прогресия на заболяването. Втора и последваща линия лекарствено лечение се препоръчва при неефективност на провежданата терапия. Таргетната терапия е вид системна терапия, която инхибира рецепторите на туморните клетки и потиска жизненоважни биологични процеси. По този начин се постига клетъчна смърт и се спира туморния растеж. Поради своята строга насоченост към определени части от туморните клетки, биологичните вещества се наричат прицелни. На този етап за лечение на КРК се използват биологичните вещества, които са насочени към рецепторите на епидермалния и съдовоендотелния растежен фактор. След генетично изследване на K-RAS и определяне на налична мутация в екзони 2, 3 и 4 е добавяна таргетна терапия според генетичния статус на 19 пациенти. При прилагането на цитостатици за локално авансирало заболяване или при далечно разпространение се наблюдава различна по вид и степен токсичност. Профилът на токсичността зависи както от използваните цитостатици или прицелни молекули, така и от етапа на лечение /първа, втора или трета линия/, а също и от общото състояние на пациента и неговата коморбидност. Дозирането на одобрените за лечение медикаменти се изчислява на квадратен метър телесна повърхност. При 152 пациенти бе осъществен опит за определяне на индивидуалната доза на цитостатика *5-ФУ* на базата на изследване на концентрацията му в кръвта.

Клиничен материал

В проучването е обработена информация за 362 пациенти с колоректален карцином, диагностицирани през периода 2008-2012 г. и проследени до 01.06.2013 г. за изчисляване на преживяемостта. Източници на данни са: медицинската история на заболяването; амбулаторен картон на болните; епикризи; фиш за патологоанатомично изследване; фиш за генетично изследване; Национален раков регистър; пилотно проучване, проведено през 2012г.; мета-анализ на данни за развитието на заболяването при пациентите с колоректален карцином, диагностицирани в периода 2005-2010 година (194)) и др. Данните за пациентите са анализирани по: пол, възраст, хистологичен вариант и малигненост на тумора, стадий, K-RAS, проведено лекарствено лечение и т.н. Според схемата на провежданото лечение са оформени следните групи третирани пациенти:

1. 5-ФУ+Левковорин

5-ФУ-425 мг/м2 и.в. 1-5 ден
Левковорин-20 мг/м2 и.в. 1-5 ден

2. ФОЛФОКС+/- Бевацизумаб

Оксалиплатин-85 мг/м2 и.в. 1 ден /на 21 дена
5-ФУ-500мг/м2 и.в. 1-3 ден /на 21 дена
Левковорин -20 мг/м2 и.в. /на 21 дена
Бевацизумаб-5 мг/кг тегло на 14 ден или 7.5 мг/кг тегло и.в. на 21 дена

3. КСЕЛОКС +/- Бевацизумаб

Оксалиплатин-85 мг/м2 и.в. 1 ден /на 21 дена
Капецитабин -850 мг/м2 п.о. 1-14 ден, 1 седмица почивка
Бевацизумаб-5 мг/кг тегло на 14 ден или 7.5 мг/кг тегло и.в. на 21 дена

4. ФОЛФИРИ+/-Цетуксимаб или Панитумумаб

Иринотекан -180 мг/м2 и.в. 1 ден /на 21 дена
5-ФУ-500мг/м2 и.в. 1-3 ден /на 21 дена
Левковорин -20 мг/м2 и.в. /на 21 дена
Цетуксимаб -400 мг/м2 и.в. натоварваща доза 1 ден/
с последващи ежеседмични инфузии-250 мг/м2 и.в.
Панитумумаб-6 мг/кг тегло и.в. на 14 дена

5. КСЕЛИРИ+/-Цетуксимаб или Панитумумаб

Иринотекан -180 мг/м2 и.в. 1 ден /на 21 дена
Капецитабин -850 мг/м2 п.о. 1-14 ден, 1 седмица почивка
Цетуксимаб -400 мг/м2 и.в. натоварваща доза 1 ден/ с
последващи ежеседмични инфузии-250 мг/м2 и.в.
Панитумумаб-6 мг/кг тегло и.в. на 14 дена

6. Митомицин С+5-ФУ +Левковорин

Митомицин С -6 мг/м2 и.в. 1 ден /на 30 дена
5-ФУ-500мг/м2 и.в. 1-3 ден /на 30 дена
Левковорин -20 мг/м2 и.в. /на 30 дена

7. Митомицин С +Капецитабин

Митомицин С -6 мг/м2 и.в. 1 ден /на 30 дена
Капецитабин -850 мг/м2 п.о. 1-14 ден, 1 седмица почивка

8. Капецитабин – монотерапия

Капецитабин-1250 мг/м2 р.о. 1-14 дена, 1 седмица почивка

Оформени са групи пациенти, според вида лечение - в адювантен аспект или за метастазирало заболяване - първа, втора или трета линия химиотерапия, както следва:

I. Проведена химиотерапия за метастазирало заболяване на дебелото черво – първа линия

II. Проведена химиотерапия за метастазирало заболяване на ректума-първа линия

III. Проведена химиотерапия за метастазирало заболяване на дебелото черво-втора линия

IV. Проведена химиотерапия за метастазирало заболяване на ректума-втора линия

V. Проведена химиотерапия за метастазирало заболяване на дебелото черво-трета линия

VI. Проведена химиотерапия за метастазирало заболяване на ректума –трета линия

VII. Проведена химиотерапия за метастазирало заболяване на дебелото черво с таргетна молекула

VIII. Проведена химиотерапия за метастазирало заболяване на ректума с таргетна молекула

Проследена е токсичността като вид, време на поява и степен при лечение на КРК в адювантен аспект и за метастазирало заболяване. Изследвана е токсичността като вид и степен при комбинацията на химиотерапевтичните режими с прицелни агенти /анти –VEGFR или анти-EGFR / за мКРК. Анализирано е поведението при поява на токсичност вследствие приложените антитуморни медикаменти. Анализирани са времето до прогресия на заболяването и общата преживяемост на изследваните пациенти, като данните са сравнени с тези от страната.

Методи

Клинични методи

На всеки пациент, хоспитализиран в клиниката по химиотерапия е снета подробна анамнеза за основното заболяване и придружаващите заболявания. Осъществен е физикален преглед преди, по време и след провеждането на терапията. Функционалното състояние на пациентите е определяно по ECOG/Eastern Cooperative Oncology Group/. По пет-степенна скала за оценка е определено общото състояние на физическата активност на болните. Всички пациенти са подписали информирано съгласие, след като им е разяснено предстоящето лечение и отговорено на всички зададени въпроси. Спазени са правилата за добра клинична практика в страната.

Диагностични методи

1. Лабораторни методи-ПКК/Пълна Кръвна Картина/,биохимия

2. Образни диагностични методи:рентгенография на белите дробове и сърце, ехография на коремни органи, КТ/Компютърна томография/, ЯМР/Ядрено-магнитен резонанс/, костна сцинтиграфия

3. Патоморфологична хистологична верификация

4. Генетично изследване на K-RAS /екзон 2, 3 и 4/

Целта на това изследване е индентификация на мутация в екзон 2, 3 и 4.Генетичните тестове са стандартни и са утвърдени в медицинската практика по света и в България. Генетичният анализ е извършен чрез директно секвениране с помощта на автоматичен секвенатор в Националната генетична лаборатория към УМБАЛ «Александровска» - гр.София. Резултатите от изследването дават възможност за определяне на индивидуален подход /съответен прицелен агент/ при лечението на болните с КРК.

Статистически методи

За обработка и анализ на резултатите от проучването са използвани следните математико-статистически методи:

А. Дескриптивна статистика (описателна) и методи за оценка

1. Вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, и др.

2. Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативно-относителни честоти

3. Графичен анализ.

Б. Методи за проверка на хипотези

1. Непараметрични методи

1.1. Метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две качествени променливи.

2.2. Метод на Ман-Уйтни (Mann-Witney) – сравняване на две групи на една количествена променлива,.

2.3. Тест на Крускал-Уолис - сравняване на повече от две независими групи по отношение на характеристиките на количествена променлива, която няма нормално разпределение.

В. Други методи

1. Анализ на преживяемост - Метод на Kaplan-Meier

2. Log Rank тест.

Използваното от нас критично ниво на значимост е $\alpha = 0.05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато стойността на P (P-value) е по-малка α. За обработка на данните от проучването, е е използван пакет за статистическа обработка SPSS for Windows 13.0.

Използван е сравнителен анализ за определяне на общата преживяемост и времето от поставяне на диагнозата до появата на рецидив или метастаза на болните от настоящото проучване и това, от мета-анализа. (№194) Този анализ е осъществен съвместно с Раков регистър, при активното съдействие на Онкологичните центрове в страната за периода 2005-2010 г. Събрани са данни за 5538 случая с КРК от 11 районни центъра. Пациентите са анализирани по стадий, възраст, пол, метастазиране, вид лечение и др. Представени са данни за пет-годишна преживяемост по основните характеристики на пациентите и проведеното лечение. Описаните лекарствените комбинации са в съответствие на медицинските стандарти и не се различават от прилаганите в клиниката, СБАЛ по Онкология.

Лечебни методи

Прилагани са различни цитостатични комбинации, както и таргетна терапия в точно определени дози и по график на схемата. Посочените комбинации са отразени в описанието на съответните групи пациенти.

Фармакологични методи

За определяне на концентрацията на *5-Флуороурацил* са използвани основно методите за анализ на течна хроматография и имуноанализ. За отделни пациенти паралелно е проведен и спектрален анализ. Използван е точков анализ, при който плазмената концентрация на *5-ФУ* се изследва през определен интервал – преди инфузията, на 1 –ви, 2-ри, 4-ти, 8-ми, 12-ти и 22-ри час след инфузията на цитостатика. За нуждите на пилотното проучване е изследвана плазмената концентрация на *5-ФУ* при 152 болни с КРК, с цел да се установи индивидуалната доза на препарата за всеки пациент според скалата отразена в таблица №1.

Табл. №1 Определяне на дозата на *5-ФУ* според концентрацията в кръвта по AUC

5-ФУ концентрация micg/l	**AUC mg/h/l**	**Корекция на 5-ФУ +/- %**
<500	<4	+70
500-1000	4<8	+50
1000-1200	8<10	+40
1200-1500	10<12	+30
1500-1800	12<15	+20
1800-2000	15<18	+10
2200-2500	18<20	+5
2500-3000	20<24	Не се променя
3000-3500	24<28	-5
3500-3700	28<31	-10
>3700	>31	-15

Болните от пилотното проучване са проследени по отношение на токсичността и ефекта от лечението, което е проведено със стандартно определена доза на м2/ квадратен метър телесна повърхност/. Използвани са следните правила на Клиниката за проследяване на ефекта от лекарственото лечение:

1. При пациентите, провеждащи адювантна химиотерапия, се изследва ПКК и биохимия на всеки цикъл от лечението. Рентгенография на гръден кош и абдоминална ехография се назначава след 3 курса на лечение. Контрол на заболяването с КТ на гръден кош и коремни органи с малък таз се извършва след приключването на предварително определения брой курсове.

2. При пациентите с метастазирало заболяване лабораторните изследвания също са при всеки цикъл, а проследяването с КТ е на всеки 4 курса лекарствено лечение. При неврологична симпто-

матика пациента се насочва за КТ на главен мозък или ЯМР. Ако има наличие на костни метастази се провежда костна сцинтиграфия.

3. И при двете групи пациенти са изследвани туморните маркери CEA и CA-19-9.

IV. Резултати и обсъждане

По изпълнение на задача №1 е направен сравнителен анализ на токсичността и основните характеристики на пациентите с колоректален карцином.

За опредяляне на основните характеристики на пациентите с КРК са проследени няколко показатели - пол, възраст, степен на малигненост, K-RAS, pTNM-класификация и стадиране, проведено комплексно лечение и метастазиране на основното заболяване.

1. Пол

Табл. №2. Разпределение на изследваните пациенти с КРК по пол и локализация на първичния тумор.

Пол	Колон		Ректум	
	Брой пациенти	%	Брой пациенти	%
мъже	110	57,6%	106	62,0%
жени	81	42,4%	65	38,0%
общо	191	100,0%	171	100,0%

Процентното съотношение при проучваните мъже е в полза на тези с карцином на ректума - 62.0%, срещу 57.6% при мъжете с рак на колона. При жените се среща по-често карцином на дебелото черво /42.4% /, отколкото този на правото /38.0%/. При изследваните пациенти с КРК преобладават мъжете 216, а жените са 146, което корелира със световните тенденции.(3)

2. Възрастови групи

Табл. №3. Разпределение на изследваните пациенти с КРК по възрастови групи и локализация на първичния тумор.

Възрастови групи /години/	Колон		Ректум	
	Брой пациенти	%	Брой пациенти	%
1. <= 39	11	5,8%	8	4,7%
2.40-49	23	12,0%	20	11,7%
3.50-59	68	35,6%	59	34,5%
4. 60+	89	46,6%	84	49,1%
Общо	191	100,0%	171	100,0%

Както е видно от таблицата злокачествените тумори на правото черво имат своя пик в по-напреднала възраст, почти при половината от изследваните пациенти /49.1%/ са над 60 години. Същата тенденция се наблюдава и при рака на дебелото черво - 46.6% от наблюдаваните пациенти са във възрастовите групи след 60 години. Зрялата възраст между 50-59 години е вторият най-засегнат период както за карцинома на колона /35.6%/, така и на ректума /34.5%/. Пациентите на възраст от 40 до 49 години са 12.0%. Дори и във възрастовия диапазон до 39 години са наблюдавани пациенти с КРК -5.8%.

Табл. №4. Разпределение на пациентите /мъже/ с КРК по възрастови групи и локализация

Възрастови групи	Колон		Ректум	
	Брой пациенти	%	Брой пациенти	%
1. <= 39	7	3,7%	5	2,9%
2. 40-49	11	5,8%	8	4,7%
3. 50-59	39	20,4%	34	19,9%
4. 60 +	53	27,7%	59	34,5%

При мъжете с карцином на колона е засегната предимно възрастовата група над 60- годишните, следвана от тази на 50-59 години. Тези данни не се отличават от тенденцията за голямо нарастване, което се наблюдава при заболелите от рак на колона мъже във възрастовата група 65-74 години в централна и източна Европа през периода 1998-2007 г. (195) Сравнително нисък процент от изследваните пациенти-3.7% срещу 2.9% се установи и при двете локализации за възрастовата група под 39 години.

Табл. №5. Разпределение на пациентите /жени/ с КРК по възрастови групи и локализация

Възрастови групи	Колон		Ректум	
	Брой пациенти	%	Брой пациенти	%
1. <= 39	4	2,1%	3	1,8%
2. 40-49	12	6,3%	12	7,0%
3. 50-59	29	15,2%	25	14,6%
4. 60 +	36	18,8%	25	14,6%

При жените КРК се установява във възрастовата група над 60 години/18.8%-дебело черво и 14.6% ректум/, почти със същия процент се представя и групата жени между 50-59 години /15.2 % карцином на дебелоточерво и 14.6% карцином на ректум/. Най-малко е засегната възрастта под 39 години-2.1% срещу 1.8% и възрастовата група между 40-49 годишни жени /6.3% срещу 7.0%/. В сравнение се установява значимо намаление при жените във възрастовата група 65-74 години в Австрия (-4.7% средногодишно) и Германия (-2.0%), докато нарастване на заболяемостта има при по-голяма част от европейските държави.(195)

3. Хистологичен вариант

Разпределението е извършено между най-често срещаните хистологични видове при карцинома на дебелото и правото черво.

Табл.№ 6. Наблюдаван хистологичен вид на КРК при изследваните пациенти

Код МКБ10	Хистологичен вид	Колон		Ректум	
		Пациенти	%	Пациенти	%
80103	карцином БДУ	1	0,5%	1	0,6%
80503	папиларен карцином	1	0,5%		
80703	плоскоклетъчен карцином			1	0,6%
81403	аденокарцином БДУ	140	73,3%	143	83,6%
81443	аденокарцином интестинален тип	5	2,6%	1	0,6%
82603	папиларен аденокарцином	3	1,6%	6	3,5%
82613	аденокарцином във вилозен аденом	1	0,5%	2	1,2%
82633	аденокарцином в тубуловилозен аденом	3	1,6%		
84803	муцинозен аденокарцином	16	8,4%	5	2,9%
84813	муцинпроизвеждащ аденокарцином	14	7,3%	10	5,8%
84903	лейомиосарком	5	2,6%	1	0,6%
85603	аденосквамозен карцином	1	0,5%	1	0,6%
89803	малигнен тератом	1	0,5%		
	общо	191	100,0%	171	100,0%

Аденокарциномът е преобладаващ хистологичен вид при 73.3% от изследваните пациенти с КРК, муцинозен карцином се наблюдава по-рядко-при 8.4%, както и муцинпроизвеждащ аденокарцином /7.3%/. Други хистологични разновидности като лейомиосарком или малигнен тератом са при малък брой пациенти.

4. Степен на диференциация на тумора

Разпределението е в четири групи като първата е със степен на диференциация-G1/ високодиференциран/; втората - G2 /умеренодиференциран/; третата -G3 /нискодиференциран/; четвъртата се отнася за недиференцирани тумори, а петата е с неуточнена степен на малигненост

Табл. №7. Наблюдавана степен на диференциация на първичния тумор при изследваните пациенти по локализация

Степен на диференциация	Колон		Ректум	
	Брой пациенти	%	Брой пациенти	%
Високодиференциран	14	7,3%	24	14,0%
Умеренодиференциран	126	66,0%	113	66,1%
Нискодиференциран	25	13,1%	18	10,5%
Дедиференциран	2	1,0%	1	0,6%
Неуточнен	24	12,6%	15	8,8%
Общо	191	100,0%	171	100,0%

Карциномът на дебелото черво е умеренодиференциран тумор при болшинство от изследваните пациенти /66.0%/. Нискодиференциран се среща при 13.1 % от пациентите. Неуточнена или липсваща информация се отнася за 12.6% от заболелите. Високодиференциран карцином е установен само при 7.3% от новооткритите случаи, а недиференциран едва при 1.0%. Карциномът на правото черво се представя с умерена диференциация при 66.1% от болните. Сходен е процентът на нискодиференцираните тумори /10.5%/ с този на туморите на дебелото черво. Висока диференциация се наблюдава при 14.0% от туморите на ректума. Неуточненият или неизвестен по степен на малигненост тумор е при 8.8% от болните. Недиференциран или анапластичен карцином на правото черво се среща рядко-0.6%.

5. Стадиране на заболяването

Извършено е разпределение на пациентите с колоректален карцином според категориите T, N и M по Седмата версия на TNM.

5.1. Разпределение на броя случаи според категорията T

5.1.1. Размер на първичния тумор при карцином на дебелото черво

Табл.№8. Наблюдавани пациенти с карцином на дебелото черво по размер на първичния тумор /T/

T	Брой пациенти	%
T2	15	7,9
T3	88	46,1
T4	85	44,5
Неуточнен	3	1,6
общо	191	100,0

Прави впечатление, че при изследваните пациенти размерът на първичния тумор на дебелото черво в категорията T3 /46.1%/ и T4 /44.5%/ е в преобладаващ процент. Не се установява в категория T1, а T2 е само при 7.9%. При 1.6% от наблюдаваните пациенти първичният тумор е с неуточнен размер.

5.1.2. Размер на първичния тумор на ректума

Табл. №9. Наблюдавани пациенти с карцином на ректума по размер на първичния тумор/ Т/

Т	Брой пациенти	%
1	1	0,6
2	15	8,8
3	81	47,4
4	74	43,3
общо	171	100,0

Аналогично на карциномите на дебелото черво, Т-категорията на първичния тумор на правото черво при повечето изследвани пациенти е Т3/47.4%/ и Т4-/43.3%/. В категорията Т1 са едва 0.6%, а в Т2 /8.8%/ са незначително повече от карциномите на дебелото черво. Не се установяват неуточнени размери на туморите.

5.2. Разпределение на броя случаи според категорията N

5.2.1.Наличие на метастази в лимфните възли при карцином на дебелото черво

Табл. №10. Наблюдавани пациенти с карцином на дебелото черво по категория N

N	Брой пациенти	%
0	72	37,7
1	65	34,0
2	27	14,1
Неуточнени	3	1,6
x	24	12,6
Общо	191	100,0

Засягането на регионалните лимфни възли при туморите на дебелото черво е разпределено в пет категории. При лимфната дисекция не се установява наличие на метастази в почти една трета от изследваните пациенти /37.7%/. В категорията N1 /с ангажиране на 2-3 лимфни възли / са 34.0%/. Наличието на метастази в четири и повече лимфни възли или категория N2 са 14.1%. Установи се отсътствие на информация за засягане на регионални лимфни възли при 12.6% от пациентите и допълнително в категорията на лимфни възли, които не могат да бъдат оценени при 1.6%. Това е значителен процент, което най-вероятно се дължи на недостатъчен или некачествен материал за изследване в патологоанатомичната лаборатория.

5.2.2. Наличие на метастази в лимфните възли при карцином на ректума

Табл. № 11. Наблюдавани пациенти с карцином на ректума по категория N

N	Брой пациенти	%
0	58	33,9
1	57	33,3
2	22	12,9
X-Не могат да бъдат оценени	34	19,9
Общо	171	100,0

При карцинома на ректума, се разглеждат четири категории по отношение на наличието на метастази в регионалните лимфни възли. При 33.9% от изследваните пациенти не се установява ангажиране в N0 категория. Почти толкова са и в категорията N1-33.3%. Наличието на метастази в четири и повече лимфни възли се отнася за 12.9% от наблюдаваните пациенти. Смущаващ е процентът в категорията Nx-19.9% от пациентите са с неоценени регионални лимфни възли, което отново поставя въпроса за количеството отстранени лимфни възли при оперативната интервенция и качеството на патологоанатомичната обработка.

6. Разпределение на броя случаи според категорията M

6.1. Далечно метастазиране при карцином на дебелото черво

Табл. №12. Наблюдавани пациенти с карцином на дебелото черво по категория M

M	Брой пациенти	%
0	123	64,4
1	52	27,2
неуточнени	2	1,0
X-не могат да бъдат оценени	14	7,3
Общо	191	100,0

Разпределението на категорията M при карцинома на дебелото черво има следната конфигурация- без наличие на метастази или M0 са преобладаващата част от пациентите /64.4%/. Категорията M1, данни за далечно метастазиране, обхваща 27.2% от изследваните пациенти с карцином на дебелото черво. При част от наблюдаваните пациенти с КРК /7.3%/ не могат да бъдат оценени далечните метастази и попадат в категорията Mx. Незначителен процент от изследваните пациенти /1.0%/ не са уточнени дали са имали такива при първичната диагноза, което вероятно е свързано със спешността при оперативната интервенция или непълна диагностична обработка.

6.2. Далечно метастазиране при карцином на ректума

Табл. №13. Наблюдавани пациенти с карцином на ректума по категория M

M	Брой пациенти	%
не	112	65,5
да	43	25,1
неуточнен	16	9,4
Общо	171	100,0

При карцинома на правото черво категорията M е разгледана в две позиции. При преобладаваща част от изследваните пациенти не са с далечно метастазиране /65.5%/. При 25.5% от пациентите са диагностицирани далечни метастази. При част от наблюдаваните пациенти /9.4%/, не е уточнено наличието на далечни метастази преди хирургичното лечение.

7. Разпределение на броя случаи пациенти с КРК по стадий

Международната система за стадиране на туморите е създадена от International Union Against Canser (UICC) и е известна като TNM-система /класификация/. Тя е двойна система, оценяваща едновременно клинично и патологично туморите. Клиничната класификация /c TNM/ служи за избор на стратегия за лечение, а патологичната /p TNM/за оценка на прогнозата за преживяемост на пациента. Понастоящем в България се използва Седмата редакция на TNM-класификация от 2009 година.

7.1. Групиране по стадии:

Стадий 0-Tis N0 M0 (carcinoma in situ)
Стадий I –T1,T2 N0 M0 Duke A
Стадий II-T 3,T4 N0 M0
Стадий IIA-T3 N0 M0 Duke A
Стадий IIB-T4a N0 M0 Duke B
Стадий IIC-T4b N0 M0 Duke B
Стадий III-T всяко, N1 N2 M0
Стадий III A-T1, T2 N1 M0 ;T1 N2aM0 Duke B
Стадий III B-T1,T2, N2b M0 ;T3N2aM0 Duke C

Стадий III C-T4a,N2a M0 ; T4b N1,N2 M0 Duke C
Стадий IVA -T-всяко N -всяко M 1a Duke C
Стадий IVB T –всяко N-всяко M1в Duke C

7.2. Разпределение на болните с КРК по стадий:

Табл.№14. Наблюдавани пациенти с карцином на дебелото черво по стадий

Стадий	Брой пациенти	%
1	7	3,7
2	29	15,2
2a	21	11,0
2b	16	8,4
3	34	17,8
3a	2	1,0
3b	19	9,9
3c	4	2,1
4	55	28,8
Неуточнен	4	2,1
Общо	191	100,0

При новодиагностицираните пациенти с карцином на колона обнадеждаващ е общият процент /34.6 %/ на пациентите във втори стадий. Почти толкова от изследваните пациенти са в трети стадий /30.8%/. Поставянето на диагнозата в четвърти стадий се отнася за значима част от болните/28.8% /. При наблюдаваните пациенти в първи стадий на заболяването са едва 3.7%. За малка част от пациентите /2.1%/ се установи неуточен стадий.

Табл. №15. Наблюдавани пациенти с карцином на ректума по стадий

Стадий	Брой пациенти	%
1	5	2,9
2	40	23,4
2a	16	9,4
2b	15	8,8
3	24	14,0
3a	6	3,5
3b	13	7,6
3c	4	2,3
4	47	27,5
Неуточнен	1	0,6

Стадийното разпределение при карцинома на правото черво се характеризира с по-голям процент на изследваните пациенти във втори стадий /общо 41.6%/, отколкото при карциномите на дебелото черво. Аналогичен резултат за новодиагностицираните болни в първи стадий-2.9%. Отново значим процент от пациентите са наблюдаваните пациенти в трети стадий /общо 27.4%/ и четвърти стадий /27.5%/. Минимален е броят на случаите при карцином на ректума, когато стадият е неуточнен /0.6%/.

Откриването на болните в ранен стадий на заболяването рефлектира върху изхода от лечението и прогнозата на пациентите.За сравнение, по данни на SEER програмата в САЩ за периода 2005-2011 г., локализираните случаи (само в първичното огнище) при рак на колона и ректума са 39%, тези с метастази в регионалните лимфни възли 36%, с далечни метастази 20% и с неизвестен стадий 5%. (195)

8. Генетични изследвания:

Табл. № 16. Наблюдавани пациенти с КРК по генетично изследване / K-RAS/

Генетично изследване	КОЛОН		РЕКТУМ	
	K-RAS		K-RAS	
	Брой	%	Брой	%
K-RAS „див тип“	21	11,00%	24	14,00%
K-RAS мутирал тип	10	5,20%	13	7,60%
Неизследвани	160	83,80%	134	78,40%
Общо	191	100,00%	171	100,00%

Изследването на K-RAS при карцином на дебелото черво е проведено само при 31 пациента от общо 191. Генетичният анализ илюстрира преобладаване на див тип-11.0%, а за мутирал тип -5.2%. Изследването на K-RAS при карцином на ректума е осъществено само при 37 болни от общо 171. Данните за див тип /14.0%/ са почти двойно повече от мутирал тип /7.6%/. Въпреки малкия брой изследвани пациенти за мутация на K-RAS резулататите корелират с анализите в клиничните проучвания.(160)

9. Хирургично лечение на карцином на дебелото и правото черво

Табл. №17. Наблюдавани оперирани пациенти с КРК по локализация

Локализация	Брой пациенти	%
Колон	191	52,8
Ректум	171	47,2
Общо	362	100,0

Повечето наблюдавани пациенти са оперирани в Клиниката по коремна хирургия на СБАЛ по Онкология, при известна част от болните е извършена оперативна интервенция в други здравни заведения. Целта на хирургичното лечение на карцинома на дебелото черво е да се извърши максимално възможна радикална резекция на ангажирания от тумора участък и да се осъществи лимфна дисекция. Тоталната мезоректална резекция е стандарт при хирургическите операция, прилагана за лечение на ректалните карциноми. При 114 пациента, с изведена илеостома е възстановяван пасажа след 2-3 месеца след първичната хирургична намеса. Пациентите, подлежащи на следоперативно лекарствено лечение, за което решение е взето на колегиум, са провеждали 2-4 курса адювантна химиотерапия, след което е възстановяван пасаж и е продължена адювантната терапия до общо 6 курса. При малък брой от изследваните пациенти (12) с неизяснено първично огнище или иноперабилност е извършвана само диагностична биопсия и палиативна интервенция.

10. Разпределение на изследваните болни с КРК по МКБ-10

Табл. №18. Наблюдавани пациенти с КРК по МКБ

МКБ	Брой пациенти	%
C18.0 злокачествено новообразувание на цекум	30	8,3
C18.2 злокачествено новообразувание на колон асценденс	22	6,1
C18.3 злокачествено новообразувание флексура хепатика	13	3,6
C18.4 злокачествено новообразувание колон трансверзум	17	4,7
C18.5 злокачествено новообразувание флексура лиеналис	11	3,0
C18.6 злокачествено новообразувание на колон десценденс	20	5,5
C18.7 злокачествено новообразувание на колон сигмоидес	77	21,3
C18.8 злокачествено новообразувание на колон сигмоидес, излизащ извън границите на една и повече посочени локализации	1	0,3
C19.0 злокачествено новообразувание на ректосигмоидна област	32	8,8
C20.0 злокачествено новообразувание на правото черво	138	38,1
C21.1 злокачествено новообразувание на ануса и анален канал	1	0,3
Общо	362	100,0

При изследваните пациенти превалират случаите на злокачествено новообразувание на дебелото черво спрямо правото като най-често са карциномите на колон сигмоидес/21.3%/ и сравнително рядко на флексура лиеналис /3.0%/. Общо карциномите на дебелото черво в различните анатомични локализации се представят почти еднакво: карциномите в цекума са - 8%; колон асценденс -6.1%; колон трансверзум -4.7% ;колон десценденс- - 5.5% и ректо-сигмоидната част на дебелото черво -8.8%. При ректалните неоплазии значим е процента на засягане на ректума, а анален карцином е единичен случай. В клиниката от наблюдаваните пациенти 38.1% са с ректален карцином.

Табл. №19. Наблюдавани пациенти с КРК по локализация на метастазите

Локализация на метастазите	Брой болни	%	Валидиран процент
Метастази в далечни лимфни възли	6	3,1	6,8
Метастази в черния дроб	57	29,8	64,8
Метастази в костни структури	1	0,5	1,1
Метастази в меки тъкани	3	1,6	3,4
Метастази в ЦНС	1	0,5	1,1
Метастази в белите дробове	19	9,9	21,6
Неуточнени далечни метастази	1	0,5	1,1
общо	88	46,1	100,0

Чернодробните лезии са установени при 29.8% от изследваните пациенти, а белодробните при 9.9%. Метастазите в лимфните възли се срещат при 3.1%,1.6% от наблюдаваните пациенти са с метастази в меките тъкани и само 0.5% са с ангажиране на костни структури и ЦНС. Най-често КРК при наблюдаваните пациенти метастазира в черния дроб, белия дроб и далечни лимфни възли. Извършването на метастазектомия при карцином на дебелото черво и правото черво е осъществено при 14.7% от изследваните общо 362 пациента.

11. Проведена предоперативна лъчетерапия

Лъчетерапията не е прилагана при наблюдаваните пациенти с карцином на дебелото черво. Предоперативната лъчетерапията при ректален карцином е показана при болни с по-изразено локално авансиране, при позитивни лимфни възли, с ниски тумори, разположени близко до мезоректалната фасция. Общо при 18.1 % от изследваните пациенти е проведена лъчетерапия за първичен тумор. Осъществена е в обем 25 Грея, по 5 фракции.

12. Проведена адювантна химиотерапия при изследваните пациенти с колоректален карцином

12.1. Адювантна химиотерапия при карцином на дебелото черво

Адювантната химиотерапия е системно лечение, което се прилага след първичната резекция на КРК с цел да се намали риска от рецидиви и смърт. Показан за лекарствено лечение е колоректалният карцином в III стадий и във II стадий с висок риск, когато не са изследвани достатъчен брой регионални лимфни възли, при нискодиференцирани тумори, при съдова или периневрална инвазия, туморна перфорация или Т4. Оптималната продължителност на адювантното лечение по стандарт е шест месеца**.**

Табл. №20. Наблюдавани пациенти с карцином на колона по проведена адювантна химиотерапия

ХТ	Брой пациенти	%
Без адювантна химиотерапия	74	38,7
Адювантна химиотерапия	117	61,3
Общо	191	100,0

Както е видно от таблицата, адюватна химиотерапия е прилагана при 117 от изследваните пациенти или 61.3%. Докато при 74 пациенти /38.7% / хирургичното лечение е било достатъчно радикално и на онкокомитет е преценено, че те не подлежат на адювантна химиотерапия.

12.2. Адювантна химиотерапия при карцином на ректума

Табл. № 21. Наблюдавани пациенти с карцином на ректума по проведена адювантна химиотерапия

ХТ	Брой пациенти	%
Без адювантна химиотерапия	65	38,0
Адюватна химиотерапия	106	62,0
Общо	171	100,0

Аналогично е поведението при изследваните пациенти с карцином на ректума, 106 пациента /62.0%/ са провели адювантна химиотерапия, а 65 пациента / 38.0%/ са проследявани динамично.

Табл. №22. Наблюдавани пациенти с КРК, провели адювантна химиотерапия по схеми

Схеми химиотерапия	Брой пациенти	%
Болни без адювантна химиотерапия	140	38,7
5-ФУ+Левковорин	135	37,3
5-ФУ+ЛВ/ФОЛФОКС	1	0,3
ФОЛФОКС	69	19,1
КСЕЛОКС	2	0,6
Митомицин С+5-ФУ+ЛВ	3	0,8
Капецитабин	12	3,3
Общо	362	100,0

Прилаганите режими за адювантна химиотерапия са одобрени и препоръчани от ESMO, NCCN и БОД. Най-често изследваните пациенти с КРК са получили в адювантен аспект ХТ по схема- *5-ФУ и Левковорин* в стандартни дози /37.3%/, при някои от тях с по-висок риск от рецидиви е прилаган *Оксалиплатин* съдържащ режим-*ФОЛФОКС*-19.1%,при малка част- *КСЕЛОКС* 0.6%, при други с известна алергична предиспозиция е използвана схемата с *Митомицин С*, *5-ФУ* и *Левковорин* /0.8%/. При наличие на придружаващи заболявания, както и в по-напреднала възраст или предпочитание на пациента е използван перорален флуороупиримидин –*Капецитабин* за 3.3 % от наблюдаваните пациенти.

Табл. №23. Наблюдавани пациенти с КРК, провели адювантна химиотерапия по начина на приложението на цитостатиците

Начин на приложение	Брой пациенти	%
Без адювантна химиотерапия	65	38,0
Инфузионен режим	100	58,5
Комбиниран инфузионен режим и перорален прием на цитостатик	1	,6
Перорален прием на цитостатик	5	2,9
Общо	171	100,0

Приложението на цитостатиците има варианти като съществуват комбинирани режими с инфузия на дадени медикаменти в съчетание с перорални такива. Използването на пероралните цитостатици като *5-Флуороупиримидин /Капецитабин*/ не само улеснява приема, съкращава болничния престой, но и дава възможност да се индивидуализира дозата на медикамента. Понякога пероралното приложение на *5-ФУ* се е наложило и поради лимитиран периферен венозен достъп. В адювантен аспект през периода 2008-2012година не е прилаган рутинно, както е отразено в таблицата, използван е самостоятелно при 2.9% от болните, а в комбиниран режим *КСЕЛОКС* едва при 0.6%. Основно при карциномите на ректума е прилаган инфузионен режим-5- *ФУ+Левковорин* или *ФОЛФОКС* /58.5%/ при карциномите на дебелото черво.

Табл. №24. Наблюдавани пациенти с КРК по брой курсове адювантна химиотерапия

Брой курсове	Брой пациенти	%
0	65	38,0
1	8	4,7
2	5	2,9
3	8	4,7
4	7	4,1
5	4	2,3
6	74	43,3
Общо	171	100,0

В клиниката повечето от наблюдаваните пациенти са провели 6 курса адювантна химиотерапия /43.3%/. Причината да не бъде проведено лечението в пълен обем е решение на болния, неприемлива токсичност или рязко влошаване на общото състояние на пациентите.

13. Проведена химиотерапия за метастазирал колоректален карцином

Лекарственото лечение е един от основните методи при метастазирал КРК. От изследваните пациенти в клиниката провели терапия за локален рецидив са 2, а за далечно метастазиране -88. Продължителността и вида на медикаментозната терапия при дисеминирал колоректален карцином зависят от различни фактори. На първо място е терапевтичният отговор, който определя срока на приложение на успешната схема. На второ място необходимостта за продължаването на лечението с друга комбинация на цитостатици при резистентност и прогресия на заболяването. Не на последно място са токсичният профил и общото състояние на пациентите.

13.1. Проведена химиотерапия за локален рецидив на КРК

Табл. № 25.Наблюдавани пациенти с локален рецидив на КРК по схеми на проведена химиотерапия

Схеми на химиотерапия при локален рецидив	Брой пациенти	%	Валидиран %
ФОЛФОКС	1	0,5	50,0
ФОЛФИРИ	1	0,5	50,0
Общо	2	1,0	100,0
Болни без химиотерапия и без рецидив	189	99,0	
Общо	191	100,0	

Схемите за лечение се определят взависимост от режима, приложен като адювантната терапия, както и времето на поява на рецидива. При период повече от 6 месеца след адювантна химиотерапия е провеждана същата схема, а при период по-кратък от 6 месеца е използвана друга схема. При болните, които са получили инфузионен режим *5-ФУ и Левковорин* е добавена *Оксалиплатина*/50%/. При болните, с неуспех от *ФОЛФОКС* в адювантен аспект е приложена схемата *ФОЛФИРИ* /50%/.

Табл. №26. Наблюдавани пациенти с рецидив на КРК по брой проведени курсове ХТ

Брой курсове	Брой пациенти	%
3	1	0,5
6	1	0,5
общо	2	1,0
Пациенти без локален рецидив	189	99,0
Общо	191	100,0

При локален рецидив лекарственото лечение е проведено при двама пациенти, като при единият пациент е приключило с 6 цикъла, а другият е получил само 3 цикъла поради влошаване на общото състояние вследствие прогресия на заболяването.

13.2. Проведена химиотерапия за метастазирало заболяване

Табл.№27. Наблюдавани пациенти с КРК по проведена химиотерапия за метастазирало заболяване

ХТ	Брой пациенти	%
Болни без данни за метастази и лекарствено лечение	103	53,9
Болни с метастазирало заболяване и проведено лекарствено лечение	88	46,1
Общо	191	100,0

При дисеминиране на КРК химиотерапията понякога е единствен лечебен подход. При 88 /46.1%/ от изследваните пациенти, които са с метазирало заболяване, е проведено лекарствено лечение в клиниката.

Табл. №28. Наблюдавани пациенти с метастазирал КРК по схеми химиотерапия

Схема	Брой пациенти	%
Болни без метастазирало заболяване	103	53,9
5-ФУ/Левковорин	1	0,5
ФОЛФОКС	47	24,6
КСЕЛОКС	11	5,8
ФОЛФИРИ	20	10,5
Капецитабин	9	4,7
Общо	191	100,0

Прилаганите режими за метастазирало заболяване са съобразени с приетите в страната медицински стандарти. Спазено е основното правило за терапевтично поведение при първа линия да се назначават режимите *ФОЛФОКС* /*КСЕЛОКС* или *ФОЛФИРИ*.

За първа линия химиотерапия най-често е предпочетен режимът *ФОЛФОКС*-24.6%, последван от *КСЕЛОКС*-10.5%, а по-рядко са приложени *ФОЛФИРИ* / 5.8%/ както и монотерапия с *Капецитабин*-4.7%. Изборът на *ФОЛФОКС* е обоснован на данните от клиничните проучвания за по-добри резултати по отношение на честота на отговора и обща преживяемост.(78)

Вариабиалността на начина на приложение на известните схеми за лечение на мКРК е определено индивидуален подход в лечението на изследваните пациенти в клиниката.

Табл. №29. Брой курсове химиотерапия, приложени при изследваните пациенти с метастазирал КРК

	Брой курсове ХТ	**Курсове ХТ в проценти**
0	103	53,9
1	4	2,1
2	10	5,2
3	4	2,1
4	7	3,7
5	10	5,2
6	32	16,8
7	2	1,0
8	8	4,2
9	3	1,6
10	5	2,6
11	1	,5
12	2	1,0
Общо	191	100,0

Основната популация от изследваните пациенти са получили 6 курса химиотерапия /16.8%/, докато се наблюдават и 12 курса при 1.0%, както и само 1 при 2.1%.

13.3. Проведена химиотерапия с таргетна молекула за метастазирало заболяване на дебелото черво и ректума

Табл. №30. Наблюдавани пациенти с мКРК по приложена таргетна терапия

Вид таргетна терапия	**Брой пациенти**	**%**
Бевацизумаб	13	6,8
Цетуксимаб	5	2,6
Панитумумаб	1	0,5
Общо	19	9,9

Добавянето на таргетни агенти за проследявания период в клиниката не е застъпено в пълен обем / само при 19 пациенти/. Въпреки това, успешно бяха приложени наличните анти-EGFR / *Цетуксимаб* 2.6% и *Панитумумаб* 0.5% /и анти –VEGFR агенти /Бевацизумумаб/ 6.8%. Таргетните агенти при лечение на мКРК имат само инфузионно приложение.

Табл. №31. Наблюдавани пациенти с мКРК по брой проведени курсове таргетна терапия

Брой курсове	Брой пациенти	%	Валидиран процент
1	1	0,5	5,3
2	1	0,5	5,3
3	1	0,5	5,3
4	3	1,6	15,8
5	1	0,5	5,3
6	7	3,7	36,8
7	1	0,5	5,3
8	2	1,0	10,5
9	1	0,5	5,3
11	1	0,5	5,3
Общо	19	9,9	100,0

Най-голям е процентът на наблюдаваните пациенти, провели 6 курса таргетна терапия /3.7%/, малка част / 2%/ от тях са получили повече от 6 курса, както и по-малко от 6 цикъла общо 3.6% от пациентите.

14. Анализ на цитостатичните режими, приложени за лекарствено лечение на пациентите с КРК

Адювантната химиотерапия при карцином на дебелото и правото черво е приложена при изследваните пациенти в стадий III и в някои случаи на стадий II: T4, нискодиференциран тумор (G3), ниска степен на микросателитна нестабилност (MSI), илеус, перфорация, изследвани по-малко от 12 лимфни възли, съдова и периневрална инвазия, високи нива на туморните маркери (CEA, CA19-9). По утвърдени национални медицински стандарти под егидата на БОД, съобразени с препоръките за поведение на ESMO в адювантен аспект най-често са прилагани следните режими:

1. *Mayo Clinic (6 цикъла), 5-Флуороурацил 425 мг/м2 i.v. 1-5дена и Левковорин 20 мг /м2 i.v. 1-5 дена през 21 дни*

2. *ФОЛФОКС* 4 (12цикъла) *Оксалиплатин*-130 мг/м2 i.v. *Левковорин*- 200 мг/м2 i.v. 2-часова инфузии *5-Флуороурацил* 400 мг/м2 i.v.болус, 1и 2 ден, *5-Флуороурацил* 600 мг/м2 i.v.22 часова инфузия през 14 дена или модифициран *ФОЛФОКС* /6 цикъла/ *Оксалиплатин*-85 мг/м2 i.v. *Левковорин* 20мг/м2 i.v. 1-3 ден *5-Флуороурацил* 500 мг/м2 i.v.болус, 1- 3 ден през 21 дена

4. *КСЕЛОКС* / без ректум/ *Оксалиплатин*-85 мг/м2 i.v. и *Капецитабин*-850 мг/м2 p.o през 21 дена (6 цикъла)

6. *Митомицин С* 6-8 мг/м2 1 ден и *Левковорин* 20 мг /м2 i.v. 1-5 дена, *5-Флуороурацил* 425 мг/м2 i.v. 1-5дена през 28 дни

8. *Капецитабин*-850-1000 мг/м2 p.o. 1-14 ден, през 21 дена 8 цикъла

В клиниката изследваните пациентите с карцином на колона постоперативна химиотерапия са получили -52.8%, а тези с карцином на ректума-47.2%. При повечето пациенти използваните схеми са стандартни, с известни изключения. Най-често прилаганият режим е на Mayo Clinic /37.3% /, както и на *мФОЛФОКС* /19.1%/. В редки случаи наблюдаваните пациенти са провели адювантна химиотерапия с комбинацията на *Митомицин С*, *5-ФУ* и *Левковорин* /0.8%/. Перорално лечение с *Капецитабин* е наблюдавано при 3.3 % от пациентите.

Табл. №32. Наблюдавани пациенти с КРК по начина на прилагане на цитостатиците

Начин на прилагане на цитостатиците	**Брой пациенти**	**%**
Без лекарствено лечение	140	38,7
Инфузионен режим	208	57,5
Комбинация на инфузионен и перорален цитостатик	3	0,8
Перорално приложение на цитостатик	11	3,0
Общо	362	100,0

Продължителността на постоперативното лекарствено лечение е 6 цикъла при болшинството от наблюдаваните пациенти. Изключение правят тези, при които са се появили странични реакции, лимитирали провеждането на лечение. Именно това наложи модулирането на химиотерапевтичните режими / *ФОЛФОКС4* и *ФОЛФИРИ* /, с което клиниката се отличава от центровете в страната. Интервалът между циклите е от 21-28 дена, дозите са редуцирани съответно за *Оксалиплатин* до 85 мг/м2, за *Левковорин* до 20 мг /м2 и за *5-Флуороурацил* до 500мг /м2 i.v. като инфузията на *Оксалиплатин* остава за ден 1, а на *Левковорин* и *5-Флуороурацил* е фракционирана в 3 дена.

Лекарственото лечение за рецидив или при далечно метастазиране при КРК не се различава принципно, тъй като и в двата случая се отнася за активност на неопластичния процес.Това е вследствие на сложни патологични процеси в организма на болния, когато в хода на лечението или след приложено такова се нарушава баланса между контрола на болестта и агресивността на туморните клетки. Изборът на подходящата химиотерапевтична схема се определя не само от медицинските стандарти, но и от преценката на лекуващия лекар по отношение на предходното лечение, общото състояние на пациента и неговите предпочитания.

Табл. №33. Наблюдавани пациенти с мКРК по видове схеми приложени за първа линия

Схеми химиотерапия	**Брой пациенти**	**%**
Без лекарствено лечение	103	53,9
5-ФУ+ЛВ	1	0,5
ФОЛФОКС	47	24,6
ФОЛФИРИ	11	5,8
КСЕЛОКС	20	10,5
Капецитабин	9	4,7
Общо	191	100,0

Първа линия лекарствено лечение са получили общо 88 от изследваните пациенти. При преобладаващ брой пациенти е използван химиотерапевтичния режим *ФОЛФОКС* /47 или 24.6%/. На второ място по честота се наблюдава схемата *КСЕЛОКС* /20 пациенти или 10.5%/. При малка част от изследваните пациенти е приложен *ФОЛФИРИ* /5.8%/, *Капецитабин* 4.7% и при 0.5% само *5-ФУ и Левковорин.*

Табл. №34. Наблюдавани пациенти с мКРК по видове схеми приложени за втора линия

Схема	**Брой пациенти**	**%**
Без лекарствено лечение	139	72,8
ФОЛФОКС	6	3,1
ФОЛФИРИ	32	16,8
КСЕЛОКС	5	2,6
КСЕЛИРИ	3	1,6
Митомицин С+5-ФУ+ЛВ	2	1,0
Митомицин+Капецитабин	1	0,5
Капецитабин	3	1,6
Общо	191	100,0

Втора линия лекарствено лечение е наблюдавана при общо 52 пациенти. *ФОЛФИРИ* е режимът, който най-често е използван /16.8%/, *ФОЛФОКС* и *КСЕЛОКС*-общо при 5.7% от изследваните пациенти. *Капецитабин* и др. схеми са едва при 4.2 % от наблюдаваните пациенти. Продължителността на втора линия варира от 1 до13 курса като най-голям процент от изследваните пациенти /5.2 %/ са получили 3 курса, 4 курса -4.7%, 6 курса -4.2 %, а 13 курса само един.

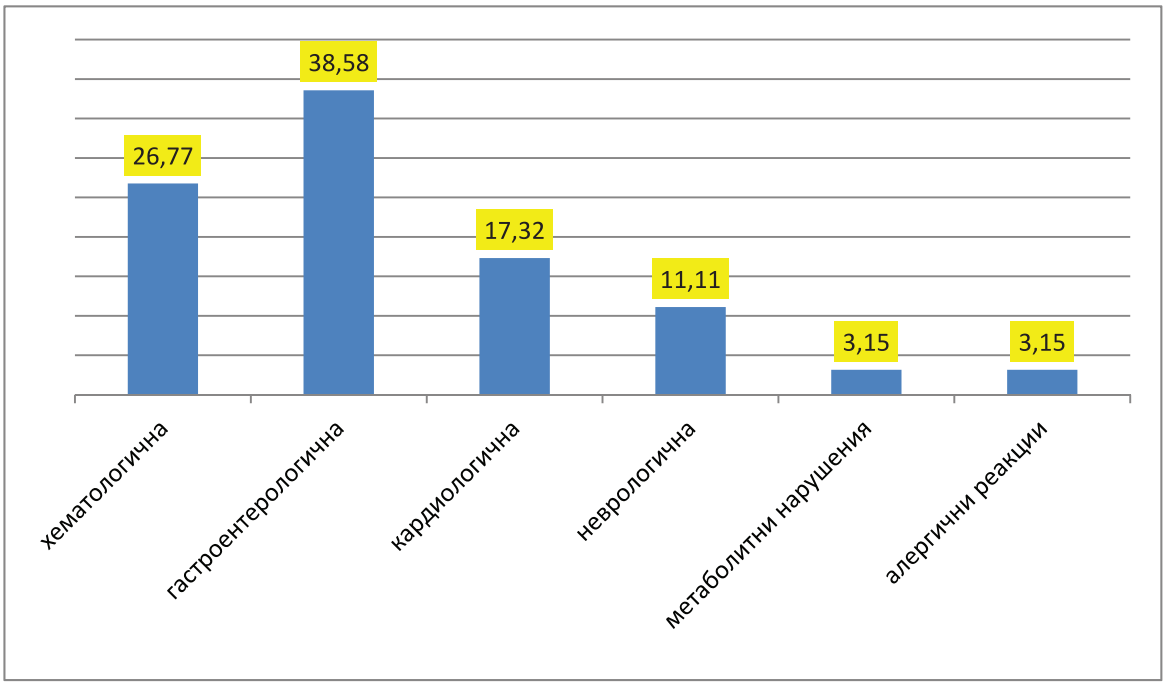
Трета линия са получили общо 78 пациента. При 27.3% от тях е използван *ФОЛФОКС*, при 21.0% са приложени различни схеми /*Митомицин С+5-ФУ* и *ЛВ*, *КСЕЛИРИ*, *Капецитабин*/, само 0.8% са продължили лечението си с *5-ФУ+ЛВ*. Продължителността на терапията средно е от 2-4 курса, тъй като това са претретирани пациенти, с лоша прогноза и агресивен ход на заболяването. Преобладаващи са инфузионните режими.

15. Сравняване на наблюдаваната токсичност при пациентите с КРК, провели лечение в адювантен аспект

Постоперативната химиотерапия е етап от лечението на пациентите, когато се осъществява първият им контакт с цитостатиците**.** С нежелани странични реакции са общо 59.6% от изследваните пациенти, провели адювантна химиотерапия в клиниката.

Сравнихме най-често прилаганите стандартни химиотерапевтични режими /*5-ФУ и Левковорин, ФОЛФОКС*/.

Фигура 1. Наблюдавана токсичност при изследваните пациенти с КРК по време на адювантна химиотерапия



Най-често при изследваните пациенти е наблюдавана гастроентерологичната /38.58%/, последвана от хематологичната токсичност /26.77%/. Сериозно присъствие демонстрират и сърдечно-съдовите нарушения общо /17.32%/. Неврологичната симптоматика, свързана с инфузията на *Оксалиплатина* е установена при 11.11% от изследваните пациенти, а алергичните реакции при 3.15%. Рядко, но се срещат и метаболитни нарушения, които засягат 3.15% от наблюдаваните пациенти.

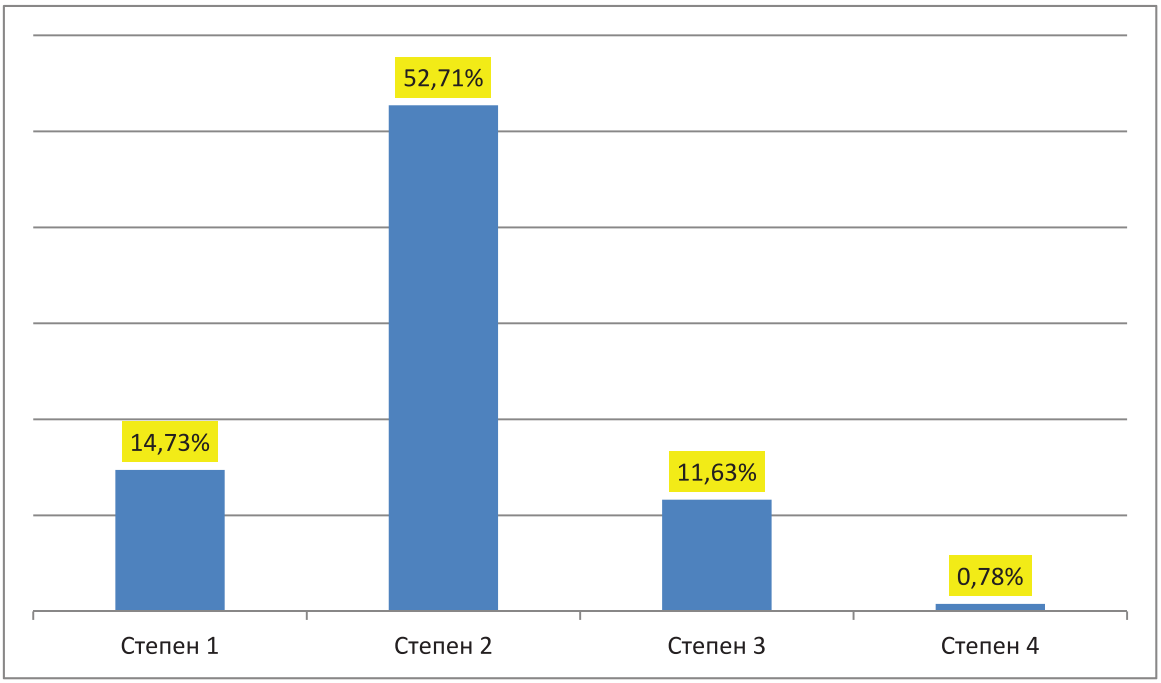
Токсичност взависимост от приложения режим в адювантен аспект

Табл. №35. Наблюдавана токсичност при изследваните пациенти с КРК по химиотерапевтичен режим, приложен в адювантен аспект

Вид токсичност	1.5-ФУ+Левковорин	2.ФОЛФОКС
Хематологична	27.40%	25.93%
Гастроентерологична	42.47%	33.33%
Мукозит	8.22%	3.70%
Кардиологична	16.44%	12.96%
Неврологична	0%	11.11%
Метаболитни нарушения	1.37%	5.56%
Алергични реакции	1.85%	4.11%

При изследваните пациенти се установяват статистически значими разлики за гастроентерологичната токсичност /42.47%, *5-ФУ/ЛВ* срещу 33.33%, *ФОЛФОКС*/, докато хематологичната е съпоставима и при двата цитостатични режима. ($p<0.001$)

Фигура 2. Наблюдавана степен токсичност при изследваните пациенти с КРК по време адювантна химиотерапия



При общото разпределение на проявената токсичност в адювантен аспект преобладават втора /52.71%/ и първа /14.73%/ степен, а трета /11.63%/ и четвърта /0.78%/ са по-рядко наблюдавани при изследваните болни с КРК.

Табл. №36. Наблюдавана трета и четвърта степен токсичност по вид при изследваните пациенти с КРК по време на адювантна химиотерапия

Вид токсичност	III степен	IV степен
Анемия	3.15%	0.79%
Гранулоцитопения	1.57%	
Тромбоцитопения	0.78%	
Мукозит	2.36%	
Ритъмни нарушения	0.79%	
Диария	0.79%	0.79%

Първа и втора степен токсичност при лечение на онкоболните са очаквани, предвидими и преодолими отклонения. Трета и четвърта степен са значими нежелани лекарствени реакции, които предизвикват сериозни нарушения в организма на пациента, което налага по-обстоен анализ. В адювантен аспект при изследваните пациенти в клиниката е наблюдавана трета и четвърта степен токсичност по видове: Трета степен токсичност се установява за анемия -3.15%, гранулоцитопения -1.57%, тромбоцитопения -0.78%, мукозит -2.36%, ритъмни нарушения-0.79% и диария-0.79%.Четвърта степен токсичност е наблюдавана за анемия и диария-0.79%. В сравнение с докладваните степен 4 /7% за диария и 7% за гранулоцитопения/ в клиничните проучвания, това е нисък процент от наблюдаваните пациентите в адювантен аспект. (13)

При сравняване на токсичността по локализация /карцином на дебелото черво и на ректума/ се установяват различия за гастроентерологичната токсичност, която е по-изразена при изследваните пациенти с карцином на ректума /43.45% спрямо 35.41% за колона/, както и за кардиологичната /18.80% спрямо 12.16%/, докато при хематологичната не са наблюдават съществени разлики .(табл.37,38 в приложението)

При по-обстоен анализ се установява, че при 29 от изследваните пациенти се наблюдава не само един вид токсичност. Неоспорим факт е наличието на различни отклонения са свързани с прилаганото лечение. Няма характерна закономерност в случаите на комбинираната токсичност. Най-често при пациентите е наблюдавана хематологична и гастроентерологична токсичност, при други преобладава кардиологичната, а нерядко се среща съчетание от неврологични, съдови и алергични усложнения. Те се появяват едномоментно или последователно, представляват съвкупност от нарушения с различна степен на тежест, което ни позволи да ги обедим в термина съчетана или комбинирана токсичност.Често един вид токсичност е причината за поява на друг вид такава, което затруднява овладяването на симптоматиката и продължаването на терапията. Гастроентерологичната токсичност е вероятната причина за наблюдаваните: анемичен синдром, както и ритъмни или метаболитни нарушения. Понякога в хода на лечението на изследваните пациенти се установява само един вид токсичност, която е с различна степен при следващ курс. (табл.№39 в приложение)

Токсичност разгледана по възрастови групи

Решаващ фактор за токсичността е и възрастовата група на пациентите.Установено е, че нежеланите лекарствени реакции се наблюдават предимно при по-възрастните, 65-70 годишните и особенно тези, над 70 години. (196)

При лечение на изследваните пациенти с КРК, в адювантен аспект, токсичността се представя различно според възрастовите групи.(табл. №40 в приложение).

Хематологичната токсичност в групата с възрастова граница до 39 години и от 40-49 години е наблюдавана при 33.3% от болните, в сравнение с възрастовата група от 50-59 /27.66%/ и над 60 години -24.62%. При по-младите пациенти се провежда интензивно лечение, а при по-възрастните по-щадящо, което обеснява и по-малкия процент на болните със засягане на кръвотворната система. Гастроентерологичната токсичност е най-изразена в групата от 40-49 години /50.0%/, последвана от възрастовата група до 39 години /44.44%/, групата от 50-59 години /38.3%/ и над 60 годишните -36.92%. Кардиологичната токсичност е представена при 22.22% от болните в групата до 39 години, без установена такава в групата между 40-49 години, 17.02% от болните на възраст от 50-59 години и само 13.85% за болните над 60 години. Метаболитните нарушения са наблюдавани само във възрастовата група от 40-49 години 16.67% и над 60 години -4.26%. При по-възрастните придружаващите заболявания са диагностицирани и контролирани медикаментозно. При по-младата възраст се диагностицират или отключват в хода на лечение на онкологичното заболяване. Алергичните реакции са приоритет във възрастовата група над 60 години.

Токсичност според пола на пациентите

При лечение на карцином на дебелото черво в адювантен аспект се наблюдават различия на токсичността взависимост от пола на пациента:(табл.№40 в приложението).Хематологичната токсичност е по-изразена при изследваните пациенти мъже /21.28% / отколкото при жените-12.50%. Гастроентерологичната токсичност има превес за наблюдаваните пациенти жени /23.75%/ в сравнение с пациентите мъже-14.89%. Кардиологичната токсичност е почти еднакво представена за двата пола-4.26% и 5.0%. Съдовите инциденти са по-чести при мъжете /2.13%/ отколкото при жените /1.25%/. Невротоксичността превалира при пациентите мъже-6.38%, в сравнение с пациентите жени-2.50%. Метаболитните нарушения са регистрирани само при мъжете-6.38%. Алергичните реакции са наблюдавани само при жените-2.36%.

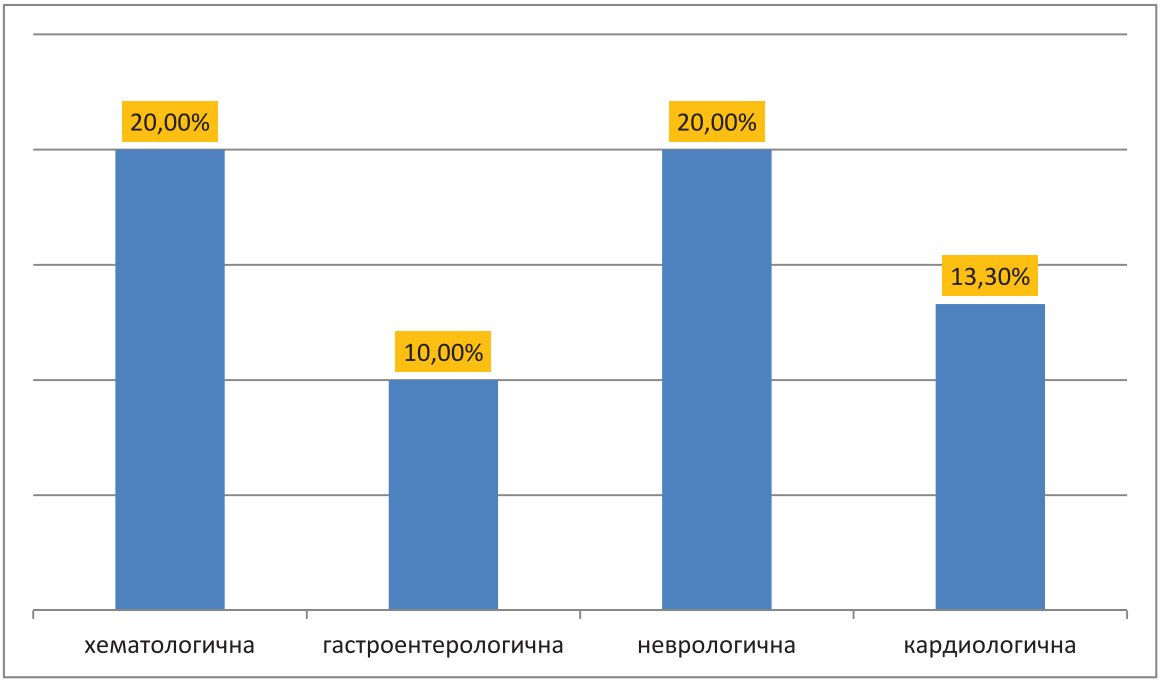
При пациентите жени с карцином на ректума при лечение в адювантен аспект най-изразена е хематологичната /13.75% /, а при мъжете е 6.38% като засяга възрастовата група между 50-59 години /12.77%/ и над 60 години /9.23%/. Гастроентерологичната токсичност е представена без значима разлика за двата пола /18.75% за жените и 17.02% за мъжете/ като отново повече са пациентите на възраст над 50-21.28% и над 60-16.92%.

16. Анализ на наблюдаваната токсичност при пациентите с КРК според проведените линии терапия за мКРК

16.1. Анализ на токсичността при изследваните пациенти-първа линия лекарствено лечение

Лекарственото лечение в метастатичен план /първа линия / е проведено общо при 88 пациенти. Проследена е токсичността на най-често прилаганите химиотерапевтични режими *ФОЛФОКС* и *ФОЛФИРИ*.

Фигура 3. Наблюдавана токсичност при изследваните пациенти с КРК, провели лекарствено лечение – първа линия



В сравнение с проследяваните пациенти в адювантен аспект, при първа линия ХТ се наблюдава по-висок процент за неврологичната токсичност /20.0%/ и кардиологичната /13.30%/, по-нисък за гастроентерологичната /10.0%/ и хематологичната /20%/.

Разпределението на токсичността по степени е следното:първа степен-17.89%, втора степен-41.05%, трета степен-17.89% и четвърта степен-2.11%. Установява се тенденция към повишаване на процента от наблюдаваните пациенти, с проявена токсичност във всички степени, освен във втора степен.Установявената трета и четвърта степен токсичност по видове е следната:Трета степен –диария-2.91%, мукозит-0.97%, ритъмни нарушения-0.97%, невропатия-3.88%, дерматологични реакции-0.97%.Четвърта степен е наблюдавана при кожни реакции-0.97% и фебрилна неутропения-0.97% . Комбинираната токсичност се наблюдава при /16%/ от изследваните пациенти, провели първа линия лекарствено лечение за мКРК.(табл.№41 в приложение).Увеличава се процента на неврологичните проблеми, както и алергичните реакции. Персистират гастроентерологичната, хематологичната и кардиологична токсичности.

Токсичност разгледана по възрастови групи –първа линия

Хематологична токсичност обхваща 8.24% от изследваните пациенти между 50-59 години и 17.70% над 60 години. Гастроентерологичната токсичност е почти равномерно разпределена в първите две възрастови групи -7.69%, 8.82%, както и в другите две-4.71% и 4.42%. Кардиологичната токсичност е наблюдавана само при 1.18% от изследваните пациенти, които са над 60 годишни. Синдром ръка-крак се установява във възрастовата граница от 40 до над 60 години както следва-2.94%-3.53%-2.65% . Невротоксичността е най-силно проявена в по-младата група под 39 години-15.38%, при пациентите на възраст от 40-49 години-5.88%, от 50-59 години-8.24%, а най-слабо в последната вързастова група-2.65%. Метаболитните нарушения се срещат във възрастовата категория между 40-49 години /2.94%/и над 60 години /3.54%. Дерматологичните реакции са наблюдавани във всички възрастови групи /7.69%, 2.94%, 5.88%, 4.42%/. Алергичните реакции във групата на изследваните пациенти от 40-49 години е 5.88%, в групата от 50-59 години е 2.35%, а над 60 години е 2.65%

Токсичност според пола при лечение на метастатичен карцином на дебелото черво –първа линия

Хематологичната токсичност при наблюдаваните пациенти жени е 8.64%, в сравнение с пациентите мъже-4.88%. Гастроентерологичната токсичност отново е по-често срещана при жените -4.94%,отколкото при мъжете-2.44%. Синдром ръка-крак е наблюдаван само при пациентите мъже е 2.44% . Кардиологичната токсичност за жените е по-висока 2.47%, за мъжете е 1.83%. Съдовите проблеми се срещат рядко и при двата пола-0.61% /м/ и 0.41%/ж/. Неврологичната токсичност се отнася за 3.05% от мъжете и за 4.94% от жените. Метаболитните отклонения при пациентите мъже са рядко-0.61%, по-често са при пациентите жени-2.47%. Дерматологичната токсичност е наблюдавана само при 1.83% от пациентите мъже и при 3.70% от пациентите жени. Алергични реакции са регистрирани почти двойно за жените /2.47%/, а за мъжете-1.22%. (табл. №37 в приложение)

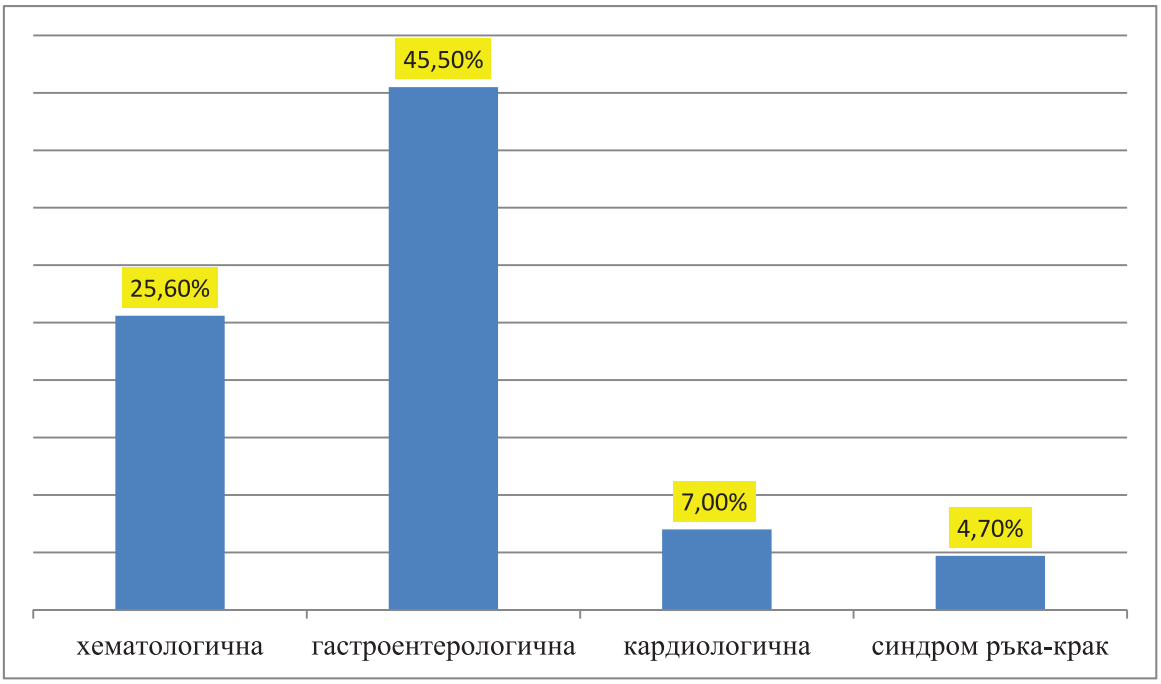
Токсичност според пола при лечение на метастатичен карцином на правото черво –първа линия

Хематологичната токсичност е представена при 6.10% от наблюдаваните пациенти мъже и 2.47% от пациенти жени. Гастроентерологичната токсичност е установена при 2.44% от пациентите-мъже и при 1.23% от пациентите –жени. Мукозит рядко се среща и при двата пола /0.61%/ мъже, /0.41%/ жени. Синдром ръка-крак е характерен при 1.83% от мъжете и при 2.47% от жените, провели първа линия лекарствено лечение в клиниката. Кардиологичната токсичност засяга 1.83% от мъжете и 2.47% от жените. Съдови усложнения са установени само при мъжете-1.22%. Невротоксичността е наблюдавана при пациентите мъже -2.44%, а при пациентите жени-1.23%. Метаболитните отклонения са само при мъжете-1.22%. Дерматологичната токсичност е с почти еднакъв процент от изследваните пациенти, независимо от пола-2.44%–2.47%. Алергичните реакции са с аналогичен резултат за двата пола-1.22%/м/ и 1.23% /ж/.(табл.№ 38 в приложение)

16.2. Анализ на токсичността при лекарствено лечение на мКРК-втора линия

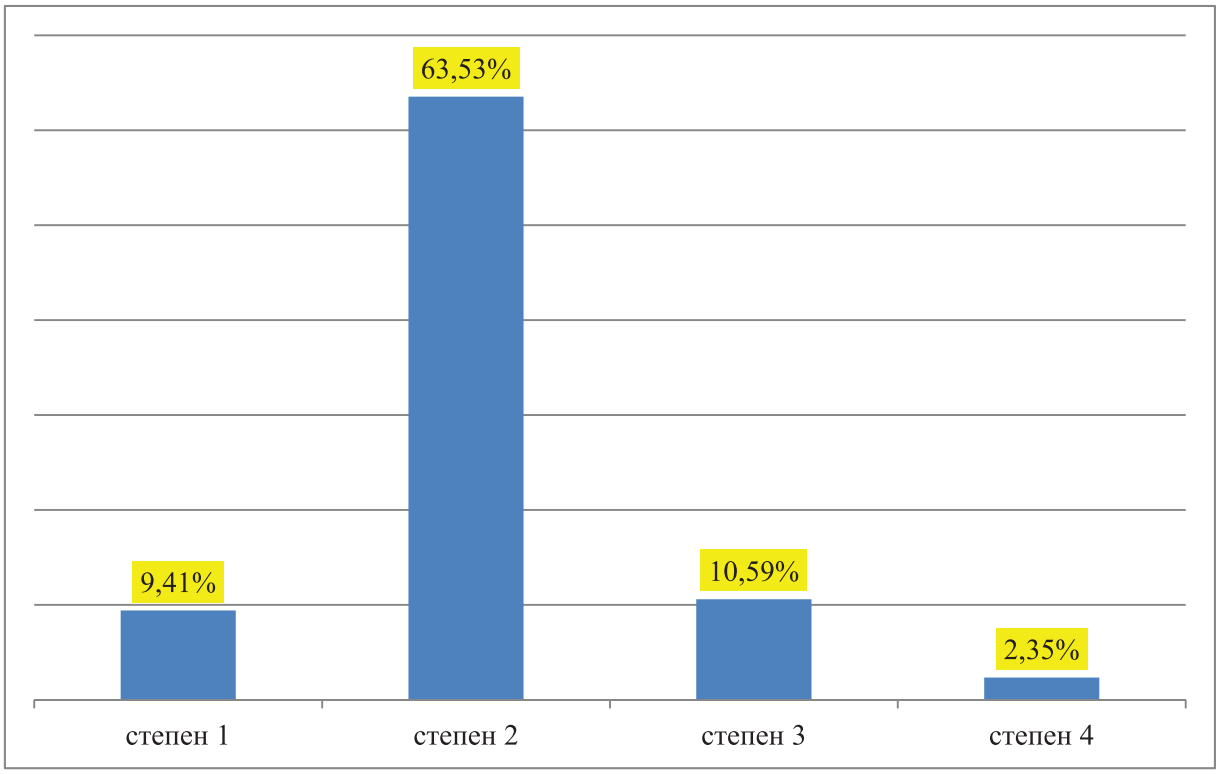
Лекарственото лечение за мКРК втора линия химиотерапевтични режими включва отново схемите *ФОЛФОКС, ФОЛФИРИ и Цетуксимаб или Панитумумаб, Бевацизумаб* взависимост от използваните цитостатици и таргетни агенти в първа линия.

Фигура 4. Наблюдавана токсичност при изследваните пациенти с КРК, провели втора линия лекарствено лечение



При лекарствено лечение, втора линия за мКРК, при 45.50% от изследваните пациенти се наблюдава гастроентерологична токсичност. Най-вероятно е обусловена от режима за втора линия –*ФОЛФИРИ*, който по-често е прилаган. Хематологичната токсичност е установена при 25.60% от наблюдаваните пациенти, кардиологичните усложнения при 7.0%, а синдром ръка-крак при 4.70%.

Фигура 5. Наблюдавана степен токсичност при изследваните пациенти с КРК, провели втора линия лекарствено лечение



При анализиране на степените токсичност се наблюдава следното процентно разпределение: Първа степен-9.41%, значително повишение за втора степен токсичност- 63.53%, както и наблюдавана тенденция за нарастване при трета степен-10.59% и четвърта степен-2.35%.

***При лекарствено лечение за метастатично заболяване на КРК /втора линия / наблюдавана трета и четвърта степен токсичност по видове*:**

При изследваните пациенти е установено следното разпределението на трета степен токсичност по видове: Анемия-1.18%, повръщане-1.18%, ритъмни нарушения-1.18%, циркулаторни нарушения в ЦНС-1.18%, дерматологична токсичност-1.18%, алергични реакции-1.18%. Наблюдаваната четвърта степен се отнася само за гранулоцитопения-1.18%. Хематологичната и гастроентерологичната токсичности са вследствие на цитостатиците, приложени като втора линия ХТ е наблюдавана при по-голям процент от пациентите. Сърдечно-съдовите нарушения са свързани с коморбидността на пациентите.Таргетната терапия се илюстрира с характерната дерматологична токсичност, но с повишен интезитет. Установената трета и четвърта степен токсичност при изследваните пациенти е представена в ниски проценти в сравнение с тези от проведените рандомизирани клинични проучвания.(179)

Токсичността разгледана по видове, степен, възрастови групи и локализиции - втора линия

Хематологичната токсичност-степен 3 -2.56% е наблюдавана само при карцином на дебелото черво. Гастроентерологичната токсичност степен 3 -5.13% е установена само при карцином на дебелото черво. Дерматологичната токсичност-2.17% е проявена при карцином на правото черво, а алергичните реакции -2.56% са установени само при дебелото черво. (табл.№37,38 в приложение)

Токсичност разгледана по възрастови групи –втора линия

Хематологичната токсичност е представена по-изразено при по-възрастните пациенти над 60 години-16.13%,в групата на по-младите до 39 години е 9.09%, над 40 години-7.69%, а над 50

години-8.20%. Гастроентерологичната токсичност засяга най-голям процент от болните на възраст от 40-49 години /34.62%/, само 6.45% от болните над 60 години, 22.95% на възраст от 50-59 години и само 9.09 % на възраст под 39 години. Синдром ръка-крак е наблюдаван само в категорията над 60 години при 3.23% от пациентите. Кардиологични проблеми са установени при 3.28% от пациентите в групата между 50-59 години и при 6.45% над 60 години. Съдовите усложнения са редки и обхващат 3.23% от болните във възрастовата група над 60 години. Невротоксичността е установена в последните две възрастови групи -3.28% и 1.61% от наблюдаваните пациентите. Метаболитните отклонения се отнасят също само за последните две възрастови групи равностойно-1.64%. Алергичните рекации са наблюдавани във всички възрастови групи-под 39 години-27.27%, от 40-49 години-7.69%, от 50-59 години-9.84% и над 60 години-11.29%.

Токсичност взависимост от пола при лечение на метастатичен карцином на дебелото черво –втора линия

Хематологичната токсичност е по-честа при изследваните пациенти жени /28.8% /, отколкото при пациентите мъже /18.8%/. Гастроентерологичната токсичност преобладава при мъжете /35.0%/, а при жените е /28.0%/. Синдромът ръка-крак е наблюдаван само при мъжете /3.33%/. Кардиологичните усложнения се наблюдават при 12.0% от жените и 5.0% от мъжете.Съдовите проблеми са по-рядко при мъжете /1.57%/ в сравнение с жените /4.0%/. Същото се отнася и за неврологичната токсичност –при мъжете 1.67%, а при жените 8.0%. Метаболитните отклонения са установени само при мъжете /3.3%. Дерматологичната токсичност засяга 25.0% от мъжете и 12.0% от жените. Алергичните реакции се установяват при 8.0% от пациентките и при 6.67% от наблюдаваните пациенти.

Токсичност при лечение на метастатичен карцином на правото черво в зависимост от пола – втора линия

Хематологичната токсичност засяга 10.42% от жените и 8.04% от мъжете. Гастроентерологичната токсичност е незначително по-малка при жените -6.25%, отколкото при мъжете-8.93%. Синдромът ръка-крак се установява рядко и е само при мъжете 0.89% . Ритъмните нарушения се наблюдават приблизително еднакво и при жените /2.68% и при мъжете /2.08%/. Неврологичните проблеми са установени само при жените -2.08%. Метаболитните нарушения са наблюдавани епизодично само при мъжете-0.89%. Дерматологичните реакции са по-изразени при мъжете-8.04%, докато при пациентите от женски пол са засегнати -4.17%. Алергията е рядко нежелано събитие и за двата пола -0.89% /мъже/ и 0.63%/жени/

Табл. №42. Наблюдавана комбинирана токсичност при изследваните пациенти с КРК по време на втора линия лекарствено лечение

Вид токсичност	Брой пациенти	%	Валидиран процент
Хематологична+хематологична	2	0,6	33,3
Алергични реакции+гастроентерологична	1	0,3	16,7
Гастроентерологична+Гастроентерологична	1	0,3	16,7
Мукозит+Метаболитни нарушения	1	0,3	16,7
Неврологична+Алергични реакции	1	0,3	16,7
Общо с токсичност	6	1,7	100,0
Без токсичност	356	98,3	
Общо болни	362	100,0	

Комбинираната токсичност при лечение на мКРК втора линия е изненадващо представена в нисък процент/1.7, при 6 от наблюдаваните пациенти. (табл.№40)

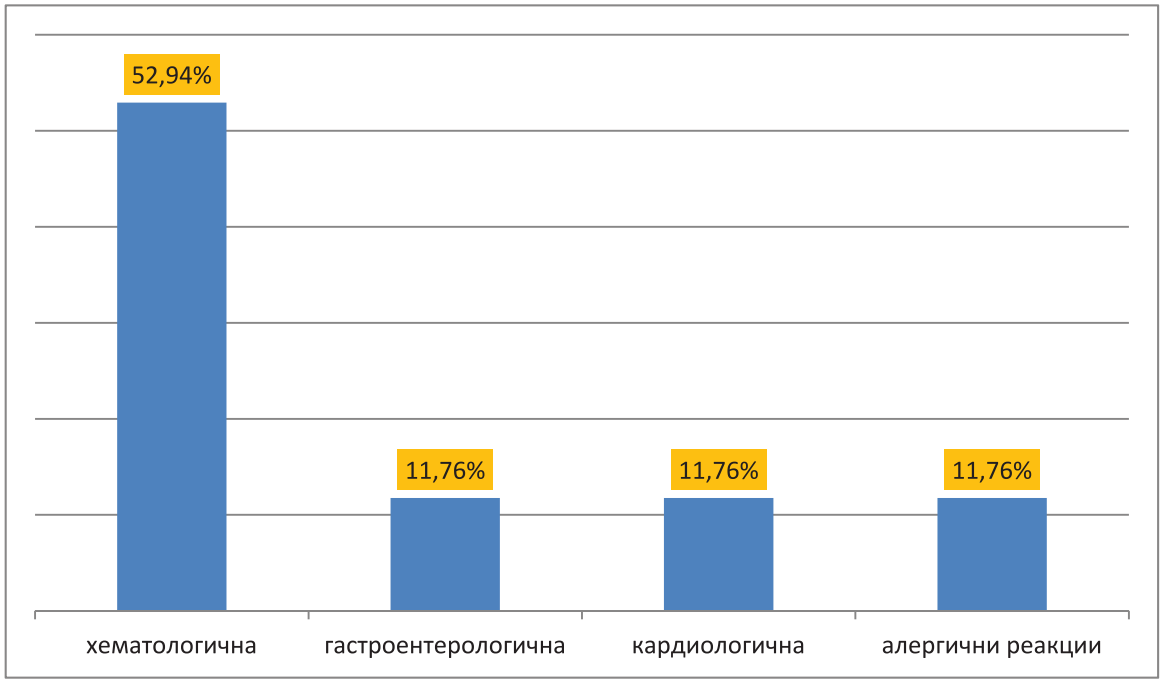
Има повторяемост на хематологичната и гастроентерологичната токсичност, а съчетаването от различни видове е епизодично и касае кожни и алергични реакции с неврологични или метаболитни нарушения. Най-вероятно това се дължи на адаптивността на организма, механизмите на резистентност към цитостатиците, част от които присъстват от началото на лечението.

16.3. Анализ на токсичността при лекарственото лечение на изследваните пациенти с мКРК –трета линия

Лекарственото лечение /трета линия/ се отнася за 78 от изследваните пациенти с КРК. Представлява опит за палиативна терапия с нова комбинация или вече използвана със задоволителен терапевтичен успех и включва химиотерапевтичните режими:

ФОЛФОКС/КСЕЛОКС или ФОЛФИРИ/КСЕЛИРИ Митомицин С+5-ФУ, Левковорин.

Фигура 6. Наблюдавана токсичност при изследваните пациенти с мКРК по време на трета линия лекарствено лечение



При изследваните пациенти, провели трета линия лекарствено лечение в клиниката за мКРК, преобладава хематологичната токсичност /52.94%/, за 11.76% от тях се установи гастроинтестиналната, кардиологичната и алергичните реакции.

Табл. №43.Наблюдавана токсичност при изследваните пациенти с мКРК по време на трета линия лекарствено лечение по локализация

Лекарствено лечение	**Вид токсичност**	**Локализация на карцинома**				**Общо**	
		Колон		Ректум		Брой пациенти	**%**
		Брой пациенти	**%**	Брой пациенти	**%**		
Т3-трета линия ХТ	Хематологична	2	33,33	7	63,64	9	52,94
	Гастроентерологична	1	16,67	1	9,09	2	11,76
	Синдром ръка-крак	0	,00	1	9,09	1	5,88
	Кардиологична	1	16,67	1	9,09	2	11,76
	Метаболитни нарушения	0	,00	1	9,09	1	5,88
	Алергични реакции	2	33,33	0	,00	2	11,76
Общо		6	100	11	100	17	100

При карцином на дебелото черво хематологичната токсичност е при по-малък процент наблюдавани пациенти /33.3%/, отколкото при карцином на ректума -63.64%. Гастроинтестиналната токсичност наблюдавана при лечение на изследваните пациенти с карцином на дебелото черво е по-често 16.67%, спрямо 9.09% при карцином на ректума. Метаболитните отклонения и синдрома ръка-крак се установяват само при карцином на ректума-9.09%, а алергичните реакции само при карцином на дебелото черво-33.33%. Кардиологичните проблеми преобладават при карцином на колона-16.67%, срещу 9.09% при ректалния.

Табл. №44. Наблюдавана токсичност при изследваните пациенти с мКРК по време на трета линия лекарствено лечение по пол

Лекарствено лечение	**Вид токсичност**	**Пол**				**Общо**	
		Мъже		Жени		Брой пациенти	%
		Брой пациенти	%	Брой пациенти	%		
Т3- трета линия лечение	Хематологична	5	50,00	4	57,14	9	52,94
	Гастроентерологична	1	10,00	1	14,29	2	11,76
	Синдром ръка-крак	1	10,00	0	,00	1	5,88
	Кардиологична	1	10,00	1	14,29	2	11,76
	Метаболитни нарушения	1	10,00	0	,00	1	5,88
	Алергични реакции	1	10,00	1	14,29	2	11,76
Общо		10	100	7	100	17	100

Хематологичната токсичност се наблюдава при 57.14% от изследваните пациенти жени и при 50.% от пациентите мъже. С незначителен превес при наблюдаваните пациенти мъже са гастроентестиналната и кардиологичната токсичност, както и алергичните реакции 14.29%, спрямо пациентите жени-10.0%. Метаболитните нарушения и синдромът ръка-крак са установени само при мъжете-10.0%.

Табл. №45. Наблюдавана токсичност при изследваните пациенти с мКРК по време на трета линия лекарствено лечение по възрастови групи

Вид токсичност	**Възрастови групи**						**Общо**	
	40-49		50-59		60+		Брой пациенти	%
	Брой пациенти	%	Брой пациенти	%	Брой пациенти	%		
Хематологична	1	100,00	7	58,33	1	25,00	9	52,94
Гастроентерологична	0	,00	0	,00	2	50,00	2	11,76
Синдром ръка-крак	0	,00	1	8,33	0	,00	1	5,88
Кардиологична	0	,00	1	8,33	1	25,00	2	11,76
Метаболитни нарушения	0	,00	1	8,33	0	,00	1	5,88
Алергични реакции	0	,00	2	16,67	0	,00	2	11,76
Общо	1	100,00	12	100	4	100	17	100

Възрастовата група между 50-59 години е най-засегната от хематологична токсичност 58.33%, често се установяват и алергичните реакции-16.67%, кардиологичната токсичност се наблюдава при 8.33% от изследваните пациенти. Същият процент се отнася и за синдрома ръка –крак, както и метаболитните отклонения-8.33%. При наблюдаваните пациенти във възрастовата група над 60 години най-изразена е гастроентерологичната токсичност -50.0%, а хематологичната и кардиологичната присъства еднакво при 25.0% от изследваните пациенти. Само един пациент на възраст между 40-49 години е с хематологична токсичност.

Табл. №46. Наблюдавана степен токсичност при изследваните пациенти с мКРК по време на трета линия лекарствено лечение

ХТ	**Степен токсичност**	**Брой пациенти**	**%**
трета линия	1	2	11,76
	2	2	11,76
	3	10	58,82
	4	3	17,65
Общо		12	70,59

Степените токсичност са разпределени –от първа до четвърта като най-често се наблюдава трета степен токсичност при изследваните пациенти. Втора степен се установява при 58.82% от наблюдаваните пациенти, трета степен при 17.65%, а първа степен при 11.76%.

Комбинираната токсичност се отнася за категориите хематологична и гастроентерологична като се установява при /20%/от наблюдаваните пациенти, синдром ръка-крак и метаболитни нарушения се отнася също за /20%/от изследваните пациенти, дерматологични реакции и хематологична токсичност се наблюдава при /20%/, а повтарящата се хематологична токсичност се установя при значителен процент от проследените пациенти /40%/.

Обобщение

При лечението на мКРК независимо коя токсичност е проследена, се наблюдава трайна тенденция при всяка следваща линия химиотерапия да се увеличава процента на болните със странични реакции. Основните проблеми засягат кръвотворната система, като най-уязвими са червената и бялата редица,на по-късен етап се наблюдава тромбоцитопения. Невротоксичността е характерна за схемата на *ФОЛФОКС* и се проявява на първа линия, като често е съпроводена от алергични реакции. При лечение с *КСЕЛОКС* освен хематологична и гастроинтестинална токсичност, се наблюдава и кардиологична, както и синдромът ръка- крак, което най-вероятно е свързано с пероралното приложение на *Капецитабин*. Режимът на *ФОЛФИРИ*, приложен за втора линия на метастатичен КРК е съпътстван от изразена гастроинтестинална токсичност и ръка-крак синдром, наблюдават се и сърдечно-съдови нарушения, а алергичните реакции и метаболитните отклонения по-рядко. Интересна констатация се установява при другата схемата за втора линия за лечение на карцинома на дебелото черво */КСЕЛИРИ/*- водеща е гастроинтестиналната токсичност. Лечението с *Митомицин С +5-ФУ*, *Левковорин* или *Капецитабин* на трета линия се съпътства от хематологична и гастроентерологична токсичност като се увеличава степента на токсичността.

16.4. Анализ на токсичността при комбинираните схеми с –анти VEGFR блокери

През периода 2008г.-2012 година на 68 пациента в клиниката по химиотерапия е извършен генетичен анализ за K-RAS статус. При метастазирал колоректален карцином за първа линия се наложи като успешна комбинацията на анти - VEGFR *Бевацизумаб* и *ФОЛФОКС* и при неизвестен K-RAS статус. След получаването на резултата от генетичното изследване на K-RAS, при наблюдаваните пациенти с метастазирало заболяване на КРК и с данни за мутирал тип към химиотерапевтичния режим е добавяна таргетна терапия, инхибираща рецепторите на съдовоендотелния растежен фактор /VEGFR/. Броят на пациентите, лекувани с тази терапевтична комбинация в клиниката е общо 30. Това се отнася за 8.6 % от всички 88 пациенти с метастазирал КРК. Токсичният профил на таргетната терапия с инхибитори наVEGFR е известен. Кардиологичната токсичност е водеща с данни за артериална хипертония. При част от изследваните болни /13.3%/се наблюдава повишаване на АН, но не по-високо от степен 2 по NCI-CTC и то на по-късен етап от лечението. По-тревожно е установяването на ритъмните нарушения: от клинично незначими надкамерни екстрасистоли до значими камерни екстрасистоли и ППМ/ Пристъпно предсърдно мъждене/. Другите отклонения на сърдечния ритъм като брадикардия или синусова тахикардия са по-вероятно свързани с прием на медикаменти или съчетана токсичност /анемичен синдром/. Сърдечна недостатъчност не се установява при изследваните пациенти. Рядко, но са наблюдавани пациенти с циркулаторни инциденти на ЦНС, както и с исхемични промени симптоматични и асиптоматични, без миокарден инфаркт. По време на лечение с *Бевацизумаб* при изследваните пациенти не се установи перфорация на стомашно-чревния тракт, съдов инцидент като артериална или венозна тромбоза, белодробен тромбемболизъм или хеморагия. Най-често се наблюдава епистаксис, който не е обилен, но продължава през целия период на лечение. Хипокалиемията е наблюдавана при малко от изследваните пациенти и вероятно е вследствие на диариен синдром /3.3%/. Хематологичната токсичност е преобладаваща при 16.67% от наблюдаваните пациенти, което се дължи на приложението на цитостатиците. Гастроентерологичните нежелани събития са установени при 13.3% от изследваните пациенти и вероятно се дължат на приложения химиотерапевтичен режим.

16.5. Анализ на токсичността при комбинираните режими с EGFR-блокери

Определянето на K-RAS статуса е важно както за индивидуалния подход в лечението на КРК, така и за прогнозата по отношение на общата преживяемост и време до прогресия. Лечението с инхибитор на EGFR /в частност *Панитумумаб*/ при мутирал тип не само може да не доведе до позитивен резултат, а даже да влоши състоянието на пациента. При изследваните пациенти с метастазирало заболяване на КРК и резултат от генетичното изследване на K-RAS –див тип към схемата на лечение за първа линия */ФОЛФИРИ/* е добавяна таргетна терапия, инхибира-

ща рецепторите на епидермалния растежен фактор /EGFR /-*Цетуксимаб*. На по-късен етап, след одобрението от ЕМА на режима *Панитумумаб и ФОЛФОКС* за първа линия при метастазирал КРК са лекувани общо 14 пациенти. Наблюдаваната токсичност, присъща за цитостатиците засяга хемопоезата, гастроинтестиналния тракт, неврологичната система и др. Анализираните данни за нежелани странични реакции при изследваните пациенти са съпоставими с тези, които се съобщават от проведените клинични изпитвания за мКРК със схемите *Цетуксимаб* и *ФОЛФИРИ, Панитумумуб и ФОЛФОКС /КСЕЛОКС/*. (160,161)

Най –изразена е наблюдаваната гастроинтестиналната токсичност при / 20.0%/ от изследваните пациенти с *Цетуксимаб* и *ФОЛФИРИ*. Хематологичната токсичност /17.5%/ също присъства при този режим като прави впечатление освен анемията и гранулоцитопенията- тромбоцитопенията. Кардиологичната токсичност е наблюдавана при /7.5%/ от изследваните пациенти и най-вероятно се дължи на придружаващите заболявания. При провеждане на таргетна терапия с *Панитумумаб + ФОЛФОКС* водеща е хематологичната токсичност /57.14%/, последвана от еднакво представени гастроентерологична и кардиологична токсичност /14.29%/. Добавянето на *Панитумумаб* към схемата *ФОЛФОКС* не води до засилване на известната невротоксичност на платиносъдържащия режим. Към тази токсичност се наслагва характерната за този вид таргетната терапия дерматологична реакция, която се установява при 83.30% от изследваните пациенти. Времето на поява на нежеланите странични реакции при анти- EGFR терапия варира от първи курс до 5-6 курс на лечението, като най-често е в ранните курсове.

Фигура 7, 8. Пациентка, 52 год, с макуло-папулозен обрив степен 2, на фона на лечение с *Цетуксимаб*

При детайлно разглеждане на дерматологичната токсичност се констатират различните проявления на същата. В клиниката при изследваните пациенти, провели таргетна терапия с инхибиторите на EGFR е наблюдавана цялата палитра на нежелани събития описана в литературата, свързани с това лечение. На първо място е макуло-папулозния или така наречен акнеподобен обрив, характерен за този вид прицелна терапия. Появата му е ранна, 8-10 дена непосредствено след провеждането на първи курс. Интензивността е различна и се оценява от първа до трета степен по NCI-CTC. Характерна е локализацията на обрива по лицето, по окосмената част на главата, по гърдите и гърба, което причинява дискомфорт при наблюдаваните пациенти и ограничава социалните им контакти /фиг.7,8/. Понякога обривът е придружен от астено-адинамичен синдром и фебрилетет. Има известна разлика в дерматологичната токсичност между приложението на двата анти- EGFR блокера /*Цетуксимаб* и *Панитумумаб*/. При изследваните пациенти превалира по-тежката степен на папуло-пустулозен обрив при лечение с *Панитумумаб* в сравнение с *Цетуксимаб*. /Фигура 9,10/. При проследяването на акнеподобния обрив в хода на лечение и с двата агента, се установи, че след бурната поява в началото на терапията, с пик около 2 седмици, следва едно плато в рамките на 4-6 седмици, когато степента на макуло-папулозния обрив се задържа в първа, а след това при някои пациенти напълно изчезва или остава слабо изразена ливидна хиперпигментация по лицето или еритема. Регистрирани са епизоди, когато тежестта на обрива нараства или намалява спонтанно. При изследваните пациентии, 8-седмици след преустановяване на лечението, кожните промени отзвучават. При започване на анти - EGFR терапията при изследваните пациенти, с 3-4 месечен период на прекъсване, отново се наблюдава макуло-папулозен обрив със същата характеристика каквато е при първоначалното лечение. В същото време при малка част от болните не се появява характерният обрив.

Фигура 9. Пациент, 54 год. с папуло-пустолозен обрив степен 3 по време на лечение с *Панитумумаб*

Фигура 10. Пациент, 54 год. след овладяване на кожната токсичност, продължава лечението с *Панитумумаб*

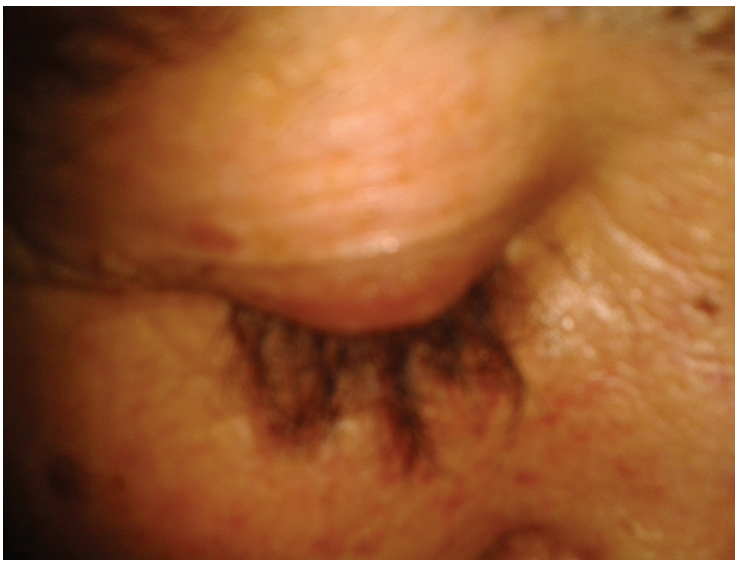
Друга типична проява на странична реакция е сухотата на кожата, която се среща еднакво и при двата агента.Тя засяга по-често кожата на гърба и ръцете. При по-изразена степен, сухотата на кожата е придружена и с лющене на повърхностния епидермален слой и предизвиква пруритус. В други случаи водещ симптом е хиперкератозата по ходилата на краката. Някои от наблюдаваните пациенти съобщават и за сухота на лигавиците, както и за обривни единици по лигавицата на устната кухина./Фигура 11,12/

Фигура 11. Пациент, 67год., с обривни единици и разязвяване по лигавицата на езика, по време на лечение с *Панитумумаб*

Фигура 12. Пациентка, 64 год. със сухота на кожата на лицето степен 2 по време на лечение с *Цетуксимаб*

Често при изследваните пациенти се наблюдават и промените на кожата около ноктите на пръстите на ръцете и на краката /паронихия/. Взасимост от степента на изява, това са десквамация на дермата с или без възпалителен вал, болезнени фисури, които допълнително затрудняват пациентите при самообслужването и предвижването им. Интересен феномен, установен при няколко пациенти след по-продължително лечение и при двата анти- EGFR агента, е повишеният растеж на миглите. За съжаление в някои случаи козметичният ефект е придружаван и със сълзене в очите, както и с възпаление на космените фоликули, оточност на клепачите. /Фигура 13/

Фигура 13. Пациентка, 65 години, с повишен растеж на миглите, по време на лечение с *Панитумумаб*



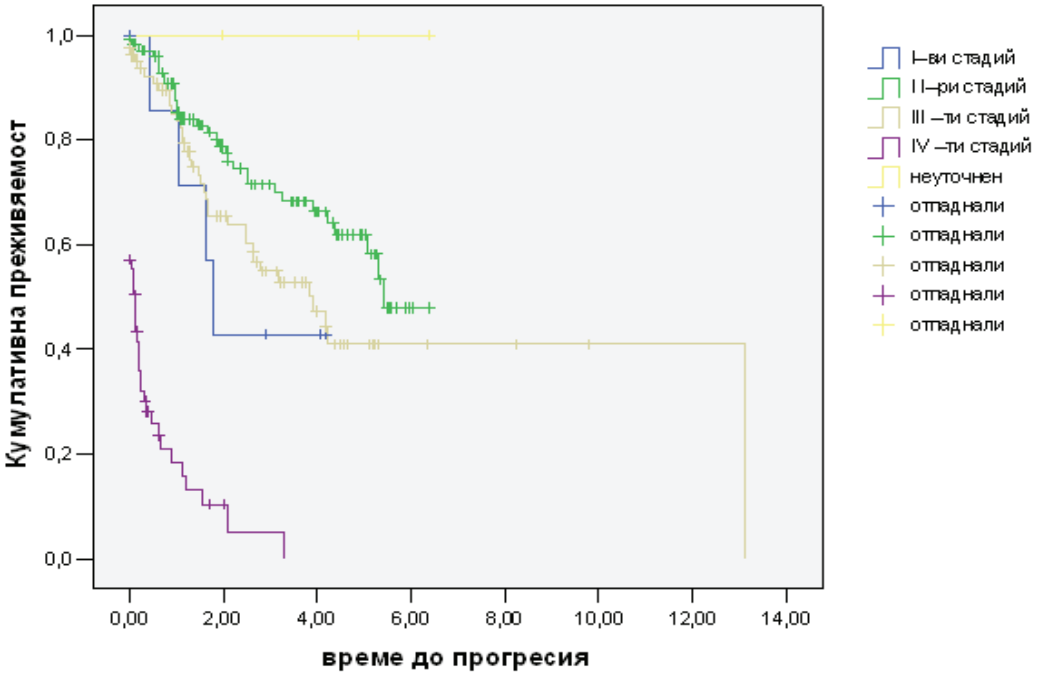
Офталмологичните проблеми са установен при малък процент от изследваните пациенти, като най-често това са конюнктиви, по-рядко блефарити и кератити. Алергичните реакции при инфузията на *Цетуксимаб* са най-сериозните, застрашаващи живота състояния, които са наблюдавани при /7.5%/ от изследваните пациенти. Анафилактичен шок е наблюдаван при една пациентка при започване на лечение с *Цетуксимаб*, с натоварваща доза-400мг/м2 и.в. /обща доза -760 мг/, без анамнеза за алергична предиспозиция. По-слабо изразени реакции като хиперемия, сърбеж по тялото и спадане на гласа, задух, неприятни усещания в устата са наблюдавани при част от изследваните пациенти, независимо спазената премедикацията с антихистамини и кортикостероиди, което е препоръчително при инфузии с *Цетуксимаб*. Продължителността на тези странични ефекти е взависимост от дозата на медикамента, както и от индивидулната реактивност на пациентите. Такива алергични реакции не са наблюдавани при приложението на *Панитумумаб*, тъй като това е 100 % човешко антитяло. Белодробен тромбемболизъм на фона на лечение с *Цетуксимаб* е сериозно нежелано събитие, което е установено при единични случаи, за които може да се коментира дали първоначалната причина е прицелната молекула, цитостатиците или съпътстващото придружаващо заболяване. Отклоненията в лабораторните показатели по отношение на електролитите са установени при /2.5%/от изследваните пациенти. Хипомагнезията и хипокалциемията са характерни констелации при анти- EGFR терапия. Отклоненията в електролитния баланс при наблюдаваните пациенти бяха степен 1-2, коригирани своевременно и не доведоха до нарушаване на общото им състояние.

По задача 2 е осъществен анализ на групите за периода до прогресия и наблюдаваната обща преживяемост на пациентите с КРК, провели лечение в клиниката и сравнение със сходни болни в страната.

Периодът до прогресия и общата преживяемост са важни показатели за оценка на проведеното лечение. Различни фактори оказват своето въздействие върху развитието на заболяването като възраст, пол, стадий, степен на диференциация на тумора, локализация и др. През 2013 година съвместно с НРР при активно съдействие на Онкологичните центрове се проведе проучване за състоянието и лечебните резултати при пациентите с КРК. Данните от този мета-анализ даде възможност да се сравнят резултатите, получени за изследваните пациенти по отношение на времето до прогресия и пет-годишна преживяемост в клиниката с тези от страната. (194)

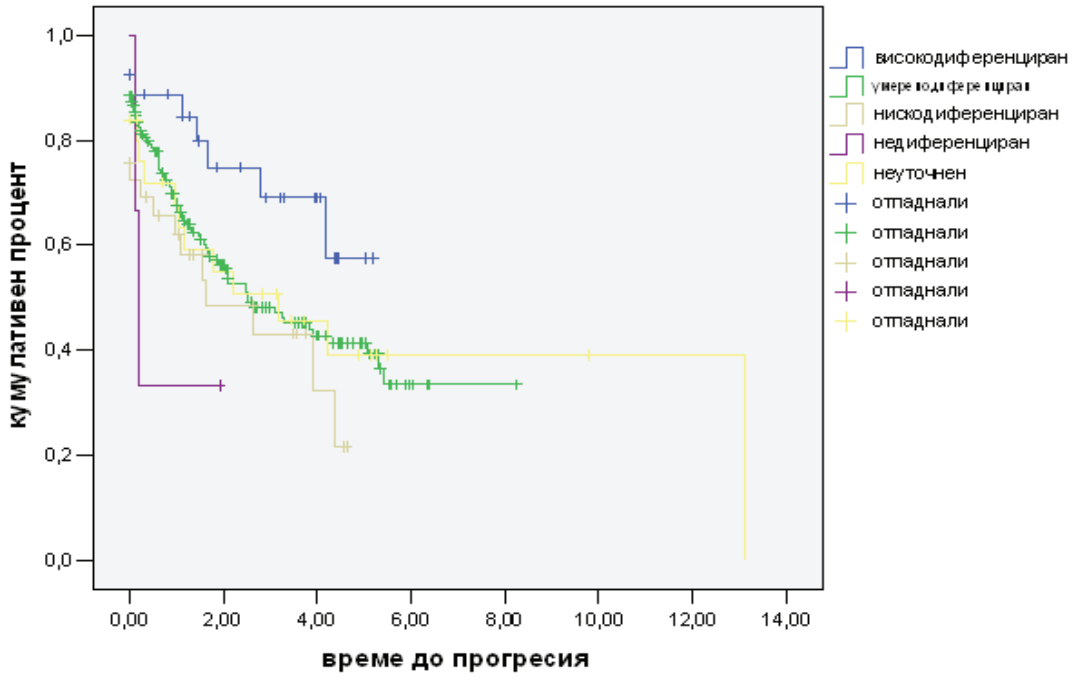
1. Анализ на групите за периода до прогресия

Табл. №47. Наблюдавано време до прогресия при пациентите с КРК по стадий



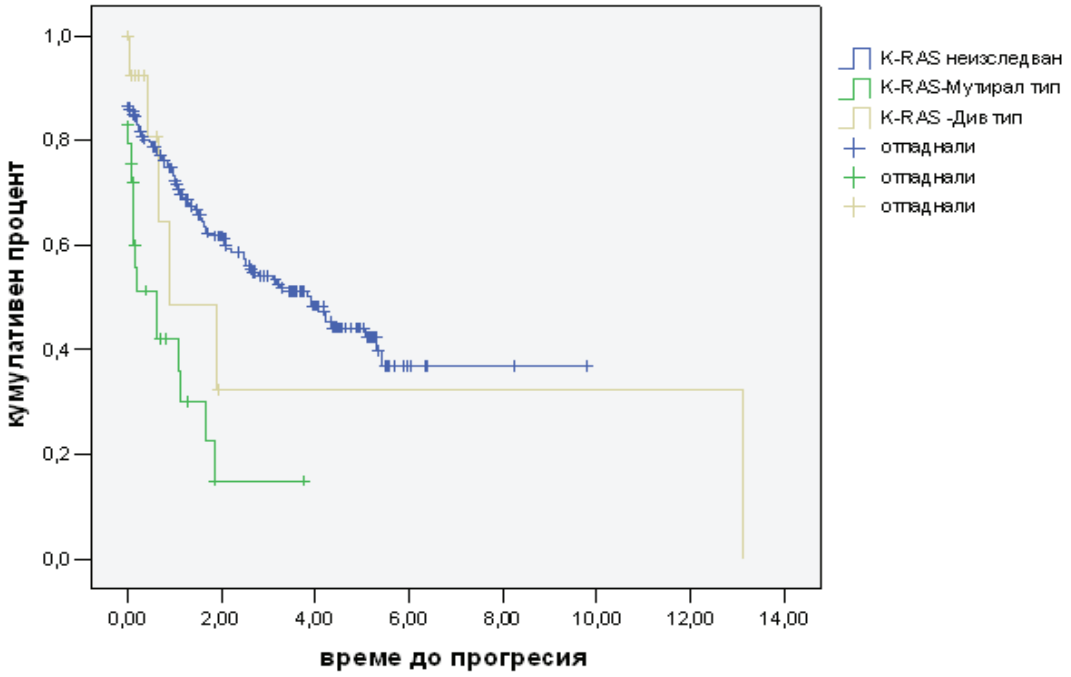
Изследваните пациенти с КРК, диагностицирани в трети стадий прогресират след повече от 12 месеца. Двойно е по-кратък срокът за рецидивиране на болестта при втори стадий /6 месеца/. Почти толкова е установено и при наблюдаваните пациенти с неуточнен стадий. Едва 4 месеца е периодът, свободен от заболяване при първи стадий, което до известна степен поставя въпроса за коректността при първоначалното стадиране. Обяснимо е, че е кратък срока /по-малко от 4 месеца / за времето до прогресия при наблюдаваните пациенти в четвърти стадий, които са с лоша прогноза.

Табл. №48. Наблюдавано време до прогресия при пациентите с КРК по степен малигненост на първичния тумор



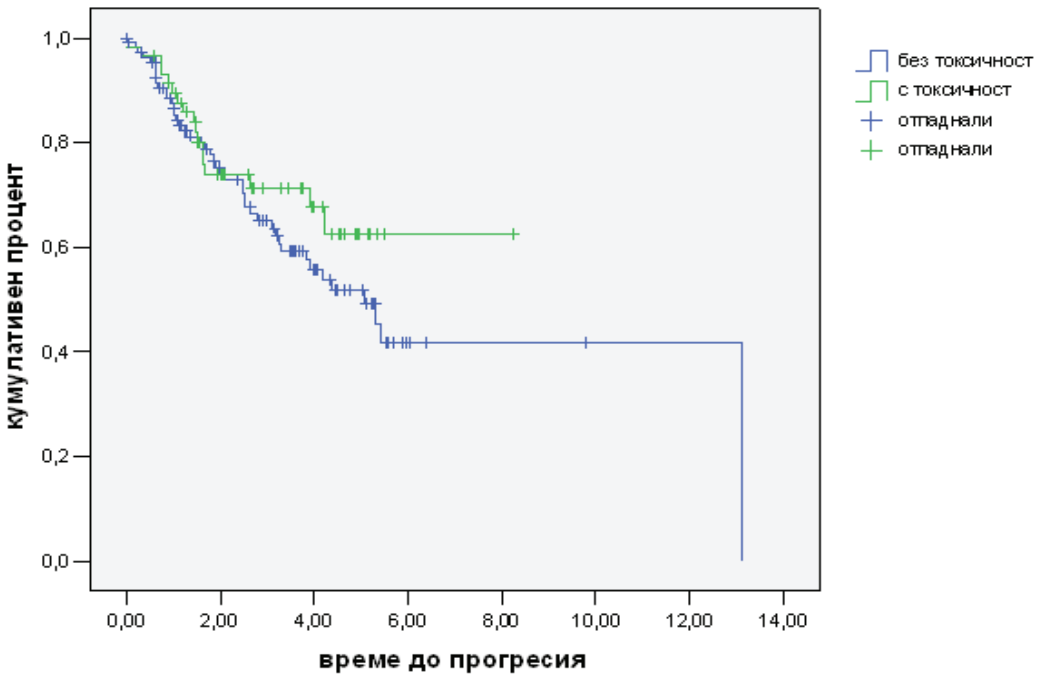
Степента на диференциация на тумора е фактор, който се отразява на времето до прогресия. При изследваните пациенти с КРК недиференцираните карциноми имат най-неблагоприятната прогноза-2 месеца. Нискодиференцираните тумори прогресират също след кратък срок-малко над 4 месеца. Изненадващ е почти аналогичният резултат за високодиференцираните карцином. Умерената диференциация осигурява над 8 месеца, период без рецидив. Неуточнените при първоначална патологоанатомична диагностика или с липсваща такава имат най-дълъг светъл период, без заболяване-над 12 месеца.

Табл. №49. Наблюдавано време до прогресия при пациентите с КРК по генетичен анализ



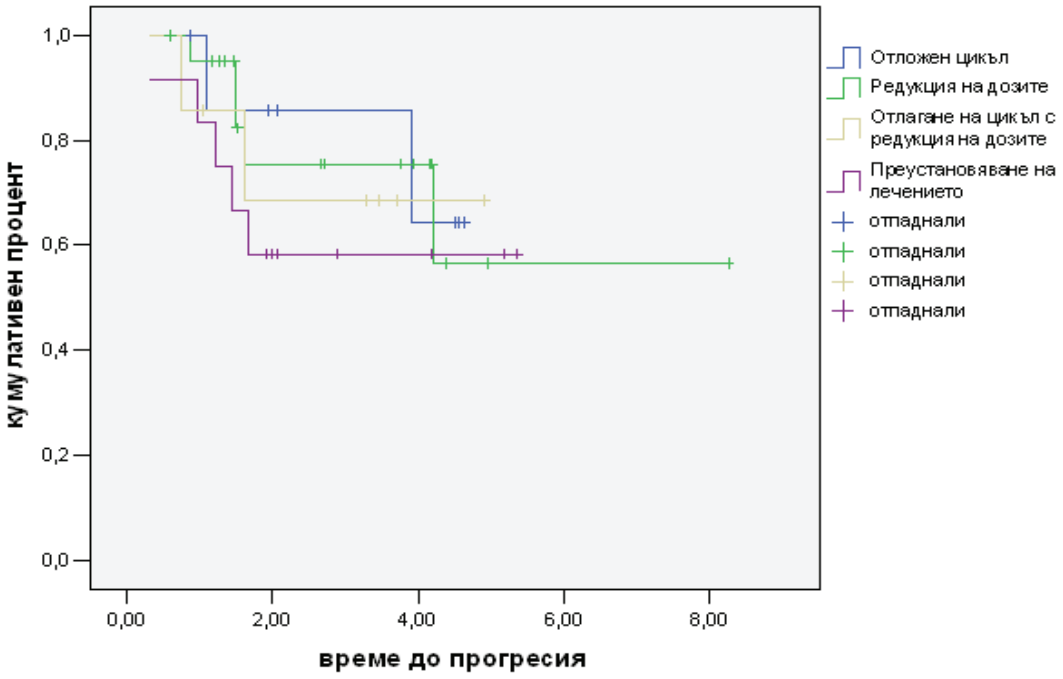
По-продължително време до прогресия е установено при изследваните пациенти с K-RAS див тип, в сравнение с тези с мутирал тип, което съответства на данните от клиничните проучвания. (197)

Табл. №50. Наблюдавано време до прогресия при пациентите с КРК по наличие на токсичност



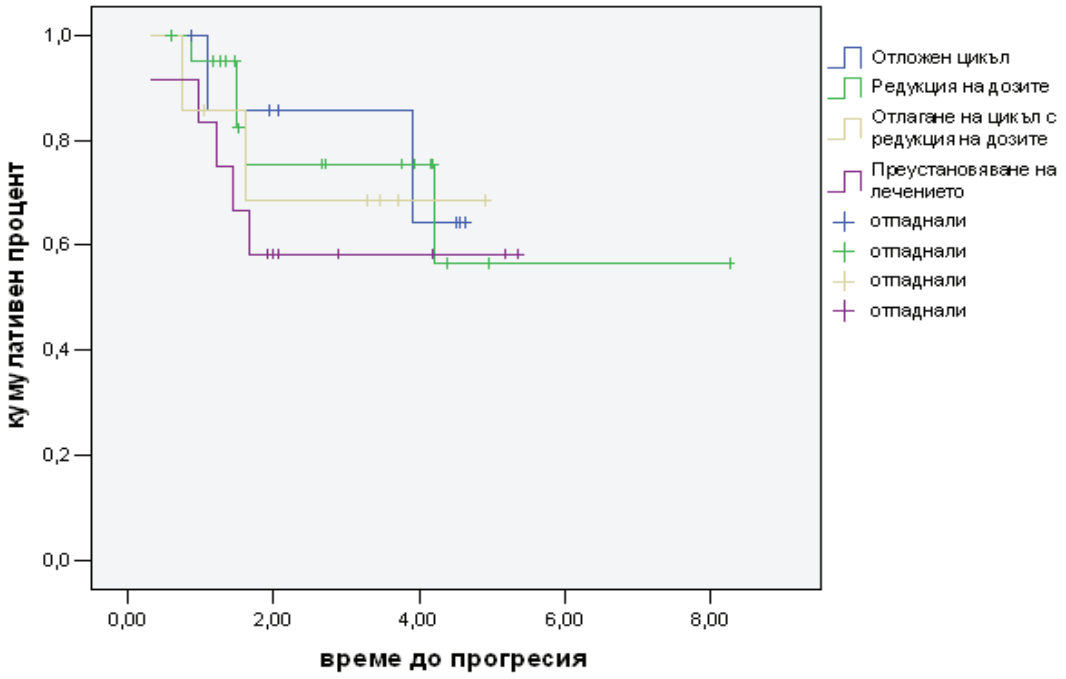
Логично се установява, че наличието на токсичност се отразява на периода, свободен от заболяване. Изследваните пациенти, с проявена такава, прогресират след 8 месеца. Значително по-дълъг период без рецидив или метастастазиране е установен при пациентите без токсичност. Това е обяснимо, тъй като страничните реакции понякога са причина да се преустанови лекарственото лечение поради влошаване на общото състояние на болните.

Табл. №51. Наблюдавано време до прогресия при пациентите с КРК по поведение за проявена токсичност при адювантно лечение



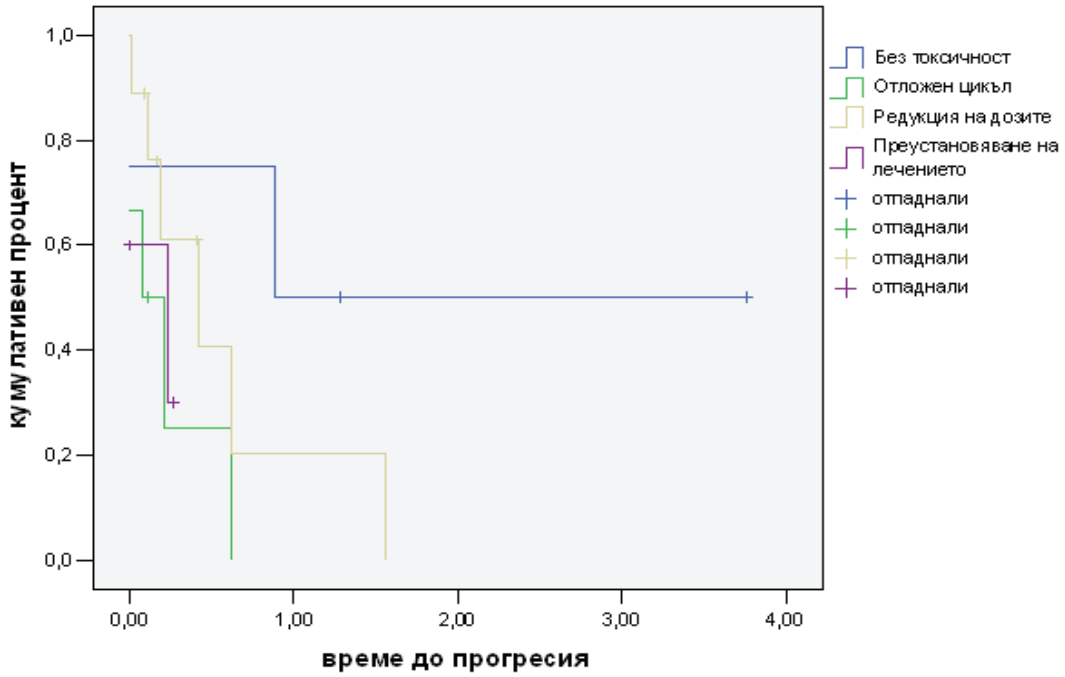
Редукцията на дозите е поведението при токсичност, което дава най-продължителен период без прогресия, над 8 месеца. Преустановяването на лечението осигурява по-добро качество на живот, но срокът до рецидивиране на заболяването е под 6 месеца. Отлагането на цикъл с последваща редукция на дозите е вариант, при който времето до прогресия е 4.8 месеца. Най-рано рецидивират наблюдаваните пациенти, при които е отложен курса лечение /4.3месеца/.

Табл. № 52. Наблюдавано време до прогресия при пациентите с мКРК по поведение за проявена токсичност при първа линия лекарствено лечение



Преустановяването на лечение обуславя агресивен ход на заболяването-над 15 дена. Отлагането на химиотерапията позволява този срок да е малко над 30 дена.При изследваните пациенти, провеждащи първа линия ХТ отлагането и редукция на дозата дава повече от 45 дена светъл период. Период, над 2 месеца, без прогресия на заболяването се отнася за проследяваните пациенти, при които не е наблюдавана токсичност и не е коригирана дозата на противотуморните медикаменти.

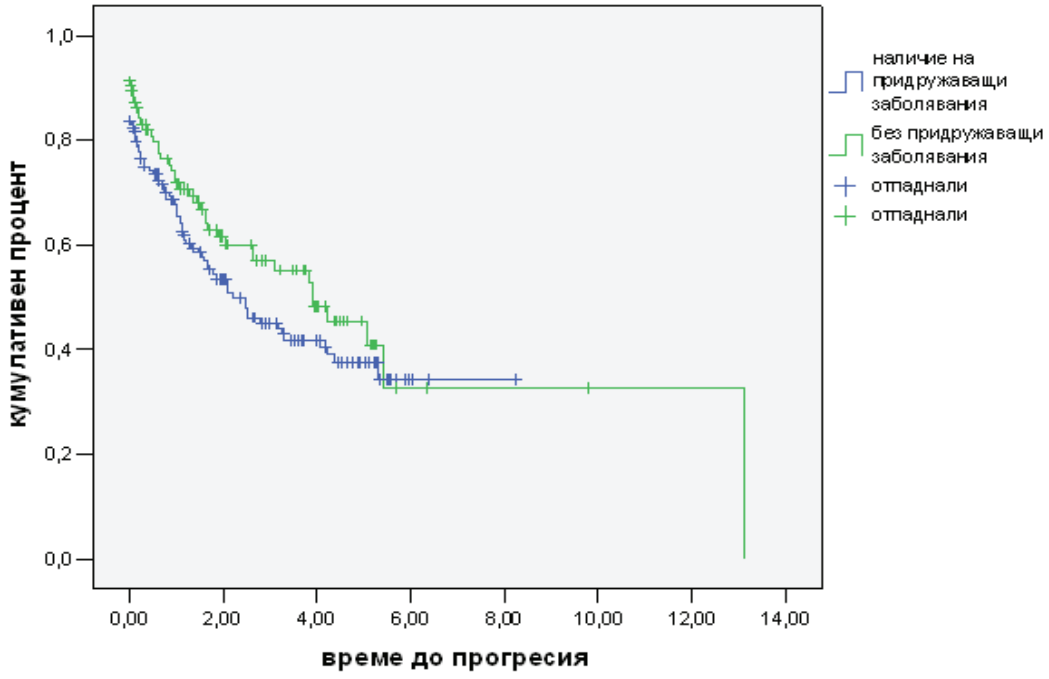
Табл. №53. Наблюдавано време до прогресия при пациентите с мКРК по поведение за проявена токсичност при втора линия лекарствено лечение



При изследваните пациенти, провеждащи втора линия ХТ, без корекция на терапията е установен свободен период от заболяване почти 4 месеца. Значително се скъсява периода до прогресия за тези пациенти, които преустановяват лечението си в резултат на токсичност/до дни/. Отлагането на цикъл не дава предимство като поведение, а рецидивиране на заболяването в кратък срок. Редукцията на дозите удължава над 1 месец периода до прогресия при наблюдаваните пациенти.

Поведението при трета линия засяга малък болни /12/. Преустановяването на лечението обрича пациентите на бързо прогресиране /по-малко от 1 месец /

Табл. №54. Наблюдавано време до прогресия при пациентите с КРК по придружаващи заболявания



Коморбидността играе решаваща роля за времето до прогресия. При изследваните болни с придружаващи заболявания, лечението е придружено с повече изразена токсичност, което наложи отлагане или редукция на дозите на цитостатиците, като свободния период от заболяване установен за тази група е около 8 месеца. Най-често наблюдаваните придружаващи заболявания касаят сърдечно-съдовата система, при по-възрастните изследвани пациенти. В сравнение, при наблюдаваните пациенти, без придружаващи заболявания, времето до прогресия достига над 12 месеца

2. Наблюдавана обща преживяемост-сравнителен анализ

Общата преживяемост е важен показател за ефективността на проведеното комплексно поведение при КРК. През последните 20 години се наложиха нови цитостатици и прицелни молекули за лекарствено лечение, които позволиха да се повиши средната обща преживяемост на пациентите с мКРК**.** EUROCARE-5 е най-голямото съвместно проучване за преживяемостта от злокачествени заболявания на континента, проведено до сега. То цели да оцени ефекта от настъпилите значителни промени в диагностиката, лечението и рехабилитацията на болните от рак в началото на 2000 г. (198)

Средната 5-годишна възрастово-стандартизирана преживяемост от рак на колона е 57,0% средно за Европа. Проучването установява незначителни разлики в преживяемостта по пол. Страните от северна, централна и южна Европа имат сходна преживяемост, около 60%, като тя е най-висока в Германия (62,2%). Показателите са по-ниски в страните от източна Европа, Обединеното кралство и Ирландия. При някои от държавите преживяемостта се различава значително в сравнение със средната за техните съответни региони, включително Германия, Хърватска, Словения и Ирландия ($p < 0.0001$). България е с най-ниска преживяемост (45,2%), преди Латвия (42,9%), в сравнение с останалите европейски страни.

При пациентите с рак на ректума средната 5-годишна релативна преживяемост за Европа е 55,8% и е по-ниска от тази при карцином на колона. Жените са с по-добри показатели от мъжете. Преживяемостта е висока в някои страни от централна и северна Европа - над 60%, като Исландия е с най-добри показатели. Южните региони, Обединеното кралство и Ирландия са със средни показатели, докато в страните от източна Европа те са малко по-ниски. Латвия (36,1%) и България (38,4%) отново са с най-ниска преживяемост. (195)От мета-анализа, проведен в страната данните за средната обща преживяемост на пациентите, участващи в проучването, са 41.0 месеца (95%, доверителен интервал: 40.0 – 41.9), а пет-годишната преживяемост е 37,5%.(194)

В клиниката е постигната средна обща преживяемост **-77,04 мес.** (58,62 – 86,388), а наблюдаваната пет-годишна преживяемост за **44,2%** от болните.

Табл. №55. Пет-годишна наблюдавана преживяемост при пациентите с КРК по пол в страната. (194)

Пол	**Средна преживяемост (месеци)**			**5-годишна преживяемост (%)**	**p - стойност**
	Оценка	**95% доверителен интервал**			
		долна граница	**горна граница**		
					0,002
мъже	39,5	38,2	40,8	35,0	
жени	42,8	41,4	44,3	40,7	

Пет–годишната преживяемост установена при пациентите /мъже с КРК 35.0% средна преживяемост 39.5 месеца. Резултатите при пациентите /жени е по-висок-42.8 месеца, което се отнася за 40.7%.

Табл.№56. Пет-годишна преживяемост при пациентите с КРК в СБАЛ по Онкология според пола

Пол	Средна				Медиана			
	Средно време в месеци	Станд. грешка	95% доверителен интервал		Медианно време в месеци	Станд. грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
мъже	64,98	0,456	54,252	75,708	41,72	0,636	2,927	5,418
жени	83,46	0,926	61,68	105,252	38,49	0,541	2,789	4,910
общо	147,43	01,382	115,932	180,96	41,18	0,468	3,201	5,035

Пет –годишната преживяемост установена за изследваните пациенти / мъже, провели лечение в Клиниката по химиотерапия СБАЛ по Онкология е 45.7%, а средна преживяемост 64.98 месеца. Установените данни при пациентите /жени се отнасят за 42.1% и 83.46 месеца.

Табл. №57. Пет-годишна наблюдавана преживяемост при пациентите с КРК по възрастови групи в страната (194)

Възрастова група	Средна преживяемост (месеци)			5-годишна преживяемост (%)	p - стойност
	Оценка	95% доверителен интервал			
		Долна граница	Горна граница		
					< 0,0001
<39	49,8	42,4	57,2	50,1	
40-49	48,2	43,8	52,5	46,0	
50-59	48,1	45,8	50,4	46,7	
60-69	45,1	43,4	46,8	42,7	
70+	34,1	32,7	35,5	29,0	

Най-голям процент от болните в страната с пет–годишна преживяемост се отнася за възрастовата група под 39 години, /50.1%/, за 40-49 и 50-59 годишните -46.0% и 46.7%, при 60-69 годишните /42.7%/, а най-нисък е за болните над 70 години-29.0%.

Табл. №58. Пет-годишна наблюдавана преживяемост при пациентите с КРК по възрастови групи в СБАЛ по Онкология

Възр. група	Средна				Медиана			
	Средно време в месеци	Станд. грешка	95% доверителен интервал		Медианно време в месеци	Станд. грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
<= 39	6,427	1,198	4,078	8,775	6,801	1,577	3,711	9,891
40-49	7,863	1,275	5,363	10,363	4,230	,920	2,427	6,033
50-59	4,857	,462	3,951	5,763	5,076	1,098	2,925	7,227
60+	5,483	,579	4,349	6,618	3,899	,428	3,061	4,737
Общо	6,042	,590	4,885	7,199	4,118	,468	3,201	5,035

Най-висок процент пет-годишна преживяемост е регистриран в групата до 39 години, следвана от пациентите на възраст между 50-59 години /51.7%/. При изследваните пациенти във възрастовата граница 40-49 години, съответните стойности за преживяемостта са 39.1% . Пет-годишната преживяемост при пациентите над 60 години е най-ниска - 36.1%. Резултатите в клиника във всички възрастови групи са значително по-високи от тези в страната. В европейските страни тенденциите на преживяемостта по възрастови групи са сходни, като разликите са незначителни

до 74-годишна възраст, след което се наблюдава съществено намаление. Преживяемостта при тази локализация нараства от 52,1% през периода 1999-2001 г. на 57,6% през 2005-2007 г., най-стръмно в източна Европа.(195)

Табл. №59. Пет-годишна наблюдавана преживяемост при пациентите с КРК по стадии в страната (194)

Стадий	Средна преживяемост (месеци)			Пет-годишна преживяемост (%)	p - стойност
	Оценка	95% доверителен интервал			
		Долна граница	Горна граница		
					< 0,0001
1	64,4	61,8	67,0	70,2	
2	59,6	57,9	61,4	61,3	
3	43,3	41,1	45,6	35,7	
4	10,9	10,0	11,9	3,1	
непосочен	39,1	37,1	41,0	34,6	

Според мета-анализа, проведен в страната, пет-годишна преживяемост на пациентите в първи стадий е 70.2 %, във втори стадий - 61.3%, в трети стадия - 35.7%. Най-ниски показатели са установени при пациентите в четвърти стадий - 3.1%. Дори и при тези с неуточнен стадий на заболяването, преживяемостта е сравнително по-висока -34.6%.

Табл. №60. Пет-годишна наблюдавана преживяемост на пациентите с КРК по стадии в СБАЛ по Онкология.

Стадии	Средна				Медиана			
	Средно време в месеци	Станд. грешка	95% доверителен интервал		Медианно време в месеци	Станд. грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
1	3,267	,385	2,513	4,021	3,729	.	.	.
2	6,178	,533	5,134	7,222	6,801	1,029	4,783	8,818
3	7,133	1,012	5,149	9,118	5,676	1,228	3,269	8,082
4	2,271	,222	1,836	2,706	1,758	,161	1,441	2,074
Общо	5,900	,585	4,754	7,045	4,115	,493	3,149	5,081

Най-висок процент на пет-годишна преживеямост е установен при болните във втори стадий /64.9%/, а за трети стадий - 50.5%. Логично, най-ниският процент /7.5%/ се отбелязва в четвърти стадий, но дори и тук резултатите от настоящото проучване са по-високи от тези за страната. Неочаквано, болните в първи стадий са с по-ниска преживяемост /46.7%/ от тези във втори и трети стадий. Влияние върху тези резултати, по всяка вероятност, са оказали следните фактори - неправилно стадиране, по-неблагоприятна степен на малигненост на първичния тумор, липсата на адювантна химиотерапия, радикалност на оперативното лечение, малък брой болни, генетичен анализ и др.

Табл. №61. Пет-годишна наблюдавана преживяемост при пациентите с КРК по степен на диференциация на първичния тумор в страната (195).

Грейд	Средна преживяемост (месеци)			Пет-годишна преживяемост (%)	р - стойност
	Оценка	95% доверителен интервал			
		Долна граница	Горна граница		
					< 0,0001
1	48,8	46,1	51,4	47,2	
2	46,0	44,8	47,3	42,7	
3	31,5	28,9	34,1	26,4	
4	16,4	10,9	21,8	13,8	
неуточнен	24,3	22,1	26,6	20,8	

Според степента на диференциация на тумора, 5-годишната наблюдавана преживяемост в страната се разпределя както следва: за високо диференцираните тумори - 47.2%, за умерено диференцираните - 42.7%, за ниско диференцираните -26.4%, за недиференцираните - 13.8%, а за неуточнените - 20.8%.

Табл. №62. Пет-годишна наблюдавана преживяемост при пациентите с КРК по степен на диференциация на първичния тумор в СБАЛ по Онкология

Грейд	Средна				Медиана			
	Средно време в месеци	Станд. грешка	95% доверителен интервал		Медианно време в месеци	Станд. грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
Високо дифер.	**5,279**	**,664**	**3,978**	**6,581**	**5,676**	**1,055**	**3,608**	**7,744**
Умерено дифер.	**5,298**	**,540**	**4,240**	**6,356**	**4,115**	**,511**	**3,113**	**5,117**
Ниско дифер.	**3,163**	**,422**	**2,337**	**3,990**	**1,922**	**,477**	**,987**	**2,857**
Недифер.	**1,275**	**,270**	**,746**	**1,804**	**1,081**	**,210**	**,670**	**1,493**
Непосочен	**7,409**	**1,335**	**4,792**	**10,026**	**6,902**	**2,253**	**2,486**	**11,318**
Общо	**6,042**	**,590**	**4,885**	**7,199**	**4,118**	**,468**	**3,201**	**5,035**

Очевидно е, че степента на диференциация оказва своето влияние и върху преживяемостта. Високо диференцираните тумори са с висок процент на пет-годишна преживяемост /52.8%/, а ниско диференцираните и недиференцираните тумори са съответно с 42.3% и 35.0%. Групата на болните с неуточнена степен на малигненост е с по-висок процент /61.4% / на пет-годишна преживяемост от изследваните пациенти с високо диференциран тумор. В сравнение с данните от страната при наблюдаваните пациенти в клиниката се отчита по-голям процент на пет-годишната преживяемост във всички категории степен на малигненост.

По задача 3 са проследени страничните реакции при пациентите с КРК и поведението за преодоляване на проявена токсичност - хематологична, гастроентерологична, кардиологична, неврологична, дерматологична и др.

Токсичността са всички нежелани странични реакции, които се наблюдават при лекарственото лечение за неопластични заболявания. Степента на НЛР, както и вида им често налага промяна в графика на терапията и хоспитализация за преодоляване на усложненията. Токсичността се отразява на общото състояние на пациентите с КРК, което лимитира стандартното лекарствено лечение.

1. Хематологична токсичност

Хематологичната токсичност е най-често срещаната при изследваните пациенти в клиниката (362), независимо от етапа на лечение. Тя се манифестира както при пациентите третирани в адювантен аспект, така и при тези с метастазирало заболяване. Поведението при миелосупресия се обуславя от степента на изява на анемия, неутропения или тромбоцитопения при отделния пациент. При първоначално установен анеличен синдром допълнително при изследваните пациенти е уточнено наличието на коморбидност /придружаващите заболявания /, а именно: желязодефицитна анемия, вит. В12 недоимъчна анемия, вродени анемии и др., язвена болест, миома, хемороиди /. С цел установяване причината за анемичния синдром са събрани анамнестични данни за хранително-диетичния режим на болните - вегетарианство, нарушен или недостатъчен прием на протеини и витамини. Медикаменти, повишаващи стойностистите на хемоглобина, не са назначавани профилактично, преди започване на лечението. Те са включвани в последствие, при първа изява на 1-ва и 2-ра степен токсичност, т.е. по-ниски стойности на хемоглобина. Използвани са медикаменти от групата на фолиевата киселина или желязосъдържащи медикаменти. Поведението по отношение на цитостатиците е редуциране на дозата с 25 %. При токсичност 3 -4 степен, освен отлагане на лечението, е провеждана хемотрансфузия по спешност. При възстановяване на хематологичните показатели, лечението е продължено с 50% редукция на дозите на прилаганите цитостатици и удължен интервал на курсовете. При повторна поява е използван рекомбинантен еритропоетин с продължителност и доза в зависимост от стойностите на хемоглобина и еритроцитите /според препоръките на ESMO, БОД/. Стремежът е достигане на таргетна стойност на хемоглобин до 120g/l, както и подобряване на симптомите на анемията. Химиотерапията е преустановена при неуспех от приложеното симптоматично лечение и критични стойности на хемоглобина.

Неутропенията представлява част от хематологичната токсичност, която съпътства лечението с цитостатици. При наблюдаваната първа, а понякога и втора степен на токсичност, изразяващи се в отклонение от нормата в лабораторните данни, не се установиха клинични симптоми при болните. За да не се усложни тяхното състояние се наложи отлагането на цикъла, като са давани препоръки и указания за хранителен режим /увеличен прием на протеини, хранителни добавки/. При реверзибелност на стойностите на левкоцитите химиотерапевтичният режим е продължен без промяна или с 25% редукция на дозите, в зависимост от схемата и общото състояние на пациента. Емпирична антибиотична терапия, перорална или парентерална, е прилагана при изразена симптоматика и по-висока степен на токсичност/3-4/, на фона на G-CSF. Тя е комбинирана с антимикотични средства, антипиретици, рехидратация и грижи за устната кухина при необходимост. При повторна поява, дозата на цитостатиците е редуцирана с 50% или профилактично са прилагани G-CSF, непосредствено след химиотерапията.

Тромбоцитопенията е лимитиращ фактор за назначаване на антитуморна терапия при изследваните болни. При първа степен токсичност лечението е отлагано. При втора степен освен отлагане на цикъла са редуцирани и дозите на цитостатиците, а интервалът между курсовете е удължен. Стимулиране с кортикопрепарати е прилагано при отделни болни за кратък интервал от време. Цикълът на терапия е отлаган при повторна изява на 2-3 степен токсичност. При възстановяване до 1 степен, цитостатиците са прилагани с нова редукция на дозите, а при 3-4 степен токсичност лечението е преустановявано. Трансфузия на тромбоцитна маса е прилагана само по витални показания поради липса на одобрен медикамент в света за корекция на тромбоцитопенията, вследствие на цитостатично лечение.

2. Гастроентерологична токсичност

При изследваните от нас пациенти с КРК гастроентерологичната токсичност се проявява по-често, отколкото при болните с друга онкологична локализация. Това се дължи на прилаганите химиотерапевтични режими и е във връзка с проведеното оперативното лечение при всичките 362 болни. По всяка вероятност, оперативната интервенция нарушава функцията на долния отдел

на храносмилателния тракт /моториката и физиологията/. Това, в комбинация с лекарственото лечение води до проява на гастроентерологична токсичност, изразяваща се с гадене, повръщане, диариен синдром и др.

Табл. №63. Наблюдавана степен на гадене и поведение при изследваните болни

Симптом	Степен1	Степен 2	Степен 3	Степен 4
Гадене	Безапетие, без промяна в хранителните навици	Намален прием на храна, без значима загуба на тегло, дехидратация и недохранване	Неадекватен прием на храна и течности	Жизненозастрашено състояние,
Поведение	антиеметици	Индикация за парентерални разтвори < 24 часа	индикация за парентерал ни разтвори и хранене > 24часа	реанимационни мероприятия

Табл. №64. Наблюдавана степен на повръщане и поведение при изследваните болни

симптом	Степен 1	Степен 2	Степен 3	Степен 4
Повръщане	1 епизод за 24 часа	2-5 епизода за 24 часа	>6 епизода за 24 часа	Жизнено застрашено състояние,
Поведение	антиеметици	и.в. разтвори < 24 часа	и.в. разтвори >24 часа	реанимационни мероприятия

Приложените антинеопластичните агенти при КРК се разделят на три групи според еметогенния им риск: умерен, нисък и минимален. Характерно за тази локализация е, че при нея няма режим с висок еметогенен риск. С умерен такъв са *иринотекан* и *оксалиплатина*, докато *5-FU* е с нисък риск. При приложението на *бевацизумаб* и *цетухимаб* съществува вероятността за поява на минимален риск. Комбинацията на първа генерация 5-НТ3 антагонист на серотонин рецепторите /granisetron или ondansetron/ и дексаметазон е прилагана при използването на препарати с умерен еметогенен риск */иринотекан и оксалиплатин/*.

Табл. №65. Приложена антиеметична терапия при изследваните болни за преодоляването на гадене и повръщане при умерен еметогенен риск

Медикамент	Дозировка в деня на ХТ	Дозировка след лечение
Granisetron	2 мг п.о. или 0.01 мг /кг и.в.	не
Ondansetron	8 мг п.о. 2х дневно или 0.15 мг /кг и.в.	не
Dexamethasone	8 мг и.в. или и.м.	8 мг и.в. или и.м.2-3 или 3-4 ден

Приложението на препарати с нисък еметогенен риск /например, *5-ФУ*/ е купирано само с 8 мг дексаметазон преди започване на терапията. В нашето изследване не се наложи използването на антиеметици при медикаменти с минимален еметогенен риск. При комбинираните режими / *ФОЛФИРИ, ФОЛФОКС* и др./ антиеметичната терапия е съобразена с агента с най-висок еметогенен риск. (192)

При изследваните болни се наблюдаваха следните степени на диариен синдром:

- 1 степен - до 4 изхождания дневно;
- 2 степен - 4 - 6 изхождания дневно
- 3 степен – над 7 изхождания дневно

На пациентите е обяснено да не подценяват ранните симптоми на диария /4-5 кратни воднисти изхождания дневно/. За преодоляване на 1-ва степен токсичност на пациентите е разяснен подходящия режим на хранене /подбор на хранителни продукти, часово разпределение на отделните приуми и количеството на порция храна/. При 2-ра степен са използвани съответните медикаменти */Лопедиум, Хидрасек, Смекта/* в необходимата дозировка. Болните с 3-та степен на диаричен синдром и влошаване на общото състояние са хоспитализирани за провеждане на рехидратация, антибиотично лечение и парентерално хранене. При повторна поява на синдрома, дозите на цитостатиците са редуцирани и е променен графика на курсовете или схемата на лечение.

3. Невротоксичност

При изследваните болни преобладава предимно сензорната периферна невропатия, вследствие на *оксалиплатин* -съдържащите режими, докато с моторна невропатия бяха единични случаи. За профилактика на този страничен ефект от лечението, на изследваните пациенти е обяснено да се предпазват от студови провокации и усилени физически натоварвания /продължително ходене или дейности с ръцете/. При 1-ва и 2-ра степен невротоксичност, по време или непосредствено след инфузия с *оксалиплатин*, тя е удължавана от 3 до 5 часа. Повторната им проява е купирана с редуциране на дозата и удължен интервал между циклите. При 3-та степен невротоксичност лечението е отлагано до отзвучаване на симптомите или редуцирането им до 1-ва степен. С цел да се преодолее този страничен ефект перорално са прилагани съдоворазширяващи медикаменти и витамин Б6. При 4-та степен невротоксичност, терапията с *Оксалиплатин* е преустановявана.

4. Кардиологична токсичност

Странични реакции, свързани със сърдечно-съдовата система се установиха по-често при тези от третираните болни, които бяха с коморбидност по време на лечението. Най-често срещаните придружаващи заболявания бяха артериалната хипертония /АХ/, сърдечната недостатъчност / СН/, исхемичната болест на сърцето /ИБС/, хипер- или хипотиреоидизъм, когато предварително и/или в хода на лечението не е осъществяван добър контрол със съответните медикаменти. Повишеното артериално налягане /АН/ най-често е наблюдавано при по-възрастните пациенти, които контролират придружаващото заболяване само с един антихипертензивен препарат, което се оказва недостатъчно. Наличието на дългогодишна анамнеза за ритъмна патология на сърдечната дейност се оказа съществен рисков фактор при наблюдаваните пациенти. Такива нарушения понякога са наблюдавани и без предшестваща патология. В тези случаи се установи, че ритъмните нарушения са в резултат на диселектролитемия, изразен гастроентерологичен синдром или ендокринологичен дисбаланс. Тук трябва да се обърне внимание и на факта, че прилаганите цитостатици също имат директно въздействие на миокарда, което от своя страна води до появата на асимптомна или симптомна СН. Нерядко се наблюдаваха и исхемични инциденти при тези пациенти.

Установените кардиотоксични странични реакции се контролираха с индивидуален подход при всеки един болен и непрекъсната комуникация с лекуващ кардиолог.

При внезапно настъпилите сериозни усложнения се извърши спешна хоспитализация в кардиологичен сектор. По-леките отклонения се мониториаха активно чрез проследяване на АН и ЕКГ контрол.При необходимост е коригирана дозата на антихипертензивното лечение или е сменен или добавен друг препарат. Остро настъпилите ритъмни нарушения са овладявани в интензивно кардиологично отделение, след което наново е оценено терапевтичното поведение спрямо злокачествения процес. В някои от случаите се подходи с корекция на химиотерапевтичната схема, а при други инфузионният режим е заменен с перорален прием на цитостатика. Съществен момент в по-нататъшното поведение при всеки един от случаите беше изясняването на причината за наблюдаваните странични реакции, което определи индивидуалния подход за преодоляването им. При всички случаи преценката на онколога се оказа водеща за продължаване или преустановяване на лекарственото лечение. В определени случаи възстановяването на електролитния дефицит и водно-солевия баланс се оказаха достатъчни за отстраняването на ритъмните нарушения. При

наблюдавана кардиотоксичност, много съществен момент беше преценката на прицелната терапия с анти-VEGFR инхибитори, което наложи тяхното временно отлагане редуциране на дозата или промяна в графика на инфузиите. Наблюдаваните пациенти със съществени придружаващи кардиологични заболявания бяха изследвани ехокардиографски, с цел оценка на изходната стойност на фракция на изтласкване /ФИ /. Обикновено, тя беше проследявана на 3 месеца, а при необходимост и по-често. Когато отклонението от изходната стойност е в рамките на 5%, симптоми не бяха наблюдавани. Такива се установиха при снижаване на ФИ с повече от 10%. Това наложи редукция на дозата на лекарственото лечение. При тези, които нямаха анамнестични данни за сърдечно-съдови заболявания, с цел изясняване етиологията на кардиологичните отклонения, се наложи изследване на щитовидната жлеза /TSH, FT4/ и съответната корекция на функцията и.

5. Нефрологична токсичност

Нарушенията на урогениталната система се манифестират с бъбречна недостатъчност.С оглед превенция на тези отклонения при изследваните пациенти са проследени стойностите на креатинина, креатининов клирънс, пикочна киселина и е изследвана урината за наличието на белтък.Уточнени са причините за отклоненията :предходни възпалителни заболявания, дисеминация на неопластичния процес в лимфни съдове, затрудняващи дренажа на урината и самите цитостатици или таргетни молекули.

Табл. №66. Редуциране на дозите на *Оксалиплатин* според креатининов клирънс

Креатининов клирънс (мл/мин.)	**>/=60мл/мин.**	**50-59мл/мин.**	**40-49мл/мин.**	**30-39мл/мин.**	**<30мл/мин.**
Oxaliplatin	100%	50%	50%	отлагане	преустановяване

При наблюдаваните пациенти с поставен уретрален стент и при неувреден бъбрек, лечението е продължено без корекция на дозите. При възпалителни промени е проведена антибиотична терапия след антибиограма за срок от 10-14 дена като лечението е продължено след нормализиране на бъбречната функция. При съответните отклонения на креатининовия клирънс, дозата на *Оксалиплатин* е редуцирана според стойностите в табл.№ 66.

6. Съдови инциденти

Лекарственото лечение е преустановено при болните с белодробен тромбемболизъм и рестартирано при необходимост след 3 месеца. Аналогично е поведението ни и при артериалните и венозните тромбози, които са провокирани от приложението на цитостатиците или са обострени в резултат на съдови патологии.

7. Дерматологична токсичност

Кожната реактивност се наблюдава при анти-EFGR таргетна терапия. По степента на изява съдим за прогнозната ефективност на прицелната молекула. С цел предпазване на пациентите от инфекциозни усложнения, всички наблюдавани болни са обучени по отношение на личната хигиена,ограничаване експозицията на слънчевите лъчи, предпазване от козметични процедури и безразборна употреба на козметични продукти. Препоръчани са хидратиращи и подхранващи емулсии. При дерматологична токсичност 1-ва степен не е коригирана дозата на анти- EFGR, при 2-ра степен е редуцирана или отложена инфузията на таргетната терапия. При дерматологична токсичност 3-та степен е отложено лечението до промяна на степента до 2-ра или 1-ва. При изразена ерупция са приложени антибиотици от групата на тетрациклини или макролиди перорално. При дерматологична токсичност 4-та степен лечението е преустановено.

Табл. №67. Разпределение на болните според вида на поведение при проявена степен токсичност

Степен на токсичност	Поведение	Процент
Степен 1	Без корекции	1.1%
Степен 2	Отлагане на курс	1.7%
Степен 3	Отлагане на курс При следващ курс при степен 2-редукция на дозата	0.8%
Степен 4	Преустановено лечение	0.6%

Поведението при изследваните пациенти в клиниката с дерматологична токсичност е било отлагане на инфузията /1.1%/, както и редукция на дозите/1.7%/, а понякога и двете /0.8%/. Преустановяването на лечението се е наложило само при единични пациенти /0.6%/. Наблюдаваните пациенти с лека степен на страничните реакции и със задоволителното общо състояние са продължили терапията без корекции в дозите и отлагане на инфузиите /1.1%/. При по-ниска степен на акнеподобен обрив не е отлагано лечението, а са препоръчвани хидратиращи и подхранващи лосиони и кремове на растителна основа. При средна степен е отлаган курса, с цел да се постигне ревирзибилност на обривните единици и да не се редуцира дозата на таргетната молекула. Прилагани са унгвенти, съдържащи антибиотик от групата на тетрациклините или макролидите, при някои пациенти и комбинирани антихистаминови унгвенти със съдържание на кортикостероиди и перорално лечение с антибиотик от групата на тетрациклините. Дозата на анти- EGFR агента е редуцирана първоначално с 25 % от изходната, а при повторна изява със същата степен-50% от изходната. В редки случаи с тежка степен на дерматологична токсичност е преустановено лечението с инхибитор на EGFR, но продължена химиотерапията. По отношение на хематологичната и гастроентерологичната токсичност, са прилагани алгоритми за поведение, стандартни за страната според препоръките на ESMO и БОД.

8. Инфузионни реакции

Острите инфузионни реакции се дължат на непоносимост към медикамента. Възникват до един или повече от един час от началото на приложението. Наблюдаваните нежелани реакции при изследваните болни са следните :Първа степен –с локална реакция, температура до 38 С, втора степен –с уртикария, с лек бронхоспазъм, задух, температура над 38 С, степен 3-средно изразен бронхоспазъм, тежка локална реакция, алергичен шок. За да се избегне появата на тези усложнения, наблюдаваните пациенти са уточнявани за наличие на атопия или лекарствена алергия преди започване на лечението. При 1-ва степен инфузията е преустановявана временно, след апликация на кортикопрепарати и.в. и антихистамини и.м., като след отзвучаване на симптомите е подновявана. При 2-ра степен инфузията е преустановявана за цикъла, виталните показатели са мониторирани за 24 часа, прилагани са кортикостероиди и антихистамини, на фона на фракционирано подаване на кислород. При 3-та степен инфузионна реакция са проведени реанимационни мероприятия и мониториране на състоянието на болния до пълното му възстановяване. С оглед превенция на тежки алергични реакции, пациентите са консултирани с алерголог, осигурявана е адекватна премедикация с антихистаминови перорални или парентерални препарати преди и след инфузията. При повторна средно-тежка или тежка степен проява на непоносимост към медикаментите, лечението е преустановено. При възможност е сменена химиотерапевтичната схема или таргетната терапия.

9. Лабораторни промени

При проследяваните пациенти са установени различни отклонения в биохимичните параметри. Хипергликемията е често отклонение вследствие на премедикацията и не е сериозна. Но при болните с нарушен въглехидратен толеранс или захарен диабет, отклоненията са по-значими. Всички наблюдавани пациенти с по-високи стойности на кръвната захар са консултирани с ендокринолог. Не е променена терапевтичната схема при болните, които след корекция на

антидиабетната терапия са с добър контрол на кръвната захар, но не са използвани глюкозни разтвори и Дексаметазон. Хипогликемията е по-рядко отклонение при изследваните пациенти, вследствие на инсулинопродуциращ тумор, недоимъчно хранене или грешка при дозиране на Инсулин. Корекцията на ниските стойности на кръвната захар глюкозата при 1-2 степени е постигната с пълноценно хранене или с приложени глюкозни разтвори, при 3-4 степени /повишена стойност на кръвната захар/ са приложени глюкагон и кортикостероиди. При изследваните пациенти с инсулинозависим тип захарен диабет /ИЗТЗД/, след консултация с ендокринолог е коригирана дозата на Инсулин и антитуморната терапия е продължена. Отклонения в коагулационният статус с удължено протромбиново време / INR/ и активирано парциално тромбопластиново време /APTT/ са установени при болните с антикоагулатна терапия. При тези, с нарушена чернодробна функция поради вторично ангажиране или чернодробна цироза, коагулационният статус е изследван при всеки цикъл. Особено внимание изискваха пациентите на антикоагулантна терапия по повод на ритъмни нарушения. При стойности на INR над 2.5 от горна граница на показателите химиотерапията е преустановена до допустимо нормализиране. При изследваните пациенти с чернодробни лезии преди започване на химиотерапията са установени отклонения в показателите на трансаминазите и общ билирубин. В хода на лечебния процес са установени епизоди на повишаване на изходните стойности на АСАТ, АЛАТ, ГГТП и общ билирубин. При повишаване до 2.5 над горна граница лечението е провеждано с осигурен прием на хепатопротектори, а при 5 пъти над горна граница е преустановявано. Електролитният дисбаланс е наблюдаван рядко при изследваните пациенти. Хипомагнезията е наблюдавана основно при пациентите с таргетна терапия /анти-EGFR инхибитори /и не представлява сериозно отклонение. Най-честа е 1-ва или 2 –ра степен токсичност и е коригирана успешно с перорални препарати, съдържащи магнезий. Не е променена дозата на прицелната терапия, както и не е отложен цикъл.

По задача 4 е проведено пилотно проучване на група болни с КРК провеждащи лечение в клиниката с изследване на AUC на 5-Флуороурацил/мониториране на 5-Флуороурацил

Извършени са общо 152 изследвания при пациенти с КРК, отговарящи на включващите критерии. Трудностите с първите 100 проби бяха свързани с неточности при вземане на кръвта и технически грешки. След обсъждане и консултации с фармаколози от страната и чужбина се взе решение да се използва стабилизатор на *5-ФУ*. Целта на използването на този стабилизатор бе да се отстранят всички фактори, които възпрепятстват качественото изследване на концентрацията на *5-ФУ* в кръвта. За да се осигури двоен контрол на резултатите, паралелно с хроматограския метод, плазмата бе изследвана и със спектрографски метод. Приложен при 51 нови случаи, този нов подход не даде по-различни данни от предишните.Това наложи провеждането на опит за точков анализ на концентрацията на 5-FU /на 0 час, на 1 час, на 2 час, на 4, на 8, 12 и 22 час/ при един пациент. Общо при 10 пациента бе проведен тест на 1 час след инфузията на *5-ФУ*, като трима от тях лекувани в адювантен аспект, а 7 за метастазирало заболяване.

Табл.№68. Плазмена концентрация на *5-ФУ* на 1 час след инфузията при пациенти с КРК

Брой пациенти	**Резултати**
7 пациента	0.075 -0.172 mg/L
3 пациенти	0.270-0.518 mg/L

При клинично проследяване болните с ниски стойности на *5-ФУ* са с парадоксално проявена токсичност, докато при високи стойности пациентите са без странични реакции. При заложен 46 часов инфузионен режим на *5-ФУ* с използване на помпа са изследвани общо 36 пациента /с адювантна химиотерапия-3,с химиотерапия за метастатичен КРК-33/. Концентрацията на флуороупиримидина е в диапазона-0.117-0.994 mg/L при 34 пациента, при един пациент тя е достигнала високо ниво -4.266 mg/L, а при друг е нулева. Интерес представлява профилът на концентрацията на *5-ФУ* при точков анализ.

Табл. №69. Плазмена концентрация на *5-ФУ*, изследвана в определени часове

№ на пробата	Концентрация на 5-ФУ mg/L	Час на вземане на пробата
1.	Под 0.1	0
2.	0.144	1
3.	Под 0.1	2
4.	0.183	4
5.	0.333	8
6.	0.297	12
7.	0.305	22

При този вариант на изследване може да се приеме достоверен фармакокинетичен профил. Препоръчително се оказва проследяването на концентрацията на *5-ФУ* на 22 час. Получените резултати от точковия анализ са възпроизводими, но многократното изследване в определен часови режим е възможно само за целите на клинични изпитвания, но не и като приложение в рутинната практика. Спазването на правилата за добра медицинска практика не позволи изпълнението на пилотното проучване в пълен обем и промяната на стандартно позволените дози при химиотерапевтичните режими за лечение на КРК, като рутинна процедура. Въпреки усилията на целия екип, на този етап този метод за модулиране на дозата на *5-ФУ* с оглед намаляване на токсичността не е приложим в ежедневната практика.

По задача 5 е изработен модел за оценка и превенция на токсичността при лекарствено лечение на колоректален карцином

Оценката на риска за появата на токсичност е решаваща при избора на терапевтичната стратегия при пациентите с КРК. Превенцията на НЛР осигурява безопасността и ефективността на лекарственото лечение. Наличието на придружаващи заболявания увеличава риска от поява на токсичност. В ежедневната практика са необходими алгоритъм на поведение и модел за оценка на рисковите фактори при всеки отделен пациент.

Табл. №70. Модел на поведение за превенция на най-често очакваните нежелани странични реакции

Миелосупресия	Гастроинтестинален синдром	Кардиологична токсичност	Неврологична токсичност
Изходни лаб. показатели /Fe, ЖСК и др./	Изходни лабораторни данни на чернодробните показатели	Изходна ЕКГ,Ехокардиография, Холтер 24-часов запис на АН или на сърдечния ритъм,изследване на биомаркер за СН,коагулационен статус, /TSH, FT3, FT4/,ехография на щитовидната.жлеза.	Актуална диагностика КТ,ЯМР,ЕЕГ
Анамнеза за анемия	Анамнестични данни за хронични заболявания / ХУХК, Crohn,спастичен колит, дивертикулоза, холелитиаза и др./.	Анамнеза за АХ/ давност, монотерапия, двукомпонентна или политерапия/	Анамнеза за мозъчно-съдова болест –давност /исхемичен или хеморагичен инсулт/
Възстановителен постоперативен период	Постоперативни промени и усложнения / сраствания, вторично зарастване на оперативния цикатрикс,абсцес, перитонит/	ИБС-стабилна или нестабилна стенокардия, акцелирираща симптоматика	Аневризма, Мултиогнищна енцефалопатия
Миелодиспластичен синдром	Малабсорбция	Преживян ОМИ, стент на коронарни артерии, антикоагулантна терапия	Полиневропатия-като усложнение на захарен диабет или с друга генеза
Вродени хемолитични заболявания		ИБС-ритъмна форма, имплантиран пейсмейкър	Епилепсия
Наличие на метастази в костите и костния мозък	Наличие на далечни метастази /черен дроб,лимфни възли в съседство с гастроинтестиналния тракт/.	Перкарден излив,Сърдечна недостатъчност, Клапни пороци	
ECOG - 0 - 2	ECOG - 0 - 2	ECOG - 0 - 2	ECOG - 0 - 2
Хранителни навици, диета и затруднения при хранене /физиологични, психични и др./	Хранителни навици, диетичен режим, затруднения при хранене / физиологични,психични/.		

В резултат на получените данни от настоящото проучване и направените анализи се препоръчва индивидуален подход на поведение преди започване и в хода на лекарственото лечение за всяка една от изследваните токсичности, както следва:

1. Препоръки за превенция на хематологична токсичност

Изходните данни на лабораторните показатели /Нв, Нст,Еритроцити, MCV, MCH, Leuc с диференциално броене, Tromb,Fe, ЖСК/ са важна предпоставка за предстоящото лекарствено лечение на болните с колоректален карцином. Информацията за наличието на анемия / желязонедоимъчна, витамин Б12 недоимъчна, постхеморагична и др./ определя първоначалното дозиране на медикаментите. Съществуват индивидуални разлики във възстановителният период след оперативното лечение, което налага започването на антитуморната терапия само при позволяващо задоволително общо състояние на пациентите. При онкоболните често се наблюдава

миелодиспластичен синдром, който ограничава лечението със стандартни дози на медикаментите. Уточняването на хранителните навици при пациентите с КРК и спазването на диетичен режим е препоръчително с оглед провеждане на лечението по график.

2. Препоръки за превенция на гастроентерологична токсичност

Хроничните заболявания /ХУХК, Crohn, спастичен колит, дивертикулоза, малабсорбция и др./ обусловиха появата и изостряне на гастроинтестиналните смущения при изследваните болни. Постоперативните промени и усложнения /сраствания, вторично зарастване на оперативния цикатрикс, абсцес, перитонит/ допринесоха за изявата на долен диспептичен синдром. Наличието на далечни метастази /черен дроб, лимфни възли в съседство/ се отразяват на общото състояние на болните, което налага индивидуален подход по отношение на лекарственото лечение. Резекцията на дебелото черво, както извеждането на анус претер допълнително нарушават мотриката и функцията на чревният тракт при анализираните болни. Неправилното и непълноценното захранване след оперативната интервенция се отразява на абсорбцията на хранителните вещества, на ритъма и консистенцията на изхожданията.

3. Препоръки за превенция на кардиологичната токсичност

Анамнестичните данни за АХ/Артериална хипертония/ налагат уточняване на давността, назначеното лечение-монотерапия, двукомпонетна или политерапия, а при необходимост 24-часов запис на АН/Артериално налягане/. Давността на ОМИ /остър миокарден инфаркт/ е определяща за започване на антитуморна терапия. При болните с преживян миокарден инфаркт, без симптоматика и с поддържаща терапия, лечението за КРК се препоръчва след 3-месеца при динамично проследяване на сърдечната функция /Електрокардиография –ЕКГ и Ехокардиография –ЕХОКГ/. При асимптомна сърдечна недостатъчност е желателно да се изследва биологичен маркер–предсърден натрий-уретичен пептид.

4. Препоръки за превенция на неврологична токсичност

Наличието на полиневропатия като усложнение на захарен диабет или с друга генеза компрометира лечението на проследените болни с *Оксалиплатин*-съдържащ режим, което налага добър контрол на придружаващото ендокринологично заболяване, моделиране на химиотерапевтичния режим, а при необходимост съдоразширяващи медикаменти и витамин 6. При пациентите с мозъчно-съдов инцидент /исхемичен или хеморагичен инсулт, мултиогнищна енцефалопатия, аневризма/ не се провежда активно лечение на онкологичното заболяване. При преживян такъв се препоръчва ЯМР, ЕЕГ/електроенцефалография/ и консултация с невролог за преценка на състоянието.

5. Препоръки за превенция на нефротоксичност

При част от наблюдаваните пациенти хроничната бъбречна недостатъчност/ ХБН/ е вследствие на хроничните възпалителни заболявания на урогениталната система /хроничен пиелонефрит, гломерулонефрит и др./ С оглед уточняване на бъбречната функция се изследват креатинин, креатининов клирънс, урокултура, динамична бъбречна сцинтиграфия /ДБС/. Лекарственото лечение на болните с КРК се провежда при липсваща активност на възпалителен процес и лабораторни данни за нормализиране на креатинина и пикочната киселина.

6. Препоръки за превенция на дерматологична реактивност

Съпътстващите дерматологични заболявания /розацея, екзема, дерматити/ се обострят при пациентите, провеждащи лекарствено лечение за КРК. Алергичната предиспозиция налага своевременна консултация с дерматолог. Съответната антиалергична или друга терапия, забраната за излагане на слънчеви лъчи, солариум, съветите за хигиенни навици и използването на медицински козметични продукти позволява на пациентите с КРК да продължат лечението си.

7. Препоръки за превенция на съдови инциденти

Предшествуваща анамнеза за белодробен тромбемболизъм или тромбоза на съдове, както и варикозните промени налага провеждането на белодробна вентилационна и дифузна сцинтиграфия, ФИД и коагулационен статус. Лекарственото лечение на пациентите с КРК може да се проведе на фона на парентерални антикоагуланти след 3 месеца от инцидента при динамичен контрол на INR.

8. Препоръки за превенция на лабораторни отклонения

При пациентите с КРК, без дисеминация в черния дроб, абнормните изходни резултати на трансаминазите са най-вероятно вследствие на хроничен хепатит, цироза на черния дроб, холелитиаза или късна токсичност на приложените анестетици, както и системна злоупотреба с алкохол или други наркотични зависимости. При част от болните промените в мастният профил са обусловени от генетичните или придобити нарушения в мастната обмяна. Препоръчва се диетичен режим, консултация с кардиолог и прием на антилипемични препарати.

9. Препоръки за превенция на инфузионните реакции /алергични реакции

При анамнестични данни за алергии към медикаменти, полени, храни, козметика, приемани добавки и фитотерапия, болните е уместно да се тестуват от алерголог и да провеждат антитуморна терапия на фона на антихистамини и кортикопрепарати при необходимост.

Табл. №71. Оценката на риск за токсичност- по скала 100

Висок риск	**80-100**
Среден риск	**40-70**
Нисък риск	**20-30**
Минимален риск	**0-10**

Табл.№72. Форма за оценка на риска от токсичност при болните с КРК

Данни за пациента	Степен/ Вид	Оценка
ECOG /степен/	0 1 2	0 40 80
Придружаващи заболявания	Не Да	10 20
Отклонения в лабораторни данни	Не Да	10 20
Проведена ХТ /линия/	1-ва линия 2-ра линия 3-та линия	20 20 40
Проявена токсичност /степен/	1 2 3 4	20 40 60 80
Обща оценка		

Модел на поведение за превенция на токсичността-обобщение

1. Преценка на схемата –комбиниран режим, добавяне на таргетна терапия, инфузионен или перорален прием.

2. Определяне продължителността на лечението.

3. Оценка на общото състояние, коморбидността и анализ на данните от клиничната лаборато-

рия, функционалните изследвания и образната диагностика преди лечението и при всеки следващ цикъл.

4. Преценка за допълнителни изследвания и консултации със специалисти.

5. Предпочитания на пациента за лечение /лични съображения, социални причини, проведени консултации, информация от пациентстки организации, интернет и др./.

6. Качеството на живот- запазване на баланса между лечението, ефективността и безопасността.

7. Преоценка на поведението при първа токсичност /взависимост от степента и продължителността на събитието /

8. Индивидуален подход при пациентите с комбинирана токсичност.

9. Анализиране и преосмисляне на терапевтичната стратегия при нетолериране на лечението.

10. Спазване правилата на добрата практика, препоръките за лечение и етичния кодекс.

V. ИЗВОДИ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. КРК засяга мъже и жени предимно в по-напреднала възраст над 60.

2. Най-често изследваните пациенти са диагностицирани в стадий II, III и IV

3.Преобладават туморите с умерена диференциация G2

4. Появата на рецидив и метастази зависи от стадия, степента на малигненост, K-RAS статуса.

5. Определянето на K-RAS статуса е задължително при болните с мКРК.Това дава шанс на болните да получат таргетна терапия, съобразена с генетичното изследване

6. Токсичността при лечение с цитостатиците в комбинираните режими се наблюдава при голяма част от изследваните пациенти. При лечение в адювантен аспект това се отнася за 59.06% . Всеки химиотерапевтичен режим има своя специфична характеристика на страничните реакции. Предимство имат схемите с комбинация на цитостатиците с перорално и парентерално приложение, поради възможността от по-ефективно индивидуализиране на лечението.

7. Пациентите с метастазирало заболяване провеждат по-продължително лечение, с всяка следваща линия пациентите с НЛР са по-малко,/първа линия 41%, втора линия 35%/, но се увеличава процента на 2 и 3 степен токсичност. Прави впечатление установеният факт, че при част от изследваните пациенти /15%/ се наблюдава комбинация от странични реакции.

8. При добавяне към ХТ на анти- VEGFR и анти-EGFR инхибитори се наблюдава специфичната токсичност на прицелната молекула като преобладаващата е дерматологичната.

9. Поведението при страничните реакции зависи от степента, продължителността и повторяемостта на събитието.

10. Наблюдаваната пет-годишната преживяемост при изследваните пациенти в клиниката е по-висока от тази постигната в страната -44,2% . Времето до прогресия зависи от степента на малигненост, от генетичния статус, от проявената токсичност и от придружаващите заболявания.

11.Индивидуалният подход за инфузионното приложение на *5-ФУ* взависимост от плазмената концентрация не може да се реализира в рутинната практика, поради несъвършенство на методиката.

12. Достъпно и осъществимо е използването на скала за оценка на риска от токсичност при всеки пациент с КРК .

Заключение

При лекарственото лечение на изследваните пациенти с КРК в адювантен аспект се наблюдават всички възможни варианти на нежеланите странични реакции. След отлагане на цикъл или редукция на дозите, се постига преодоляването им. При по-продължителна терапия, токсичността присъства при значим, но по-малък брой болни. Нежеланите събития са с по-висока тежест, което е свързано с коморбидността на пациентите и с прогресията на основното заболяване. Хематологичната токсичност е водеща и присъства при всички режими независимо от това дали е адювантна или лечебна химиотерапията. На втора и последващи линии проявлението и е с увеличение на степента, а възможностите за овладяването намаляват. Гастроентерологичната токсичност е типична при инфузионните режими, съдържащи *5-ФУ*, а при комбинацията с *Иринотекан* за втора линия лечение, степента се повишава особено /46.50%/. Приема на *Капецитабин* също довежда до изразени горен и долен диспептичен синдроми, както и синдрома ръка-крак, но преодоляването им е по-успешно поради възможността да се коригира дозата индивидуално според необходимостта за това. Неврологичната токсичност е характерна при *Оксалиплатин* – съдържащ режим както в адювантен аспект /11.1%/, така и за метастазирало заболяване /20%/. Възникнала веднъж тя има продължителна изява по време на лекарственото лечение. Кардиологичната токсичност е сериозно нежелано събитие, което се проявява по-често при болните с придружаващи заболявания, както и при лечение с анти –VEGFR инхибитор. Дерматологичната токсичност, наблюдавана при 83.30% от изследваните пациенти, е характерна за приложението на анти-EGFR инхибитори. Установи се по-висока степен на проява при от използвания агент *Панитумумаб в сравнение с Цетуксимаб*. Показателни са данните при изследваните пациенти в клиниката за време до прогресия и пет –годишна преживяемост, сравнени с тези от страната. Най-вероятно е в резултат на индивидуалният подход при лекарственото лечение на наблюдаваните пациенти с КРК както в адювантен аспект, така и за метастазирало заболяване. Това се отнася както за подбора на пациентите за адювантна терапия, така и за преценката какъв режим да се използва и модулирането на терапията според вида и степента на страничните реакции. Адекватното проследяване на заболяването, ранното откриване на рецидив или метастази допринася за навременното продължаване на антитуморната терапия. При първа, втора и поредна линии лекарствено лечение това важи с още по-голяма сила, тъй като общото състояние на болните/ физическо и психическо/ се влошава. Добавянето на таргетните агенти съобразено с генетичното изследване удължава преживяемостта на популацията с мКРК. Не на последно място е създаването на психо-емоционален комфорт на пациентите, изграждането на постоянно доверие в лекуващия лекар и контрол на психичното здраве на всички етапи от терапията. След обстойния анализ на токсичността, се оформя тезата за прогнозируемост на страничните реакции възможна тяхната превенция. След като се направи оценка на рисковите фактори от страна на пациента, може да се прецени подходящата схема на антитуморната терапия. При възникване на токсичност по-правилен подход се оказа редукцията на дозите. При тези пациенти на всеки етап от лекарственото лечение се установи над 8 месеца период без прогресия. Отлагането на лечението е вариант, но повишава риска от поява на рецидив или метастазиране. Подходът с отлагането и редукцията на медикаментите осигурява толериране на терапията, но резултатите за пет-годишна преживяемост и светъл период от заболяване са скромни. Преустановяването на лечението, когато се налага води до бърза прогресия на заболяването. Обучението на пациента, разясняването на плана за лечение и възможността за поява на странични ефекти е важна задача на клиничния онколог и гарантира добра комуникация и адекватно поведение. Токсичността може да бъде прогнозирана, профилактирана, а при поява контролируема. Преодоляването на страничните реакции при онкоболните е изкуство на медицинския онколог, който трябва да познава в детайли фармокологията на цитостатиците и таргетните молекули. Генетичните изследвания за доказване на предразположение към даден вид токсичност още не са рутинна практика. Индивидуализираният подход за намаляване на токсичността на базата на фармокинетичен анализ е финансово достъпен и приложим при подходяща методика.

Съвременният подход за лечение на КРК е прилагане на възможно най-много от известните медикаменти при един болен с осигуряване на "терапевтични ваканции" или поддържаща терапия, като целта е да се използват всички възможни линии на лечение, съобразно характеристиките на тумора и индивидуалните характеристики на пациента. Това ни задължава да водим антитуморната терапия максимално внимателно и щадящо, с грижа за състоянието на пациента, за да не го лишим от цялата палитра медикаменти като осигурим безопасността и ефективността на лекарственото лечение.

Изследванията може да продължат в посока на:

1. Изследване концентрацията на метаболитите на *5-ФУ* в плазмата на болните с КРК

2. Генетични изследвания за определяне на ензимен дефект или предразположеност към токсичност

3. Изследване токсичността на нови таргетни молекули /анти –VEGFR-*Aflibercept* и мултитирозинкиназни инхибитори- *Regorafenib*/

4. Проследяване на късната токсичност при прилаганите химиотерапевтични режими и таргетни молекули

5. Анализиране на времето до прогресия и общата преживяемост при лечение с новите прицелни агенти, анти –VEGFR /*Aflibercept*/ и мултитирозинкиназни инхибитори /*Regorafenib*/

6. Хрономодулиране на терапията при пациенти с мКРК и проследяване за токсичността и ефекта от лечението

VI. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Научно-фундаментални

1. Анализиран профил на токсичността, наблюдаван и проследен при лекарственото лечение на пациенти с КРК, за периода 2008-2012г.

2. Осъществен пилотен проект на група болни с КРК, провеждащи лечение в Клиниката с изследване на плазмената концентрация на *5-Флуороурацил* и мониториране на НЛР

3. Индивидуален подход при наблюдавана токсичност- според вида, степента и продължителността на страничните реакции

Научно-приложими

1. Създаване на работна скала за определяне на риска от токсичност

2. Модел за превенция на токсичността при лекарственото лечение на КРК

VII. СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Участие в научни форуми с публикувани резюмета

1. В.Маринова, Г.Куртева: Индивидуализиране на лечението на пациенти с метастазирал колоректален карцином; сп.Онкология, 39,29-33,2011

2. Куртева Г., П.Куртев, В.Маринова: Нови прицелни молекули в системната терапия на рака ; сп. Онкология, 37, 29-33, 2009

3. Galina Kurteva, Panajot Kurtev, Nadia Dimitrova, **Violetka Marinova**, Janet Grudeva, Chronomodulated Capecitabine - First line of Metastatic Colorectal Cancer treatment in elderly patients, National Center of Oncology, Sofia University of Medicine, Plovdiv -in press, 2013

4. В.Маринова, Г.Куртева, И.Трифонова, Ж.Арабаджиев, Д.Стоева, Н.Чилингирова, А.Герасимов, Г.Солакова: Съвременно лечение на ректалния карцином.Опит на клиниката ; сп.Онкология, 43,17-25,2015

5. Chilingirova N, **Marinova V**, Kurteva G et al.: Personalised dose management for 5-fluorouracil based chemotherapy regiments to lower severe toxicity by cancer patients. European Journal of Cancer -47 suppl./S428, sep 2011

VIII. Благодарности:

Изказвам искренна благодарност на Проф. Г. Куртева, моят научен ръководител, която повярва в мен и ме водеше в научните ми търсения. Прекланям се пред целия невероятен екип на Национален Раков Регистър, оглавяван от Проф. Валерианова за професионализма. Ценя подкрепата на Доц. Вуков, без който нито една дума в този труд нямаше да има стойност. Благодаря на Проф. Свинаров, който с новаторския си дух, ме напътстваше в пилотното ни проучване.

Благодаря на всички лекари и медицински сестри в клиниката по химиотерапия за моралната подкрепа.

Благодаря на м.с. Г. Сотирова за всеотдайността и перфекционизма.

Благодаря на най-близките ми за търпението, вярата и любовта.

IX. Приложение

Табл. №37. Наблюдавана токсичност при изследваните пациенти с карцином на колона по време на лекарственото лечение

Лекарствено лечение	Вид токсичност	Брой пациенти /%	Пол		общо	Възрастови групи				общо
			Мъже	Жени		<= 39	40-49	50-59	60+	
адювантна ХТ	Хематологична	Брой пациенти	10	10	20	1	2	7	10	20
		%	21,28	12,50	15,75	11,11	33,33	14,89	15,38	15,75
	Гастроентерологична	Брой пациенти	7	19	26	3	2	8	13	26
		%	14,89	23,75	20,47	33,33	33,33	17,02	20,00	20,47
	Мукозит	Брой пациенти	2	4	6			2	4	6
		%	4,26	5,00	4,72			4,26	6,15	4,72
	Кардиологична	Брой пациенти	5	4	9	2		3	4	9
		%	10,64	5,00	7,09	22,22		6,38	6,15	7,09
	Съдови промени	Брой пациенти	1	1	2				2	2
		%	2,13	1,25	1,57				3,08	1,57
	Неврологична	Брой пациенти	3	2	5			2	3	5
		%	6,38	2,50	3,94			4,26	4,62	3,94
	Метаболитни нарушения	Брой пациенти	3		3		1	2		3
		%	6,38		2,36		16,67	4,26		2,36
	Алергични реакции	Брой пациенти		3	3			1	2	3
		%		3,75	2,36			2,13	3,08	2,36
Общо	Брой пациенти		18	26	44	4	4	17	19	44
	%		38,30	32,50	34,65	44,44	66,67	36,17	29,23	34,65
	Брой пациенти		56	32	88	5	13	29	41	88
	%		34,15	39,51	35,92	38,46	38,24	34,12	36,28	35,92
	Брой пациенти		33	17	50	4	8	19	19	50
	%		29,46	35,42	31,25	36,36	30,77	31,15	30,65	31,25
първа линия ХТ	Без токсичност	Брой пациенти	45	25	70	5	12	26	27	70
		%	27,44	30,86	28,57	38,46	35,29	30,59	23,89	28,57
	Хематологична	Брой пациенти	8	7	15			1	14	15
		%	4,88	8,64	6,12			1,18	12,39	6,12
	Гастроентерологична	Брой пациенти	4	4	8	1	2	1	4	8
		%	2,44	4,94	3,27	7,69	5,88	1,18	3,54	3,27
	Мукозит	Брой пациенти								
		%								
	Синдром ръка-крак	Брой пациенти	4		4		1	1	2	4
		%	2,44		1,63		2,94	1,18	1,77	1,63
	Кардиологична	Брой пациенти	3	2	5			1	4	5
		%	1,83	2,47	2,04			1,18	3,54	2,04
	Съдови промени	Брой пациенти	1		1				1	1
		%	0,61		0,41				0,88	0,41
	Неврологична	Брой пациенти	5	4	9	2	1	4	2	9
		%	3,05	4,94	3,67	15,38	2,94	4,71	1,77	3,67
	Метаболитни нарушения	Брой пациенти	1	2	3		1		2	3
		%	0,61	2,47	1,22		2,94		1,77	1,22
	Дерматологична	Брой пациенти	3	3	6	1		1	4	6
		%	1,83	3,70	2,45	7,69		1,18	3,54	2,45
	Алергични реакции	Брой пациенти	2	2	4		1	1	2	4
		%	1,22	2,47	1,63		2,94	1,18	1,77	1,63
втора линия ХТ	Без токсичност	Брой пациенти	24	10	34	3	3	13	15	34
		%	21,43	20,83	21,25	27,27	11,54	21,31	24,19	21,25
	Хематологична	Брой пациенти	2	2	4			2	2	4
		%	1,79	4,17	2,50			3,28	3,23	2,50
	Гастроентерологична	Брой пациенти	11	4	15	1	8	4	2	15
		%	9,82	8,33	9,38	9,09	30,77	6,56	3,23	9,38
	Синдром ръка-крак	Брой пациенти	1		1				1	1
		%	0,89		0,63				1,61	0,63
	Кардиологична	Брой пациенти		2	2			1	1	2
		%		4,17	1,25			1,64	1,61	1,25
	Съдови промени	Брой пациенти	1	1	2				2	2
		%	0,89	2,08	1,25				3,23	1,25
	Неврологична	Брой пациенти	1	1	2			1	1	2
		%	0,89	2,08	1,25			1,64	1,61	1,25
	Метаболитни нарушения	Брой пациенти	1		1			1		1
		%	0,89		0,63			1,64		0,63
	Дерматологична	Брой пациенти	6	1	7	1	2	2	2	7
		%	5,36	2,08	4,38	9,09	7,69	3,28	3,23	4,38
	Алергични реакции	Брой пациенти	3	2	5		2	2	1	5
		%	2,68	4,17	3,13		7,69	3,28	1,61	3,13

Табл. №38. Наблюдавана токсичност при изследваните пациенти с карцином на ректума по време на лекарственото лечение

Лекарствено лечение	Вид токсичност	Пациенти /брой и %/	Пол		Общо	Възрастови групи				Общо
			Мъже	Жени		<= 39	40-49	50-59	60+	
адювантна ХТ	Хематологична	Брой пациенти	3	11	14	2		6	6	14
		%	6,38	13,75	11,02	22,22		12,77	9,23	11,02
	Гастроентерологична	Брой пациенти	8	15	23	1	1	10	11	23
		%	17,02	18,75	18,11	11,11	16,67	21,28	16,92	18,11
	Мукозит	Брой пациенти		2	2			1	1	2
		%		2,50	1,57			2,13	1,54	1,57
	Кардиологична	Брой пациенти	4	6	10			5	5	10
		%	8,51	7,50	7,87			10,64	7,69	7,87
	Съдови промени	Брой пациенти	1		1				1	1
		%	2,13		,79				1,54	,79
	Неврологична	Брой пациенти		1	1				1	1
		%		1,25	,79				1,54	,79
	Метаболитни нарушения	Брой пациенти		1	1				1	1
		%		1,25	,79				1,54	,79
	Алергични реакции	Брой пациенти		1	1				1	1
		%		1,25	,79				1,54	,79
Общо	Брой пациенти		13	18	31	2	1	9	19	31
	%		27,66	22,50	24,41	22,22	16,67	19,15	29,23	24,41
	Брой пациенти		66	24	90	3	12	32	43	90
	%		40,24	29,63	36,73	23,08	35,29	37,65	38,05	36,73
	Брой пациенти		39	14	53	3	8	21	21	53
	%		34,82	29,17	33,13	27,27	30,77	34,43	33,87	33,13
първа линия ХТ	Без токсичност	Брой пациенти	54	22	76	4	12	29	31	76
		%	32,93	27,16	31,02	30,77	35,29	34,12	27,43	31,02
	Хематологична	Брой пациенти	10	2	12			6	6	12
		%	6,10	2,47	4,90			7,06	5,31	4,90
	Гастроентерологична	Брой пациенти	4	1	5		1	3	1	5
		%	2,44	1,23	2,04		2,94	3,53	,88	2,04
	Мукозит	Брой пациенти	1		1			1		1
		%	,61		,41			1,18		,41
	Синдром ръка-крак	Брой пациенти	2	1	3			2	1	3
		%	1,22	1,23	1,22			2,35	,88	1,22
	Кардиологична	Брой пациенти	3	2	5				5	5
		%	1,83	2,47	2,04				4,42	2,04
	Съдови промени	Брой пациенти	2		2				2	2
		%	1,22		,82				1,77	,82
	Неврологична	Брой пациенти	4	1	5		1	3	1	5
		%	2,44	1,23	2,04		2,94	3,53	,88	2,04
	Метаболитни нарушения	Брой пациенти	2		2				2	2
		%	1,22		,82				1,77	,82
	Дерматологична	Брой пациенти	4	2	6		1	4	1	6
		%	2,44	2,47	2,45		2,94	4,71	,88	2,45
	Алергични реакции	Брой пациенти	2	1	3		1	1	1	3
		%	1,22	1,23	1,22		2,94	1,18	,88	1,22
втора линия ХТ	Без токсичност	Брой пациенти	28	13	41	3	8	16	14	41
		%	25,00	27,08	25,63	27,27	30,77	26,23	22,58	25,63
	Хематологична	Брой пациенти	9	5	14	1	2	3	8	14
		%	8,04	10,42	8,75	9,09	7,69	4,92	12,90	8,75
	Гастроентерологична	Брой пациенти	10	3	13		1	10	2	13
		%	8,93	6,25	8,13		3,85	16,39	3,23	8,13
	Синдром ръка-крак	Брой пациенти	1		1				1	1
		%	,89		,63				1,61	,63
	Кардиологична	Брой пациенти	3	1	4			1	3	4
		%	2,68	2,08	2,50			1,64	4,84	2,50
	Съдови промени	Брой пациенти								
		%								
	Неврологична	Брой пациенти		1	1			1		1
		%		2,08	,63			1,64		,63
	Метаболитни нарушения	Брой пациенти	1		1				1	1
		%	,89		,63				1,61	,63
	Дерматологична	Брой пациенти	9	2	11	2		4	5	11
		%	8,04	4,17	6,88	18,18		6,56	8,06	6,88
	Алергични реакции	Брой пациенти	1		1				1	1
		%	,89		,63				1,61	,63

Табл. №39. Наблюдавана комбинирана токсичност при изследваните пациенти с КРК по време на лекарствено лечение в адювантен аспект

Вид токсичност		Пациенти	%	Валидиран %	Кумулативен %
	1 1	2	0,6	6,9	6,9
	1 1 1 1	1	0,3	3,4	10,3
	1 1 2 2	1	0,3	3,4	13,8
	1 10	1	0,3	3,4	17,2
	1 2	1	0,3	3,4	20,7
	1 5	1	0,3	3,4	24,1
	10 7 2	1	0,3	3,4	27,6
	2 1	1	0,3	3,4	31,0
	2 10 10	1	0,3	3,4	34,5
	2 10 3 1	1	0,3	3,4	37,9
	2 2	2	0,6	6,9	44,8
	2 2 2	3	0,8	10,3	55,2
	2 2 3	1	0,3	3,4	58,6
	2 2 7	1	0,3	3,4	62,1
	2 3 1 8	1	0,3	3,4	65,5
	2 5	3	0,8	10,3	75,9
	2 5 5	1	0,3	3,4	79,3
	2 8	1	0,3	3,4	82,8
	3 1 1	1	0,3	3,4	86,2
	3 1 5	1	0,3	3,4	89,7
	5 2 2 2	1	0,3	3,4	93,1
	5 5	1	0,3	3,4	96,6
	7 10 6	1	0,3	3,4	100,0
	Общо пациенти с токсичност	29	8,0	100,0	
Без токсичност	333		92,0		
Общо пациенти		362	100,0		

Легенда: Токсичност-1-хематологична, 2-гастроентерологична, 3-мукозит, 4-синдром ръка-крак, 5-кардиологична, 6-съдови промени, 7-неврологична, 8-метаболитни нарушения, 9-дерматологична, 10-алергични реакции

Табл. №40. Наблюдавана токсичност при изследваните пациенти с КРК по пол и възрастови групи

Лекарствено лечение	Вид токсичност	Пациенти /брой и процент/	Пол		общо	Възрастови групи				Общо
			Мъже	Жени		<= 39	40-49	50-59	60+	
Т-адювантна ХТ	Хематологична	Брой Пациенти	13	21	34	3	2	13	16	34
		%	27,66	26,25	26,77	33,33	33,33	27,66	24,62	26,77
	Гастроентерологична	Брой пациенти	15	34	49	4	3	18	24	49
		%	31,91	42,50	38,58	44,44	50,00	38,30	36,92	38,58
	Мукозити	Брой пациенти	2	6	8			3	5	8
		%	4,26	7,50	6,30			6,38	7,69	6,30
	Кардиологична	Брой пациенти	9	10	19	2		8	9	19
		%	19,15	12,50	14,96	22,22		17,02	13,85	14,96
	Съдови промени	Брой пациенти	2	1	3				3	3
		%	4,26	1,25	2,36				4,62	2,36
	Неврологична	Брой пациенти	3	3	6			2	4	6
		%	6,38	3,75	4,72			4,26	6,15	4,72
	Метаболитни нарушения	Брой пациенти	3	1	4		1	2	1	4
		%	6,38	1,25	3,15		16,67	4,26	1,54	3,15
	Алергични реакции	Брой пациенти		4	4			1	3	4
		%		5,00	3,15			2,13	4,62	3,15
Общо	Пациенти		31	44	75	6	5	26	38	75
	%		65,96	55,00	59,06	66,67	83,33	55,32	58,46	59,06
	Пациенти		122	56	178	8	25	61	84	178
	%		74,39	69,14	72,65	61,54	73,53	71,76	74,34	72,65
	Пациенти		72	31	103	7	16	40	40	103
	%		64,29	64,58	64,38	63,64	61,54	65,57	64,52	64,38
Първа линия ХТ	Без токсичност	Брой пациенти	99	47	146	9	24	55	58	146
		%	60,37	58,02	59,59	69,23	70,59	64,71	51,33	59,59
	Хематологична	Брой пациенти	18	9	27			7	20	27
		%	10,98	11,11	11,02			8,24	17,70	11,02
	Гастроентерологична	Брой пациенти	8	5	13	1	3	4	5	13
		%	4,88	6,17	5,31	7,69	8,82	4,71	4,42	5,31
	Мукозит	Брой пациенти	1		1			1		1
		%	0,61		0,41			1,18		0,41
	Синдром ръка-крак	Брой пациенти	6	1	7		1	3	3	7
		%	3,66	1,23	2,86		2,94	3,53	2,65	2,86
	Кардиологична	Брой пациенти	6	4	10			1	9	10
		%	3,66	4,94	4,08			1,18	7,96	4,08
	Съдови промени	Брой пациенти	3		3				3	3
		%	1,83		1,22				2,65	1,22
	Неврологична	Брой пациенти	9	5	14	2	2	7	3	14
		%	5,49	6,17	5,71	15,38	5,88	8,24	2,65	5,71
	Метаболитни нарушения	Брой пациенти	3	2	5		1		4	5
		%	1,83	2,47	2,04		2,94		3,54	2,04
	Дерматологична	Брой пациенти	7	5	12	1	1	5	5	12
		%	4,27	6,17	4,90	7,69	2,94	5,88	4,42	4,90
	Алергични реакции	Брой пациенти	4	3	7		2	2	3	7
		%	2,44	3,70	2,86		5,88	2,35	2,65	2,86
Втора линия ХТ	Без токсичност	Брой пациенти	52	23	75	6	11	29	29	75
		%	46,43	47,92	46,88	54,55	42,31	47,54	46,77	46,88
	Хематологична	Брой пациенти	11	7	18	1	2	5	10	18
		%	9,82	14,58	11,25	9,09	7,69	8,20	16,13	11,25
	Гастроентерологична	Брой пациенти	21	7	28	1	9	14	4	28
		%	18,75	14,58	17,50	9,09	34,62	22,95	6,45	17,50
	Синдром ръка-крак	Брой пациенти	2		2				2	2
		%	1,79		1,25				3,23	1,25
	Кардиологична	Брой пациенти	3	3	6			2	4	6
		%	2,68	6,25	3,75			3,28	6,45	3,75
	Съдови промени	Брой пациенти	1	1	2				2	2
		%	0,89	2,08	1,25				3,23	1,25
	Неврологична	Брой пациенти	1	2	3			2	1	3
		%	0,89	4,17	1,88			3,28	1,61	1,88
	Метаболитни нарушения	Брой пациенти	2		2			1	1	2
		%	1,79		1,25			1,64	1,61	1,25
	Дерматологична	Брой пациенти	15	3	18	3	2	6	7	18
		%	13,39	6,25	11,25	27,27	7,69	9,84	11,29	11,25
	Алергични реакции	Брой пациенти	4	2	6		2	2	2	6
		%	3,57	4,17	3,75		7,69	3,28	3,23	3,75

Табл. №41. Наблюдавана комбинирана токсичност при изследваните пациенти с мКРК, провели първа линия лекарствено лечение

Вид токсичност		Брой пациенти	%	Валидиран процент	Кумулативенпроцент
	1 1	1	0,3	6,3	6,3
	1 4	2	0,6	12,5	18,8
	1 9 5	1	0,3	6,3	25,0
	10 7 1 5	1	0,3	6,3	31,3
	10 8 1	1	0,3	6,3	37,5
	2 1 1	1	0,3	6,3	43,8
	2 2 3	1	0,3	6,3	50,0
	2 8 2	1	0,3	6,3	56,3
	5 1	1	0,3	6,3	62,5
	7 1 2 2	1	0,3	6,3	68,8
	7 1 6	1	0,3	6,3	75,0
	7 2 9	1	0,3	6,3	81,3
	7 9	1	0,3	6,3	87,5
	8 2	1	0,3	6,3	93,8
	9 10	1	0,3	6,3	100,0
		16	4,4	100,0	
		346	95,6		
Общо пациенти		362	100,0		

Легенда: Токсичност-1-хематологична, 2-гастроентерологична, 3-мукозит, 4-синдром ръка-крак, 5-кардиологична, 6-съдови промени, 7-неврологична, 8-метаболитни нарушения, 9-дерматологична, 10-алергични реакции

Библиография:

1. Bosman FT, Colorectal cancer. In: Stewart BW & Wild CP, eds. World Cancer Report 2014. Lyon: IARC, 2014, pp. 392-402.

2. American Cancer Society 2011. Global Cancer Facts& Figure 2nd Edition.Atlanta:American Cancer Society

3. Заболеваемост от рак в България, 2012. Национален раков регистър :2014;39

4. Globocan, 201. http://globocan.iarc.fr/ (Accessed 2013 Mar 14).

5. Заболеваемост от рак в България, 2012.Национален раков регистър: 2014;39

6. Диагностика, лечение и проследяване на болните със злокачествени новообразувания. Второ преработено и допълнено издание: 2003;68

7. Hamilton S, Bosman F, Boffetta P, et al. Carcinoma of the colon and the rectum. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th ed. Lyon: IARC, 2010, pp. 134-146.

8. Devkota S, Wang Y, Musch MW, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in //10$^{-/-}$ mice. Nature, 2012; 487: pp. 104-108.

9. Longley DB,Harkin DP, Johnston PG.5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. Nat Rev Cancer.2003;3:330-8

10. Buroker TR, O'Conell MJ, Wieand HS et al.Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in treatmentof advanced colorectal cancer.J Clin Oncol. 1994; 12:14-20.

11. Thiriton P, Pignon JP et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in the patients with advanced colorectal cancer:an updated meta-analysis. JClin Oncol. 2004; 22:3766-75.

12. De Gramont A, Krulik M,Cady J et al. High dose folinic acid and 5-fluorouracil infusion in advanced colorectal cancer.Eur J Clin Oncol.1988; 24:1499-503.

13. De Gramont, Bosset JF, Milan C et al.Randomized trial comparing monthly low –dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus pluscontinuous infusion for advanced colorectal cancer:a French intergroup study.J Clin Oncol.1997; 15:808-15.

14. Andre T,Boni C,Navarro Mqet al.Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial.J Clin Oncol.2009; 27:3109-3116

15. Bosset JF,Collet L,Galai G.Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer.N Engl I Med 2006; 355(11):1114-1123.

16. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005;352:2696–2704. 17.Campostar /irinotecan/prescribing information. NewYork:Pharmacia&Upjohn Co,Division of Pfizer Inc.; 2010 Aug.

18. Saltz LB,Cox JV, Blanke C et al.,for the Irinotecan Study Group.Irinotecan plus fluorouracil and Leucovorin for metastatic colorectal cancer.N Engl J Med.2000; 343:905-14.

19. Doullard JY,Cunningham D,Roth AD et al.Irinotecan combined with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer:a multicenter randomized trial.Lanset.2000;355:1041-7

20. Kohne CH, van Cutsem E, Wils JA etal. Phase 3 study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer:European Organizationfor Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group study 40986.J Clin Oncol. 2005;23:4811-4

21. Mitry E, Tourningand C, Andre T et al. Comparison of the tolerance and efficacy of LV5/FU2-CPT11 and FOLFIRI regimens in front-line treatment of advanced colorectal cancer:a pooled analysis of 254 patients included in 2 randomised trials.ASCO annual meeting proceedings /post-meeting edition/J Clin Oncol.2004;22/suppl/: abstract 3576

22. Falcone A,Ricci S, Brunetti I et al.Phase 3 trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin,and irinotecan /FOLFOXIRI/ compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan /FOLFIRI/ as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Grouppo Nord Ovest.J Clin Oncol.2007;25:1670-6

23. Fisher von Welkersthal L, Shalhorn A, et al.Phase 3 trial of irinotecan plus 5-fluorouracil/folinic acid versus irinotecan plus oxaliplatin as first –line treatment of advanced colorectal cancer:Eur J Cancer Jan;2010, 47 (2),206-14

24. Doullard J. Irinotecan and High-dose Fluororacil/Leucovorin for metastatic colorectal cancer: Oncology 14 /suppl.14/:51-55,2000

25. National Comprehensive Cancer Network. Practice guidelines in oncology 2012, version

26. Patt YZ, Lee FC,et al.Capecitabine plus 3-weekly (XELIRI regimen) as first-line chemftherapy for metastatic colorectal cancer: phase 2 trial result:Am J Clin Oncol.2007 Aug; 30(4) :350-7

27. Cornelis J, Miriam Koopman.Capecitabine and Irinotecan as first-line treatment of advanced colorectal cancer:J Clin Oncol.2008, 26(11):1908

28. Delord JP, Pierga JY, Dieras F, et al.A phase 1 clinical and pharmokinetic study of capecitabine (XELODA) and irinotecan combination therapy (XELIRI) in patients with gastrointestinal tumors.BJC, 2005 Mar; 92(5):820-826

29. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K et al.FOLFOXIRI /folinic acid,5-fluorouracil, oxaliplatin, and irinotecan/ vs FOLFIRI / folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan/ as first-line treatment in metastatic colorectal cancer/MMC/:a multicenter randomized phase 3 trial from Hellenic Oncology Research Group/HORG/.Br J Cancer. 2006;94:798-805.

30. P Garcia-Alfonso, A Munos-Martinq et al.Capecitabine in combination with irinotecan (XELIRI), administered as 2-weekly scheduleq as first-line chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer:a phase 2 study of the Spanish GOTI group.BJC 2009; 101:1039-1043

31.Masi G, Vasile E, Loupakis F,et al.:Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an update analysis.J Nat Cancee Inst.2011;103:21-

32. Tourningand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed FOLFOX 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer:a randomized GERCOR study. J Clin Oncol.2004;22:229-37.

33. Colucci G, Gebbia V,Paoletti G et al.Phase 3 randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell Italia Meridionale.JClin Oncol.2005;23:4866-75.

34. Xeloda /capecitabine/ prescribing information.South San Francisco, CA:Genenteh; 2011 Feb

35. Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B et al.Capecitabine, an oral fluoroupyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer:results of randomized phase 2 study.J Clin Oncol.2000;18:1337-45.

36. Feliu J, Escudero P, Llosa F et al.Capecitabine as first-line treatment for patient older than 70 years with metastatic colorectal cancer:Oncopaz Coopertave Group study.J Clin Oncol.2005;23:3104-11.

37. Hyodo I, Shirao K, Doi T et al.A phase 2 study of the global dose and schedule of capecitabine in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. Jpn J Clin Oncol.2006;36:410-7.

38. Lee JJ, Kim TM,Yu SJ et al.Single-agent capecitabine in patients with metastatic colorectal carcer refractory to 5-fluorouracil-leucovorin chemotherapy.Jpn Clin Oncol .2004;34:400-4.

39. Hoff PM, Pazdur R,Lassere Y et al.Phase 2 study of capecitabine in patients with fluorouracil-resistant metastatic colorectal carcinoma. J Clin Oncol.2004;22:2078-83.

40. Hoff PM, Ansari R, Batist G et al.Coparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first –line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer:results of randomized phase 3 study. J Clin Oncol.2001;19:2282-92.

41. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al.Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer:results of a large phase 3 study. J Clin Oncol.2001;19:4097-106.

42. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P et al.Oral capecitabine vs. intravenous 5-fluorouracil plus leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomized,phase 3 trials.Br J Cancer.2004;90:1190-7.

43. Twelves C, for the Xeloda colorectal cancer group.Capecitabine as first-line treatmentin colorectal, cancer.Pooled data from two large phase 3 trials.EurJ Cancer.2002;38/suppl 2/:15-20.

44. Haller DG, Cassidy J, Clarke SJ et al.Potential regional differences for the tolerabity profiles of fluoropyrimidines-J ClinOncol.2008;26:2118-23.

45. Midgley R, Kerr DJ.Capecitabine:have we go the dose right.Nat Clin Pract Oncol.2009;6:17-24.

46. Park SH, Bang SM, Cho EK et al.First-line chemotherapy with irinotecan plus capecitabine for advanced colorectal cancer. Oncology.2004;66:353-7.

47. Munoz A, Salud A, Alonso V et al.Final analysis of irinotecan/CPT-11/and capecitabine /X/ as first-line treatment of locally /LA/ or metastatic colorectal cancer/MCRC/.J Clin Oncol.2004;22/suppl/:272S,abstract3610.

48. Patt YZ, Lee FC, Liebmann JE et al.Capecitabine plus 3-weekly irinotecan/XELIRI regimen/ as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: phase 2 trial results.Am J Clin Oncol.2007;30:350-7.

49. Gannatas C, Michalaki V, Gennatas S et al.Irinotecan plus capecitabine as first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer.Anticancer Rec.2008;28:1923-6.

50. Garcia-Alfonso P, Munoz-Martin A, Mendez-Urena M et al.Capecitabine in combination with irinotecan /XELIRI/, administered as a 2-weekly schedule, as first-line chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer:phase 2 study of the Spanish GOTI group.Lr J Cancer.2009;101:1039-43.

51. Cartwright T, Lopez T,Vukelja SJ et al.Pesults of a phase 2 open-label stidy of capecitabine in combination with irinotecan as first-line treatment for metastatic colorectal cancer.Clin Colorectal Cancer.2005;5:50-6.

52. Rea DW, Nortier JW, Ten Bokkel Huinink WW et al.A phase ½ pharmacokinetic study of irinotecan in combination with capecitabine as first-line therapy for advanced colorectal cancer.Ann Oncol.2005;16:1123-32.

53. Kim TW,Kang WK, Chang HM et al.Multicenter phase 2 study of oral capecitabine plus irinotecan as first-lien chemotherapy in advanced colorectal cancer: a Korea Cancer Study Group trial.Acta Oncol.2005;44:230-5.

54. Barrios CH,Viola F, Camill-Coura L et al.Phase 2 study of capecitabine and irinotecan as first-line treatment in metastatic colorectal cancer:first trial of the Brazil Oncology Consortion /BOC-CRC/.J Clin Oncol.2004;22/suppl/:abstract 200S.

55. EI-Rayes BF, Zalupski MM, Manza SG et al.Phase- 2 study of dose-attenuated schedule of irinotecan,capecitabine, and celecoxib in advanced colorectal cance. Cancer Chemother Pharmacol.2008;61:283-9.

56. Ahn J, Jung KH. Park YS et al.Phase 2 trial of irinotecan and capecitabine in patients with advanced colorectal cancer /ACRC/.J Clin Oncol.2005;23/suppl/:abstract 3714.

57. Zidan J, Basher W, Chetver L et al.First-line treatment with irinotecanin patients with advanced colorectal carcinoma.J Clin Gastrenterol.2012;46:e 27-30.

58. Bajetta E, di Bartolomeo M,Mariani L et al. Randomized multicenter phase 2 trial of two different schedule of irinotecan combined with capecitabine as first-line treatment in metastatic colorectal carcinoma. Cancer.2004;100:279-87.

59. Borner MM,Bernhard J,Dietrich D et al.A randomized phase 2 trial of capecitabine and two different schedules of irinotecan in first-line treatment of metastatic colorectal cancer:efficacy,quality-of-life and toxicity. Ann Oncol.2005;16:282-8.

60. Montagnani F,Chiriatti A,Licitra S et al.Differences in efficacy and safety between capecitabine and infusional 5-fluorouracil when combined with irinotecan for the treatment of metastatic colorectal cancer.Clin Colorectal Cancer.2010;9:243-7.

61. Fuchs CS,Marshall J,Mitchell E et al. Randomized,controlled trial of irinotecan plus infusional,bolus,or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer:results from the BICC-C study. J Clin Oncol. 2007;25:4779-86.

62. Eloxatin /oxaliplatin/ prescribing information.New York,NY:sanofi-aventis;2009

64. Reddy GK, Gibson AD,Price N.Evolution of FOLFOX regimens in the treatment of advanced colorectal cancer.Clin Colorectal Cancer.2005;4:296-9 .

65. de Gramont A,Vignoud J, Tournigand C et al.Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 50fluororacil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer.Eur J Cancer.1997;33:214-9.

66. Andre T,Louvet C,Raymond E et al.Bimonthly high-dose leucovorin,5-fluorouracil infusion and oxaliplatin /FOLFOX 3/ for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and 5-fluorouracil regimen.Ann Oncol.1998;9:1251-3.

67. Andre T,Bensamine MA,Louvet C et al. Multicenter phase 2 trial of bi-monthly high-dose leucovorin, 5-fluorouracil infusion,and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and 5-fluorouracil regimen. J Clin Oncol.1999;17:3560-8.

68. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton R et al.Randomized controlled trial of reduced- dose bolus fluororacil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic coclrectal cancer; a North American Intergoup trial.J Clin Oncol. 2006;24:3347-53.

69. de Gramont A, Figer A, Seymour M et al.Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced coclrectal cancer. J Clin Oncol.2000;18:2938-47.

70. Kim JH, Oh DY,Kim YJ et al.Reduced dose intensity FPOLFOX-4as first-line palliative chemotherapy in elderly patients with advanced coclrectal cancer.J Korean Med Sci.2005;20:806-10.

71. Libutti SK, Saltz LB, Tepper JE.Colon cancer.In.Devita VT,Hellman S,Rosenberg SA,edc.Cancer principles and practice of oncology.8 th ed.Philadelphia:Lippicott Williams&Wikins; 2008:1268.

72. Shimizu T,Satoh T.Tamura T et al. Oxaliplatin/fluorouracil-leucovorin /FOLFOX4 and modified FOLFOX6/ in patients with refractory or advanced colorectal cancer:experience. Int J Clin Oncol.2007;12:218-23.

74. Goldstein D,Mitchell P, Michael M et al.Australian experience of modified schedule of FOLFOX with high activity and tolerability and improved convenience in untreated metastatic colorectal cancer patients.Br J Cancer. 2005;92:832-7.

75. Maindrault –Goebel F,de Gramont A,Louvet C et al.High-dose intensity oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second – line therapy for metastatic colorectal cancer/FOLFOX7/.Eur J Cancer. 2001;37:1000-5.

76. Maindrault –Goebel F,de Gramont A, Louvet C et al.Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48 hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens /FOLFOX/ in preatreated metastatic colorectal cancer.Oncology Multisciplinary Research Group /GERCOR/.Ann Oncol.2000; 11:1477-83.

77. de Gramont A,Buyse M,Abrahantes JC et al.Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol2007;25:3224-9.

78. Tourningam C, Cervantes A,Andre T et al.OPTIMOX1:a randomized study of FOLFOX 4 or FOLFOX 7 with oxaliplatin in stop-and-go fasion in advanced colorectal cancer-d GERCOR study.J Clin Oncol.2006;24:394-400.

79. Chibaudel B,Maindrault –Goebel F,Liedo G et al.Can chemotherapy le discontinued in unresctable metastatic colorectal cancer? The GERCOG OPTIMOX 2 study.J Clin Oncol.2009;27:5727-33.

80. Zhuang L, Bai J, Huang H et al.Meta-analysis of chemotherapy with irinotecan or oxaliplatin-invlved regimens for untreated metastatic advanced colorectal cancer. Oncol Res.2010;18:437-44.

81. Cassidy J,Tabernero J,Twelves C et al.XELOX /capecitabine plus oxaliplatin/:active first-line therapy in parients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncil.2004;22:2084-91.

82. Feliu J, Salud A, Escudero P et al.XELOX /capecitabine plus oxaliplatin/ as first-line treatment for eldery patients over 70 years with advanced/metastatic colorectal cancer. Br J Cancer.2006;94:969-75.

83. Makatsoris T, Kalofonos HP, Aravantinos G et al.A phase 2 study of capecitabine plus oxaliplatin / XELOX/ :a newfirst-line option in metastatic colorectal cancer.Int J Gastroinestinal Cancer.2005;35:103-9.

84. Karacetin D,Yalcin B,Okten B et al.Capecitabine and oxaliplatin /XELOX/ as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. J BUON.2009;12:605-8.

85. Li YH, Luo HY, WangFH et al. Phase 2 study of capecitabine plus oxaliplatin /XELOX/ as first – line treatment and followed by maintenance of capecitabine in patients with metastatic colorectal cancer. J Cancer Res Clin Oncol.2010;136:503-10.

86. Comella P, Natale D,Farris A et al. Capecitabine plus oxaliplatin for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer.J Cancer Res Clin Oncol.2005;104:282-9

87. YamanE, Uner A, Er O et al. Capecitabine plus oxaliplatin /XELOX treatment of chemotherapy –naïve patients with metastatic colorectal cancer.Med Oncol.2007;24:431-5.

88. Borner MM,Dietrich D, Stupp R et al.Phase 2 study of capecitabine and oxaliplatin in first -line and second- line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol.2002;20:1759-66.

89. Zeuli:, Nartdoni C, Pino MS et al.Phase 2 study of capecitabine and oxaliplatin as first-line treatmentin advanced colorectal cancer.Ann Oncol.2003;14:1378-82.

90. Shields AF, Zalupski MM, Marshall JL et al.Treatment of advanced colorectal carcinoma with oxaliplatin and capecitabine: a phase 2 trial.Cancer.2004;100:531-7.

91. Scheithauer W,Kornek GV, Raderer M et al.Randomized multicenter phase 2 trial of two different schedules of capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin

Oncol.2003;21:1307-12.

92. Moreno-Solorzano I, Ibeas-Rollan R, Monzo-Planella M et al.Two doses of oxaliplatin with capecitabine /XELOX/ in metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal cancer.2007; 6:634-40

93. Sakar B, Gumus M, Basaran M et al. XELOX followed by XELIRI or the reverse sequence in advanced colorectal cancer. Oncology.2007;73:298-304.

94. Hoshster HS, Hart LL, Ramanathan RK et al.Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer:results of TREE study. J Clin Oncol.2008;26:3523-9.

95. Cassidy J, Clarke S, Diaz- Rubio E et al. Randomized phase 3 study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol.2008;26:2006-12.

96. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S et al. Phase 3 study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer:a final report of the AIO Colorectal Study Group. J Clin Oncol.2007;25:4217-23.

97. Diaz-Rubio E,Tabernero J,Gomez-Espana A et al.Phase 3 study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer:final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial.J Clin Oncol. 2007;25:25:4224-30.

98. Ducreux M,Bennouna J, Hebbar M et al.Capecitabine plus oxaliplatin /XELOX/ versus 5-fluorouracil-leucovorin plus oxaliplatin /FOLFOX 6/as first-line treatment for metastatic colorectal cancer.Int J Cancer.2011;128:682-90.

99. Martoni AA, Pinto C, DiFabio F et al. Capecitabine plus oxaliplatin /xelox/ versus protracted 5-fluorouracil venous infusion plus oxaliplatin /prifox/as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a GOAM phase 2 randomized study /FOCA trial /.Eur J Cancer.2006;42:3161-8.

100. Pfeiffer P, Serbye H, Ehrsson H et al.Short -time infusion of oxaliplatin in combination with capecitabine /XELOX/ in patients with advanced colorectal cancer after failure to irinotecan and 5-fluorouracil. Ann Oncol.2006;17:252-8.

101. Kokolirys S, Souglakos J, Polyzos A et al. Modifed CAPOX /capecitabine plus oxaliplatin / regimen every two weeks as second-line treatment in patients with advanced colorectal cancer previously treated with irinotecan –lased frontline therapy:a multicenter phase 2 study.Oncology.2008;74:31-6.

102. Heras P, Kritikos K, Hatzopoulos A et al.Efficacy and safety of capecitabine and oxaliplatin combination as second-line treatment in advanced colorectal cancer. Am J Ther.2009;16:319-22.

103. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C et al.Capecitabine plus oxaliplatin /XELOX/ versus 5-fluorouracil /folinic acid plus oxaliplatin /FOLFOX-4/ as second-line therapy in meatstatic colorectal cancer: randomized phase 3 non-inferiority study. Ann Oncol.2008;19:1720-6.

104. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J et al.Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infisional fluororacil-leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. J Clin Oncol.2008;26:5910-7.

105. Zhao G,Gao P,Yang KH et al.Capecitabine/oxaliplatin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer:meta-analysis.Colorectal Dis.2010;12:615-23.

106. Zhang C,Wang J.Gu H et al.Capecitabine plus oxaliplatin compared with 5-fluorouracil plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer:meta-analysis of randomized controlled trials. Oncol Lett.2012;3:831-8.

107. Masi G,Allegrini G,Cupini S et al.First-line treatment of metastatic colorectal cancer with irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil-leucovorin /FOLFOXIRI/: results of phase 2 study with a simplified biweekly schedule.Ann.Oncol.2004;15:1766-72.

108. Avastin /bevacizumab/ prescribing information.South San Francisco, CA:Genentech;2011 Feb

109. Erbitux /cetuximab/ prescribing information.Indianapolis, IN:Eli Lilly and Co.;2012 Dec

110. Vectibix/panitumumab/ prescribing information.Thousand Oaks, CA:Amgen;2012 Aug

111. Fuchs CS,Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoroupyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer:updated results from the BICC-C study.J Clin Oncol.2007;26:689-90. Letter

112. Sobrero A, Ackland S,Clarke S et al. Phase 4 study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil,leucovorin and irinotecan /FOLFIRI/ in first-line metastatic colorectal cancer. Oncology.2009;77:113-9.

113. Koretz S, Hoff PM, Morris JS et al.Phase 2 trial of infusional fluorouracil,leucovorin and irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer:biomarkes associated with therapeutic resistance. J Clin Oncol.2010;28:453-9.

114. Guiliani F, de Vita F, Lorusso V et al.FOLFIRI+bevacizumab as first-line treatment in advanced colorectal cancer /ACC/:final results /prot.GOIM 2601/J Clin Oncol.2009;27/suppl/:abstract e 15007.

115. Ruiz de Lobera A, Moreno A, Sancho A et al.First-line treatment in advanced colorectal cancer / ACRC/: a single institution experience with 77 consecutive unselected patients.Amer Soc Clin Oncol Gastrointest Cancers Symp.2008;abstract 494.

116. Smith D, Rouyer M, Becouarn Y et al.Effectiveness and safety of bevacizumab plus FOLFIRI in first-line metastatic colorectal cancer /mCRC/after 24 months of follow-up for the ETNA cohort study.J Clin Oncol.2010;28 /suppl/: abstract e14075.

117. Ducreux M, Adenis A, Mendiboure J et al.Efficacy and safety of bevacizumab /BEV/-based combination regimens in patients with metastatic colorectal cancer /mCRC/:randomized phase 2 study of BEV+FOLFIRI versus BEV+XELIRI /FNCLCC ACCORD 13/0503 study/.J Clin Oncol.2009;27/ suppl/:abstract 4086.

118. Ziras N, Polyzos A, Xenidis N et al.CAPIRI plus bevacizumab /CAPIRI-B/ versus FOLFIRI plus bevacizumab /FOLFIRI-B/ for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer / mCRC/.J Clin Oncol.2010;28 /suppl/:abstract 3542.

119. Pestasides DG, Xamthakis I, Makatsoris T et al.Irinotecan/capecitabine /XELIRI/ plus bevacizumab versus irinotecan /fluorouracil-leucovorin /FOLFIRI/ plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer:a randomized phase 23 trial of the Hellenic Cooperativ Oncology Group /HeCOG/. J Clin Oncol.2010;28/suppl/:abstract 3541.

120. Saltz LB, Clarke S,Diaz-Rubio E et al.Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line metastatic colorectal cancer:a randomized phase 3 study.J Clin Oncol. 2008;28:2013-9.

121. Bendell JC, Fernando N, Morse M et al. A phase 2 study of oxaliplatin /OX/, capecitabine / CAP/, and bevacizumab /BV/ in the treatment of metastatic colorectal cancer. Proc Amer Soc Clin Oncol.2006;24/ suppl 18S/:260S. abstract 3541.

122. Guintonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil /FOLFOX 4/ for previously treated advanced colorectal cancer:results from the Eastern Cooperative Oncology Group study E3200.J Clin Oncol.2007;25:1539-44.

123. Raoul JL, van Laethem JL,Peeters M et al. Cetuximab in combination with irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid /FOLFIRI/ in the initial treatment of metastatic clolrectal cancer:a multicenter two-,art phase ½ study.BMC Cancer.2009;9:112.

124. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I et al.Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer:updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status.J Clin Oncol.2011;29:2011-9

125. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment of metastatic colorectal cancer. N Engl Med.2009;360:1408-17.

126. Koo DH, Lee JL, Kim TW et al.A phase 2 study of cetuximab /Erbitux/ plus FOLFIRI for irinotecan and oxaliplatin refractory metastatic colorectal cancer. J Korean Med Sci.2007;22/suppl/:S98-103.

127. Tabernero J, van Cutsem E, Diaz-Rubio E et al.Phase 2 trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer.J Clin Oncol.2007; 25:5225-32.

128. Colucci G,Giuliani F, Garufi C et al.Cetuximab plus FOLFOX4 in untreated patients with advanced colorectal cancer: a Gruppo Oncologico dell'Italia Merdionale phase 2 study.Oncology.2010;79:415-22.

129. Boccia RV, Cosgriff TM, Headley DL et al.A phase 2 trial of FOLFOX6 and cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer.2010;9:102-7.

130. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al.Fluorouracil, Leucovorin, and oxaliplatin with without cetuximab in the first line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol.2009;27:663-71.

131. Yuan Y, Ma H, Cohen J et al.Actvity and tolerance of biweekly CapeOx-cetuximab in 1 st line therapy of metastatic colorectal cancer /mCRC/:relation to K-ras mutation status. J Clin Oncol.2009;27/suppl/:abstract e15018.

132. Barroso SA, Sanches E, Ferreira M et al. Efficacy and safety of cetuximab, oxaliplatin, and capecitabine as first-linetherapy for metastatic colorectal cancer /mCRC/:results of a phase 2 study. JClin Oncol. 2009;28/suppl/:abstract e 15013.

133. Souglakos J, Kalykaki A,Vamvakas L et al.Phase 2 trial of capecitabine and oxaliplatin /CAPOX/ plus cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer who progressed after oxaliplatin-based chemotherapy.Ann Oncol.2007;18:305-10.

134. Maughan TS, Adams R, Smith CG et al.Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomized phase 3 MRC COIN trial. Lancet.2011;377:2103-14.

135. Toi J, Koopman M, Cats A et al.Chemotherapy, bevacizumab,and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med.2010;360:563-72.[Erratum, N Engl J Med.2010;363:2573].

136. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al.Open-label phase 3 trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer.J Clin Oncol. 2007;25:1658-64.

137. Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al.Randomized phase 3 study of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin /FOLFOX 4/ versus FOLFOX 4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study.J Clin Oncol.2010;28:4697-705.

138. Douillard J, Siena S, Cassidy J et al.Final results from PRIME:randomized phase 3 study of panitumumab /pmab/ with FOLFOX4 for first-line metastatic colorectal cancer /mCRC/.J Clin Oncol.2011;29 /suppl /:abstract 3510.

139. Kohne C, Mineur L, Greil R et al.Primury analysis of a phase 2 study /20060314/ combinig first-line panitumumab /pmab/ with FOLFIRI in the metastatic colorectal cancer /mCRC/. Poster presented at 2010 Gastrointestinal Cancer Symposium.Chicago, IL;2010 Jun.

140. Hecht JR, Patnaik A, Berlin J et al. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer.Cancer.2007;110:980-8.

141. Muro K, Yoshino T,Doi T et al.A phase 2 trial of panitumumab monotherapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. Jpn J Clin Oncol.2009;39:321-6.

142. Resch G, Schaberl-Moser R, Kier P et al. Analysis of the Australian compassionate use program of panitumumab /pmab/ in patients /pts/ with metastatic colorectal cancer /mCRC/.Poster presented at 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium.San Francisco, CA;2009 Jun.

143. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y et al.An open-label, sigle-arm study accessing safety and efficacy of panitumumab /pmab/ in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standart chemotherapy.Ann Oncol.2008;19:92-8.

144. Peeters M,Price TJ,Cervantes A et al.Randomized phase 3 study of panitumumab with fluorouracil,leucovorin, and irinotecan /FOLFIRI/ compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer.J Clin Oncol.2010;28:4706-13.

145. Cohn AL, Smith DA, Neubauer MA et al.Panitumumab /pmab/ regimen evaluation in colorectal cancer to estimate primary response to treatment /PRECEPT/:effect of KRAS mutation status on second-line treatment /tx/ with pmab and FOLFIRI.J Clin Oncol.2008;26/May suppl/:abstract 4127.

146. Chibaudel B, Tourningand C, Marbo m et al.A phase 2 study of panitumumab with irinotecan for patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer /MCRC/ refractory to standart chemotherapy:a GERCOR study. J Clin Oncol.2011;29/suppl/:abstract 3573.

147. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Haisworth JD et al.Bevacizumab in combination with fluorouracil, and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer.J Clin Oncol.2005;23:3502.

148. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al.Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer.N Engl Med.2004;350:2335-42.

149. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD et al.Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil, and leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol.2005;23:3706-12.

150. Van Cutsem E, Rivera F,Berry S et al.Safety and efficacy or first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX,FOLFIRI, and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer:the BEAT study. Ann Oncol.2009;20:1842-7

151. Kozloff M, Yood MU, Berlin J et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer:the BRITE observational cohort study. Oncologist.2009;14:862-70.

152. Grothey A, Sugrue MM,Purdie DM et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer:results from a large observational cohort study /BRiTE/.J Clin Oncol.2008;26:5326-34.

153. Cao Y, Tan A, Gao F et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer.Int J Colorectal Dis.2009;24:677-85.

154. Masi G, Loupakis F, Salvatore L et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI /irinotecan,oxaliplatin, fluorouracil,and folinat/ as first-line treatment for metastatic colorectal cancer:a phase 2 trial.Lancet Oncol.2010;11:845-52.

155. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR et al.American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy.J Clin Oncol.2009;27:2091-6.

156. Karapetics CS,Khambata-Ford S,Jonker DJ et al.K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med.2008;359:1757-65.

157. Lievre A, Bachet JB, Boige V et al.KRAS mutations are an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetiximab.J Clin Oncol.2008;26:374-9.

158. De Roock W, Pisseevaux H,de Schutter J et al.KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early rafiological response in-metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. Ann Oncol.2008;19:508-15.

159. Qui LX, Mao C, Zhang J et al. Predictive and prognostic value of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab: a meta-analysis of 22 studies.Eur J Cancer.2010;46:2781-7.

160. Amado RG,Wolf M, Peters M et al.Wilde-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer.J Clin Oncol.2008;19:711-6.

161. Pessino A,Artale S,Sciallero S et al.First-line single agent cetuximab in patients with advanced colorectal cancer.Ann Oncol.2008;19:711-6.

162. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT et al.Biomarkers predictive of outcome in patients with metastatic colorectal cancer /mCRC/ treated with first-line FOLFOX 4 plus or minus cetuximab: update data from the OPUS study.Proc Amer Soc Clin Oncol Gastrointest Cancer Symp.2010;abstract 428.

163. Tabernero J, Pfeiffer P, Cervantes A. Administrationof cetuximab every 2 weeks in the treatment of metastatic colorectal cancer:an effective, more convenient alternative to weekly administration. Oncologist.2008;13:113-9.

164. Shitara K,Yuki S, Yoshida M et al.Phase 2 study of combination chemotherapy with biweekly cetuximab and irinotecan for wild-type KRAS metastatic colorectal cancer refractory to irinotecan, oxaliplatin,and fluoropyrimidines. Invest New Drugs.2012;30:787-93.

165. Martin-Martorell P, Rosello S, Rodriguez-Braun E et al.Biweekly cetuximab and irinotecan in advanced colorectal cancer patients progressing after at least one previous line of chemotherapy: results of phase 2 single institution trial.Br J Cancer.2008;99:455-8.

166. Pfeiffer P, Nielsen D, Bjerregaard J et al. Biweekly cetuximab and irinotecan as third-line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure to irinotecan, oxaliplatin, and 5-fluorouracil.Ann Oncol.2008;19:1141-5.

167. Tahara M, Shirao K, Boku N et al.Multicenter phase 2 study of cetuximab plus irinotecan in metastatic colorectal cancer refractory to irinotecan, oxaliplatin,and fluoropyrimidines. JpnJ Clin Oncol .2008;38:726-9.

168. Vicenzi B, Santini D, Rabitti C et al.Cetuximab and irinotecan as third-line therapy in advanced colorectal cancer patients:a sigle centre phase 2 trial.Br J Cancer.2006;94:792-7.

169. Wilke H, Glynne-Jones R,Thaler J et al.Cetuximab plus irinotecan in heavity pretreated metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan:MABEL study.J Clin Oncol.2008;26:5335-43.

170. Lim R, Sun Y, Im SA et al.Cetuximab plus irinotecan in pretreated metastatic colorectal cancer patients:the ELISIE study.World J Gastrointesterol.2001;17:1879-88.

171. Saltz L, Rubin M, Hochster H et al.Cetuximab /IMC-C225/ plus irinotecan /CPT-11/ is active in CPT-11 –refractory colorectal cancer /CRC/ that expresses epidermal growth factor receptor /EGFR/.

Proc Amer Soc Clin Oncol.2001;20:abstract 7.

172. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L et al. phase 3 trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidines and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol.2008;26:2311-9.

173. Gamucci T, Nelli F, Cianci G et al. A phase 2 study of cetuximab/irinotecan in patients with heavy pretreated metastastic colorectal cancer:predictive value of early specific toxicities. Clin Colorectal Cancer.2008:7:273-9.

174. Ciuleanu T, Nikolic V, Shmueli E et al.Cetuximab weekly /q1w/ versus every two weeks /q2w/ plus FOLFOX4 as first-line therapy in patients /pts/ with KRAS wild-type /wt/metastatic colorectal cancer /mCRC/. JClin Oncol.2011;29/suppl/:abstract 3580.

175. Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL et al.Randomized phase 2 trial of cetuximab, bevacizumal, and irinotecan compared cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer:the BOND-2 study. J Clin Oncol.2007;25:4557-61.

176. Segal NH, Reidy-Lagunes D, Capanu M et al. Phase 2 study of bevacizumab in combination with cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory colorectal cancer /CRC/ patients who have progressed on a bevacizumab containing regimen /the BOND 2.5 study/.J Clin Oncol.2009;27/suppl/:abstract 4087.

177. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T et al. A randomized phase 3B trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer.J Clin Oncol.2009;27:672-80.

178. Amgen Inc. Amgen discontinues Vectibix treatment in PACE trial evaluating Vectibix as part of triple combination regimen /March 22,2007/.www.amgen.com/media_pr_detail.jsp/releaseID.977186 / accessed 2012 Dec 18/.

179. Oostendorp LJ, Stalmeier PF, Paskerde Jong PC et al.Systematic review of benefits and risk of second-line irinotecan monotherapy for advanced colorectal cancer. Anti-Cancer Drugs.2010;21:749-58.

180. Arnold D, Andre T, Bennouna J et al.Bevacizumab /BEV/ continued beyond forst progression in patients with metastatic clolrectal cancer /mCRC/ previously treated with BEV plus CT: results of a randomized phase 3 intergroup study /TNM study/.Proc Amer Soc Clin Oncol.2012;abstract CRA 3503.

181. Cartwright TH, Yim YM, Yu E et al. Survival outcomes of bevacizumab beyond progression in metastatic colorectal cancer patients treated in US community oncology.Clin Colorectal Cancer.2012;11:238-46.

182. Lenz HJ, van Cutsem E, Khambata-Ford S et al.Multicenter phase 2 and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin and fluoropyrimidines.J Clin Oncol. 2006;24:4914-21.

183. Wierzbicki R, Jonker DJ,Moore MJ et al. A phase 2 multicenter study of cetuximab monotherapy in patients with refractory, metastatic colorectal carcinoma with absent epidermal growth factor receptor immunostaining. Invest New Drugs.2011;29:167-74.

184. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr et al.Phase 2 trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that express the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol.2004;22:1201-8.

185. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS et al.Cetuximab for treatment of colorectal cancer.N Emgl J Med.2007;357:2040-8.

186. Cunningham D,Humber Y, Siena S et al.Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer.N EnglJMed.2004;351:337-45.

187. Giusti RM, Shastri K,Pilaro AM et al.U.S. Food and Drug Administration approval: panitumumab

for epidermal growth factor-expressing metastatic colorectal carcinoma with progression following fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, andirinotecan-containing chemotherapy regimens. Clin Cancer Res.2008;14:1296-302.

188. Billio A, Morello E,Clarke MJ: Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. Cochrane Database Syst Rev 1:CD006272,2010/

189. Saito M,Aogi K,Sekine I et al. Ponosetron plus dexamethasone versus granitosetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy:A double-blind, double-dummy, randomized, comapative phase 3 trial.Lancet Oncol 10:115-124.2009/

190. Jordan K,Hinke A,Grothey A et al.:A meta-analysiscomparing the efficacy of four 5-HT 3 – receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis.Support Care Cancer15:1023-133,2007

191. Yu Z,Liu W,Wang L et al.The efficacy and safety of palonosetron copared with granisetron in preventing highly emetogenic chemotherapy-induced vomiting in Chinese cancer patients: A phase 2, multicenter, randomized, double-blind,parallel,coparative clinical trial.Support Care Cancer 17:99-102, 2009

192. Ethan B, Ann A, Prestrut et al.Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Practice Guideline Update.2011;29:4189-97

193. Erick Gamelin,RemmyD. Et al. Journal of Clinical Oncology.2008;26:2099-2105

194. Г. Куртева: Съвременни схващания за лекарственто лечение на колоректалния карцинм. 2013;126-162

195. Валерианова З. Епидемиология на колоректалния карцином. В:“Карцином на ректума – съвременни аспекти „под редакцията на Маслянков С.изд.“Абагар“-АД,В. Търново,inpress

196. P.,C.Lui and X.L.Du: Comparison of toxicity profiles of fluorouracil vs oxaliplatin regimens in a large population-based cohort of eldery patients with colorectal cancer; Ann Oncol, v.23, issue 6,1503-1511

197. Rafael G.Amado,Michael Wolf, Marc Peeters, EricVan Cutsem et al.:Wild-Type K-RAS is Reqiured for Panitumumab Efficacy in Patient whith Metastatic Colorectal cancer;J Clinical Oncol 2008;26:1627