

# Первый опыт применения нового режима химиотерапии на основе тройной комбинации иринотекан + оксалиплатин + 5-фторурацил в 1-й линии лекарственной терапии метастатического колоректального рака

А.Д. Даренская, Н.В. Доброва

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

Контакты: Анна Дмитриевна Даренская [darenskaya@bk.ru](mailto:darenskaya@bk.ru)

**Введение.** Несмотря на то что в последние десятилетия в лечении метастатического колоректального рака (мКРР) достигнуты существенные успехи, отдаленные результаты остаются неудовлетворительными. По этой причине разработка новых режимов лечения мКРР в 1-й линии является крайне важной и актуальной задачей современной онкологии.

**Цель исследования** — изучить эффективность и безопасность нового режима химиотерапии на основе тройной комбинации иринотекан (Iri) + оксалиплатин (Оха) + 5-фторурацил (5-FU) в 1-й линии лекарственной терапии мКРР.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование включены больные мКРР, ранее не получавшие лекарственного лечения по поводу диссеминированного опухолевого процесса. В рамках настоящего исследования для всех пациентов с мКРР в качестве 1-й линии лекарственного лечения был применен новый, разработанный на базе отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России режим химиотерапии на основе тройной комбинации Iri (100 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела внутривенно (в/в) капельно, 90-минутная инфузия на 1-е и 15-е сутки) + Оха (65 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в/в капельно, 2-часовая инфузия на 1-е и 15-е сутки) + 5-FU (200 мг/м<sup>2</sup>/сут, 14-дневная в/в инфузия). Интервал — 2 нед. Начало очередного курса — с 29-го дня.

**Результаты.** При множественных крупных висцеральных метастазах контроль над болезнью (полная регрессия + частичная регрессия + стабилизация болезни в течение  $\geq 6$  мес) осуществлен в 95 % случаев. Частота объективного ответа (полная регрессия + частичная регрессия) составила 85 %. Медиана выживаемости без прогрессирования достигла  $10,8 \pm 2,13$  мес (95 % доверительный интервал 6,62–14,98). При медиане длительности наблюдения за 20 больными от начала 1-й линии лекарственной терапии  $17,3 \pm 2,54$  мес (95 % доверительный интервал 12,31–22,29) медиана общей выживаемости не достигнута. Однолетняя общая выживаемость составила 88,9 %. В процессе лечения наблюдалась токсичность, характерная для Iri, Оха и 5-FU, в большинстве случаев не превышающая I–II степени. Токсичность III степени наблюдалась в основном в виде нейтропении (14 % курсов). Токсичности IV степени, а также эпизодов фебрильной нейтропении не зарегистрировано. Случаев прекращения лечения в связи с неприемлемой токсичностью не отмечено.

**Выводы.** Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность и безопасность нового режима химиотерапии 1-й линии на основе тройной комбинации Iri + Оха + 5-FU у пациентов с мКРР с неблагоприятными характеристиками болезни.

**Ключевые слова:** метастатический колоректальный рак, химиотерапия, иринотекан, оксалиплатин, длительная инфузия 5-фторурацила, 1-я линия лекарственной терапии, химиотерапия на основе тройной комбинации

**Для цитирования:** Даренская А.Д., Доброва Н.В. Первый опыт применения нового режима химиотерапии на основе тройной комбинации иринотекан + оксалиплатин + 5-фторурацил в 1-й линии лекарственной терапии метастатического колоректального рака. Онкологическая колопроктология 2018;8(1):50–66.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-1-50-66

## Triple combination of irinotecan + oxaliplatin + 5-fluorouracil as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: first experience with a new treatment regimen

A.D. Darenskaya, N.V. Dobrova

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

**Background.** Despite the fact that treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) has undergone major advances in recent decades, long-term results remain unsatisfactory. Therefore, the development of new first-line therapeutic regimens for mCRC is an important challenge in current oncology.

**Objective:** to assess the efficacy and safety of a novel therapeutic regimen containing irinotecan (Iri) + oxaliplatin (Oxa) + 5-fluorouracil (5-FU) in the first-line treatment of mCRC.

**Materials and methods.** This prospective study included patients with mCRC that have never received therapy for disseminated tumors. All study participants were treated with a new first-line therapeutic regimen, developed by the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia. This regimen includes a combination of Iri (100 mg/m<sup>2</sup> body surface given as a 90-minute intravenous (IV) infusion on days 1 and 15) + Oxa (65 mg/m<sup>2</sup> surface given as a 120-minute IV infusion on days 1 and 15) + 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup>/day, 14-days continuous IV infusion), than the patients had a treatment-free interval of 2 weeks followed by a new course starting from day 29.

**Results.** In patients with multiple large visceral metastases, disease control (complete regression + partial regression + disease stabilization for >6 months) was achieved in 95 % of cases. The objective response rate (complete regression + partial regression) was 85 %. Median progression-free survival reached 10.8 ± 2.13 months (95 % confidence interval 6.62–14.98). Median overall survival in 20 patients has not yet been reached at a median follow-up time of 17.3 ± 2.54 months (95 % confidence interval 12.31–22.29). One-year overall survival was 88.9 %. During the study, we observed toxic effects typical of Iri, Oxa and 5-FU; in most of the cases, it was grade 1–2 toxicity. Grade 3 toxicity manifested primarily as neutropenia (14 % of courses). Neither grade 4 toxicity, nor episodes of febrile neutropenia were observed. None of the patients had to discontinue treatment due to unacceptable toxic effects.

**Conclusion.** Our findings suggest high efficacy and safety of the new first-line triple-combination therapy with Iri + Oxa + 5-FU in patients with mCRC and unfavourable disease characteristics.

**Key words:** metastatic colorectal cancer, chemotherapy, irinotecan, oxaliplatin, long-term continuous infusion of 5-fluorouracil, first-line chemotherapy, triple-combination therapeutic regimen

**For citation:** Darenskaya A.D., Dobrova N.V. Triple combination of irinotecan + oxaliplatin + 5-fluorouracil as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: first experience with a new treatment regimen. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(1):50–66.

## Введение

В России среди больных с впервые установленным диагнозом колоректального рака (КРР) удельная доля пациентов с IV стадией заболевания составляет 23,7–27,6 %. В разные сроки после радикального удаления первичной опухоли метастазы выявляются почти у 50 % больных [1–3]. Таким образом, большинство пациентов с диагнозом КРР нуждаются в проведении системного противоопухолевого лечения по поводу диссеминированного процесса.

На протяжении 40 лет единственным стандартом лекарственного лечения больных метастатическим колоректальным раком (мКРР) и единственной возможностью для данной категории больных была монотерапия 5-фторурацилом (5-FU), позволившая увеличить медиану общей выживаемости (ОВ) пациентов с 4–6 мес при проведении симптоматической терапии до 11–14 мес [4–10].

За последние годы в клинической онкологии достигнут значительный прогресс в лечении больных КРР [2, 6, 11]. Сохранил лечебные позиции 5-FU в комбинации с лейковорином (LV) или без него, получили развитие новые режимы лечения с использованием оксалиплатина (Оха) [12–16], иринотекана (Ири) [17, 18], ралтитрексида [19–24], капецитабина [2, 25–28], модифицировались схемы и режимы химиотерапии (ХТ) [7, 29]. Появились новые препараты таргетного действия, увеличилась доля выполнения циторедуктивных оперативных вмешательств.

Расширение спектра современных эффективных цитостатиков и использование новых лечебных режимов сделали возможным проведение нескольких линий терапии, что позволило существенно (до 20 мес) увеличить продолжительность жизни больных [7, 30, 31].

Невозможность проведения 2-й линии ХТ почти у 50 % больных с прогрессированием заболевания (ПЗ) после 1-й линии ХТ с включением современных двухкомпонентных схем привела исследователей к мысли о назначении трехкомпонентных режимов ХТ, которые включали бы все активные компоненты в 1-й линии лечения больных мКРР [32–38].

Несмотря на то что в последние десятилетия достигнут значительный прогресс в ХТ и хирургическом лечении мКРР, и алгоритмы лечения больных изменились, в том числе благодаря использованию мультидисциплинарного подхода, достижения 1-й линии противоопухолевой терапии остаются неудовлетворительными, а отдаленные результаты – недостаточными. Так, пятилетняя ОВ больных мКРР находится на прежнем уровне (0–10 %). Кроме того, следует отметить, что при оценке развития клинических исследований мКРР заметны преобладающий интерес ко 2–3-й линии ХТ и малое число работ по разработке более эффективной 1-й линии. Поэтому поиск новых эффективных препаратов и разработка новых режимов лечения мКРР в 1-й линии, без сомнения, остаются крайне важными и актуальными задачами современной клинической онкологии.

**Целью** настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности нового режима ХТ на основе тройной комбинации Iri + Оха + длительная инфузия 5-FU в 1-й линии лекарственной терапии мКРР.

## Материалы и методы

В настоящее проспективное клиническое исследование были включены пациенты с мКРР, ранее не получавшие лекарственного лечения по поводу

диссеминированного опухолевого процесса, с морфологически верифицированным диагнозом аденокарциномы толстой кишки.

Основными критериями включения пациентов в исследование являлись:

- морфологически верифицированный диагноз аденокарциномы толстой кишки;
- наличие отдаленных метастазов (диссеминированный опухолевый процесс);
- отсутствие в анамнезе лекарственного лечения по поводу диссеминированного опухолевого процесса. Было допустимо участие пациентов, которые в прошлом получали адъювантную или неоадъювантную ХТ по поводу КРР, а также пациентов с ПЗ более чем через 6 мес после окончания адъювантной ХТ по поводу операбельного рака толстой кишки;
- наличие по меньшей мере 1 измеряемого опухолевого очага диаметром не менее 1 см (при использовании компьютерной томографии с толщиной среза не более 5 мм) (согласно критериям оценки ответа солидных опухолей на терапию (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST) версии 1.1);
- возраст  $\geq 18$  лет;
- общее состояние пациента (функциональный статус) по шкале Восточной объединенной группы онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) от 0 до 2 баллов;
- возможность обеспечить адекватный венозный доступ (подкожный венозный порт, венозный катетер);
- согласие пациента на участие в исследовании;
- согласие способных к деторождению женщин и мужчин, имеющих способных к деторождению партнеров, использовать надежные методы контрацепции в течение всего периода исследования.

Критерии не включения пациентов в исследование:

- предшествующее лекарственное лечение по поводу мКРР;
- наличие резектабельных метастазов КРР;
- ПЗ во время или в течение 6 мес после окончания адъювантной ХТ по поводу операбельного рака толстой кишки;
- наличие в анамнезе иного злокачественного новообразования, способного повлиять на соблюдение требований протокола или интерпретацию результатов;
- обширные хирургические вмешательства в течение 28 сут до включения в исследование или в процессе исследования;
- лучевая терапия в течение 21 сут до включения в исследование;
- наличие инфекций в активной форме на момент включения в исследование;
- сопутствующие тяжелые неконтролируемые соматические заболевания, которые могли бы повлиять на запланированную терапию;

• состояния, ограничивающие способность пациента к выполнению процедур исследования (психоневрологические заболевания и др.);

- нарушение функции костного мозга:
    - общее число лейкоцитов  $\leq 2500$ /мкл ( $\leq 2,5 \times 10^9$ /л);
    - абсолютное число нейтрофилов  $\leq 1500$ /мкл ( $\leq 1,5 \times 10^9$ /л);
    - число тромбоцитов  $\leq 100\,000$ /мкл ( $\leq 100 \times 10^9$ /л);
    - концентрация гемоглобина  $\leq 9$  г/дл;
  - нарушение функции почек (уровень креатинина более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН) или вычисленный по формуле Кокрофта–Голта клиренс креатинина  $< 60$  мл/мин);
  - нарушение функции печени:
    - уровень аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы более чем в 2,5 раза выше ВГН (более чем в 5 раз – при наличии у пациента метастатического поражения печени);
    - уровень щелочной фосфатазы более чем в 2,5 раза выше ВГН (более чем в 5 раз – при наличии метастатического поражения печени; более чем в 7 раз – у пациентов, у которых имеются очаги заболевания в костях);
    - уровень общего билирубина более чем в 1,5 раза выше ВГН (более чем в 2,5 раза – при наличии синдрома Жильбера);
  - любое из следующих отклонений в параметрах свертываемости крови (за исключением пациентов, получающих антикоагуляционную терапию):
    - частичное тромбопластиновое время более чем в 1,5 раза выше ВГН;
    - международное нормализованное отношение более чем в 1,5 раза выше ВГН;
    - протромбиновое время более чем в 1,5 раза выше ВГН;
  - ожидаемая продолжительность жизни  $< 6$  мес;
  - одновременное участие в другом клиническом исследовании с применением экспериментального противоопухолевого препарата;
  - тяжелые аллергические и иммунологические реакции в прошлом;
  - наличие клинических признаков метастазов рака толстой кишки в головной мозг и/или его оболочки;
  - беременность (положительный результат теста на беременность) или кормление грудью.
- В рамках настоящего проспективного клинического исследования для всех пациентов с мКРР в качестве 1-й линии лекарственного лечения был применен новый, разработанный на базе отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России режим ХТ на основе тройной комбинации Iri + Оха + 5-FU по следующей схеме:
- Iri 100 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела, внутривенно капельно, 90-минутная инфузия на 1-е и 15-е сутки;

- Оха 65 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела, внутривенно капельно, 2-часовая инфузия на 1-е и 15-е сутки;
- 5-FU 200 мг/м<sup>2</sup>/сут, непрерывная 14-дневная внутривенная инфузия.

Интервал — 2 нед. Начало очередного курса — с 29-го дня.

Обязательным условием проведения внутривенных инфузий 5-FU являлся доступ к центральной вене. С этой целью пациентам выполняли имплантацию подкожного венозного порта. Длительность инфузии 5-FU в нашем исследовании составляла 14 дней, что достигалось путем использования помп (№ 2) со скоростью 2 мл/час, рассчитанных на непрерывную инфузию в течение 7 дней (через 7 дней устанавливали новую помпу).

Пациенты имели возможность продолжать участвовать в исследовании до возникновения 1 из указанных ниже событий:

- достижение возможности проведения хирургического этапа лечения метастазов КРР (при хорошем ответе на противоопухолевую терапию 1-й линии);
- ПЗ (увеличение размеров опухолевых очагов по критериям RECIST и/или появление  $\geq 1$  нового очага) (патологический перелом костей, компрессия спинного мозга, оперативное вмешательство и/или паллиативная лучевая терапия на область пораженных костей также относились к событиям, определяющим ПЗ);
- клиническое ПЗ (ухудшение общего состояния пациента по шкале ECOG и др.);
- появление неприемлемой степени токсичности;
- обострение имевшегося у пациента хронического заболевания, требующее неотложных мероприятий;
- прием пациентом терапии, запрещенной протоколом настоящего клинического исследования;
- отзыв пациентом своего согласия на участие в исследовании (в том числе по причине нежелания самого пациента продолжать лечение при продолжающемся росте опухолевых маркеров: раково-эмбрионального антигена (РЭА) и СА 19-9);
- нарушение комплаентности (пропуск  $\geq 1$  введённых химиопрепаратов);
- беременность участницы исследования.

Проводили оценку непосредственных и отдаленных результатов лечения и безопасности применения нового режима 1-й линии лекарственной терапии мКРР.

Объективную оценку эффективности лечения больных мКРР выполняли в соответствии с критериями RECIST [39] каждые 2 мес на основании данных комплексного контрольного обследования. При возможности дополнительного контроля эффективности терапии по динамике опухолевых маркеров РЭА 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 за-

болевания, а также других признаков, косвенно указывающих на ПЗ, обследование больных проводили внепланово.

Изолированное повышение уровней опухолевых маркеров РЭА и СА 19-9 (при отсутствии клинических или объективных признаков ПЗ) как ПЗ не расценивали, отмена терапии в этом случае могла осуществляться только по усмотрению лечащего врача или при нежелании самого пациента продолжать лечение при продолжающемся росте уровней маркеров. Увеличение размеров метастазов при одновременном снижении их плотности расценивали не как ПЗ, а как проявление эффекта терапии.

Оценку степени выраженности нежелательных явлений (НЯ), 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).

Пациентам с условно резектабельными множественными метастазами КРР больших размеров, локализованными в печени, при хорошем ответе на противоопухолевую терапию 1-й линии при удовлетворительном общем состоянии проводили хирургическое лечение. Основной целью оперативного вмешательства было полное удаление всех метастатических очагов (выполнение R<sub>0</sub>-резекции метастазов в печени в плане комбинированного лечения на фоне эффективной противоопухолевой терапии 1-й линии) при сохранении достаточного объема оставшейся функционирующей паренхимы печени. При подозрении на вовлечение в опухолевый процесс соседних органов и тканей выполняли их резекцию. Всем больным с целью повышения радикальности хирургического вмешательства проводили интраоперационное ультразвуковое исследование. Объем хирургического вмешательства определяли с учетом распространенности болезни на момент операции и данных компьютерной томографии до начала лечения. Классификация операций основывалась на сегментарном строении печени и проводилась в соответствии с терминологией, принятой Международной ассоциацией гепатопанкреатобилиарных хирургов в 2000 г. в Брисбене [40].

Для анализа эффективности ХТ оценена выраженность лечебного патоморфоза в соответствии с классификацией Г.А. Лавниковой и Е.Ф. Лушниковой [41]. Степень лечебного патоморфоза определяли в каждом опухолевом узле; при множественном метастатическом поражении печени рассчитывали средний процент повреждений в опухоли. Важным морфологическим критерием радикальности хирургического вмешательства являлась оценка состояния края резекции печени согласно классификации, принятой Американским объединенным комитетом по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) [42]. Тактику ведения больных после резекции печени по поводу

метастазов КРР определяли в зависимости от первичной распространенности болезни, непосредственного ответа на ХТ, степени выраженности лечебного патоморфоза в каждом опухолевом узле.

Сбор и первичную обработку материала осуществляли с использованием базы данных Microsoft Office Excel 2013. Для статистической обработки все данные о пациентах и результаты лечения перед внесением в базу были стандартизованы с помощью специально разработанного кодификатора. Рассчитывали среднее значение показателей, стандартную ошибку среднего, а также их медианы. Статистический анализ и графическое оформление полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью известных статистических методов при использовании пакета программ SPSS Statistics 13.0 и 21.0. Медиану времени до соответствующего события рассчитывали с двусторонними 95 % доверительными интервалами (ДИ). Результаты сравнения больных, характеристик опухолей, распространенности заболевания и статистическую достоверность различий (*p*) значений признаков в группах оценивали с помощью теста  $\chi^2$ ; для малых выборок рассчитывали непараметрический точный критерий Фишера. Различия между показателями считали статистически достоверными при *p* < 0,05 (95 % точности). Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Расчет выживаемости больных и построение кривых выживаемости выполняли по методу Каплана–Мейера. Достоверность различий в ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) между группами рассчитывали с помощью *log-rank*-теста.

### Результаты

В настоящее проспективное клиническое исследование включены 20 больных мКРР, ранее не получавших лекарственного лечения по поводу диссеминированного опухолевого процесса, с морфологически верифицированным диагнозом аденокарциномы толстой кишки и получивших в рамках настоящего исследования в качестве 1-й линии лекарственного лечения новый, разработанный на базе отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России режим ХТ на основе тройной комбинации Iri + Oxa + 5-FU. Детальные клинико-морфологические характеристики больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

**Эффективность режима лекарственного лечения на основе тройной комбинации Iri + Oxa + 5-FU.** Оценка эффективности режима ХТ на основе тройной комбинации Iri + Oxa + 5-FU проведена у всех 20 больных мКРР. Результаты лечения представлены в табл. 2.

**Таблица 1.** Клинико-морфологические характеристики больных метастатическим колоректальным раком, получивших в 1-й линии лекарственного лечения режим химиотерапии на основе тройной комбинации иринотекан + оксалиплатин + 5-фторурацил (*n* = 20)

**Table 1.** Clinical and morphological characteristics of patients receiving a combination of irinotecan + oxaliplatin + 5-fluorouracil as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer (*n* = 20)

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, лет: Age, years:	
средний mean	59,9 ± 7,4
медиана median	60,5 ± 7,4
диапазон range	43–73
Возраст, n/%: Age, n/%:	
≤60	10/50
>60	10/50
Пол, n/%: Gender, n/%:	
мужской male	10/50
женский female	10/50
Морфологическая (гистологическая) верификация диагноза до начала лечения, n/% Morphological (histological) verification of the diagnosis prior to treatment initiation, n/%	20/100
Удаленная первичная опухоль, n/% Removed primary tumor, n/%	13/65
Локализация первичной опухоли, n/%: Location of the primary tumor, n/%:	
прямая кишка rectum	8/40
ободочная кишка colon	11/55
первично-множественный синхронный рак толстой кишки multiple primary synchronous colon cancer	1/5
Состояние первичной опухоли (pT) в соответствии с классификацией TNM, n/%: Pathologic primary tumor stage (pT category) according to TNM classification, n/%:	
T <sub>in situ</sub>	–
T <sub>1</sub>	–
T <sub>2</sub>	1/5
T <sub>3</sub>	11/55
T <sub>4</sub>	4/20
T <sub>x</sub>	4/20
Статус лимфатических узлов (pN) в соответствии с классификацией TNM, n/%: Pathologic nodal stage (pN category) according to TNM classification, n/%:	
N <sub>0</sub>	5/25
N <sub>1</sub>	2/10
N <sub>2</sub>	8/40
N <sub>x</sub>	5/25
Наличие отдаленных метастазов (M) на момент включения в исследование, n/%: Presence of distant metastases (M) upon enrollment into the study, n/%:	
M <sub>0</sub>	0
M <sub>1</sub>	20/100

Окончание таблицы 1.  
End of the table 1.

Показатель Parameter	Значение Value	Показатель Parameter	Значение Value	
Гистологическая форма и степень дифференцировки (G) опухоли, n/%: Tumor histological type and degree of differentiation (G), n/%: высокодифференцированная аденокарцинома (G1) well differentiated adenocarcinoma (G1) умеренно дифференцированная аденокарцинома (G2) moderately differentiated adenocarcinoma (G2) низкодифференцированная аденокарцинома (G3) poorly differentiated adenocarcinoma (G3) муцинозная аденокарцинома/аденокарцинома с признаками слизееобразования mucinous adenocarcinoma/adenocarcinoma with mucinous features аденокарцинома без уточнения степени дифференцировки adenocarcinoma with unknown degree of differentiation	2/10	Локализация отдаленных метастазов на момент включения в исследование, n/%: Location of distant metastases upon enrollment into the study, n/%: легкие (изолированное поражение) lungs (isolated lesion) печень (изолированное поражение) liver (isolated lesion) печень + метастатическое поражение других органов liver + metastases to other organs	2/10 10/50 8/40	
	13/65	Число зон отдаленного метастазирования, n/%: Number of distant metastatic foci, n/%: 1 2 ≥3	12/60 4/20 4/20	
	2/10		Максимальный размер метастазов в печени до начала 1-й линии химиотерапии в см, n/%: Maximum size of liver metastases prior to initiation of first-line chemotherapy, (cm), n/%: <5 5–10 10,1–15,0 >15	3/15 9/45 3/15 3/15
	1/5			Радикальная операция по поводу отдаленных метастазов колоректального рака, n/%: Radical surgery for distant colorectal cancer metastases, n/%: проводилась was performed не проводилась was not performed
	2/10	Адювантная терапия после радикальной операции по поводу метастазов колоректального рака, n/%: Adjuvant therapy after radical surgery for distant colorectal cancer metastases, n/%: проводилась was performed не проводилась was not performed	1/5 19/95	
Статус RAS опухоли, n/%: RAS mutation status of the tumor, n/%: «дикий» wild type «мутированный» mutant не определен (из-за небольшого размера опухолевого образца) was not assessed (due to the small size of the tumor sample)	7/35 12/60 1/5	Реиндукция химиотерапии, n/%: Reinduction chemotherapy, n/%: проводилась was performed не проводилась was not performed	1/5 19/95	
Предшествующее (до включения в исследование) лечение по поводу первичной опухоли, n/%: Previous (before enrollment into the study) treatment for primary tumor, n/%: предоперационный курс лучевой терапии с дистанционной СВЧ-гипертермией + операция preoperative course of radiotherapy with remote microwave hyperthermia + surgery радикальная операция radical surgery операция + адъювантная химиотерапия surgery + adjuvant chemotherapy	1/5 11/55 1/5	Исходный (до начала 1-й линии терапии) уровень раково-эмбрионального антигена в нг/мл, n/%: Initial (prior to first-line therapy initiation) level of oncofetal antigen, antigen (ng/mL), n/%: норма (<5) normal (<5) 5–100 101–1000 1001–10000	3/15 7/35 5/25 5/25	
Выявление отдаленных метастазов колоректального рака, n/%: Identification of distant colorectal cancer metastases, n/%: синхронное (одновременно с первичной опухолью) synchronous (simultaneously with primary tumor) метакронное (спустя ≥3 мес после оперативного вмешательства на первичной опухоли), n/% metachronous (≥3 months after the surgery for primary tumor)	17/85 3/15	Исходный уровень СА 19-9 в Ед/мл, n/%: Initial level of CA 19-9 (U/mL), n/%: норма (<37) normal (<37) 37–100 101–1000 1001–10000 >10000	5/25 4/20 6/30 4/20 1/5	
Время от момента выполнения радикальной операции по поводу колоректального рака до появления отдаленных метастазов, мес: Time interval between radical surgery for colorectal cancer and the appearance of distant metastases, months: среднее mean сроки выявления метастазов time of detecting metastases	29,87 ± 6,64 19,9–38,7			

**Таблица 2.** Эффективность режима химиотерапии на основе тройной комбинации иринотекан + оксалиплатин + 5-фторурацил в 1-й линии лекарственного лечения больных метастатическим колоректальным раком (n = 20)

**Table 2.** Efficacy of the first-line therapeutic regimen containing irinotecan + oxaliplatin + 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal cancer (n = 20)

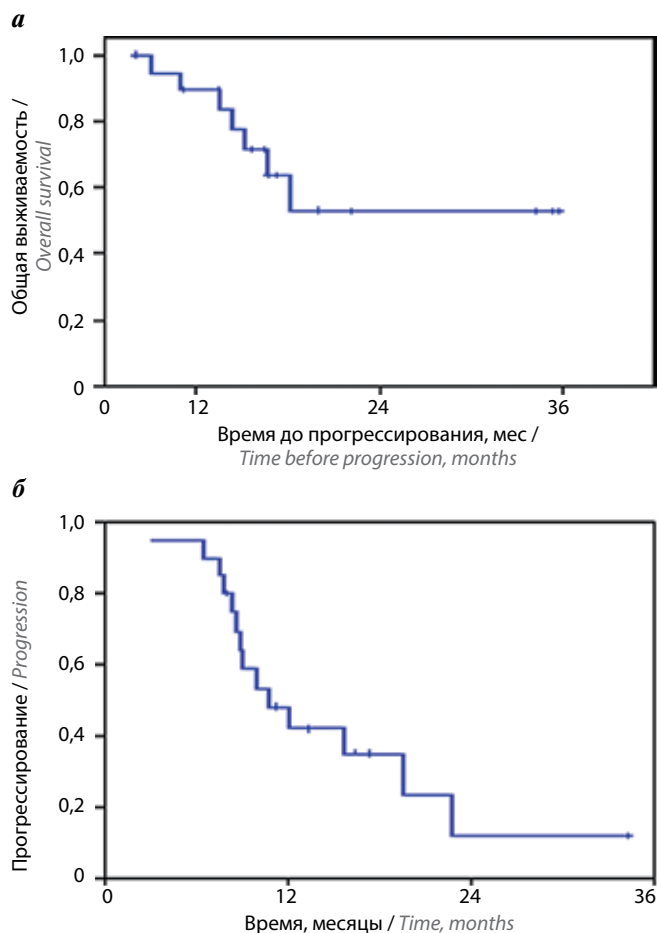
Показатель Parameter	Значение Value
Полная регрессия (пациент жив >3 лет), n/% Complete regression (patient survived >3 years), n/%	2/10
Частичная регрессия, n/% Partial regression, n/%	15/75
Частота объективного ответа (полная регрессия + частичная регрессия), n/% Objective response rate (complete regression + partial regression), n/%	17/85
Стабилизация болезни >6 мес, n/% Disease stabilization for >6 months, n/%	2/10
Контроль над болезнью (полная регрессия + частичная регрессия + стабилизация болезни ≥6 мес), n/% Disease control (complete regression + partial regression + disease stabilization for ≥6 months), n/%	19/95
Стабилизация болезни <6 мес, n/% Disease stabilization for <6 months, n/%	1/5
Прогрессирование заболевания, n/% Disease progression, n/%	0
Медиана времени до прогрессирования, мес Median time to progression, months	10,80 ± 2,13 (95% ДИ 6,62–14,98) (от 3 до 34,3 мес) 10.80 ± 2.13 (95% CI 6.62–14.98) (range: 3–34.3 months)
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	не достигнута not reached
Однолетняя общая выживаемость, % One-year overall survival, %	88,9
Медиана длительности наблюдения, мес Median follow-up time, months	17,30 ± 2,54 (95% ДИ 12,31–22,29) 17.30 ± 2.54 (95% CI 12.31–22.29)
Средний срок наблюдения, мес Mean follow-up time, months	25,85 ± 2,89 (95% ДИ 20,18–31,51) (от 8 до 35,8 мес) 25.85 ± 2.89 (95% CI 20.18–31.51) (range: 8–35.8 months)

**Примечание.** ДИ – доверительный интервал.  
**Note.** CI – confidence interval.

Частота достижения полной регрессии (ПР) и частичной регрессии (ЧР) составила 85 % (n = 17). Длительная (≥6 мес) стабилизация болезни (СБ) достигнута у 2 (10 %) пациентов, причем у 1 из них отмечено уменьшение размеров контрольных очагов на 25,2 %

по критериям RECIST. Контроль над болезнью (ПР + ЧР + СБ ≥6 мес) осуществлен в 95 % случаев (n = 19). Неэффективным лечение оказалось только у 1 (5 %) пациента: на фоне достигнутой стабилизации отмечено ПЗ в течение 6 мес от начала лечения. Ни у одного из 20 пациентов не было зарегистрировано рефрактерности к проводимой терапии (раннего ПЗ, зафиксированного при первом контрольном обследовании в течение 2 мес от начала лечения).

Медиана ВБП составила 10,80 ± 2,13 мес (рис. 1а). При медиане длительности наблюдения за 20 больными от начала 1-й линии ХТ 17,30 ± 2,54 мес (95 % ДИ 12,31–22,29) и среднем сроке наблюдения 25,85 ± 2,89 мес (95 % ДИ 20,18–31,51) (от 8 до 35,8 мес) медиана ОВ не достигнута, так как на момент проведения статистического анализа 13 (65 %) из 20 пациентов живы, продолжают лечение и наблюдение, 3 (23,1 %) из них без признаков болезни. Однолетняя ОВ составила 88,9 % (рис. 1б). Два (10 %) пациента, наблюдавшиеся <1 года



**Рис. 1.** Кривые выживаемости без прогрессирования (а) и общей выживаемости (б) больных метастатическим колоректальным раком, получивших в 1-й линии лекарственного лечения режим химиотерапии на основе тройной комбинации иринотекан + оксалиплатин + 5-фторурацил

**Fig. 1.** Survival curves for progression-free (a) and overall (b) survival in patients receiving a combination of irinotecan + oxaliplatin + 5-fluorouracil as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer

(8,0–11,2 мес) с момента начала 1-й линии ХТ на основе тройной комбинации препаратов, были исключены из анализа данных однолетней ОВ.

У всех больных с исходно повышенными уровнями опухолевых маркеров РЭА и СА 19-9 успех проводимой ХТ 1-й линии на основе тройной комбинации препаратов сопровождался маркерным эффектом в 100 % случаев. Из 17 больных с исходно повышенным уровнем РЭА (от 7,04 до 6905 нг/мл) нормализация уровня маркера на фоне лечения отмечена у 9 (52,9 %) пациентов, значительное (>50 %) снижение – у 8 (47,1 %). Из 15 больных с исходно повышенным уровнем СА 19-9 (от 42,07 до 14929 Ед/мл) нормализация уровня маркера на фоне лечения отмечена у 9 (60 %) пациентов, значительное (>50 %) снижение – у 6 (40 %). Уже после 2 курсов ХТ нормализация и значительное (на 50 % и более) снижение уровня РЭА были отмечены у 15 (88,2 %) из 17 пациентов, значительное снижение уровня СА 19-9 – у 14 (93,3 %) из 15. Таким образом, можно сделать вывод о том, что при исходно повышенных уровнях РЭА и СА 19-9 их динамика достоверно отражает эффективность лечения.

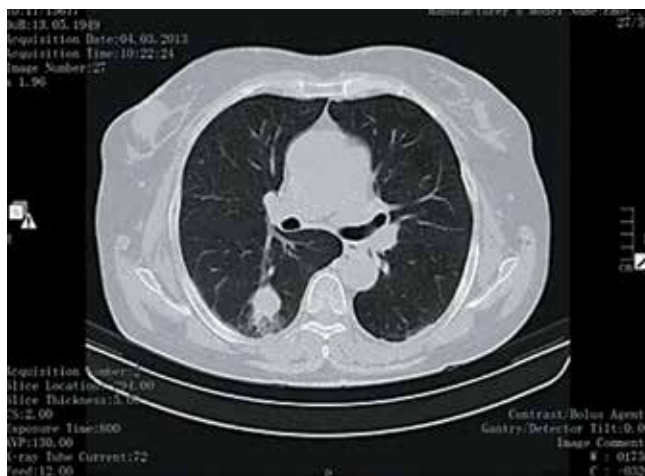
Причинами завершения ХТ в данном режиме явились следующие события: ПЗ – у 12 (60 %) пациентов; переход на поддерживающую терапию (капецитабин + бевацизумаб) после проведения 5–15 курсов ХТ на основе тройной комбинации препаратов – в 3 случаях; перевод 1 пациента под динамическое наблюдение в связи с сохранением достигнутого эффекта в течение длительного времени (14 мес); ПР множественных метастазов в легких на фоне ХТ – у 1 пациентки (рис. 2–5); радикальное оперативное вмешательство по поводу множественных исходно нерезектабельных метастазов КРР больших размеров, локализованных в печени, в результате достигнутого объективного эффекта на фоне 1-й линии ХТ с использованием тройной комбинации препаратов – у 3 пациентов (15 % – среди всех 20 пациентов, 30 % – среди пациентов с изолированным метастатическим поражением печени). Длительность ХТ в вышеуказанном режиме на момент выполнения радикальных операций составила 5, 7 и 8 мес (5, 7 и 8 курсов ХТ соответственно). При морфологическом исследовании операционного материала у всех 3 пациентов выявлены признаки лечебного патоморфоза и отсутствие опухолевых клеток в крае резекции (R<sub>0</sub>-резекция печени) (рис. 6–8).

Двум пациентам на фоне проведения 1-й линии ХТ на основе тройной комбинации препаратов в плане комбинированного лечения были выполнены циторедуктивные операции. Длительность ХТ на момент их выполнения составила 11 и 5 мес (11 и 5 курсов ХТ соответственно). После выполнения циторедуктивных операций оба пациента продолжали лечение на основе тройной комбинации химиопрепаратов до ПЗ (таким образом, один из них получил еще 3 курса ХТ с последующим динамическим наблюдением, а дру-

гой – 5 курсов ХТ с последующим динамическим наблюдением).

**Безопасность режима лекарственного лечения на основе тройной комбинации Iri + Оха + 5-FU.** Оценка безопасности 1-й линии ХТ на основе тройной комбинации Iri + Оха + 5-FU выполнена у всех 20 больных мКРР. Суммарно проведены 172 курса ХТ. Среднее число курсов –  $8,30 \pm 2,25$  (диапазон 2–15), медиана числа курсов, проведенных 1 пациенту, –  $8,0 \pm 3,3$ .

Частоту побочных эффектов рассчитывали относительно суммарного числа проведенных курсов ХТ ( $n = 172$ ) (табл. 3) и общего числа пациентов ( $n = 20$ ).



**Рис. 2.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки до начала 1-й линии химиотерапии: в субплевральном отделе S6 нижней доли справа выявляется фокус размером 2,5 × 2,2 см на фоне перифокальных изменений легочной ткани в виде мелких перибронхиальных очагов

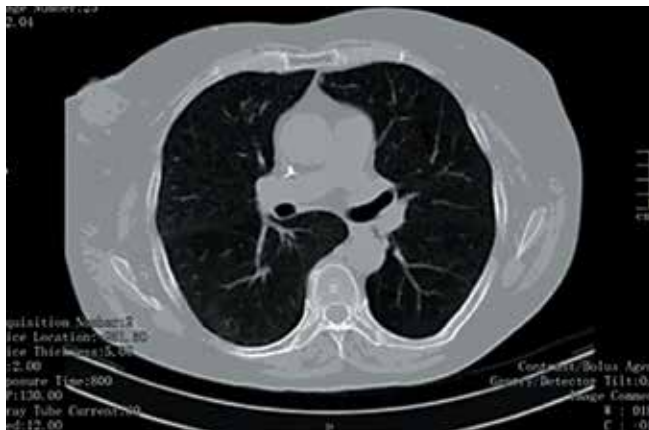
*Fig. 2. Chest computed tomography scan prior to initiation of first-line therapy: a 2.5 × 2.2 cm focus is detected in the subpleural portion of the right S6 along with perifocal changes in lung tissue presented as small peribronchovascular foci*



**Рис. 3.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки до начала 1-й линии химиотерапии: в отделах S9 и S10 нижней доли правого и левого легких по ходу бронхосудистого пучка выявляются фокусы размерами 2,3 × 2,0 и 3,4 × 2,6 см соответственно

*Fig. 3. Chest computed tomography scan prior to initiation of first-line therapy: two foci (2.3 × 2.0 cm and 3.4 × 2.6 cm) are detected in the right and left S9 and S10 along the bronchovascular bundle*





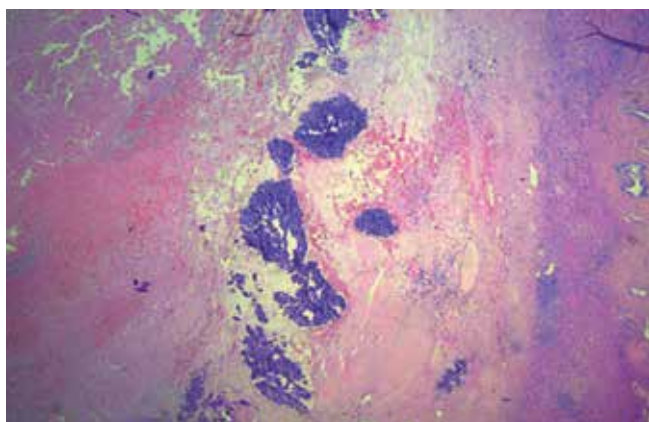
**Рис. 4.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки после 8 курсов химиотерапии: патологических изменений не обнаружено

**Fig. 4.** Chest computed tomography scan after 8 courses of chemotherapy: no pathological changes



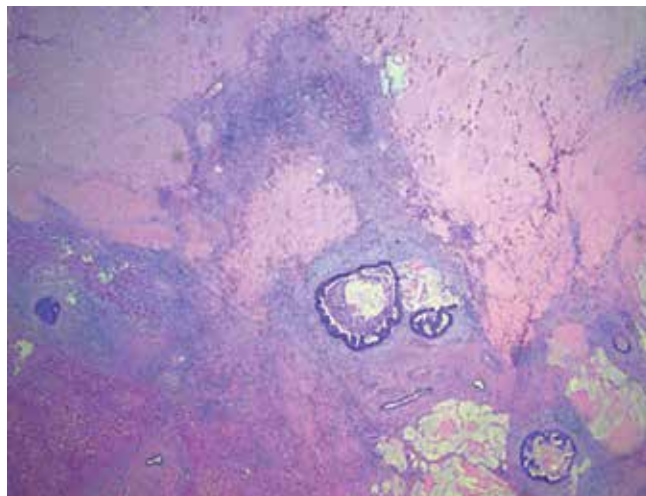
**Рис. 5.** Повторная компьютерная томограмма органов грудной клетки после 8 курсов химиотерапии: патологических изменений не обнаружено

**Fig. 5.** Repeated chest computed tomography scan after 8 courses of chemotherapy: no pathological changes



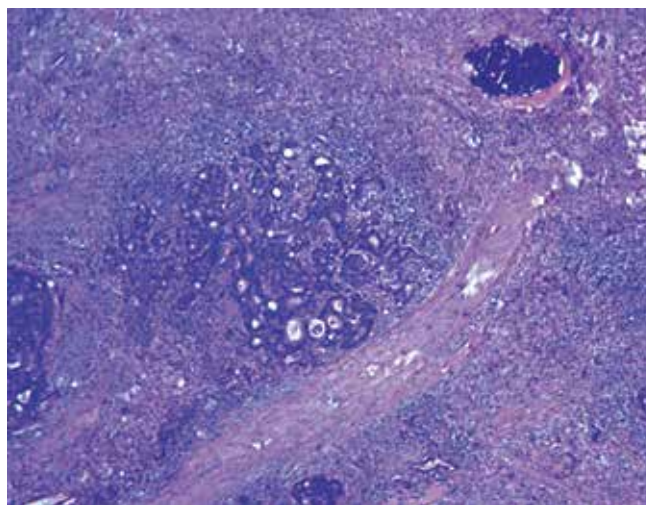
**Рис. 6.** Полный лечебный патоморфоз в метастазах атипичного карциноида в печени. Тотальный некроз, полное исчезновение клеточных элементов опухолевой ткани (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 25$ )

**Fig. 6.** Complete therapeutic pathomorphosis in liver metastases of atypical carcinoid. Total necrosis and complete disappearance of tumor cells (hematoxylin and eosin staining,  $\times 25$ )



**Рис. 7.** Лечебный патоморфоз III степени в метастазах атипичного карциноида в печени. Преобладание некроза и склероза, единичные структуры опухоли (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 25$ )

**Fig. 7.** Grade III therapeutic pathomorphosis in liver metastases of atypical carcinoid. Primarily necrosis and sclerosis with single tumor cells (hematoxylin and eosin staining,  $\times 25$ )



**Рис. 8.** Лечебный патоморфоз I степени в метастазах атипичного карциноида в печени. Дистрофия отдельных клеток, очаги фиброза, склероза (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 25$ )

**Рис. 8.** Grade I therapeutic pathomorphosis in liver metastases of atypical carcinoid. Degeneration of individual tumor cells with foci of fibrosis and sclerosis (hematoxylin and eosin staining,  $\times 25$ )

При использовании данного режима ХТ наблюдалась токсичность, характерная для Ir1, Оха и 5-FU, в подавляющем большинстве случаев не превышающая I–II степени. Наиболее часто встречаемые НЯ – лейкопения, анемия, тромбоцитопения, нейтропения, повышение уровней аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы – были непродолжительными, клинически незначимыми, в основном в пределах I степени, не влияли на интенсивность проводимого лечения, не требовали модифицирования данного режима ХТ и не снижали качество жизни пациентов. Токсичность

**Таблица 3.** Характеристика основных видов токсичности у больных метастатическим колоректальным раком, получивших в 1-й линии лекарственного лечения режим химиотерапии на основе тройной комбинации иринотекан + оксалиплатин + 5-фторурацил

**Table 3.** Main toxic effects in patients receiving a combination of irinotecan + oxaliplatin + 5-fluorouracil as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer

Вид токсичности Toxic effect	Степень выраженности, n/%* Severity, n/%*			
	I	II	III	IV
Лейкопения Leukopenia	58/33,7	27/15,7	3/1,7	0
Анемия Anemia	42/24,4	6/3,5	2/1,2	0
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	55/32,0	2/1,2	0	0
Нейтропения Neutropenia	50/29,1	51/29,6	24/14,0	0
Повышение уровня аспартата-минотрансферазы Elevated aspartate aminotransferase	36/20,9	3/1,7	1/0,6	0
Повышение уровня аланина-минотрансферазы Elevated alanine aminotransferase	14/8,1	6/3,5	2/1,2	0
Гипербилирубинемия Hyperbilirubinemia	7/4,1	0	0	0
Повышение уровня щелочной фосфатазы Elevated alkaline phosphatase	37/21,5	11/6,4	6/3,5	0
Повышение уровня лактатдегидрогеназы Elevated lactate dehydrogenase	5/2,9	0	0	0
Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы Elevated gamma-glutamyltransferase	1/0,6	3/1,7	5/2,9	0
Тошнота Nausea	16/9,3	6/3,5	0	0
Рвота Vomiting	4/2,3	1/0,6	0	0
Диарея Diarrhea	8/4,7	5/2,9	2/1,2	0
Периферическая сенсорная нейропатия Peripheral sensory neuropathy	13/7,6	6/3,5	0	0
Алопеция Alopecia	10/5,8	8/4,7	0	0

\*Отношение числа эпизодов токсичности к общему числу курсов химиотерапии (n = 172).

\*Ratio of the number of toxicity episodes to the total number of chemotherapy courses (n = 172).

II степени выражалась преимущественно в виде лейкопении и нейтропении, токсичность III степени — в виде нейтропении (на 14 % курсов). Токсичности IV степени при введении химиопрепаратов в 1-й и 15-й дни, а также эпизодов фебрильной нейтропении не зарегистрировано. Основными видами негематологической токсичности были периферическая сенсорная нейропатия, диарея, тошнота и рвота, в подавляющем большинстве случаев не превышающие II степени. Других побочных эффектов, связанных с Iri, Оха или 5-FU (стоматита, ладонно-подошвенного синдрома, анорексии и др.), зарегистрировано не было. Случаев прекращения ХТ в связи с неприемлемой токсичностью не отмечено.

Модификации режима детально представлены в табл. 4, из которой видно, что существенных отклонений от проводимого режима ХТ не было. Модифицирование режима отражало стратегию персонализации и оптимизации ХТ при метастазах КРР.

### Обсуждение

Долгое время стандартом лечения мКРР являлись двухкомпонентные режимы ХТ с включением фторпиримидинов и Оха (или Iri). Расширение спектра современных эффективных цитостатиков и использование новых лечебных режимов сделали возможным проведение нескольких линий терапии, что позволило существенно (до 20 мес) увеличить продолжительность жизни больных [7, 30, 31]. Невозможность проведения 2-й линии ХТ почти у 50 % пациентов с ПЗ после 1-й линии с включением современных двухкомпонентных схем привела исследователей к мысли о назначении трехкомпонентных режимов ХТ, которые включали бы все активные компоненты уже в 1-й линии лечения больных мКРР [32–38].

В настоящее время достаточно хорошо изучена и широко используется в 1-й линии ХТ мКРР трехкомпонентная схема FOLFOXIRI (Iri 165 мг/м<sup>2</sup>, Оха 85 мг/м<sup>2</sup>, LV 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 1-й день, 5-FU 3,2 г/м<sup>2</sup> в виде 46-часовой инфузии каждые 2 нед) [34, 43]. Так, в рандомизированном исследовании III фазы The Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO) с медианой наблюдения 18,4 мес [34, 44] индукционная 6-месячная ХТ с использованием режима FOLFOXIRI по сравнению с ХТ режимом FOLFIRI продемонстрировала статистически значимое увеличение частоты объективного ответа (60 % против 34 %, p < 0,0001), частоты выполнения радикальных R<sub>0</sub>-резекций метастазов (15 % против 6 %, p = 0,033 — среди всех 244 пациентов; 36 % против 12 %, p = 0,017 — среди пациентов с метастазами только в печени), медианы ВБП (9,8 мес против 6,8 мес, p < 0,001) и ОВ (23,4 мес против 16,7 мес, p = 0,026) у больных мКРР. Пятилетняя выживаемость в группе FOLFOXIRI составила 15 % против 8 % в группе FOLFIRI. Однако этот выигрыш сопровождался существенным увеличением

**Таблица 4. Частота и причины модифицирования режима 1-й линии химиотерапии на основе тройной комбинации иринотекан + оксалиплатин + 5-фторурацил**  
Table 4. Frequency and reasons for modifying the first-line regimen containing irinotecan + oxaliplatin + 5-fluorouracil

Вид модификации Type of modification	Причина модифицирования режима терапии Reason for regimen modification	Число эпизодов модификации Number of modification episodes
Задержка терапии на 7–19 дней без редукции доз химиопрепаратов Delay of therapy for 7–19 days without reducing the doses of chemotherapeutic agents	Нейтропения II степени Grade 2 neutropenia	4
	Нейтропения III степени Grade 3 neutropenia	4
	Нейтропения II степени + тромбоцитопения I степени Grade 2 neutropenia + grade 1 thrombocytopenia	1
	Нейтропения III степени + тромбоцитопения II степени Grade 3 neutropenia + grade 2 thrombocytopenia	1
	Нейтропения IV степени, терапия колониестимулирующими факторами и антибактериальная терапия (при введении химиопрепаратов в 1-й, 8-й и 15-й дни) Grade 4 neutropenia, therapy with colony-stimulating factors, and antibacterial therapy (along with administration of chemotherapeutic agents on the days 1, 8 and 15)	1
	Длительная тромбоцитопения I степени + диагностирование инфекционного процесса Chronic grade 1 thrombocytopenia, infection	1
	Нейтропения II степени + тромбоцитопения I степени + признаки острой респираторной вирусной инфекции Grade 2 neutropenia + grade 1 thrombocytopenia + symptoms of acute respiratory viral infection	1
	Тромбоз глубоких вен нижних конечностей Deep vein thrombosis of the lower extremities	1
	Признаки мочевого инфекции, антибактериальная терапия Signs of urinary tract infection, antibacterial therapy	1
	Признаки пищевой аллергии Symptoms of food allergy	1
Редукция дозы 5-фторурацила на 25 % 25 % reduction of 5-fluorouracil dose	Контрольное обследование и консультации различных специалистов Follow-up examination and consultation by various experts	10
	Социальные причины Social reasons	6
	Диарея II степени Grade 2 diarrhea Повышение уровня печеночных ферментов Increased levels of serum liver enzymes	По 1 эпизоду; у 1 пациента One episode of each effect in 1 patient

Продолжение таблицы 4.  
Continuation of the table 4.

Вид модификации Type of modification	Причина модифицирования режима терапии Reason for regimen modification	Число эпизодов модификации Number of modification episodes
Редукция дозы иринотекана на 25 % 25 % reduction of irinotecan dose	Диарея III степени Grade 3 diarrhea	1
Одновременная редукция доз иринотекана и 5-фторурацила на 25 % Simultaneous 25 % reduction of both irinotecan and 5-fluorouracil doses	Длительная нейтропения II степени Chronic grade 2 neutropenia	1
Одновременная редукция доз иринотекана и 5-фторурацила на 25 % и задержка очередного курса терапии на 11 дней Simultaneous 25 % reduction of both irinotecan and 5-fluorouracil doses and an 11-day delay before starting the next treatment cycle	Диарея II степени Grade 2 diarrhea	1
Первоначальная редукция доз иринотекана и оксалиплатина на 25 % Initial 25 % reduction of irinotecan and oxaliplatin doses	Нейтропения III степени + диарея II степени Grade 3 neutropenia + grade 2 diarrhea	1
Одновременная редукция доз всех химиопрепаратов на 25 % и задержка очередного курса терапии на 15–49 дней Simultaneous 25 % dose reduction of all chemotherapeutic agents and a 15–49-day delay before starting the next treatment cycle	Исходно повышенный (в 10 раз выше ВГН) уровень печеночных ферментов, обусловленный тотальным метастатическим поражением печени Initially increased levels of serum liver enzymes (10 times greater than the URL) due to advanced metastatic lesions in the liver	1
Отмена 15-го дня лечения и задержка терапии на 7 дней Omission of day 15 dose and a 7-day delay before starting the next treatment cycle	Диарея III степени, тошнота и рвота II степени с признаками дегидратации и водно-электролитными нарушениями Grade 2 diarrhea, nausea, and grade 2 vomiting with symptoms of dehydration and water and electrolyte disorders	1
Отмена инфузии 5-фторурацила на 2-й неделе терапии + отмена 15-го дня терапии Omission of 5-fluorouracil infusion on week 2 + omission of day 15 dose	Длительная нейтропения III степени Chronic grade 3 neutropenia	1
Отмена инфузии 5-фторурацила на 2-й неделе терапии + отмена 15-го дня терапии Omission of 5-fluorouracil infusion on week 2 + omission of day 15 dose	Местное воспаление в зоне имплантированного подкожного венозного порта, удаление и повторная имплантация подкожного венозного порта Local inflammation in the area around the implanted subcutaneous venous port, which required its removal and re-implantation	1
Отмена инфузии 5-фторурацила на 2-й неделе терапии + отмена 15-го дня терапии Omission of 5-fluorouracil infusion on week 2 + omission of day 15 dose	Нейтропения III степени + тромбоцитопения I степени Grade 3 neutropenia + grade 1 thrombocytopenia	1
Отмена инфузии 5-фторурацила на 2-й неделе терапии + отмена 15-го дня терапии Omission of 5-fluorouracil infusion on week 2 + omission of day 15 dose	Диарея III степени инфекционного характера с повышением температуры тела (выделение из кала токсинов А и В Clostridium difficile) Grade 2 infectious diarrhea with fever (toxins A and B of Clostridium difficile were detected in stool)  Реакция гепатита С+ (резкое усиление цитолиза) (уровень печеночных ферментов в 5–10 выше ВГН, повышение уровня вирусной нагрузки в 2 раза) ± нейтропения III степени Hepatitis C-related reactions (sharp increase in cytolysis) (levels of serum liver enzymes are 5–10 times greater than the URL, a 2-fold increase in viral load) ± grade 3 neutropenia	1  Два эпизода у 1 пациента Two episodes in 1 patient

Окончание таблицы 4.  
End of the table 4.

Вид модификации Type of modification	Причина модифицирования режима терапии Reason for regimen modification	Число эпизодов модификации Number of modification episodes
Отмена иринотекана (как гепатотоксичного препарата) Cessation of irinotecan (hepatotoxic drug)	Повторные эпизоды повышения уровня печеночных ферментов на фоне начала проведения химиотерапии Repeated episodes of increased liver enzymes in response to chemotherapy initiation	Один эпизод у пациента с реакцией гепатита C+ (см. выше) One episode in a patient with hepatitis C-related reactions (see above)
Отмена инфузии 5-фторурацила на 2-й неделе терапии с последующей редукцией его дозы на 25 % Omission of 5-fluorouracil infusion on week 2 with a subsequent 25 % reduction of its dose	Нейтропения III степени Grade 3 neutropenia	1
Отмена оксалиплатина Cessation of oxaliplatin	Периферическая сенсорная нейропатия II степени Grade 2 peripheral sensory neuropathy	1
Добавление 8-го дня терапии Addition of day 8 to the regimen	Аллергическая реакция Allergic reaction	2
Интервал в лекарственном лечении 32/63/75 дней Treatment-free interval for 32/63/75 days	Повышение уровней опухолевых маркеров (раково-эмбрионального антигена и СА 19-9) при стабилизации заболевания по данным инструментальных методов обследования Increased levels of tumor markers (oncofetal antigen and CA 19-9) along with disease stabilization according to the results of instrumental examinations	1
Проведение химиотерапии с поддержкой гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (нейпомакс в дозе 300 мкг 1 раз в сутки подкожно) с целью профилактики нейтропении и сохранения интенсивности лечения Chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor (neipomax at a dose of 300 mg per day subcutaneously) to prevent neutropenia and maintain treatment intensity	Проведение оперативного лечения по поводу метастазов колоректального рака (в плане комбинированного лечения) Surgical treatment of colorectal cancer metastases (as a component of combined treatment)	3
	Нейтропения III степени Grade 3 neutropenia	1

**Примечание.** ВГН — верхняя граница нормы.  
Note. URL — upper reference limit.

частоты серьезных НЯ. Так, периферическую сенсорную нейропатию II–III степени зарегистрировали у 0 % пациентов в группе FOLFIRI и у 19 % – в группе FOLFOXIRI ( $p = 0,0001$ ), а нейтропению III–IV степени – у 28 и 50 % пациентов соответственно ( $p = 0,0006$ ). Частоты фебрильной нейтропении (5 % против 3 %) и диареи III–IV степени (20 % против 12 %) существенно не различались. Продолжительность лечения в группах была почти одинакова (11 мес и 10 мес соответственно). Полученные данные лимитируют применение режима FOLFOXIRI в рутинной клинической практике [34].

В режиме FOLFOXIRI 5-FU может быть заменен на капецитабин – пероральный препарат из группы фторпиримидинов со схожей эффективностью. Проведено много исследований, которые продемонстрировали целесообразность комбинации Оха + Iri + капецитабин (режим XELOXIRI) и установили рекомендованные дозы для препаратов. Результаты пилотного исследования по изучению режима XELOXIRI (ECCO 2007) (Iri 165 мг/м<sup>2</sup> и Оха 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, капецитабин 2–3 г/м<sup>2</sup> с 1-го по 7-й дни, повторение курса каждые 2 нед) при мКРП оказались вполне обнадеживающими. Общий ответ составил 70 %, однако он достигнут ценой высокого уровня токсичности III–IV степени. Дозолимитирующей оказалась диарея (23 % случаев). Отмечались и другие виды токсичности: нейтропения (27 %), фебрильная нейтропения (8 %), тромбоцитопения (7 %), нейротоксичность (3 %). В связи с этим результатом в настоящее время рекомендованная доза капецитабина для данной схемы составляет 2000 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела пациента [45].

Целью исследования E. Vasile и соавт. [37] была оценка эффективности режима XELOXIRI. Тридцать шесть больных неоперабельным мКРП получали Iri 165 мг/м<sup>2</sup> и Оха 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 7-й дни, курс повторялся каждые 2 нед. Нейтропения и диарея наблюдались у 30 % пациентов. Зарегистрированы 2 случая ПР и 22 случая ЧР (частота объективного ответа – 67 %). Это позволило выполнить R<sub>0</sub>-резекцию печени 6 (17 %) больным с исходно нерезектабельными метастазами. При медиане наблюдения 17,7 мес медианы ВБП и ОВ составили 10,1 и 17,9 мес соответственно. Показано, что замена 5-FU на капецитабин в комбинации с Оха и Iri не снижает эффективность режима. У 33 % больных данный режим сопровождался нейтропенией и диареей III–IV степени. Учитывая высокую частоту развития тяжелой диареи, авторы исследования сделали вывод о том, что изучаемый режим XELOXIRI не должен рассматриваться как альтернатива режиму FOLFOXIRI, хотя прямого сравнения и не проводилось.

Таким образом, повышение эффективности лечения больных мКРП при использовании в 1-й линии трехкомпонентных схем сопровождается высокой токсичностью (III–IV степени), такой как нейтропе-

ния и диарея, которые иногда даже приводят к гибели пациентов.

В то же время проведенное нами исследование продемонстрировало высокую эффективность и безопасность нового, разработанного нами режима 1-й линии ХТ на основе тройной комбинации Iri + Оха + 5-FU у пациентов с мКРП с неблагоприятными характеристиками болезни. При множественных крупных висцеральных метастазах контроль над болезнью (ПР + ЧР + СБ  $\geq 6$  мес) был осуществлен в 95 % случаев. Частота объективного ответа (ПР + ЧР) составила 85 %. Разработанный режим 1-й линии ХТ позволил достичь высоких показателей выживаемости: медиана ВБП достигла  $10,80 \pm 2,13$  мес. При медиане длительности наблюдения за 20 больными от начала 1-й линии терапии  $17,30 \pm 2,54$  мес (95 % ДИ 12,31–22,29) и среднем сроке наблюдения  $25,85 \pm 2,89$  мес (95 % ДИ 20,18–31,51) медиана ОВ не достигнута, так как на момент проведения статистического анализа 13 (65 %) из 20 пациентов живы, продолжают лечение и наблюдение, причем 3 (23,1 %) из них без признаков болезни. Однолетняя ОВ составила 88,9 %. За основу мы выбрали однолетний срок, поскольку медиана длительности наблюдения от начала терапии составила  $17,30 \pm 2,54$  мес и использование больших значений было бы некорректно. Два (10 %) пациента, наблюдавшиеся <1 года (8,0–11,2 мес) с момента начала 1-й линии ХТ, были исключены из анализа данных однолетней ОВ.

Успех проводимой ХТ в 100 % случаев сопровождался маркерным эффектом, а именно нормализацией или значительным (>50 %) снижением уровня опухолевых маркеров РЭА и СА 19-9; при этом их динамика достоверно отражала эффективность лечения.

Режим ХТ на основе тройной комбинации характеризовался хорошей переносимостью при низкой частоте НЯ, случаев редукции дозы и перерывов в терапии. Наиболее часто встречались НЯ I степени, которые были непродолжительными и не влияли на интенсивность лечения: лейкопения (33,7 %), анемия (24,4 %), тромбоцитопения (32 %), нейтропения (29,1 %), повышение уровней аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и щелочной фосфатазы (8,1, 20,9 и 21,5 % соответственно). Токсичность II и III степени наблюдалась в основном в виде нейтропении (29,6 и 14 % соответственно). Токсичности IV степени при введении химиопрепаратов в 1-й и 15-й дни не зарегистрировано. Были отмечены следующие виды негематологической токсичности: периферическая сенсорная нейропатия I–II степени (11,1 %), диарея I–II степени (7,6 %), тошнота I–II степени (12,8 %) и рвота I–II степени (2,9 %). Существенных отклонений от проводимого режима ХТ не было. Случаев прекращения лечения в связи с неприемлемой токсичностью не зарегистрировано.

Высокая эффективность и безопасность режима ХТ на основе тройной комбинации препаратов позволяют

рекомендовать его для использования в широкой клинической практике.

Ввиду высокой (85 %) частоты быстрого и значительного ответа опухоли на химиотерапию с использованием комбинации Iri + Oxa + 5-FU данный режим может быть рекомендован для больных с изначально нерезектабельными или условно резектабельными метастазами КРР с целью уменьшения размеров метастазов и возможного выполнения в последующем радикальной операции (R<sub>0</sub>-резекции метастазов), а безопасность данного режима позволяет применять его у больных с неблагоприятными характеристиками болезни.

В настоящем проспективном исследовании у значительной части больных мКРР после 1-й линии химиотерапии помимо оценки клинической эффективности изучена степень лечебного патоморфоза в каждом опу-

холевом узле (в случае выполнения в плане комплексного лечения радикальных операций по поводу метастазов). Выраженность лечебного патоморфоза определила тактику дальнейшего ведения и лечения больных.

### Выводы

Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность и безопасность нового, разработанного на базе отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России режима ХТ на основе тройной комбинации Iri + Oxa + 5-FU у пациентов с мКРР с неблагоприятными характеристиками болезни. Данный режим внедрен в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Ros-sii, 2015. 250 p. (In Russ.)].
2. Манзюк Л.В., Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. и др. Фторафур – первый пероральный фторпиримидин в терапии метастатического колоректального рака. Современная онкология 2001;3(4):32–4. [Manzyuk L.V., Perevodchikova N.I., Gorbunova V.A. et al. Ftorafur: the first oral ftorpirimidinam in the treatment of metastatic colorectal cancer. Sovremennaya onkologiya = Current Oncology 2001;3(4):32–4. (In Russ.)].
3. Семенов Н.Н. Комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печень. Русский медицинский журнал 2002;(24):1109–11. [Semenov N.N. Combined treatment of liver metastases of colorectal cancer. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2002;(24):1109–11.
4. Мещеряков А.А. Роль афлиберцепта в лечении метастатического колоректального рака. Фарматека 2014;17(290):60–3. [Mesheryakov A.A. Role of aflibercept in the treatment of metastatic colorectal cancer. Farmateka = Pharmateca 2014;17(290):60–3. (In Russ.)].
5. Орел Н.Ф. Возможности использования паклитаксела, этопозиды, цисплатина, метотрексата и 5-фторурацила у больных солидными опухолями. Русский медицинский журнал 2004;(19):1101–7. [Orel N.F. Use of paclitaxel, etoposide, cisplatin, methotrexate and 5-fluorouracil in patients with solid tumors. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2004;(19):1101–7. (In Russ.)].
6. Тюляндин С.А., Трякин А.А., Федянин М.Ю. Химиотерапия больных распространенным раком толстой кишки. Современная онкология 2010;(2):18–24. [Tyulyandin S.A., Tryakin A.A., Fedyanin M.Yu. Chemotherapy in patients with advanced colon cancer. Sovremennaya onkologiya = Current Oncology 2010;(2):18–24. (In Russ.)].
7. Федянин М.Ю., Трякин А.А. Капецитабин и флуороурацил в лечении колоректального рака и рака желудка: анализ прямых сравнительных исследований. Клиническая онкология 2012;1:115–8. [Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A. Capecitabine and fluorouracil in the treatment of colorectal and gastric cancers: analysis of direct comparison studies. Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology 2012;1:115–8. (In Russ.)].
8. De Gramont A., Bosset J.F., Milan C. et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. J Clin Oncol 1997;15(2):808–15. PMID: 9053508. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.2.808.
9. Kohne C.-H., Wils J., Lorenz M. et al. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. J Clin Oncol 2003;21(20):3721–8. PMID: 12963704. DOI: 10.1200/JCO.2003.11.122.
10. Thirion P., Michielis S., Pignon J.P. et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an update meta-analysis. J Clin Oncol 2004;22(18):3766–75. PMID: 15365073. DOI: 10.1200/JCO.2004.03.104.
11. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Бесова Н.С. Современные достижения в клинической химиотерапии злокачественных опухолей. Российский биотерапевтический журнал 2003;2:15–26. [Gorbunova V.A., Orel N.F., Besova N.S. Recent advances in clinical chemotherapy of malignant tumors. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal 2003;2:15–26. (In Russ.)].
12. Доброва Н.В. Комбинация тегафура (фторафура), лейковорина и оксалиплатина (TELVOX) – новый эффективный режим 1-й линии химиотерапии при метастазах колоректального рака. Русский медицинский журнал 2011;1:18–24. [Dobrova N.V. Combination of tegafur (ftorafur), leucovorin and oxaliplatin (TELVOX): a new effective regimen for first-line treatment of colorectal

- cancer metastases. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2011;(1):18–24. (In Russ.).
13. Личиницер М.Р., Семенов Н.Н. Новые горизонты в применении оксалиплатина (элоксатина). *Фарматека* 2004;(18):21–5. [Lichinitser M.R., Semenov N.N. New horizons for oxaliplatin (eloxatine). *Pharmateca = Pharmateca* 2004;(18):21–5. (In Russ.).]
  14. Личиницер М.Р. Оксалиплатин (элоксатин): новые возможности лечения больных раком и лимфомой. *Международный журнал медицинской практики* 2001;(2):69–72. [Lichinitser M.R. Oxaliplatin (eloxatin): new treatment options for cancer and lymphoma patients. *Mezhdunarodnyy zhurnal meditsinskoj praktiki = International Journal of Medical Practice* 2001;(2):69–72. (In Russ.).]
  15. Личиницер М.Р. Оксалиплатин (элоксатин): новые возможности лечения больных раком и лимфомой. *Провизор* 2001;(19):39–41. [Lichinitser M.R. Oxaliplatin (eloxatin): new treatment options for cancer and lymphoma patients. *Provizor = Pharmaceutist* 2001;(19):39–41. (In Russ.).]
  16. Семенов Н.Н. Активность оксалиплатина (элоксатина) при платиночувствительных опухолях. *Фарматека* 2005;(18):63–5. [Semenov N.N. Activity of oxaliplatin (eloxatin) in platinum-sensitive tumors. *Pharmateca = Pharmateca* 2005;(18):63–5. (In Russ.).]
  17. Жукова Л.Г., Личиницер М.Р., Семенов Н.Н. и др. Исследование эффективности и безопасности схемы иринотекан + фторурацил + лейковорин в 1-й линии химиотерапии метастатического колоректального рака. *Фарматека* 2007;(18):84–6. [Zhukova L.G., Lichinitser M.R., Semenov N.N. et al. Efficacy and safety of a combination of irinotecan + fluorouracil + leucovorin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Pharmateca = Pharmateca* 2007;(18):84–6. (In Russ.).]
  18. Гуторов С.Л. Иринотекан в лечении рака толстой кишки. *Русский медицинский журнал* 2005;(13):884–7. [Gutorov S.L. Irinotecan in the treatment of colon cancer. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2005;(13):884–7. (In Russ.).]
  19. Вахабова Ю.В., Семенов Н.Н., Добрава Н.В., Личиницер М.Р. Клиническое изучение комбинированного применения препаратов томудекс (ралтитрексид) и кселода (капецитабин) в 1-й линии лечения больных метастатическим колоректальным раком. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2008;(2):210–2. [Vakhabova Yu.V., Semenov N.N., Dobrova N.V., Lichinitser M.R. Clinical trial of combination of tomudex (raltitrexed) and xeloda (capecitabine) in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2008;(2):210–2. (In Russ.).]
  20. Вахабова Ю.В., Добрава Н.В., Личиницер М.Р. Комбинация томудекс (ралтитрексид) и фторафур (тегафур) – новый эффективный режим химиотерапии при метастазах колоректального рака. В кн.: *Онкология: национальное руководство*. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 705–710. [Vakhabova Yu.V., Dobrova N.V., Lichinitser M.R. Combination of tomudex (raltitrexed) and fluorouracil (tegafur): a new effective chemotherapy regimen for colorectal cancer metastases. In: *Oncology: national guidelines*. Ed. by V.I. Chissoy, M.I. Davydova. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. Pp. 705–710. (In Russ.).]
  21. Добрава Н.В., Вахабова Ю.В., Личиницер М.Р. Химиотерапия 1-й линии при метастазах колоректального рака: томудекс и фторафур. *Медицинский вестник* 2008;35(462):22–3. [Dobrova N.V., Vakhabova Yu.V., Lichinitser M.R. First-line chemotherapy for colorectal cancer metastases: tomudex and fluorouracil. *Meditsinskiy vestnik = Medical Bulletin* 2008;35(462):22–3. (In Russ.).]
  22. Личиницер М.Р. Томудекс – новый эффективный противоопухолевый препарат. *Современная онкология* 2000;(4):126–31. [Lichinitser M.R. Tomudex: novel effective antitumor agent. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2000;(4):126–31. (In Russ.).]
  23. Личиницер М.Р., Семенов Н.Н. Клиническое изучение режима томудекс + 5-фторурацил при метастазах колоректального рака. *Современная онкология* 2002;(3):142–4. [Lichinitser M.R., Semenov N.N. Clinical trial of a regimen with tomudex + 5-fluorouracil in colorectal cancer metastases. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2002;(3):142–4. (In Russ.).]
  24. Семенов Н.Н., Вахабова Ю.В., Личиницер М.Р. Новые данные о применении томудекса при злокачественных опухолях. *Фарматека* 2005;(18):40–3. [Semenov N.N., Vakhabova Yu.V., Lichinitser M.R. New data on the use of tomudex in malignant tumors. *Pharmateca = Pharmateca* 2005;(18):40–3. (In Russ.).]
  25. Добрава Н.В. Применение кселоды в лечении метастатического колоректального рака. *Фарматека* 2010;(17):44–50. [Dobrova N.V. Xeloda in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Pharmateca = Pharmateca* 2010;(17):44–50. (In Russ.).]
  26. Добрава Н.В. Применение кселоды в лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком. *Онкология* 2011;(1):41–5. [Dobrova N.V. Xeloda in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Onkologiya = Oncology* 2011;(1):41–5. (In Russ.).]
  27. Личиницер М.Р., Семенов Н.Н., Пашенко Н.В. Капецитабин (кселода) в лечении колоректального рака и рака молочной железы: новые возможности. *Фарматека* 2002;(12):17–20. [Lichinitser M.R., Semenov N.N., Paschenko N.V. Capecitabine (xeloda) in the treatment of colorectal and breast cancers: new opportunities. *Pharmateca = Pharmateca* 2002;(12):17–20. (In Russ.).]
  28. Федянин М.Ю., Трякин А.А. Капецитабин и фторурацил в лечении колоректального рака и рака желудка: анализ прямых сравнительных исследований. *Фарматека* 2011;(17):20–6. [Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A. Capecitabine and fluorouracil in the treatment of colorectal and gastric cancers: analysis of direct comparison studies. *Pharmateca = Pharmateca* 2011;(17):20–6. (In Russ.).]
  29. Семенов Н.Н. Митоминин С – новые возможности химиотерапии. *Фарматека* 2004;18:69–72. [Semenov N.N. Mitomycin C: new opportunities for chemotherapy. *Pharmateca = Pharmateca* 2004;18:69–72. (In Russ.).]
  30. Chau I., Cunningham D. Treatment in advanced colorectal cancer: what when and how? *Br J Cancer* 2009;100(11):1704–19. PMID: 19436303. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605061.
  31. Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22(2):229–37. PMID: 14657227. DOI: 10.1200/JCO.2004.05.113.
  32. Даренская А.Д., Добрава Н.В., Жукова Л.Г. и др. Клинический случай успешного лечения метастатического колоректального рака с достижением полного патоморфологического ответа (первая линия химиотерапии). *Фарматека* 2016;(8):93–9. [Darenskaya A.D., Dobrova N.V., Zhukova L.G. et al. Successful treatment of metastatic colorectal cancer with achieving complete pathological response (first-line chemotherapy): a case report. *Pharmateca = Pharmateca* 2016;(8):93–9. (In Russ.).]
  33. Даренская А.Д., Добрава Н.В. Новый режим первой линии химиотерапии метастатического колоректального рака. *Фарматека* 2014;(8):57–61. [Darenskaya A.D., Dobrova N.V. New regime of first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Pharmateca = Pharmateca* 2014;(8):57–61. (In Russ.).]
  34. Falcone A., Ricci S., Brunetti I. et al. Phase III trial of infusional fluorouracil,



- leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670–6. PMID: 17470860. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0928.
35. Gruenberger T., Bridgewater J.A., Chau I. et al. Randomized, phase II study of bevacizumab with mFOLFOX6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: resectability and safety in OLIVIA. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl 15):3619. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15\_suppl.3619.
36. 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.
37. Vasilie 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.
38. Ychou M., Viret F., Kramar A. et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemoth Pharmacol* 2008;62(2):195–201. PMID: 17901955. DOI: 10.1007/s00280-007-0588-3.
39. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205–16. PMID: 10655437.
40. Belghiti J., Clavien P.A., Gadzijev S. et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB* 2000;(2):333–9.
41. Краевский Н.А., Смольяников А.В., Саркисов Д.С. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство для врачей в 2 томах. Под ред. Н.А. Краевского. М.: Медицина, 1993. С. 134–135. [Kraevskiy N.A., Smolyannikov A.V., Sarkisov D.S. Pathoanatomical diagnosis of human tumors. Guide for physicians. Ed. by N.A. Kraevskiy. Moscow: Meditsina, 1993. Pp. 134–135. (In Russ.)].
42. American Joint Committee on Cancer. Colon and rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6<sup>th</sup> edn. New York: Springer, 2002. Pp. 113–124.
43. Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F. et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(1):23–30. PMID: 14665611. DOI: 10.1200/JCO.2004.09.046.
44. Masi G., Vasilie E., Loupakis F. et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(1):21–30. PMID: 21123833. DOI: 10.1093/jnci/djq456.
45. Bursi S., Masi G., Loupakis F. et al. Capecitabine (C), in combination with irinotecan (I) and oxaliplatin (O) (XELOXIRI) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCR): results of a pilot study by the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *ECCO* 2007;5(4):3063.

#### Вклад авторов

А.Д. Даренская, Н.В. Доброва: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

#### Authors' contributions

A.D. Darenskaya, N.V. Dobrova: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 12.12.2017. **Принята к публикации:** 13.02.2018

**Article received:** 12.12.2017. **Accepted for publication:** 13.02.2018