

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**

АВТОРЕФЕРАТ

на Дисертационен труд за присъждане на
образователна и научна степен
“ДОКТОР”

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

София, 2015

Дисертационният труд е написан на 104 стандартни страници и съдържа 72 таблици и 11 фигури. Литературната справка включва 197 източника, от които 6 на кирилица.

Дисертантът работи като асистент в Клиника по химиотерапия в СБАЛ по Онкология-София.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на заседание на Научен съвет в СБАЛ по Онкология-София

Проучванията по дисертационния труд са проведени в Клиника по химиотерапия в СБАЛ по Онкология-София

Съдържание

I. Въведение	7
II. Цел и задачи	9
III. Материали и методи	10
IV. Резултати и обсъждане.....	19
V. Изводи и заключение.....	110
VI. Приноси на дисертационния труд.....	115
VII. Списък на научните публикации и съобщение във връзка с дисертационния труд	116
VIII. Благодарности	117
IX. Приложения.....	118

Съкращения, използвани в дисертационния труд

KPK	- колоректален карцином
EGFR	- рецептор епидермален растежен фактор
EGF	- епидермален растежен фактор
IgG1	- имуноглобулин G1
VEGFR	- рецептор съдово-ендотелен растежен фактор
СЗО	- Световна Здравна Организация
mKPK	- метастатичен колоректален карцином
CEA	- карциномембрионален 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	- Ишемична 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	- Инсулинозависим тип захарен диабет
ИНЗТЗД	- Инсулинонезависим тип захарен диабет
ДБС	- Динамична Бъбречна Сцинтиграфия
ХТ	- Химиотерапия
АСАТ	- аспартат аминотрансфераза
АЛАТ	- аланин аминотрансфераза
ГГТП	- гама-глутамилтрансептидаза

ДПД	- Дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа
INR	- протромбиново време
APTT	- Активирано парциално тромбoplastиново време
AUC	- площ под крива
п.о.	- перорално
и.в.	- интравенозно
и.м.	- интрамускулно
ДНК	- Дезоксирибонуклеинова 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
Capex	- 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. Въведение

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. В България през 2012г.са регистрирани 2772 нови случаи на заболели с карцином на колона, от които 52.7% са при мъжете.Тенденцията към нарастване се запазва и при двата пола, по-изразено при мъжете. СЗО определя злокачествените заболявания , в частност колоректалния карцином като социално значими неинфекциозни заболявания.

През последните 15 години лечението на колоректалния карцином бележи завиден напредък. Публикувани са редица данни от клинични изпитвания включващи нови медикаменти и комбинирани режими. *5-Флуороурацил* и *Левковорин* остават основна съставка в различни схеми за тази популация болни. Комбинирането на *5-ФУ* и *ЛВ* с *Иринотекан* /*FOLFIRI*/ или с *Оксалиплатин*/ *FOLFOX*/, режимът *Капецитабин* и *Оксалиплатин* /*CapeOx*/ за първа линия химиотерапия се наложиха като стандарт и осигуриха по-добра ефективност. Постигната е честота на отговора 35-55% и средна обща преживяемост повече от 20 месеца. Продължава изучаването и определянето ролята на моноклоналните антители в лечението на метастазирал колоректален карцином. *Бевацизумаб* добавен към определен химиотерапевтичен режим подобри значимо общата преживяемост. *Цетуксимаб* и *Панитумумаб* като първа и втора линия при селектирани болни също допринасят за повишаване на общата преживяемост. Провеждането на химиотерапия в адювантен аспект удължава периода , свободен от заболяване и увеличава преживяемостта, а за метастазирало заболяване показателите са по-скромни. Обобщавайки всички данни за лечението на колоректален карцином относно вида на прилаганите режими, очакваните ползи за отговор на лечението и преживяемост, внимание привлича безопасността на терапията. Лекарственото лечение на колоректалния

карцином има и негативна страна. Приложението на цитостатиците и прицелните агенти водят до поява на редица нежелани лекарствени реакции /НЛР/. Те са наблюдавани при провежданите клинични изпитвания и подробно са описани в кратката характеристика на всеки медикамент. Токсичността може да доведе до временно преустановяване на лечението или до сериозни нежелани събития. Определя се от много фактори, някои от които все още не са изяснени напълно: обективно състояние, коморбидност, генетични, метаболитни промени и др. Съвременната медицинска онкологична доктрина препоръчва индивидуален подход към всеки пациент, което налага точна диагноза, правилна стратегия на лечение и алгоритъм на поведение при НЛР. 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 ангажираността на медицинските екипи и влошаване качеството на живот на онкоболните. Това ни подтиква 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. Цели и задачи

Цел на настоящия научен проект е оптимизиране на безопасността и ефективността на лечението при пациенти с колоректален карцином чрез изследване профила на токсичността.

За постигането на тази цел са поставени следните задачи:

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 VEGFR-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 СТСАЕ/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 оказва 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/
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 п.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 предстоящото 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 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 $\mu\text{g/l}$	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 m^2 / 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 симптоматика 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 СЕА и СА-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 определяне на основните характеристики на пациентите с КРК са проследени няколко показателя - 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 заболялите 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 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 вилъзен 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	муцинпро-извеждащ 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 заболялите. Високодиференциран карцином е установен само при 7.3% от новоткритите 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/ T/

T	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, T-категорията на първичния тумор на правото черво при повечето изследвани пациенти е T3/47.4%/ и T4-/43.3%/. В категорията T1 са едва 0.6%, а в T2 /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 отсъствие 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 М

6.1. Далечно метастазиране при карцином на дебелото черво

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

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

Разпределението на категорията М при карцинома на дебелото черво има следната конфигурация-без наличие на метастази или М0 са преобладаващата част от пациентите /64.4%/. Категорията М1, 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 Мх. 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 М

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

При карцинома на правото черво категорията М 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 /с TNM/ служи за избор на стратегия за лечение, а патологичната /р 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 IIА-T3 N0 M0	Duke A
Стадий IIВ-T4a N0 M0	Duke B
Стадий IIС-T4b N0 M0	Duke B
Стадий III-T всяко, N1 N2 M0	
Стадий III А-T1, T2 N1 M0 ;T1 N2aM0	Duke B
Стадий III В-T1,T2, N2b M0 ;T3N2aM0	Duke C
Стадий III С-T4a,N2a M0 ; T4b N1,N2 M0	Duke C
Стадий IVA -Т-всяко N -всяко M 1a	Duke C
Стадий IVB Т –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 неуточнен 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 резултатите 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 новообразуване на цекум	30	8,3
C18.2 злокачествено новообразуване на колон асценденс	22	6,1
C18.3 злокачествено новообразуване флексура хепатика	13	3,6
C18.4 злокачествено новообразуване колон трансверзум	17	4,7
C18.5 злокачествено новообразуване флексура лиеналис	11	3,0
C18.6 злокачествено новообразуване на колон десценденс	20	5,5
C18.7 злокачествено новообразуване на колон сигмоидес	77	21,3
C18.8 злокачествено новообразуване на колон сигмоидес, излизащ извън границите на една и повече посочени локализации	1	0,3
C19.0 злокачествено новообразуване на ректосигмоидна област	32	8,8
C20.0 злокачествено новообразуване на правото черво	138	38,1
C21.1 злокачествено новообразуване на ануса и анален канал	1	0,3
Общо	362	100,0

При изследваните пациенти преобладават случаите на злокачествено новообразуване 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 перинеурална инвазия, туморна перфорация или T4. 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, адювантна 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
Адювантна 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 в зависимост 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 метастазирало 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)

Вариабилността 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. 1-5 дена 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. *Митомизин 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%/. Пероралното 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 принципино, 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 химиотерапевтичният 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 до 13 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.

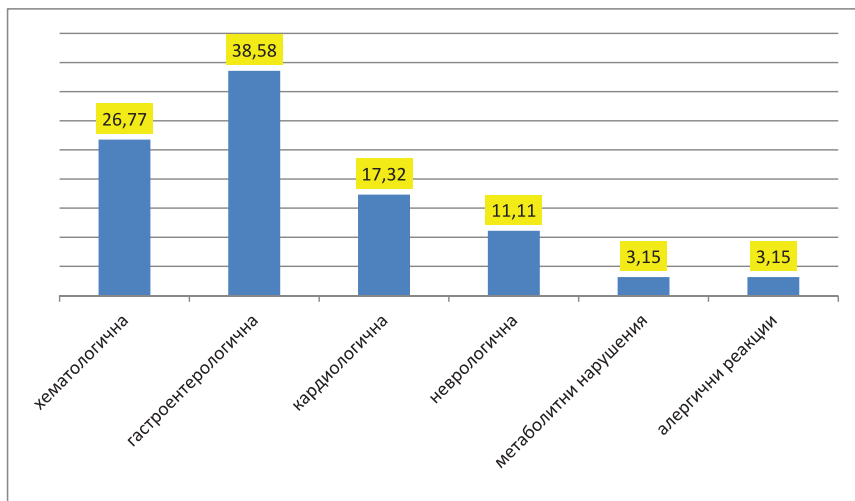
Трета линия са получили общо 78 пациента. При 27.3% от тях е използван *ФОЛФОКС*, при 21.0% са приложени различни схеми /*Митомидин С+5-ФУ* и *ЛВ*, *КСЕЛИРИ*, *Капецитабин*/, само 0.8% са продължили лечението си с *5-ФУ+ЛВ*. Продължителността на терапията средно е от 2-4 курса, тъй като това са претретирани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

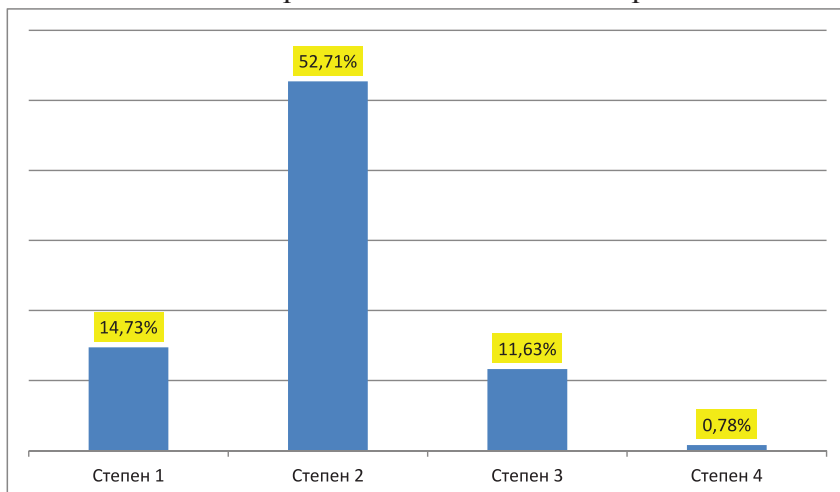
Токсичност в зависимост от приложения режим в адювантен аспект

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-обтоен 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 едновременно или последователно, представляват съвкупност от нарушения с различна степен на тежест, което ни позволи да ги обединим 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 особено 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 в зависимост 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 превалява 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%.

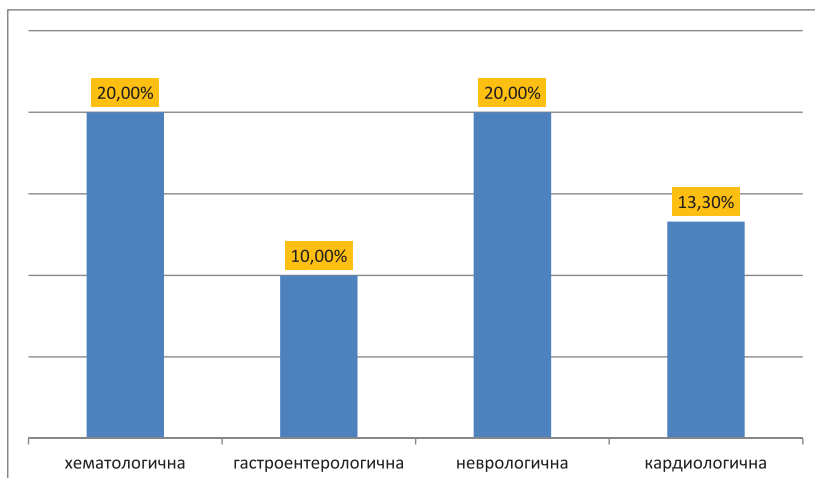
При пациентите жени с карцином на ректума при лечение в адювантен аспект най-изразена е хематологичната /13.75% /, а при мъжете е 6.38% като засяга възрастовата група между 50-59 години /12.77%/ и над 60 години /9.23%/. Гастроентерологичната токсичност е представена без значима разлика за двата пола /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. Установяваната трета и четвърта степен токсичност по видове е следната: Трета степен – диария-2.91%, мукозит-0.97%, ритъмни нарушения-0.97%, невropатия-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 възрастова

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

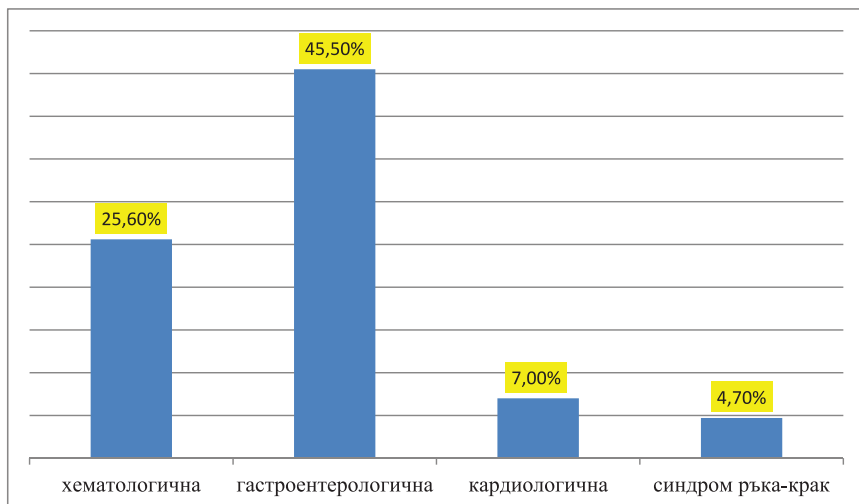
Хематологичната токсичност е представена при 6.10% от наблюдаваните пациенти мъже и 2.47% от пациенти жени. Гастроентерологичната токсичност е установена при 2.44% от пациентите-мъже и при 1.23% от пациентите –жени. Мукозит рядко се среща и при двата пола /0.61%/ мъже, /0.41%/ жени. Синдром ръка-крак 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

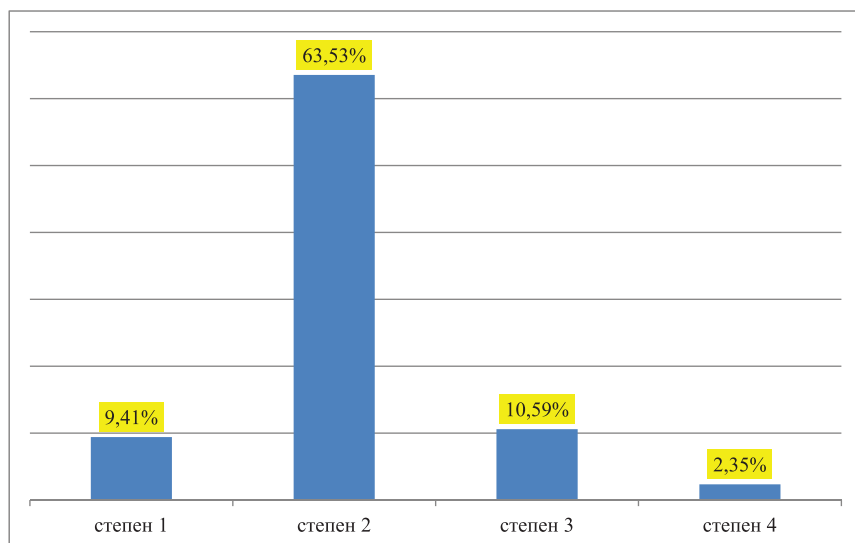
Лекарственото лечение за мКРК втора линия химиотерапевтични режими включва отново схемите *ФОЛФОКС*, *ФОЛФИРИ* и *Цетуксимаб* или *Панитумумаб*, *Бевацизумаб* в зависимост от използваните цитостатици и таргетни агенти в първа линия.

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 разпределение 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 интензитет. 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 локализации - 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 реакции 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 в зависимост 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 повтораемост 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

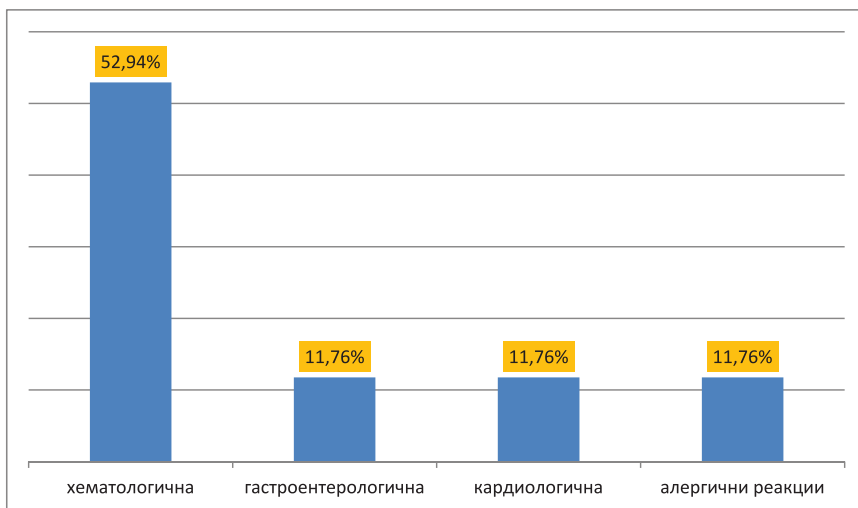
към цитостатиците, част от които присъстват от началото на лечението.

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. Представява 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
	Гастро-ентерологична	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 установява 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 на VEGFR 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-СТС 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 асимптоматични, 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 диарийен 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 приложението на 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, инхибираща 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*, *Панитумумаб* 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 констатираат 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 превалява 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 пациенти, 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-пустулозен 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

ведещ 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/

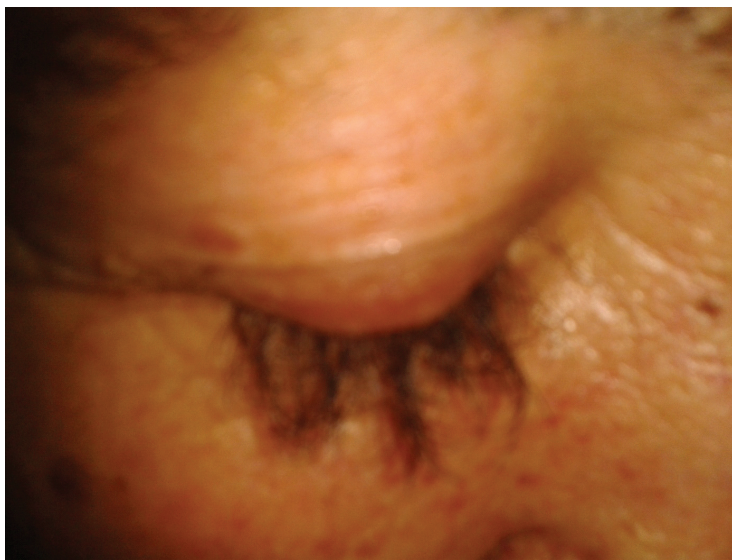
Фигура 11. Пациент, 67год., с обривни единици и разязвяване по лигавицата на езика, по време на лечение с *Панитумумаб*

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/. Взаимост 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 в зависимост от дозата на медикамента, както и от индивидуалната реактивност на пациентите. Такива алергични реакции не са наблюдавани при приложението на *Панитумумаб*, тъй като това е 100 % човешко анти тяло. 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.

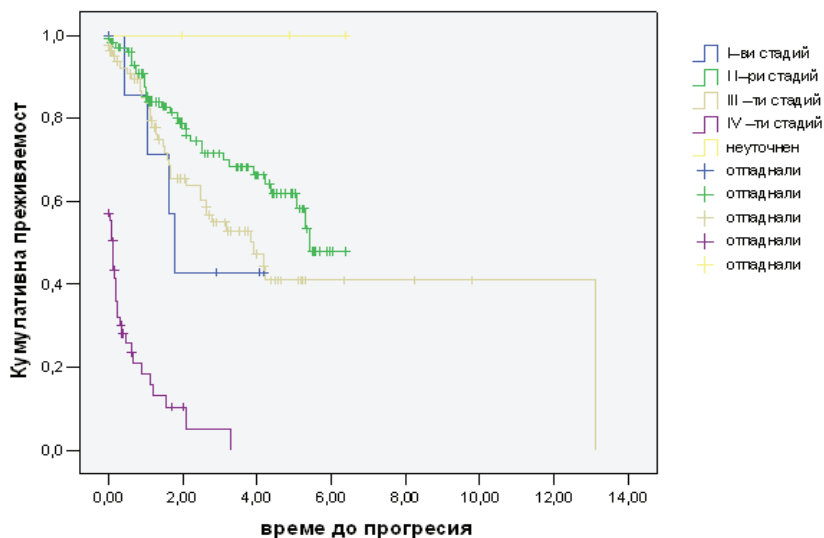
По задача 2 е осъществен анализ на групите за периода до прогресия и наблюдаваната обща преживяемост на пациентите с КРК, провели лечение в клиниката и сравнение със сходни болни в страната.

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

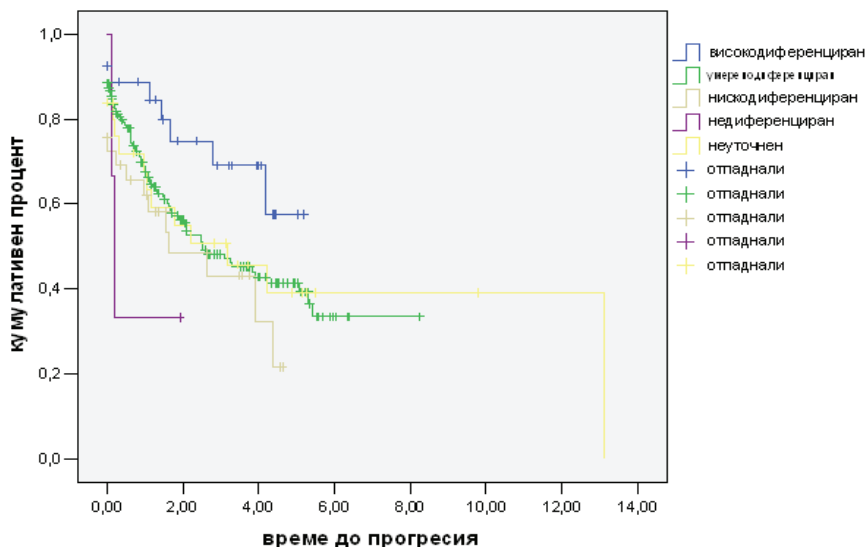
Табл. №47. Наблюдавано време до прогресия при пациентите с КРК по стадий



Изследваните пациенти с КРК, диагностицирани в трети стадий прогресират след повече от 12 месеца. Двойно е по-кратък срокът за рецидивирание 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

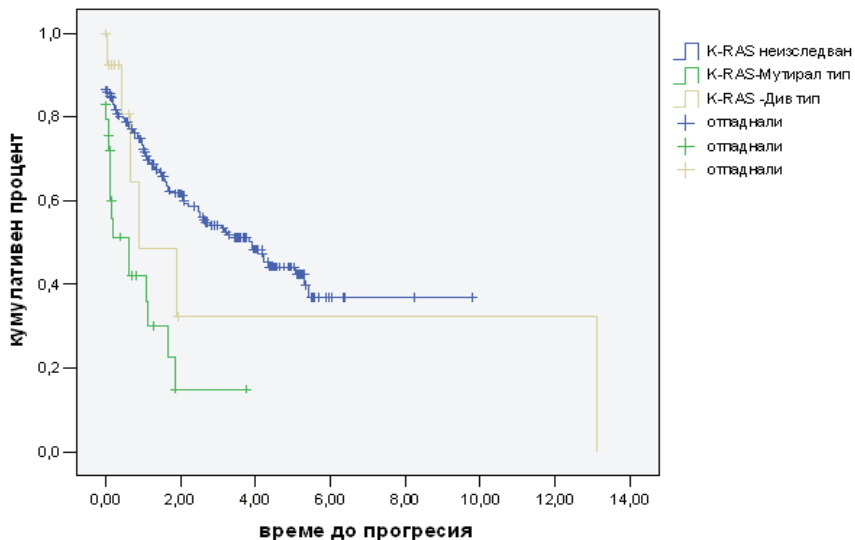
/ за времето до прогресия при наблюдаваните пациенти в четвърти стадий, които са с лоша прогноза.

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



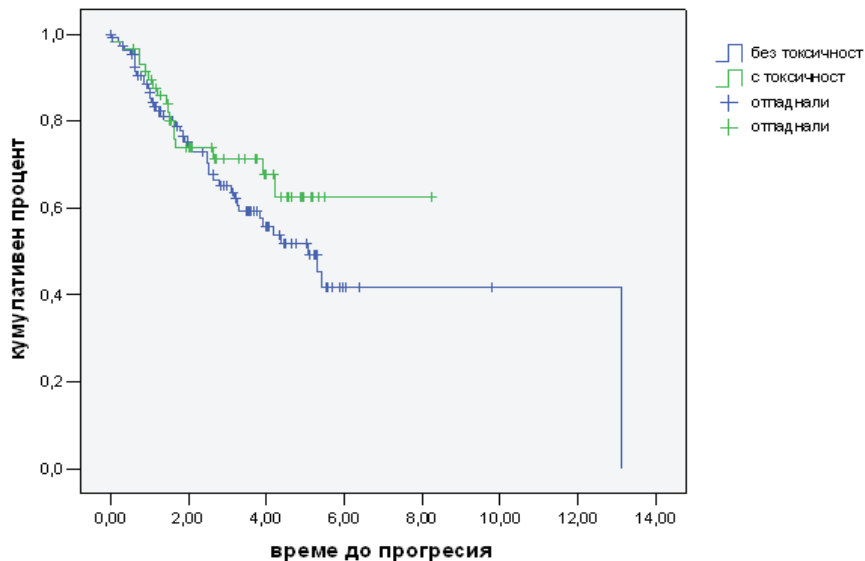
Степента на диференциация на тумора е фактор, който се отразява на времето до прогресия. При изследваните пациенти с КРК недиференцираните карциноми имат най-неблагоприятната прогноза-2 месеца. Нискодиференцираните тумори прогресират също след кратък срок-малко над 4 месеца. Изненадващ е почти аналогичният 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



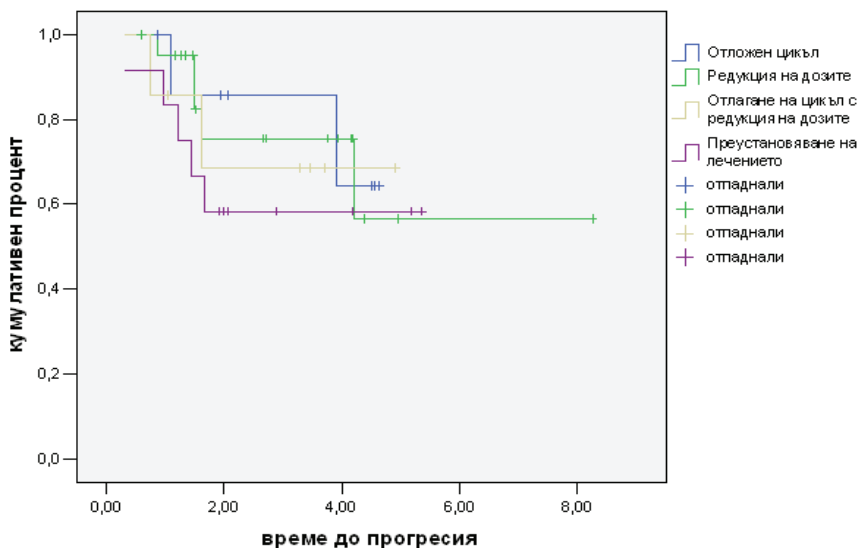
По-продължително време до прогресия е установено при изследваните пациенти с K-RAS див тип, в сравнение с тези с мутирал тип, което съответства на данните от клиничните проучвания.(197)

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



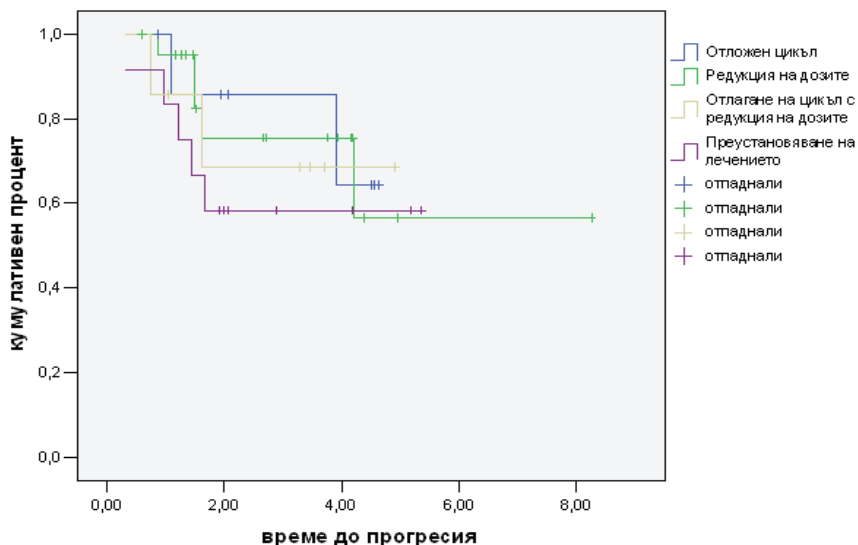
Логично се установява, че наличието на токсичност се отразява на периода, свободен от заболяване. Изследваните пациенти, с проявена такава, прогресират след 8 месеца. Значително по-дълъг период без рецидив или метастазиране е установен при пациентите без токсичност. Това е обяснимо, тъй като страничните 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



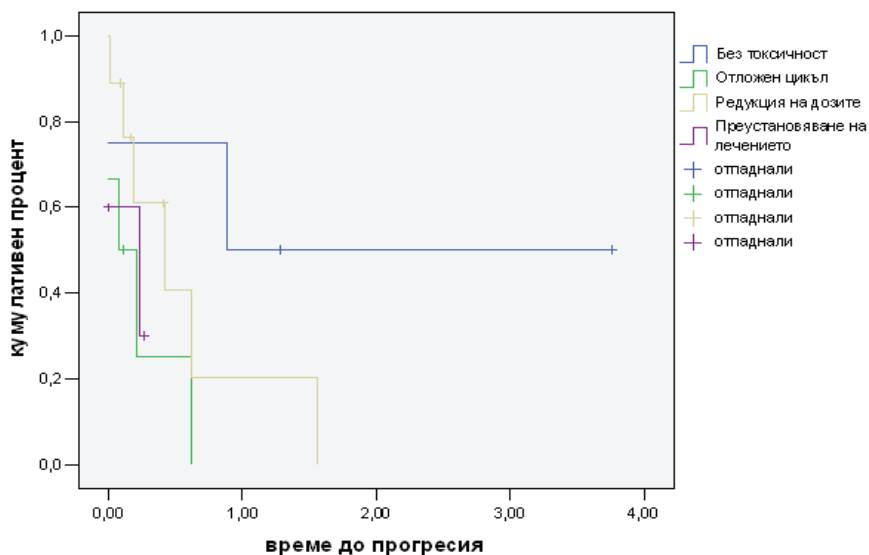
Редукцията на дозите е поведението при токсичност, което дава най-продължителен период без прогресия, над 8 месеца. Преустановяването на лечението осигурява по-добро качество на живот, но срокът до рецидивирание на заболяването е под 6 месеца. Отлагането на цикъл с последваща редукция на дозите е вариант, 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.

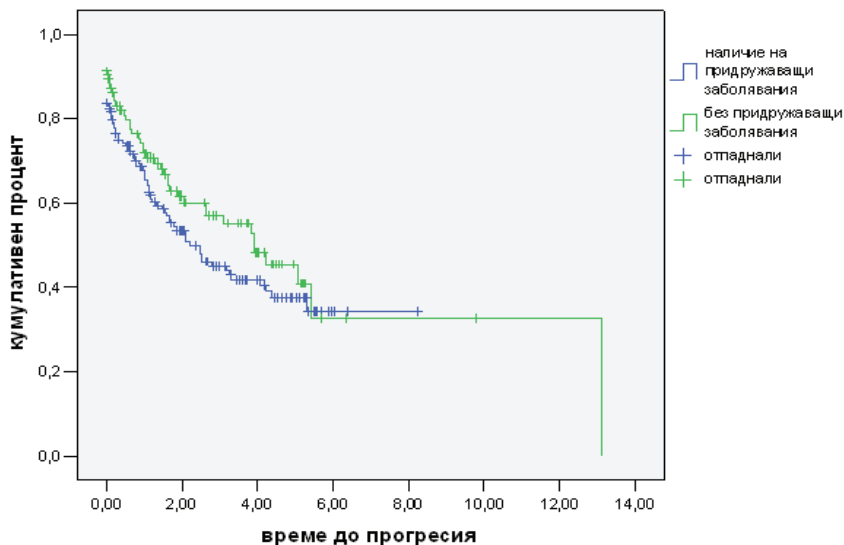
Табл. №53. Наблюдавано време до прогресия при пациентите с мКРК по поведение за проявена токсичност при втора линия лекарствено лечение



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 рецидивирание 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 (%)	Р - 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 преживяемост 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 (%)	p - 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 анемичен 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 стойностите 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 реверзибилност на стойностите на левкоцитите химиотерапевтичният режим е продължен без промяна или с 25% редуция 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 редуция 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, диарийен синдром и др.

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

Симптом	Степен 1	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	Жизнено-застрашено състояние,
Поведение	антиеметици	Индикация за парентерални разтвори < 24 часа	индикация за парентерални разтвори и хранене > 24 часа	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 *уринотекан* 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-НТЗ антагонист на серотонин рецепторите /granisetron или ondansetron/ и дексаметазон е прилагана при използването на препарати с умерен еметогенен риск / *уринотекан* 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. 2x 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 диарийен 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 приеми и количеството на порция храна/. При 2-ра степен са използвани съответните медикаменти /Лопедиум, Хидрасек, Сметта/ в необходимата дозировка. Болните с 3-та степен на диарийен 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 усилен 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 третираниите 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 оказва 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

непрекъснатата комуникация с лекуващ кардиолог.

При внезапно настъпилите сериозни усложнения се извърши спешна хоспитализация в кардиологичен сектор. По-леките отклонения се мониторираха 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 оказа 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.)	≥ 60 мл/мин.	50-59 мл/мин.	40-49 мл/мин.	30-39 мл/мин.	< 30 мл/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 реверзибилност 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 кортикостероиди 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 мониторираны 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 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 тромбoplastиново време /

АРТТ/ 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 АУС на 5-Флуороурацил/мониторирание 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 качествено изследване на концентрацията на 5-ФУ в кръвта. За да се осигури двоен контрол на резултатите,

паралелно с хроматографския 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 ежедневно 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 ежедневно 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 /сравнения, вторично зарастване на оперативния цикатрикс, абсцес, перитонит/	ИБС-стабилна или нестабилна стенокардия, акцелирираща симптоматика	Аневризма, Мултигнощна 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

Исходните данни на лабораторните показатели /Hb, Hct, 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 /желязонеодоимъчна, витамин B12 неодоимъчна, 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./ обусловили появата и изострянето на гастроинтестиналните смущения при изследваните болни. Постоперативните промени и усложнения /сраствания, вторично зарастване на оперативния цикатрикс, абсцес, перитонит/ допринесоха за изязвата 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 моториката и функцията на чревният тракт при анализиранияте болни. Неправилното и непълноценното хранене 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, двукомпонентна 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 компрометиращо 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 уrogenиталната 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

Предшестваща 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 тестват 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	0
	1	40
	2	80
Придружаващи заболявания	Не	10
	Да	20
Отклонения в лабораторни данни	Не	10
	Да	20
Проведена ХТ /линия/	1-ва линия	20
	2-ра линия	20
	3-та линия	40
Проявена токсичност /степен/	1	20
	2	40
	3	60
	4	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 лаборатория, 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 пациентски организации, интернет и др./.

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

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

8. Индивидуален подход при пациентите с комбинирана токсичност.

9. Анализирание 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 повторемостта 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 в зависимост 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 .

Заклучение

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 обстояния 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 редуцията 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 метастазирание. Подходът с отлагането и редуцията 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, профилаксирана, а при поява контролируема. Преодоляването на страничните реакции при онкоболните е изкуство на

медицинския онколог, който трябва да познава в детайли фармакологията 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 фармакинетичен 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. Анализирание 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. Анализирани 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.Трифенова, 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 regimens to lower severe toxicity by cancer patients. European Journal of Cancer -47 suppl./S428, sep 2011

VIII. Благодарности:

Изказвам искрена 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	Възrastови 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	

Продължава на 119 стр.

Продължение от 118 стр.

Лекарствено лечение	Вид токсичност	Брой пациенти /%	Пол		общо	Възрастови групи				общо
			Мъже	Жени		<= 39	40-49	50-59	60+	
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	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+	
адвантна 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	

Продължава на 120 стр.

Продължение от 119 стр.

Лекарствено лечение	Вид токсичност	Пациенти /брой и %/	Пол		Общо	Възрастови групи				Общо
			Мъже	Жени		<= 39	40-49	50-59	60+	
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 1 0	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
	1 0 7 2	1	0,3	3,4	27,6
	2 1	1	0,3	3,4	31,0
	2 1 0 1 0	1	0,3	3,4	34,5
	2 1 0 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 1 0 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	

Продължава на 123 стр.

Продължение от 122 стр.

Лекарствено лечение	Вид токсичност	Пациенти / брой и процент/	Пол		общо	Възrastови групи				Общо
			Мъже	Жени		<= 39	40-49	50-59	60+	
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	Кумулативен процент
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