

© СЕМЁНОВ Н.Н., МЕЩЕРЯКОВ А.А., 2014
УДК 616.348/351-006.04-085.277.3-06-07

Семёнов Н.Н., Мещеряков А.А.

ОЦЕНКА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ДВУХ РЕЖИМОВ ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ (КАПЕЦИТАБИН, ОКСАЛИПЛАТИН, ИРИНОТЕКАН) ХИМИОТЕРАПИИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В I ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 115478, Москва

Последние рекомендации ESMO и NCCN по лечению диссеминированного колоректального рака предусматривают применение трехкомпонентной химиотерапии. Проведено исследование двух режимов с включением иринотекана в дозе 120 мг/м² каждые 2 нед, оксалиплатина 85 мг/м² каждые 2 нед, капецитабина в дозе 1600 мг/м² в день в 1—7-й день с 1-недельным перерывом или 1600 мг/м² в день внутрь в 1—14-й день с 2-недельным перерывом. Оба режима показали удовлетворительную переносимость без существенной желудочно-кишечной и гематологической токсичности. Планируется дальнейшее изучение трехкомпонентных схем с разработкой алгоритма применения для внедрения в широкую онкологическую практику.

Ключевые слова: колоректальный рак; капецитабин; оксалиплатин; иринотекан.

SIDE EFFECTS OF TWO REGIMENS OF TRIPLE-COMPONENT CHEMOTHERAPY (CAPECITABINE, OXALIPLATIN AND IRINOTECAN) AS FIRST-LINE TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER

Semenov N.N., Meshcheryakov A.A.

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation

Last ESMO and NCCN recommendations for the treatment of metastatic colorectal cancer include the use of a triple-component chemotherapy. A study of two modes with the inclusion of irinotecan dose of 120 mg/m² every 2 weeks, oxaliplatin 85 mg/m² every 2 weeks, the dose of capecitabine 1600 mg/m²/day in 1-7 days with a 1-week break or 1600 mg/m² / day in days 1—14 with a 2-week break. Both modes showed satisfactory tolerance without significant gastrointestinal and hematological toxicity. Plan to further study the development of ternary diagrams for the application of the algorithm implementation in a wide oncological practice.

Key words: colorectal cancer; capecitabine; oxaliplatin, irinotecan.

Важными задачами в лечении диссеминированного колоректального рака являются «конверсия» нерезектабельных метастазов в резектабельные и «беспроектное» уменьшение опухоли при массивном распространении. Стандартным подходом для их решения является применение интенсивной противоопухолевой лекарственной терапии, а именно двухкомпонентных режимов химиотерапии с анти-EGFR/анти-VEGF-антителами или трехкомпонентных режимов цитостатиков [1, 2].

На практике двухкомпонентные режимы химиотерапии с анти-EGFR/анти-VEGF-антителами требуют как минимум адекватного лекарственного обеспечения, а трехкомпонентные режимы ассоциированы с повышенным числом побочных эффектов. Кроме того, для режимов FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI необходим центральный венозный доступ.

Одним из вариантов практического решения указанных проблем является применение трехкомпонентных режимов химиотерапии с заменой длительных инфузий 5-фторурацила на капецитабин.

Обзор литературы показал, что разработкой комбинаций капецитабина, оксалиплатина и иринотекана

занимается несколько исследовательских групп. Первые результаты лечения данной комбинацией опубликовала группа из Национального ракового института в Милане, которая во II фазе исследования проводила химиотерапию в режим COI: иринотекан 180 мг/м² в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м² во 2-й день и капецитабин 2000 мг/м² в день во 2—6-й день каждые 2 нед [3]. Эффективность и токсичность составили 63% частоты объективного эффекта и 24% диареи, что позволило авторам рекомендовать разработанный режим для «конверсии» нерезектабельных метастазов.

Другая итальянская группа (GONO) опубликовала результаты I и II фаз исследования тройной комбинации. В I фазе применяли фиксированные дозы оксалиплатина и иринотекана (85 мг/м² в 1-й день и 165 мг/м² в 1-й день соответственно) с повышением дозы капецитабина, применяемого с 1-го по 7-й день каждые 2 нед [4]. Максимально переносимая доза капецитабина составила 2000 мг/м² в день при дозозимитирующей диарее. Во II фазе исследования разработанный режим XELOXIRI показал высокую частоту объективных эффектов, составившую 67% [5]. В то же время диарея III—IV степени, отмеченная у 30% больных, привела к выводу, что данный режим не является альтернативой FOLFOXIRI. Авторы также отметили фебрильную нейтропению у 11% больных, которая по сравнению с диареей не являлась столь значимой.

Еще одно исследование проведено швейцарской группой SAKK в рамках I/II фазы исследования.

Для корреспонденции: Семенов Николай Николаевич — д-р мед. наук, ст. научн. сотр. отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей; 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: niksemenov1969@yandex.ru.

Таблица 1

Эффективность и токсичность режимов химиотерапии с включением капецитабина, оксалиплатина, иринотекана

Источник	Количество больных	Эффективность лечения (частота полной и частичной регрессии), %	Диарея III—IV степени, %
E. Vasile и соавт. [5]	36	67	30
E. Bajetta и соавт. [3]	38	63	24
R. Von Moos и соавт. [6]	23	34	13
R. Zarate и соавт. [7]	87	66	11

Режим ОСХ включал: оксалиплатин 70 мг/м² в 1-й и 15-й дни, иринотекан 100 мг/м² в 8-й и 22-й дни и капецитабин 1400 мг/м² в 1—29-й день [6]. Наиболее значимым побочным эффектом была диарея, отмеченная у 13% (III степень) больных. Эффективность комбинации была необычно низкой и составила всего 34%. Авторы предположили, что низкая эффективность исследованной комбинации связана с одновременным применением оксалиплатина и иринотекана.

Самое крупное опубликованное исследование принадлежит испанской группе, включившей 87 больных в I/II фазе исследования [7]. Разработанный режим лечения был близок к схеме лечения, использованной исследовательской группой GONO, и включал: оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день, иринотекан 150 мг/м² в 1-й день и капецитабин 2000 мг/м² в 1—7-й день каждые 2 нед. Объективный эффект составил 66%, подтвердив данные предыдущих исследований. Частота диареи III—IV степени была несколько ниже — 11%, нейтропении III—IV степени — 27% (дозолимитирующая токсичность в данном исследовании наряду с диареей), что позволило рекомендовать разработанный режим для дальнейшего применения.

Суммированные данные по эффективности и токсичности лечения представлены в табл. 1.

Учитывая опыт проведенных исследований и необходимость амбулаторного применения интенсивного режима химиотерапии, мы решили изучить тройную комбинацию цитостатиков с включением капецитабина.

Материал и методы

Исследованы 2 режима химиотерапии. Оба режима включали иринотекан 120 мг/м² внутривенно в течение 90 мин в 1-й день и оксалиплатин 85 мг/м² внутривенно в течение 120 мин в 1-й день, каждые 2 нед. Режим 1 предусматривал прием капецитабина в дозе 1600 мг/м² в день внутрь в 1—7-й день с 1-недельным перерывом (режим аналогичен XELOXIRI с редукцией доз иринотекана и капецитабина на 20%). Режим 2 — применение капецитабина в дозе 1600 мг/м² в день внутрь в 1—14-й день с 2-недельным перерывом.

Режим 1 получили 6 больных, которым было проведено 27 циклов химиотерапии; режим 2 — 4 больных, которым было проведено 15 курсов.

Всем больным проводилась I линия химиотера-

Таблица 2

Характеристика больных

Возраст, годы	57 (36—71)
Мужчины/женщины	7/3
ECOG 0-1	10
Локализация первичной опухоли	
Прямая кишка	4
Ободочная кишка	5
Синхронное поражение	1
Локализация опухоли/метастазов	
Первичная опухоль	5
Метастазы в печени	9
Метастазы в легких	1
Рецидив	2
Дополнительные характеристики	
РЭА ≥ 5	6
«Дикий»/мутированный тип KRAS	5/1

пии по поводу метастатического колоректального рака. Характеристика больных представлена в табл. 2.

Результаты и обсуждение

Оценка токсичности двух режимов химиотерапии показала удовлетворительную переносимость. Клинически значимой диареей не отмечено ни у одного больного. Глубокая нейтропения зарегистрирована в трех циклах у 3 больных без развития фебрильной нейтропении. Побочные эффекты исследованных режимов представлены в табл. 3.

Необходимо отметить, что у всех больных с исходным повышением щелочной фосфатазы в процессе лечения отмечалось ее снижение или нормализация.

У больных, выписанных из онкологического стационара, возникают существенные сложности при развитии поздних побочных эффектов, связанных с химиотерапией. Главными из них являются отсутствие организации срочной онкологической консультации на дому/в поликлинике и срочной госпитализации в онкологический стационар. Кроме

Таблица 3

Побочные эффекты двух режимов капецитабина, оксалиплатина, иринотекана

Побочный эффект	Режим 1, % (n=27 циклов)	Режим 2, % (n=15 циклов)
Анемия, I—II степень	3	20
Нейтропения, III—IV степень	11	0
Диарея, I—II степень	18	0
Тромбоцитопения, любая степень	3	6
Повышение АЛТ/АСТ, I степень	15	0
Повышение креатинина	0	0
Повышение ЩФ	0	0

того, часто лечением серьезных побочных эффектов занимаются врачи общей практики, не имеющие специализированных знаний и опыта. Таким образом, 11—30% случаев диареи III—IV степени, полученных различными исследовательскими группами, могут быть жизнеугрожающими.

Мы попытались разработать амбулаторный режим химиотерапии за счет снижения доз в схеме XELOXIRI (режим 1) и изменения режима применения капецитабина с 1-недельного на 2-недельный (режим 2). Интенсивность применения всех трех цитостатиков (в мг/м² в неделю) была одинаковой в обоих режимах).

Всего нами проведены 42 цикла лечения. Эпизодов тяжелой диареи, фебрильной нейтропении, других видов потенциально опасной токсичности не отмечено. Таким образом, за счет предпринятой редукции доз токсичность исследованных нами режимов оказалась существенно ниже.

Анализ времени возникновения побочных эффектов показал, что они чаще развивались в начале лечения у отдельных пациентов. Мы считаем, что оценка токсичности на 1-м цикле позволяет достаточно безопасно планировать дальнейшую интенсификацию режима.

Заключение

Учитывая отсутствие значимой токсичности XELOXIRI в исследованных дозах и данные литературы о высокой эффективности этого режима, мы выбрали эту схему лечения для дальнейшего изучения. После проведения 1-го цикла химиотерапии в исследованных дозах мы планируем применение следующего алгоритма индивидуальной интенсификации режима: при отсутствии токсичности дозы препаратов будут повышаться до рекомендованных в оригинальном режиме XELOXIRI, при возникновении диареи (любой степени) или нейтропении (III—IV степени) лечение будет продолжено без повышения доз цитостатиков. Такой подход к интенсификации лечения должен обеспечить максимальную безопасность и эффективность режима в амбулаторной практике.

ЛИТЕРАТУРА

- Schmoll H.J., Van Cutsem E., Stein A., Valentini V., Glimelius B., Haustermans K. et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann. Oncol.* 2012; 23: 2479—516.
- Мешчеряков А.А. Дифференцированное решение о назначении первой линии химиотерапии диссеминированного рака толстой кишки. *Эффективная фармакотерапия.* 2011; 3: 28—30.
- Bajetta E., Celio L., Ferrario E., Di Bartolomeo M., Denaro A.,

- Dotti K. et al. Capecitabine plus oxaliplatin and irinotecan regimen every other week: a phase I/II study in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1810—6.
- Fornaro L., Masi G., Bursi S., Loupakis F., Vasile E., Antonuzzo A. et al. A dose finding and pharmacokinetic study of capecitabine in combination with oxaliplatin and irinotecan in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009; 63 (5): 965—9.
- Vasile E., Masi G., Fornaro L., Cupini S., Loupakis F., Bursi S. 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: 1720—4.
- Von Moos R., Roth A., Ruhstaller T., Widmer L., Uhlmann C., Cathomas R. et al. Oxaliplatin, irinotecan and capecitabine (OCX) for first-line treatment of advanced/metastatic colorectal cancer: a phase I trial (SAKK 41/03). *Onkologie.* 2010; 33 (6): 295—9.
- Zarate R., Rodriguez J., Bandres E., Patino-Garcia A., Ponz-Sarvise M., Viudez A. et al. Oxaliplatin, irinotecan and capecitabine as first-line therapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): a dose-finding study and pharmacogenomic analysis. *Br. J. Cancer.* 2010; 102: 987—94.

REFERENCES

- Schmoll H.J., Van Cutsem E., Stein A., Valentini V., Glimelius B., Haustermans K. et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann. Oncol.* 2012; 23: 2479—516.
- Meshcheryakov A.A. Differential decision on the appointment of the first line chemotherapy disseminated cancer of the colon. *Effectivnaya farmakoterapiya.* 2011; 3: 28—30. (in Russian)
- Bajetta E., Celio L., Ferrario E., Di Bartolomeo M., Denaro A., Dotti K. et al. Capecitabine plus oxaliplatin and irinotecan regimen every other week: a phase I/II study in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1810—6.
- Fornaro L., Masi G., Bursi S., Loupakis F., Vasile E., Antonuzzo A. et al. A dose finding and pharmacokinetic study of capecitabine in combination with oxaliplatin and irinotecan in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009; 63 (5): 965—9.
- Vasile E., Masi G., Fornaro L., Cupini S., Loupakis F., Bursi S. 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: 1720—4.
- Von Moos R., Roth A., Ruhstaller T., Widmer L., Uhlmann C., Cathomas R. et al. Oxaliplatin, irinotecan and capecitabine (OCX) for first-line treatment of advanced/metastatic colorectal cancer: a phase I trial (SAKK 41/03). *Onkologie.* 2010; 33 (6): 295—9.
- Zarate R., Rodriguez J., Bandres E., Patino-Garcia A., Ponz-Sarvise M., Viudez A. et al. Oxaliplatin, irinotecan and capecitabine as first-line therapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): a dose-finding study and pharmacogenomic analysis. *Br. J. Cancer.* 2010; 102: 987—94.

Поступила 28.01.14
Received 28.01.14