

Предварительные результаты использования фторафура в комбинации с иринотеканом и оксалиплатином у пациентов с распространенным колоректальным раком

Н.В. Доброва, Э.А. Аратюнян, И.Н. Полушкина, В.А. Алиев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Наталья Валериевна Доброва dobrova2008@rambler.ru

Цель исследования — разработка удобного для амбулаторной практики (без необходимости установки подключичного порта), хорошо переносимого и эффективного трехкомпонентного режима, включающего пероральный оригинальный препарат фторпиримидинового ряда фторафур.

Материалы и методы. В исследование были включены 25 пациентов с распространенным колоректальным раком, не получавших ранее специфического лекарственного лечения, у которых в 1-й линии лечения оценены эффективность и безопасность нового трехкомпонентного режима иринотекан + оксалиплатин + фторафур. В 1-й группе пациентов ($n = 6$) был применен 3-недельный режим химиотерапии, во 2-й группе ($n = 19$) — 2-недельный.

Результаты. В настоящее время получены предварительные результаты. Медианы времени до прогрессирования и общей выживаемости не достигнуты. В 1-й группе частичная регрессия метастазов достигнута у 3 (50 %) пациентов, длительная (≥ 6 мес) стабилизация болезни отмечена еще у 3 пациентов. Лечебный эффект (частичная ремиссия + длительная стабилизация) отмечен у всех пациентов. Время без прогрессирования составляло от 6 до 20 мес. Во 2-й группе эффект оценен у 18 пациентов, получивших как минимум 2 курса химиотерапии. У 8 из 18 пациентов отмечен частичный ответ (из них 2 пациента были радикально прооперированы), у 8 наблюдалась стабилизация болезни. Таким образом, во 2-й группе ответ на лечение достигнут у 88,8 % пациентов. Суммарный ответ на лечение в обеих группах составил 91 %.

Выводы. Предварительные данные могут свидетельствовать о том, что комбинация оксалиплатина, иринотекана и фторафура является эффективной, имеет приемлемый профиль токсичности и может быть использована у ослабленных пациентов.

Ключевые слова: колоректальный рак, химиотерапия, иринотекан, оксалиплатин, фторафур, 1-я линия лекарственной терапии

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-4-44-53

Ftorafur in combination with oxaliplatin and irinotecan in patients with disseminated colorectal cancer: preliminary results

N.V. Dobrova, E.A. Aratyunyan, I.N. Polushkina, V.A. Aliev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to develop an effective, well-tolerated, convenient for outpatient care (without installing a subclavian catheter) three-component treatment regimen that includes ftorafur — an original oral fluoropyrimidine drug.

Materials and methods. The study included 25 patients with disseminated colorectal cancer that have never received specific pharmacotherapy. We evaluated the efficacy and safety of a new first-line three-component treatment regimen with oxaliplatin + irinotecan + ftorafur. Patients in group 1 ($n = 6$) received this regimen for 3 weeks, whereas patients in group 2 ($n = 19$) received it for 2 weeks.

Results. Only preliminary results of the study are currently available. Median time to progression and overall survival are not yet estimated. Three (50 %) patients from group 1 achieved partial regression of metastases; 3 patients from this group had long-term (≥ 6 months) disease stabilization. Therapeutic effect (partial remission + long-term stabilization) was observed in all patients. Time without progression varied between 6 and 20 months. In group 2, therapeutic effect was estimated in 18 patients that received at least 2 courses of chemotherapy. Eight out of these 18 patients had partial response (2 of them underwent radical surgery); 8 patients had disease stabilization. Thus, 88.8 % of patients from group 2 responded to treatment. In the whole study population (both groups), response to treatment was achieved in 91 % of patients.

Conclusion. Our preliminary results suggest that the combination of oxaliplatin, irinotecan and ftorafur is safe and has an acceptable toxicity profile; therefore, it can be used in weakened patients.

Key words: colorectal cancer, chemotherapy, irinotecan, oxaliplatin, ftorafur, first-line therapy

Введение

В структуре смертности колоректальный рак (КРР) удерживает 3-е место у мужчин и выходит на 2-е место у женщин. Агрессивность этих опухолей определяется высоким потенциалом метастазирования: до 60 % больных обращаются к онкологу, имея уже III–IV стадию заболевания. На момент установления диагноза метастазы в печени выявляются у 15–25 % больных и у 35–50 % больных – в различные сроки после удаления первичной опухоли [1–5].

В последние десятилетия стали изучать и затем включили в стандарты лечения метастатического КРР трехкомпонентные режимы химиотерапии с использованием фторпиримидинов, оксалиплатина и иринотекана [6–9]. По данным разных исследователей, трехкомпонентные режимы имеют высокую эффективность (контроль над болезнью достигает >80 %).

Помимо высокой эффективности трехкомпонентных режимов в их пользу свидетельствуют и данные, представленные в 2004 г. А. Grothey и соавт. Метаанализ 11 рандомизированных исследований выявил связь между общей выживаемостью и использованием 3 активных противоопухолевых препаратов (фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан) (отношение рисков 0,85; $p = 0,0008$): больные, получившие все 3 цитостатика, имели большую продолжительность жизни. Начало терапии с использованием двухкомпонентного режима увеличивало вероятность получения 3 препаратов за период лечения [10]. В то же время многие пациенты не могли продолжить лечение после прогрессирования заболевания, и только 50 % пациентов получили лечение 3 цитостатиками. Значимая токсичность комбинации цитостатиков также делает невозможным ее использование у всех больных.

Таким образом, применение в 1-й линии терапии трехкомпонентных режимов может положительно влиять на продолжительность жизни больных, увеличить частоту объективных ответов и частоту резекций.

Исходя из вышесказанного, мы выбрали своей целью разработку удобного для амбулаторной практики (без необходимости установки подключичного порта), хорошо переносимого и эффективного трехкомпонентного режима, включающего пероральный оригинальный препарат фторафур.

Фторафур (тегафур) (5-фтор-1-(тетрагидро-2-фуранил)-2,4(1H,3H)-пиримидиндион) является транспортной формой 5-фторурацила. Образование активного метаболита – 5-фторурацила происходит в больших концентрациях именно в опухолевых клетках за счет большей концентрации в опухоли тимидинфосфорилазы. Это определяет низкую токсичность и высокую противоопухолевую активность фторафура.

Данные литературы об успешном использовании трехкомпонентных режимов химиотерапии с препаратами на основе тегафура и собственные результаты изучения комбинаций оксалиплатин + фторафур,

томудекс + фторафур вызвали интерес к изучению комбинации иринотекан + оксалиплатин + фторафур при распространенном КРР.

Целью настоящего исследования были оценка эффективности и изучение побочных эффектов комбинации оксалиплатин + иринотекан + фторафур + лейковорин при лечении диссеминированного КРР у пациентов, ранее не получавших лекарственного лечения по поводу диссеминированного КРР.

Материалы и методы

Лекарственные препараты и режимы терапии. Были разработаны и изучены 2 режима применения 3 препаратов.

Первый режим терапии:

- иринотекан в дозе 150 мг/м² поверхности тела в виде 90-минутной внутривенной инфузии в 1-й день цикла;
- оксалиплатин в дозе 100 мг/м² поверхности тела в виде 2-часовой внутривенной инфузии в 1-й день цикла;
- фторафур (тегафур) (Grindex, Латвия) в дозе 1,2 г (400 мг 3 раза в день) перорально ежедневно с 1-го по 14-й дни цикла;
- лейковорин (кальция фолинат) в дозе 50 мг 3 раза в день за 15–20 мин до приема тегафура ежедневно с 1-го по 14-й дни цикла.

Цикл терапии составлял 21 день.

Второй режим терапии:

- иринотекан в дозе 125 мг/м² поверхности тела в виде 90-минутной внутривенной инфузии в 1-й и 15-й дни цикла;
- оксалиплатин в дозе 75 мг/м² поверхности тела в виде 2-часовой внутривенной инфузии в 1-й и 15-й дни цикла;
- фторафур (тегафур) (Grindex, Латвия) в дозе 1,2 г (400 мг 3 раза в день) перорально ежедневно с 1-го по 14-й дни цикла.

Интервал между циклами составлял 14 дней.

Лечение прекращали при прогрессировании болезни или значительной токсичности.

Критерии включения пациентов в исследование:

- письменное согласие на участие в исследовании;
- гистологически верифицированный диагноз аденокарциномы толстой или прямой кишки;
- метастазы в забрюшинные или периферические лимфатические узлы, печень, легкие и/или наличие первичной/рецидивной опухоли;
- измеряемые/оцениваемые проявления болезни (очаги не менее 1 см по данным компьютерной томографии со срезом толщиной 5 мм);
- пациенты, не получавшие ранее химиотерапии по поводу метастатической формы болезни, пациенты после адъювантной химиотерапии

- с прогрессирующей не ранее чем через 6 мес болезнью;
- общее состояние, оцененное на 0–2 балла по шкале Всемирной организации здравоохранения;
 - нормальные показатели крови (лейкоциты $\geq 4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин ≥ 8 г/дл);
 - нормальные биохимические показатели (общий билирубин не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза менее чем в 2,5 раза выше ВГН (менее чем в 5 раз – при метастазах в печени), креатинин не более чем в 1,5 раза выше ВГН или клиренс креатинина >60 мл/мин);
 - возраст от 18 до 75 лет;
 - предварительная лучевая терапия, если очаг в облучаемой зоне не единственно измеримый.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- предшествующая химиотерапия по поводу метастазов рака ободочной и прямой кишки, прогрессирующая болезнь ранее чем через 6 мес после адьювантной терапии;
- наличие метастазов в головной мозг (по клиническим признакам);
- серьезные сопутствующие заболевания, затрудняющие проведение лечения (сердечная недостаточность, стенокардия, инфаркт миокарда в течение 1 года перед включением в исследование, неконтролируемая артериальная гипертензия, острые инфекции, некомпенсированный сахарный диабет, язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки в стадии обострения);
- наличие острых/активных хронических инфекций или другие состояния и заболевания, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать проведению лечения в рамках принятого протокола;
- беременность или кормление грудью;
- признаки кишечной непроходимости;
- другие злокачественные опухоли в анамнезе, кроме адекватно пролеченного базальноклеточного рака или рака шейки матки *in situ*);
- хроническая диарея и/или синдром мальабсорбции;
- обширное хирургическое вмешательство в течение 28 дней до включения в исследование.

В исследование были включены 25 пациентов с метастазами КРР, не получавших ранее цитостатической лекарственной терапии, у которых в 1-й линии лечения оценены эффективность и безопасность

трехкомпонентного режима иринотекан + оксалиплатин + фторафур. В 1-й группе пациентов ($n = 6$) был применен 3-недельный режим химиотерапии, во 2-й группе ($n = 19$) – 2-недельный.

Оцениваемые параметры. Объективную оценку эффективности лечения больных метастатическим КРР проводили в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей на лечение (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST) каждые 2 мес на основании данных комплексного контрольного обследования. При возможности дополнительного контроля эффективности терапии по динамике опухолевых маркеров РЭА (ракового эмбрионального антигена) и СА 19-9 (в случае их исходного повышения) уровень данных маркеров оценивали каждые 1–2 курса (в зависимости от динамики заболевания). При появлении новых жалоб или усилении симптомов основного заболевания, а также других признаков, косвенно указывающих на прогрессирование опухолевого процесса, обследование больных проводили внепланово.

Изолированное повышение уровня опухолевых маркеров РЭА и СА 19-9 (при отсутствии клинических или объективных признаков прогрессирования заболевания) как прогрессирование не расценивали.

Побочные эффекты и модификация режимов терапии. Оценка степени выраженности нежелательных явлений, возникающих в процессе лекарственной терапии, осуществляли в соответствии со стандартной шкалой токсичности NCI CTCAE (National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events) версии 4.0 (2009). С целью мониторинга побочных эффектов клинический и биохимический анализы крови выполняли еженедельно.

При развитии побочных эффектов II степени (нейтропения, диарея) прием фторафура прекращали досрочно. Дальнейшее лечение проводили со снижением дозы фторафура до 800 мг/сут.

Если к началу следующего курса проявления токсичности прекращались, следующий курс проводили с использованием полной дозы оксалиплатина и сниженной до 800 мг/сут дозы фторафура. Дозу иринотекана не меняли.

Если к началу очередного курса лечения проявления токсичности II степени (тромбоцитопения, ладонно-подошвенный синдром) сохранялись, лечение фторафуром, иринотеканом и оксалиплатином откладывали на 1–3 нед до купирования признаков токсичности. Затем использовали уменьшенную до 800 мг/сут дозу фторафура.

При первом эпизоде диареи \geq III степени дозу иринотекана снижали до 100 мг/м² поверхности тела, дозу фторафура – до 800 мг/сут. При повторном эпизоде диареи \geq II степени дозу иринотекана снижали до 80 мг/м² поверхности тела, дозу фторафура – до 800 мг/сут.

Таблица 1. Рекомендуемые действия при развитии у пациентов периферической полинейропатии

Table 1. Recommended actions in the case of peripheral polyneuropathy development

Форма периферической полинейропатии Form of peripheral polyneuropathy	Выраженность проявлений Severity of manifestations		
	длятся ≤7 дней duration ≤7	длятся >7 дней duration >7 days	сохраняются между циклами persistent between treatment cycles
Холодовая дизестезия Cold dysesthesia	Продолжать лечение по протоколу Continue treatment according to the protocol	Продолжать лечение по протоколу Continue treatment according to the protocol	Продолжать лечение по протоколу Continue treatment according to the protocol
Парестезия или дизестезия Paresthesia or dysesthesia	Продолжать лечение по протоколу Continue treatment according to the protocol	Продолжать лечение по протоколу Continue treatment according to the protocol	Использовать только 1 дозу оксалиплатина (50 %), прием фторафура продолжить Use only 1 dose of oxaliplatin (50 %), continue fluorouracil
Парестезия или дизестезия с болевым синдромом Paresthesia or dysesthesia with pain syndrome	Продолжать лечение по протоколу Continue treatment according to the protocol	Использовать только 1 дозу оксалиплатина (50 %) Use only 1 dose of oxaliplatin (50 %)	Отменить оксалиплатин, дозы фторафура и лейковорина оставить без изменений Cease oxaliplatin, continue fluorouracil and leucovorin without changing the dosage
Парестезия или дизестезия с функциональными нарушениями Paresthesia or dysesthesia with functional disorders	Прекратить лечение по протоколу Discontinue treatment		

При первом эпизоде нейтропении ≥III степени дозу иринотекана уменьшали до 100 мг/сут, дозу фторафура – до 800 мг/сут. При повторном эпизоде нейтропении ≥II степени дозу иринотекана снижали до 80 мг/м² поверхности тела.

При развитии последующей токсичности (диарея, нейтропения) ≥III степени лечение по протоколу прекращали.

При повышении уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) в 5 и более раз выше ВГН лечение иринотеканом и фторафуром прерывали и возобновляли при снижении концентрации АСТ и АЛТ до уровня в 3 раза выше ВГН.

При повышении уровня трансаминаз до I–II степени лечение не откладывали и дозировку препаратов не изменяли.

Основным побочным явлением оксалиплатина была нейротоксичность в виде различных форм периферической полинейропатии. Действия при развитии у пациентов периферической полинейропатии описаны в табл. 1.

Результаты

Характеристики пациентов. Лечение с использованием 1-го режима получили 6 пациентов с метастазами КРР. Первичная опухоль была удалена у 3 больных, диагноз установлен при морфологическом анализе во всех случаях.

Средний возраст пациентов составил 54 года. К моменту начала химиотерапии у 5 больных были

метастазы в печень и другие органы (из них у 4 – множественные метастазы в печень), у 3 – первичная опухоль, у 1 – метастазы в легкие и рецидивная опухоль. Метастазы больших размеров (>4 см) отмечены у 4 пациентов, у 2 пациентов метастазы в печени были >10 см.

Лечение комбинацией оксалиплатин + иринотекан + фторафур + лейковорин получили больные с неблагоприятными характеристиками прогноза, у которых при обследовании были обнаружены поражения нескольких органов (у 1 пациента были поражены 4 органа, у 2 пациентов – 3, у 3 пациентов – 2 органа).

Характеристики больных обеих исследуемых групп представлены в табл. 2, проявления болезни у пациентов 2-й группы – в табл. 3.

Лечение получали пациенты со значительным опухолевым поражением. Более чем 1 пораженный метастазами орган отмечали у 14 (73,7 %) из 19 пациентов. Более чем у 25 % больных опухолью были поражены ≥3 органов. Метастазы в печени больших размеров (≥4 см) отмечены у 9 из 19 пациентов.

Результаты терапии в 1-й группе. Среднее число курсов химиотерапии – 9,8; всего проведено 57 курсов. Лечебный эффект оценен у 6 пациентов, получивших не менее 2 курсов лечения. Частичная регрессия метастазов достигнута у 3 из 6 пациентов, длительная (≥6 мес) стабилизации болезни отмечена еще у 3 пациентов. Таким образом, значительный эффект (частичная ремиссия + длительная стабилизация) достигнута

Таблица 2. Характеристики пациентов исследуемых групп

Table 2. Patients' characteristics in the groups studied

Показатель Parameter	Первая группа (n = 6) Group 1 (n = 6)	Вторая группа (n = 19) Group 2 (n = 19)
Средний возраст, лет Mean age, years	54 (29–73)	56 (34–74)
Пол, n: Gender, n:		
мужской male	3	9
женский female	3	10
Локализация опухоли, n: Tumor location, n:		
толстая кишка colon	3	11
прямая кишка rectum	3	8
Синхронное выявление первичной опухоли и метастазов, n Simultaneous detection of the primary tumor and metastases, n	5	0
Предшествующее хирургическое лечение, n: Previous surgical treatment, n:		
паллиативная резекция palliative resection	2	8
радикальная операция radical surgery	1	0
Адьювантная химиотерапия, n Adjuvant chemotherapy, n	0	1
Лучевая терапия, n Radiotherapy, n	0	1

Таблица 3. Проявления болезни у пациентов 2-й группы (n = 19)

Table 3. Disease manifestations in patients from group 2 (n = 19)

Проявление болезни Disease manifestations	Число случаев Number of cases
Метастазы в печень + первичная опухоль Liver metastases + primary tumor	5
Метастазы в печень Liver metastases	2
Метастазы в печень и легкие Liver and lung metastases	2
Метастазы в лимфатические узлы + первичная опухоль Lymph node metastases + primary tumor	1
Метастазы по брюшине + метастазы в лимфатические узлы + первичная опухоль Peritoneal metastases + lymph node metastases + primary tumor	1
Метастазы в печень и яичник Liver and ovarian metastases	1
Множественные метастазы в легкие Multiple lung metastases	1
Первичная опухоль Primary tumor	11
Рецидив Relapse	1

Таблица 4. Время без прогрессирования в 1-й группе пациентов (n = 6)

Table 4. Time without progression in group 1 (n = 6)

Пациент Patient	Время без прогрессирования, мес Time without progression, months	Примечание Comments
1	15,0	—
2	9,5	—
3	7,0	Пациенту выполнена гемигепатэктомия The patient underwent hemihepatectomy
4	6,0	Отмечены поражение правого отдела ободочной кишки, метастазы в печень и легкие The patient had lesions in the right colon, liver and lung metastases
5	6,0	Пациент прекратил лечение по социальным причинам The patient interrupted treatment for social reasons
6	28,0+, 20,0+	После 9 курсов химиотерапии (28 мес) проведено удаление внекишечного рецидива и метастазов в легких, после операции в течение 20 мес без проявлений болезни After 9 courses of chemotherapy (28 months), the patient underwent removal of the extraintestinal tumor and lung metastases. After the surgery, the patient had no manifestations for 20 months

Таблица 5. Побочные эффекты 1-го цикла терапии комбинацией иринотекан + оксалиплатин + фторафур + лейковорин в 1-й группе (n = 6)
Table 5. Side effects of the 1st treatment cycle with a combination of irinotecan + oxaliplatin + fluorouracil + leucovorin in group 1 (n = 6)

Токсичность Toxicity	Степень токсичности, n/% Degree of toxicity, n/%			
	I	II	III	IV
Гематологическая: Hematological:				
нейтропения neutropenia	–	2/33,3	1/16,6	–
тромбоцитопения thrombocytopenia	1/16,6	1/16,6	–	–
анемия anemia	2/33,3	1/16,6	1/16,6	–
Негематологическая: Non-hematological:				
алопеция alopecia	3/50,0	3/50,0	–	–
диарея diarrhea	3/50,0	2/33,3	1/16,6	–
слабость weakness	3/50,0	2/33,3	1/16,6	–
стоматит stomatitis	1/16,6	–	–	–
рвота vomiting	1/16,6	1/16,6	1/16,6	–
тошнота nausea	2/33,3	1/16,6	–	–
повышение уровня трансаминаз elevated transaminases levels	3/50,0	1/16,6	–	–
периферическая полинейропатия peripheral polyneuropathy	4/66,6	2/33,3	–	–

Таблица 6. Побочные эффекты 2-го цикла терапии комбинацией иринотекан + оксалиплатин + фторафур + лейковорин в 1-й группе (n = 6)
Table 6. Side effects of the 2nd treatment cycle with a combination of irinotecan + oxaliplatin + fluorouracil + leucovorin in group 1 (n = 6)

Токсичность Toxicity	Степень токсичности, n/% Degree of toxicity, n/%			
	I	II	III	IV
Гематологическая: Hematological:				
нейтропения neutropenia	7/11,8	13/22,0	6/10,1	–
тромбоцитопения thrombocytopenia	11/18,6	4/6,7	–	–
анемия anemia	26/44,1	4/6,7	1/1,6	–
Негематологическая: Non-hematological:				
алопеция alopecia	50/84,7	2/3,3	–	–
диарея diarrhea	15/25,4	9/15,2	4/6,7	–
слабость weakness	17/28,8	8/13,5	3/5,1	–
стоматит stomatitis	3/5,1	–	–	–
рвота vomiting	11/18,6	5/8,4	1/1,6	–
тошнота nausea	20/33,8	12/20,3	–	–
повышение уровня трансаминаз elevated transaminases levels	9/15,2	2/3,3	–	–
периферическая полинейропатия peripheral polyneuropathy	45/76,2	10/16,9	–	–

Таблица 7. Результаты применения комбинации оксалиплатин + иринотекан + фторафур у пациентов с распространенным колоректальным раком (2-й режим терапии, n = 18)

Table 7. Therapeutic effect of the combination of irinotecan + oxaliplatin + fluorouracil in patients with disseminated colorectal cancer (2nd treatment regimen, n = 18)

Лечебный эффект Therapeutic effect	Число случаев Number of cases
Частичная регрессия Partial regression	8
Длительная (≥6 мес) стабилизация болезни Long-term (≥6 months) disease stabilization	7
Контроль болезни (частичная ремиссия + длительная стабилизация болезни) Disease control (partial remission + long-term disease stabilization)	15

у всех пациентов. Время без прогрессирования в этой группе приведено в табл. 4, характеристики токсичности – в табл. 5 и 6.

Снижение дозы фторафура на 35 % потребовалось у 1 пациента в связи с гастроинтестинальной токсичностью (рвота II–III степени). У 1 больного в связи с малой поверхностью тела доза фторафура при первом

назначении была снижена до 800 мг/сут. Увеличение интервала до 2 нед имело место у 3 пациентов в связи с нейтропенией II и III степени. Тромбоцитопения II степени была причиной увеличения интервала до 1–2 нед у 1 больного.

Результаты терапии во 2-й группе. Лечение с использованием 2-го режима получили 19 пациентов. Всего проведено 80 курсов химиотерапии. Лечебный эффект в настоящее время оценен у 18 пациентов, получивших от 2 до 9 курсов химиотерапии. Предварительные результаты представлены в табл. 7.

У 8 из 18 пациентов отмечен частичный ответ, из них 2 больным были проведены радикальные операции (удаление рецидивной опухоли и лимфатических узлов, удаление первичной опухоли, лимфодиссекция) после 4 и 5 курсов химиотерапии, затем адъювантная химиотерапия. В настоящее время пациенты находятся под наблюдением без признаков заболевания. Одному пациенту удалось провести паллиативное удаление яичника, пораженного метастазом опухоли, с одномоментным закрытием илеостомы. У 8 больных зарегистрирована стабилизация болезни со значительным снижением уровня опухолевых маркеров в крови и уменьшением размеров метастазов в печени и легких. У 2 пациентов прогрессирование болезни проявилось метастазами в кости через 4 и 5 мес лечения, при этом контроль

Таблица 8. Побочные эффекты 1-го цикла терапии комбинацией иринотекан + оксалиплатин + фторафур во 2-й группе (n = 19)

Table 8. Side effects of the 1st treatment cycle with a combination of irinotecan + oxaliplatin + fluorouracil in group 2 (n = 19)

Токсичность Toxicity	Степень токсичности, n/% Degree of toxicity, n/%			
	I	II	III	IV
Гематологическая: Hematological:				
нейтропения neutropenia	6/31,6	3/15,8	2/10,5	1/5,2
тромбоцитопения thrombocytopenia	3/15,8	2/10,5	1/5,2	–
анемия anemia	3/20,1	2/10,5	–	–
Негематологическая: Non-hematological:				
алопеция alopecia	2/10,5	17/89,3	–	–
диарея diarrhea	8/42,1	5/27,7	2/10,5	–
слабость weakness	6/31,6	3/15,8	1/5,2	–
стоматит stomatitis	2/10,5	–	–	–
рвота vomiting	4/21,5	–	–	–
тошнота nausea	9/50,0	3/15,8	1/5,2	1/5,2
повышение уровня трансаминаз elevated transaminases levels	2/10,5	1/5,2	1/5,2	–
периферическая полинейропатия peripheral polyneuropathy	9/50,0	6/31,5	–	–

Таблица 9. Побочные эффекты 2-го цикла терапии комбинацией иринотекан + оксалиплатин + фторафур во 2-й группе (n = 19)
Table 9. Side effects of the 2nd treatment cycle with a combination of irinotecan + oxaliplatin + fluorouracil in group 2 (n = 19)

Токсичность Toxicity	Степень токсичности, n/% Degree of toxicity, n/%			
	I	II	III	IV
Гематологическая: Hematological:				
нейтропения neutropenia	28/32,0	15/18,7	6/7,5	5/6,0
тромбоцитопения thrombocytopenia	14/17,5	6/7,5	1/1,3	—
анемия anemia	20/25,0	3/3,7	—	—
Негематологическая: Non-hematological:				
алопеция alopecia	50/84,7	2/3,3	—	—
диарея diarrhea	19/23,7	13/16,3	7/8,7	—
слабость weakness	17/28,8	8/13,5	3/5,1	—
стоматит stomatitis	2/2,5	—	—	—
рвота vomiting	5/6,2	3/3,7	1/0,9	—
тошнота nausea	16/20,0	10/12,5	2/2,5	1/1,3
повышение уровня трансаминаз elevated transaminases levels	9/11,2	4/5,0	1/1,3	—
периферическая полинейропатия peripheral polyneuropathy	27/33,7	3/3,7	—	—

над болезнью в печени и первичной опухолью сохранялся. У 1 пациента с массивным опухолевым поражением, асцитом, муцинозной аденокарциномой прогрессирование отмечено после 2 курсов химиотерапии.

Лечение продолжают 9 пациентов. Медианы выживаемости до прогрессирования и общей выживаемости не достигнуты.

Характеристики отмеченной токсичности приведены в табл. 8 и 9.

Обсуждение

Существующие трехкомпонентные режимы химиотерапии имеют высокую эффективность и вместе с тем достаточно выраженную токсичность по сравнению с двухкомпонентными режимами. Так, в сравнительном рандомизированном исследовании III фазы, проведенном Gruppo Oncologico Nord Ovest, 244 пациента с метастатическим КРР в 1-й линии терапии получали режим FOLFIRI или FOLFOXIRI. Частичная регрессия опухоли достигалась в группе FOLFOXIRI почти в 2 раза чаще, чем в группе FOLFIRI (53 % против 28 %), в сумме полный и частичный ответ составили 34 и 60 % соответственно ($p = 0,0001$). Контроль над болезнью был высоким в обеих группах — 68 и 81 % соответственно [11]. Интенсивный режим терапии увеличивал и общую выживаемость пациентов: меди-

ана продолжительности жизни составила 22,6 мес против 16,7 мес в контрольной группе ($p = 0,032$). При этом химиотерапия с применением режима FOLFOXIRI сопровождалась увеличением частоты серьезных нежелательных явлений: нейтропении III–IV степени (50 % против 28 %), периферической полинейропатии II–III степени (19 % против 0 %) и диареей III–IV степени (20 % против 12 % в группах FOLFOXIRI и FOLFIRI соответственно). Полученные данные лимитируют применение режима FOLFOXIRI в рутинной клинической практике [11].

По данным E. Vasile и соавт., при сочетании капецитабина с оксалиплатином и иринотеканом (режим XELOXIRI) частота объективных эффектов составила 67 %, однако у 33 % пациентов данный режим терапии сопровождался нейтропенией и диареей III–IV степени [7].

При использовании трехкомпонентного режима у наших пациентов контроль над болезнью составил 91 %, частичный ответ — 45,8 %, при этом с учетом группы пациентов, получившей на момент анализа 2–3 курса терапии, можно предположить, что при дальнейшем использовании режима частичный ответ будет достигнут еще у ряда больных. При этом следует отметить, что массивное и полиорганное опухолевое поражение имелось у большей части пациентов.

Таблица 10. Частота резекций в исследованиях III фазы при исходно неоперабельных метастазах колоректального рака
Table 10. Frequency of resections in phase III studies in patients with initially inoperable metastatic colorectal cancer

Исследование Study	Режим терапии Treatment regimen	Частота объективного ответа, % Frequency of objective responses, %	Частота R ₀ -резекций, % Frequency of R ₀ resections, %
CRYSTAL [12]	FOLFIRI (n = 350)	40	2
	Цетуксимаб + FOLFIRI (n = 316) Cetuximab + FOLFIRI (n = 316)	57	5
OPUS [13]	FOLFOX4 (n = 73)	37	4
	Цетуксимаб + FOLFOX4 (n = 61) Cetuximab + FOLFOX4 (n = 61)	61	12
PRIME [14]	FOLFOX4 (n = 331)	48	7
	Панитумумаб + FOLFOX4 (n = 325) Panitumumab + FOLFOX4 (n = 325)	57	8
NO16966 [15]	FOLFOX4/XELOX (n = 701)	38	5
	Бевацизумаб + FOLFOX4/XELOX (n = 699) Bevacizumab + FOLFOX4/XELOX (n = 699)	38	9

По данным ряда исследований, новые комбинации химиопрепаратов с моноклональными антителами у больных с нерезектабельными метастазами КРР позволили выполнить радикальное хирургическое вмешательство у 2–12 % пациентов (табл. 10).

При использовании режима оксалиплатин + иринотекан + фторафур 4 (16,6 %) пациента были радикально прооперированы, 1 пациенту выполнена циторедуктивная операция. Полученные результаты могут быть сравнимы с достижением резектабельности опухоли при использовании таргетных препаратов.

Побочные эффекты этого режима были менее выраженными и достаточно управляемыми. Нейтропения III–IV степени выявлена в 13,5 % случаев, фебрильная нейтропения зарегистрирована при проведении 2 курсов. Тромбоцитопения II степени отмечена в 7,5 % случаев, III степени – в 1,3 %; у нескольких больных она послужила причиной увеличения

интервала между курсами. Диареи IV степени не было, диарея III степени наблюдалась в 8,7 % случаев. Отмечены тошнота и рвота I–II степени, они купировались дополнительным применением противорвотных препаратов. Меньшую частоту и степень выраженности побочных эффектов режима по сравнению с данными литературы можно объяснить более низкими дозами иринотекана и оксалиплатина, при этом постоянный прием фторафура позволял все же достигать высокой эффективности, сохраняя качество жизни больных на приемлемом уровне.

Выводы

Полученные предварительные данные позволяют предположить, что комбинация оксалиплатина, иринотекана и фторафура является эффективной, безопасной и удобной для амбулаторного применения схемой химиотерапии 1-й линии при распространенном КРР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics. *Cancer J Clin* 2011; 61(2):69–90. PMID: 21296855. DOI: 10.3322/caac.20107.
- Grundmann R.T., Hermanek P., Merkel S. Diagnosis and treatment of colorectal liver metastases. *Zentralbl Chir* 2008;133(3):267–84. PMID: 18563694. DOI: 10.1055/s-2008-1076796.
- Hopt U.T., Drogitz O., Neeff H. Timing of resection in patients with colorectal carcinoma and synchronous liver metastases. *Zentralbl Chir* 2009;134(5):425–9. PMID: 19757342. DOI: 10.1055/s-0029-1224612.
- Kanas G.P., Taylor A., Primrose J.N. et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283–301. PMID: 23152705. DOI: 10.2147/CLEP.S34285.
- Pawlik T.M., Choti M.A. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg* 2007;11(8):1057–77. PMID: 17530336. DOI: 10.1007/s11605-006-0061-3.

6. Masi G., Loupakis F., Pollina L. et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009;249(3):420–5. PMID: 19247029. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31819a0486.
7. Vășile E., Masi G., Fornaro L. et al. A multicenter phase II study of the combination of oxaliplatin, irinotecan and capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100(11):1720–4. PMID: 19436300. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605075.
8. Ychou M., Viret F., Kramar A. et al. Tritherapy with 5-fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62(2):195–201. PMID: 17901955. DOI: 10.1007/s00280-007-0588-3.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
10. Grothey A., Sargent D., Goldberg R.M., Schmoll H.J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of 5-fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1209–14. PMID: 15051767. DOI: 10.1200/JCO.2004.11.037.
11. Falcone A., Ricci S., Brunetti I. et al. Phase III trial of infusional 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) compared to infusional 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670–6. PMID: 17470860. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0928.
12. Van Cutsem E., Lang I., Folprecht G. et al. Cetuximab plus FOLFIRI in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): the influence of KRAS and BRAF biomarkers on outcome: updated data from the CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 2010;281:4000.
13. Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A. et al. Fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(5):663–71. PMID: 19114683. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8397.
14. Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J. et al. Randomized phase III trial of panitumumab with infusional 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4697–705. PMID: 20921465. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4860.
15. Tyagi P., Grothey A. Commentary on a phase III trial of bevacizumab plus XELOX or FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NO16966 trial. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6(4):261–4. PMID: 17241510. DOI: 10.3816/CCC.2006.n.044.