

Результаты применения трехкомпонентного режима TEGOXIRI (тегафур, оксалиплатин, иринотекан) ± Лейковорин у пациентов с распространенным колоректальным раком

Н.В. Добрава✉, e-mail: ndobrova2014@yandex.ru

А.Д. Даренская, e-mail: darenskaya@bk.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

Резюме

Введение. Колоректальный рак (КРР) занимает одну из лидирующих позиций в мире в структуре онкологической заболеваемости и смертности. В связи с этим актуальной задачей в настоящее время является изучение новых эффективных препаратов и разработка новых схем лечения распространенного КРР.

Цель исследования: разработать новый трехкомпонентный режим химиотерапии (ХТ) на основе комбинации: оксалиплатин (оха) / иринотекан (iri) / тегафур (Фторафур®) ± Лейковорин, изучить его эффективность и безопасность в I линии лекарственной терапии распространенного КРР; оценить возможность его применения в амбулаторных условиях.

Материалы и методы. В исследование включены больные распространенным КРР, ранее не получавшие лекарственного лечения по поводу диссеминированной болезни. В рамках настоящего исследования все больные в качестве I линии лекарственного лечения получали ХТ на основе комбинации: оха /iri /тегафур (Фторафур®) ± Лейковорин. Были разработаны и изучены 2 режима лечения. Режим ХТ в I подгруппе: iri (150 мг/м² поверхности тела внутривенно (в/в) капельно, 90-минутная инфузия, день 1) + оха (100 мг/м² поверхности тела в/в капельно, 2-часовая инфузия, день 1) + тегафур (Фторафур®) (1200 мг (400 мг x 3 раза в день), per os, ежедневно, дни 1–14) + Лейковорин по 50 мг x 3 раза в день, за 15–20 минут до приема тегафура, ежедневно, дни 1–14. Начало очередного курса – с 22-го дня. Режим ХТ во II подгруппе: iri (125 мг/м² поверхности тела в/в капельно, 90-минутная инфузия, дни 1 и 15) + оха (75 мг/м² поверхности тела в/в капельно, 2-часовая инфузия, дни 1 и 15) + тегафур (Фторафур®) (1200 мг (400 мг x 3 раза в день), per os, ежедневно, дни 1–14). Интервал между курсами – 14 дней. Начало очередного курса – с 29-го дня. Проводили оценку непосредственных и отдаленных результатов лечения и безопасности применения двух вышеуказанных режимов ХТ в I линии лекарственной терапии распространенного КРР.

Результаты. В исследование включено 30 больных распространенным КРР, 6 из которых получили трехнедельный режим ХТ (I подгруппа), 24 пациента – двухнедельный режим (II подгруппа). В I подгруппе частичная регрессия (ЧР) метастазов достигнута у 4 (66,7%) пациентов, длительная стабилизация болезни (СБ ≥ 6 мес.) – у 2 (33,3%) больных. Таким образом, контроль над болезнью (ЧР + СБ ≥ 6 мес.) осуществлен в 100% случаев. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в этой подгруппе составила 9,53 мес., медиана общей выживаемости (ОВ) – 13,60 мес. Во II подгруппе у 13/23 (56,5%) больных зарегистрирована ЧР, из них 4 (17,4%) – радикально прооперированы. У 6 (26,1%) больных достигнута СБ ≥ 6 мес. Таким образом, контроль над болезнью (ЧР + СБ ≥ 6 мес.) осуществлен в 82,6% случаев. Медиана ВБП в этой подгруппе составила 8,73 мес., медиана ОВ – 17,24 мес. В общей группе больных, получивших I и II режимы лечения, контроль над болезнью составил 86,2% (ЧР – 58,6%; СБ ≥ 6 мес. – 27,6%); медиана ВБП – 9,57 мес., медиана ОВ – 16,8 мес. **Выводы.** Полученные нами данные позволяют предположить, что комбинация оха, iri и тегафур (Фторафур®) ± Лейковорин является эффективным, безопасным и удобным для амбулаторного применения трехкомпонентным режимом ХТ I линии при распространенном КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, химиотерапия, иринотекан, оксалиплатин, тегафур (Фторафур®), I линия лекарственной терапии

Для цитирования: Добрава Н.В., Даренская А.Д. Результаты применения трехкомпонентного режима TEGOXIRI (тегафур, оксалиплатин, иринотекан) ± Лейковорин у пациентов с распространенным колоректальным раком. *Медицинский совет.* 2019;(19):92-102. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-92-102.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of using 3-component regimen TEGOXIRI (tegafur, oxaliplatin, irinotecan) ± Leucovorin in patients with advanced colorectal cancer

Natal'ya V. Dobrova✉, e-mail: ndobrova2014@yandex.ru

Anna D. Darenskaya, e-mail: darenskaya@bk.ru

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre; 24, Kashirskoye sh., 115478, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Colorectal cancer (CRC) holds leading positions in the cancer incidence and mortality patterns worldwide. In this regard, the study of new effective drugs and development of new treatment regimens for advanced CRC is receiving priority attention today.

Objective of the study: develop a new 3-component chemotherapy (CT) regimen based on the combination of oxaliplatin (oxa)/irinotecan (iri)/tegafur (Ftorafur®) ± Leucovorin, study its efficacy and safety in the first-line therapy for advanced CRC; assess the feasibility of its use in the outpatient setting.

Materials and methods. The study included patients with advanced CRC, who had not previously received drug therapy for disseminated disease. In this study, all patients received first-line CT therapy based on a combination of: oxa/iri/tegafur (Ftorafur®) ± Leucovorin. The researchers developed and studied 2 CT regimens. CT regimen in subgroup I: iri (150 mg/m² BSA intravenous (IV) infusion, 90-minute infusion, Day 1) + oxa (100 mg/m² BSA IV infusion, 2-hour infusion, Day 1) + tegafur (Ftorafur®) (1200 mg (400 mg TID), per os, daily, Days 1–14) + Leucovorin 50 mg TID, 15–20 minutes before taking tegafur, daily, Days 1–14. The next course starts from Day 22. CT regimen in subgroup II: iri (150 mg/m² BSA intravenous (IV) infusion, 90-minute infusion, Days 1 and 15) + oxa (100 mg/m² BSA IV infusion, 2-hour infusion, Days 1 and 15) + tegafur (Ftorafur®) (1200 mg (400 mg TID), per os, daily, Days 1–14). The interval between the courses is 14 days. The next course starts from Day 29. The researchers assessed the immediate and long-term results of treatment and safety of two above-mentioned first-line therapy chemotherapy regimens for advanced CRC.

Results. The study included 30 patients with advanced CRC, 6 of whom received 3-week CT regimen (subgroup I), 24 patients received 2-week regimen (subgroup II). In subgroup I, 4 (66.7%) patients achieved partial regression (PR) of metastases, 2 (33.3%) patients achieved long-term stable disease (SD ≥ 6 months). Thus, the disease control (PR + SD ≥ 6 months) was achieved in 100% of cases. The median progression-free survival (PFS) in this subgroup was 9.53 months; the median overall survival (OS) was 13.60 months. In subgroup II, PR was reported in 13/23 (56.5%) patients, of which 4 (17.4%) were radically operated. SD ≥ 6 months was achieved in 6 (26.1%) patients. Thus, the disease control (PR + SD ≥ 6 months) was achieved in 82.6% of cases. The median progression-free survival (PFS) in this subgroup was 8.73 months; the median overall survival (OS) was 17.24 months. In the general group of patients, who received therapy regimens I and II, the disease control was 86.2% (PR-58.6%; SD ≥ 6 months was 27.6%); median PFS was 9.57 months; median OS was 16.8 months. **Conclusions.** Data resulting from our study suggest that the combination of oxa, iri, and tegafur (Ftorafur®) ± Leucovorin is effective and safe 3-component first-line CT regimen for advanced CRC, which is easy for use in outpatient setting.

Keywords: colorectal cancer, chemotherapy, irinotecan, oxaliplatin, tegafur (Ftorafur®), first-line therapy

For citation: Dobrova N.V., Darenskaya A.D. Results of using 3-component regimen TEGOXIRI (tegafur, oxaliplatin, irinotecan) ± Leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(19):92-102. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-92-102.

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

ВВЕДЕНИЕ

В мире диагностируется более 1 млн новых случаев колоректального рака (КРР) в год, число умерших превышает 600 тыс. человек. В связи с этим актуальность проблемы лечения КРР, как одной из лидирующих по заболеваемости и смертности онкологических нозологий, не вызывает сомнений.

В России среди больных с впервые установленным диагнозом КРР удельный вес пациентов с IV стадией заболевания составляет 23,7–27,6%. В различные 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.

В последнее десятилетие, благодаря внедрению в практику генетических исследований, появлению новых препаратов, проведению сравнительных клинических исследований различных лечебных схем, достигнут некоторый прогресс в лечении больных распространенным КРР [2, 4, 5]. Получили развитие новые режимы лечения с использованием оксалиплатина (оха) [6–10], иринотекана (ири) [11, 12], капецитабина [13–16], модифицировались

схемы и режимы введения химиотерапии (ХТ). Появились новые препараты таргетного действия. При этом фторпиримидины остаются базой всех лечебных комбинаций. Комбинации фторпиримидинов с другими группами цитостатиков и таргетными препаратами значительно усиливают эффективность лечения. Последовательное использование различных лечебных схем, применение таргетных препаратов в комбинациях с цитостатиками увеличило продолжительность жизни больных до 20–24 мес. [17–19].

Немалую роль в лечении пациентов играет развитие хирургических и радиологических методов лечения. Сочетание высокоэффективной лекарственной терапии и хирургического лечения может значительно увеличить продолжительность жизни больных распространенным КРР, а в некоторых случаях – достичь полного излечения. Поэтому в последние годы проявился значительный интерес к изучению трехкомпонентных режимов ХТ в I линии, их сочетанию с таргетными препаратами – режимов, позволяющих достигать значительного сокращения размеров метастазов и 60–80% контроля над болезнью.

Режимы, включающие три активных цитостатика, после изучения в различных исследованиях [20–22],

доказав высокую эффективность (контроль над болезнью – до 80%), вошли в стандарты лечения распространенного КРР¹. Более широкому использованию трехкомпонентных схем ХТ способствовало и развитие поддерживающей терапии – антиэметиков и колониестимулирующих факторов, однако лимитирующими побочными эффектами остаются полинейропатия и диарея.

Пользу от применения трехкомпонентных режимов косвенно подтвердили и представленные Grothey с соавт. в 2004 году результаты метаанализа 11 рандомизированных исследований, в котором показана корреляция между продолжительностью жизни и использованием всех 3 наиболее активных при распространенном КРР препаратов, т.е. оха, ири и фторпиримидинов (коэффициент корреляции – 0,85, $p = 0,0008$). Пациенты, которые получили все 3 активных препарата, жили дольше (результаты оценивали независимо от последовательности применения препаратов) [23]. Однако в этом же метаанализе было показано, что только у половины больных проводили терапию всеми 3 препаратами. Невозможность проведения II линии ХТ почти у половины больных с прогрессированием заболевания (ПЗ) после I линии ХТ с включением современных дуплетов привела исследователей к мысли о назначении трехкомпонентных режимов ХТ, которые включали бы все активные компоненты в I линии лечения больных распространенным КРР [20–22, 24–29].

Применение трехкомпонентных режимов ХТ в I линии лечения распространенного КРР достаточно обосновано, так как увеличивает продолжительность жизни больных, частоту объективных ответов и частоту резекций. Тем не менее использование трехкомпонентных режимов у ряда больных невозможно из-за высокой токсичности. Учитывая сказанное, мы выбрали своей целью разработку удобного для амбулаторной практики (без необходимости установки подкожного венозного порта или подключичного катетера), хорошо переносимого и эффективного трехкомпонентного режима ХТ с пероральным оригинальным препаратом тегафур (Фторафур®).

Тевафур (Фторафур®) – давно разработанный препарат и ставший основным компонентом таких ЛП, как Тейсуно (S-1) и UFT, – представляет собой транспортную форму 5-фторурацила (5-ФУ). Образование активного метаболита – 5-ФУ происходит в значительно больших концентрациях именно в опухолевых клетках за счет более высокой концентрации тимидинфосфорилазы (ТФ) в опухоли (по сравнению с неизмененными тканями). Это определяет низкую токсичность и высокую противоопухолевую активность Фторафура.

Данные литературы об успешном использовании трехкомпонентных схем с препаратами на основе тегафура, собственные результаты изучения комбинаций оха / Фторафур®; Томудекс / Фторафур® [6, 30, 31] вызвали интерес к изучению комбинации оха / ири / Фторафур® ± Лейковорин в I линии лечения распространенного КРР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общие сведения о пациентах

Критерии включения и невключения больных в исследование

Лечение получили больные распространенным КРР, ранее не получавшие лекарственного лечения по поводу диссеминированной болезни, с морфологически верифицированным диагнозом аденокарциномы толстой кишки.

Основными критериями включения пациентов в исследование являлись:

- Согласие больного на участие в исследовании;
- Морфологически верифицированный диагноз аденокарциномы толстой кишки;
- Наличие отдаленных метастазов (диссеминированный опухолевый процесс) ± наличие первичной/рецидивной опухоли;
- Наличие измеряемых ± оцениваемых проявлений болезни (очаги диаметром не менее 1 см по данным КТ с толщиной среза не более 5 мм);
- Отсутствие в анамнезе лекарственного лечения по поводу диссеминированной болезни. Было допустимо участие пациентов с ПЗ более чем через 6 мес. после окончания адьювантной ХТ по поводу операбельного рака толстой кишки;
- Общее состояние пациента (функциональный статус) по шкале Восточной объединенной группы онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) от 0 до 2 баллов;
- Нормальные показатели клинического анализа 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 крови (креатинин $\leq 1,5$ ВГН или клиренс креатинина > 60 мл/мин; общий билирубин $\leq 1,5$ ВГН; АЛТ, АСТ, ЩФ $< 2,5$ ВГН – при отсутствии метастазов в печени; АЛТ, АСТ, ЩФ < 5 ВГН – при метастазах в печени);
- Возраст от 18 до 75 лет;
- Ожидаемая продолжительность жизни ≥ 6 мес.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- Предшествующее лекарственное лечение по поводу распространенного КРР;
- ПЗ во время или в течение 6 мес. после окончания адьювантной ХТ по поводу операбельного рака толстой кишки;
- Наличие клинических признаков метастазов рака толстой кишки в головном мозге;
- Серьезные сопутствующие заболевания, затрудняющие проведение лечения (сердечная недостаточность, стенокардия, инфаркт миокарда в течение 1 года перед включением в исследование, неконтролируемая артериальная гипертензия; некомпенсированный сахарный диабет; язвенная болезнь желудка, 12-ПК и др. в стадии обострения);
- Острые или активные хронические инфекции или другие состояния и заболевания, которые могли бы препятствовать проведению лечения в рамках протокола (в т.ч. хроническая диарея и/или синдром мальабсорбции);

¹ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx

- Беременность или кормление грудью;
- Признаки кишечной непроходимости;
- Другие злокачественные опухоли в анамнезе, кроме адекватно пролеченного базально-клеточного рака или рака шейки матки in situ;
- Обширное хирургическое вмешательство в течение 28 дней до включения в исследование.

Режимы лекарственного лечения больных распространенным КРР

В нашей работе все больные распространенным КРР в качестве I линии лекарственного лечения получали ХТ на основе комбинации: оха / ири / тегафур (Фторафур®) ± Лейковорин. Были разработаны и изучены 2 режима лечения. Первая группа получала лечение в 2015–2016 гг. На основании нашего опыта применения 2-недельных трехкомпонентных режимов с длительными инфузиями 5-ФУ режим модифицировали: оксалиплатин и иринотекан вводили 1 раз в 2 недели. Эта группа пациентов получала лечение в 2017–2018 гг.

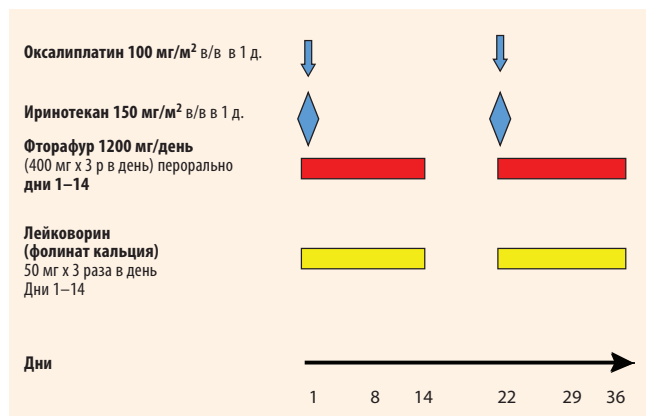
Режим лечения в подгруппе I:

- Иринотекан 150 мг/м², вводился в виде 90-минутной внутривенной (в/в) инфузии, в 1-й день цикла;
- Оксалиплатин 100 мг/м², вводился в виде 2-часовой в/в инфузии, в 1-й день цикла;
- Тегафур (Фторафур®) (Grindex, Латвия) использовали перорально, в дозе 1,2 г (400 мг 3 раза в день), ежедневно, в 1–14 дни цикла;
- Лейковорин (кальция фолинат) использовали в дозе 50 мг х 3 раза в день, за 15–20 минут до приема тегафура (Фторафур®), ежедневно, в 1–14 дни цикла.

Цикл лечения – 21 день (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Режим лечения в подгруппе I

● **Figure 1.** Therapy regimen in subgroup I



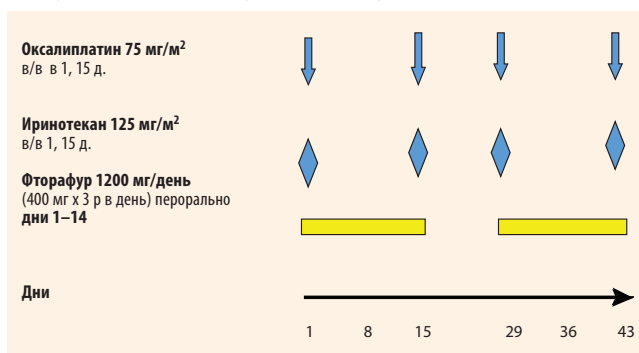
Режим лечения в подгруппе II:

- Иринотекан 125 мг/м², вводился в виде 90-минутной в/в инфузии, в 1 и 15 дни цикла.
- Оксалиплатин 75 мг/м², вводился в виде 2-часовой в/в инфузии, в 1 и 15 дни цикла.
- Тегафур (Фторафур®) (Grindex, Латвия) использовали перорально, в дозе 1,2 г (400 мг 3 раза в день), ежедневно, в 1–14 дни цикла.

Интервал между лечением – 14 дней (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Режим лечения в подгруппе II

● **Figure 2.** Therapy regimen in subgroup II



Лечение прекращали в случае ПЗ или развития неприемлемой токсичности, требовавшей отмены лечения.

Оценка эффективности и безопасности лечения. Модификация доз химиопрепаратов в случае возникновения нежелательных явлений

Проводили оценку непосредственных и отдаленных результатов лечения и безопасности применения вышеуказанных режимов I линии лекарственной терапии распространенного КРР.

Объективную оценку эффективности лечения вышеуказанных больных распространенным КРР проводили в соответствии с критериями RECIST [32] каждые 2 мес. на основании данных комплексного контрольного обследования. При появлении признаков, косвенно указывающих на ПЗ, обследование больных проводили внепланово.

С целью мониторинга побочных эффектов клинический и биохимический анализы крови выполнялись еженедельно.

Оценку 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).

Статистический анализ и графическое оформление полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью программного пакета Statistica 10.0. Статистический анализ проводили 21.03.2019 г. Оценку выживаемости больных осуществляли методом Каплана – Мейера.

При развитии побочных эффектов II ст. (нейтропения, тромбоцитопения, диарея, ладонно-подошвенный синдром) прием тегафура (Фторафур®) прекращали досрочно. Если к началу очередного курса лечения проявления токсичности прекращались, дальнейшее лечение проводили с использованием полных доз оха и ири и сниженной (до 800 мг) дозы тегафура (Фторафур®).

Если к началу очередного курса лечения проявления токсичности II ст. сохранялись, лечение тегафуrom (Фторафур®), ири и оха откладывали на 1–2–3 нед. (до прекращения токсичности). Затем использовали уменьшенную до 800 мг дозу тегафура (Фторафур®). Дозы оха и ири не изменялись.

- **Таблица 1.** Меры, принимаемые при развитии ПСН
- **Table 1.** Measures taken during the development of right ventricular failure (RVF)

| Проявления нейротоксичности | ≤ 7 дней | > 7 дней | Сохраняющаяся между циклами |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Холодовая дизестезия | 100% | 100% | 100% |
| Парестезия или дизестезия | 100% | 100% | Использовать оха только в 1-й день, тегафур (Фторафур®) продолжить |
| Парестезия или дизестезия с болевым синдромом | 100% | Использовать оха только в 1 день (50%) | Отменить оха, дозу тегафура (Фторафур®) и Лейковорина оставить без изменений |
| Парестезия или дизестезия с функциональными нарушениями | Прекратить лечение по протоколу | | |

При первом эпизоде диареи ≥III ст. и/или нейтропении ≥III ст. дозу ири снижали до 100 мг/м², тегафура (Фторафур®) до 800 мг в сутки. При повторном эпизоде диареи ≥III ст. и/или нейтропении ≥III ст. дозу ири уменьшали до 80 мг/м².

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

При повышении печеночных ферментов (АЛТ/АСТ) ≥ 5N лечение ири и тегафуром (Фторафур®) прерывали, возобновляли – при снижении АЛТ/АСТ до 3N и ниже. При повышении трансаминаз I–II ст. лечение не откладывали и дозы препаратов не изменяли.

Основным побочным эффектом оха является периферическая сенсорная нейропатия (ПСН). Меры, принимаемые при развитии ПСН, представлены в *таблице 1*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее проспективное исследование включено 30 больных распространенным КРР, ранее не получавших лекарственного лечения по поводу диссеминированной болезни, с морфологически верифицированным диагнозом аденокарциномы толстой кишки и получивших в рамках настоящего исследования в качестве I линии лекарственного лечения ХТ на основе комбинации оха / ири / тегафур (Фторафур®) ± Лейковорин.

6 пациентов получили трехнедельный режим ХТ (I подгруппа), 24 пациента – двухнедельный режим лечения (II подгруппа). Детальная клиничко-морфологическая характеристика больных обеих подгрупп, включенных в исследование, представлена в *таблице 2*.

Следует особо отметить, что в I подгруппе метастазы в печени больших размеров (>4 см) выявлены у 4 больных, при этом у 2 пациентов метастазы в печени имели размер >10 см. Во II подгруппе метастазы в печени больших размеров (≥ 4 см) были обнаружены у 10 пациентов.

Таким образом, в исследование в основном были включены пациенты с неблагоприятными (с точки зрения ответа на ХТ) характеристиками: множественное поражение органов метастазами больших размеров.

Эффективность трехнедельного режима ХТ на основе комбинации оха / ири / тегафур (Фторафур®) + Лейковорин (I подгруппа)

Оценка эффективности трехнедельного режима ХТ на основе комбинации оха / ири / тегафур (Фторафур®) + Лейковорин проведена у 6 (100%) больных распростра-

- **Таблица 2.** Клиничко-морфологическая характеристика больных распространенным КРР, получивших в качестве I линии лекарственного лечения ХТ на основе комбинации оха / ири / тегафур (Фторафур®) ± Лейковорин
- **Table 2.** Clinical and morphological characteristics of patients with advanced CRC, who received first-line CT based on the combination of oxa/iri/tegafur (Fluororaf®) ± Leucovorin

| Характеристики | Подгруппа I (n = 6) | Подгруппа II (n = 24) |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|
| Возраст, лет | | |
| • средний | 54 | 54,6 |
| • диапазон | 29–73 | 37–74 |
| Пол, n | | |
| • мужской | 3 | 9 |
| • женский | 3 | 15 |
| Локализация первичной опухоли, n | | |
| • Ободочная кишка | 3 | 13 |
| • Прямая кишка | 3 | 11 |
| Предшествующее хирургическое лечение по поводу первичной опухоли, n: | | |
| • Паллиативная операция | 2 | 2 |
| • Радикальная операция | 1 | 9 |
| Адьювантная химиотерапия, n | 0 | 3 |
| Лучевая терапия, n | 0 | 2 |
| Синхронное выявление первичной опухоли и метастазов, n | 5 | - |
| Число зон опухолевого поражения и отдаленного метастазирования, n | | |
| • 1 | 0 | 5 |
| • 2 | 3 | 11 |
| • ≥3 | 3 | 8 |
| Проявления заболевания на момент включения в исследование, n | | |
| • Изолированное метастатическое поражение печени | 1 | 2 |
| • Множественные метастазы в легких | 0 | 2 |
| • Метастазы в печени и легких | 1 | 2 |
| • Метастазы в печени, легких, надпочечнике, костях | 0 | 1 |
| • Метастазы в печени и легких + первичная опухоль | 1 | 0 |
| • Метастазы в печени и легких, л/узлах, костях + первичная опухоль | 1 | 0 |
| • Метастазы в печени + первичная опухоль | 1 | 8 |
| • Метастазы в легких + рецидивная опухоль | 1 | 0 |
| • Метастазы в печени и яичнике | 0 | 1 |
| • Метастазы в печени, яичниках, по брюшине + первичная опухоль | 0 | 2 |
| • Метастазы в лимфоузлы + первичная опухоль | 0 | 1 |
| • Метастазы по брюшине + лимфоузлы + первичная опухоль | 0 | 1 |
| • Брюшина + большой сальник | 0 | 2 |
| • Рецидив | 0 | 2 |

ненным КРР. Оценка эффективности лечения проводилась у больных, получивших 2 и более курсов ХТ.

Частичная регрессия (ЧР) метастазов достигнута у 4 (66,7%) пациентов, длительная стабилизация болезни (СБ ≥ 6 мес.) отмечена еще у 2 (33,3%) больных. Таким образом, контроль над болезнью (ЧР + СБ ≥ 6 мес.) осуществлен в 100% случаев.

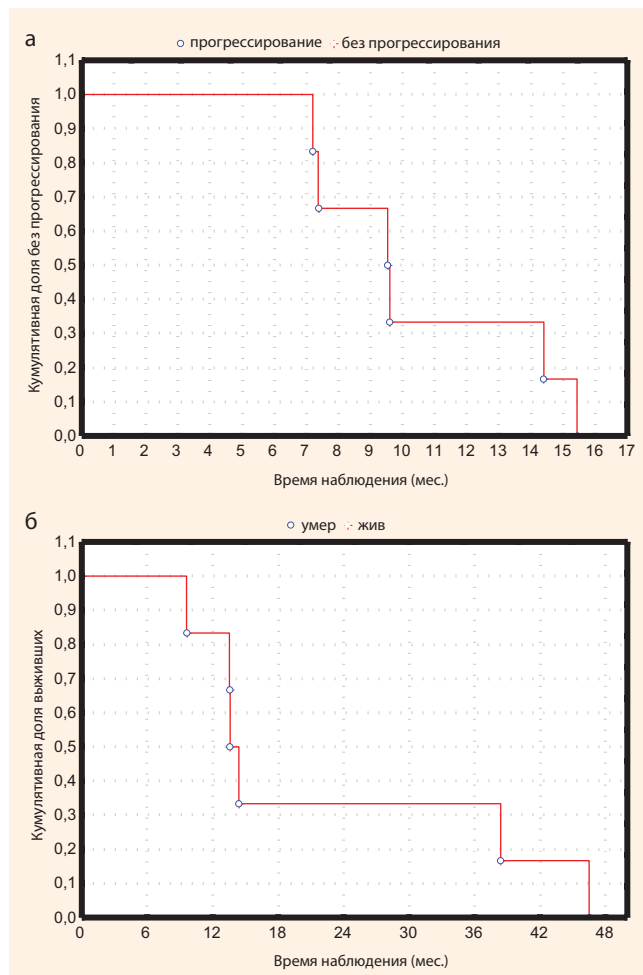
Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в этой подгруппе составила 9,53 мес. (рис. 3а), медиана общей выживаемости (ОВ) – 13,60 мес. (рис. 3б).

Безопасность трехнедельного режима ХТ на основе комбинации оха / ири / тегафур (Фторафур®) + Лейковорин (I подгруппа)

Оценка безопасности трехнедельного режима ХТ на основе комбинации: оха/ири/тегафур (Фторафур®) + Лейковорин в I линии лекарственной терапии проведена у всех 6 больных распространенным КРР. Общее число курсов ХТ в данном режиме составило 57 (100%).

● **Рисунок 3.** Кривые ВБП (а) и ОВ (б) больных распространенным КРР, получивших в качестве I линии лекарственного лечения трехнедельный режим ХТ на основе комбинации оха / ири / тегафур (Фторафур®) + Лейковорин

● **Figure 3.** Curves of PFS (a) and OS (b) of patients with advanced CRC, who received 3-week first-line CT regimen based on the combination of oxa/iri/tegafur (Ftorafur®) + Leucovorin



Частоту побочных эффектов рассчитывали на число проведенных курсов ХТ ($n = 57$) (100%), а также на число больных ($n = 6$) (100%) (табл. 3).

Снижение дозы тегафура (Фторафур®) на 35% потребовалось у 1 больного в связи с гастроинтестинальной токсичностью (рвота II–III ст.).

У 1 пациента в связи с малой площадью поверхности тела доза тегафура (Фторафур®) при первом назначении была снижена до 800 мг/сут.

● **Таблица 3.** Побочные эффекты трехнедельного режима ХТ на основе комбинации оха / ири / тегафур (Фторафур®) + Лейковорин (6 больных, 57 курсов)

● **Table 3.** Side effects of 3-week CT regimen based on the combination of oxa/iri/tegafur (Ftorafur®) + Leucovorin (6 patients, 57 courses)

| Токсичность | Степень 1 | Степень 2 | Степень 3 | Степень 4 |
|-------------------------------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|
| | Число больных (%) | | | |
| Гематологическая | | | | |
| Нейтропения | | 2 (33,3) | 1 (16,7) | – |
| Тромбоцитопения | 1 (16,7) | 1 (16,7) | – | – |
| Анемия | 2 (33,3) | 1 (16,7) | 1 (16,7) | – |
| Повышение трансаминаз | 3 (50,0) | 1 (16,7) | – | – |
| Негематологическая | | | | |
| Алоpecia | 3 (50,0) | 3 (50,0) | – | – |
| Диарея | 3 (50,0) | 2 (33,3) | 1 (16,7) | – |
| Слабость | 3 (50,0) | 2 (33,3) | 1 (16,7) | – |
| Стоматит | 1 (16,7) | – | – | – |
| Рвота | 1 (16,7) | 1 (16,7) | 1 (16,7) | – |
| Тошнота | 2 (33,3) | 1 (16,7) | – | – |
| Периферическая сенсорная нейропатия | 4 (66,7) | 2 (33,3) | – | – |
| Токсичность | | | | |
| Число курсов (%) | | | | |
| Гематологическая | | | | |
| Нейтропения | 7 (12,3) | 13 (22,8) | 6 (10,5) | – |
| Тромбоцитопения | 11 (19,3) | 4 (7,0) | – | – |
| Анемия | 26 (45,6) | 4 (7,0) | 1 (1,8) | – |
| Повышение трансаминаз | 9 (15,8) | 2 (3,5) | – | – |
| Негематологическая | | | | |
| Диарея | 15 (26,3) | 9 (15,8) | 4 (7,0) | – |
| Слабость | 17 (29,8) | 8 (14,0) | 3 (5,3) | – |
| Стоматит | 3 (5,3) | – | – | – |
| Рвота | 11 (19,3) | 5 (8,8) | 1 (1,8) | – |
| Тошнота | 20 (35,1) | 12 (21,1) | – | – |
| Периферическая сенсорная нейропатия | 45 (78,9) | 10 (17,5) | – | – |

Увеличение интервала до 2 недель было у 4 больных из-за нейтропении II и III ст.

Тромбоцитопения II ст. была причиной увеличения интервала 1–2 недели у 1 пациента.

Эффективность двухнедельного режима ХТ на основе комбинации оха / ири / тегафур (Фторафур®) (II подгруппа)

Оценка эффективности двухнедельного режима ХТ на основе комбинации оха / ири / тегафур (Фторафур®) проведена у 23 (95,8%) больных распространенным КРР, получивших от 2 до 11 курсов ХТ. Один пациент был исключен из анализа данных по эффективности вышеуказанного режима лечения, так как уже после 1 курса ХТ пациент прекратил участие в исследовании (у него оценена только токсичность после 1 курса ХТ). Результаты лечения представлены в *таблице 4*.

● **Таблица 4.** Результаты применения двухнедельного режима ХТ на основе комбинации оха / ири / тегафур (Фторафур®) у пациентов с распространенным КРР (режим II, n = 23)

● **Table 4.** Results of using 2-week CT regimen based on the combination of oxa/iri/tegafur (Ftorafur®) in patients with advanced CRC (regimen II, n = 23)

| Эффект | Число пациентов | % |
|------------------------------------|-----------------|------|
| ЧР (≥6 мес.) | 13/23 | 56,5 |
| СБ ≥6 мес. | 6/23 | 26,1 |
| Контроль болезни (ЧР + СБ ≥6 мес.) | 19/23 | 82,6 |
| ПЗ | 4/23 | 17,4 |

У 13 (56,5%) больных зарегистрирован частичный ответ на лечение. При этом 4 больным с ЧР опухоли были проведены радикальные операции, затем – адьювантная ХТ. В настоящее время двое из них находятся под наблюдением, без признаков заболевания, у двух пациентов зарегистрировано прогрессирование болезни в виде появления метастазов в легких, ВБП – 10 мес. Паллиативное удаление метастатически пораженного яичника с одномоментным закрытием илеостомы удалось провести пациентке с метастазами в печени, яичниках и по брюшине. У 6 (26,1%) больных была достигнута СБ ≥6 мес., со значительным снижением уровня опухолевых маркеров. Таким образом, контроль над болезнью (ЧР + СБ ≥6 мес.) осуществлен в 82,6% случаев.

У 4 (17,4%) пациентов отмечено ПЗ. У 2 из них прогрессирование болезни было зарегистрировано через 4,2 и 5 мес. от начала лечения в виде появления метастазов в костях, при этом контроль над болезнью в печени и со стороны первичной опухоли сохранялся. У 1 пациента с массивным опухолевым поражением, асцитом, муцинозной аденокарциномой прогрессирование отмечено уже после 2 курсов ХТ. У другого пациента с неудаленной первичной опухолью, поражением яичников, брюшины и высоким уровнем MSI прогрессирование болезни также отмечено после 2 курсов ХТ.

Медиана ВБП в этой подгруппе составила 8,73 мес. (*рис. 4а*), медиана ОВ – 17,24 мес. (*рис. 4б*).

Одна пациентка была исключена из анализа данных по ОВ в связи со смертью не от онкологического заболевания.

Безопасность двухнедельного режима ХТ на основе комбинации оха / ири / тегафур (Фторафур®) (II подгруппа)

Оценка безопасности двухнедельного режима ХТ на основе комбинации оха / ири / тегафур (Фторафур®) в I линии лекарственной терапии проведена у всех 24 больных распространенным КРР. Общее число курсов ХТ в данном режиме составило 175 (100%).

Частоту побочных эффектов рассчитывали на число проведенных курсов ХТ (n = 175) (100%), а также на число больных (n = 24) (100%) (*табл. 5*).

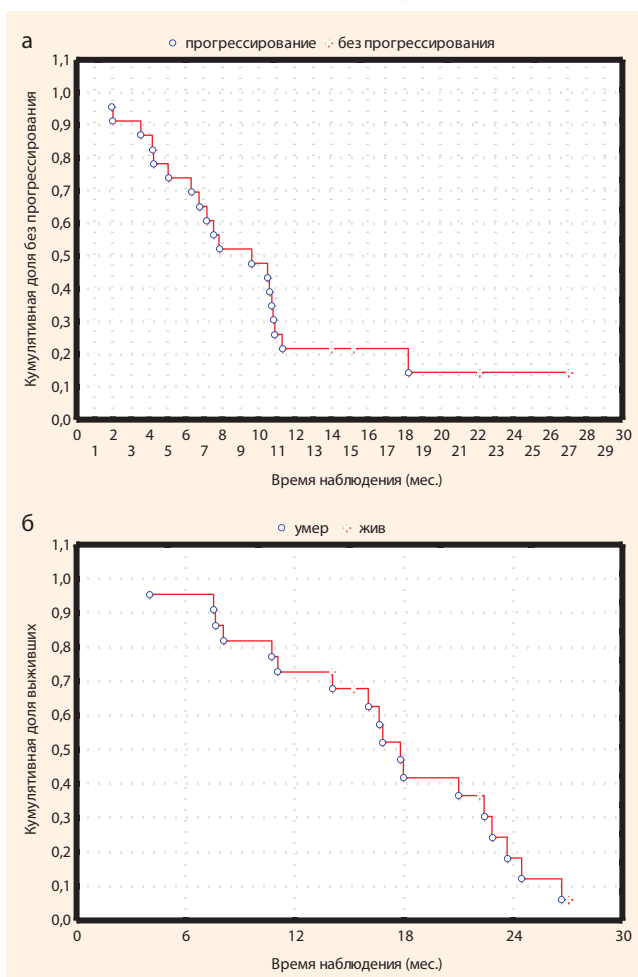
Общая эффективность ХТ на основе комбинации оха / ири / тегафур (Фторафур®) ± Лейковорин (I + II подгруппы)

Медиана ВБП в общей группе (I + II подгруппы) (n = 29) составила 9,57 мес. (*рис. 5а*), медиана ОВ – 16,8 мес. (*рис. 5б*).

Одна пациентка была исключена из анализа данных по ОВ в связи со смертью не от онкологического заболевания.

● **Рисунок 4.** Кривые ВБП (а) и ОВ (б) больных распространенным КРР, получивших в качестве I линии лекарственного лечения двухнедельный режим ХТ на основе комбинации оха / ири / тегафур (Фторафур®)

● **Figure 4.** Curves of PFS (a) and OS (b) of patients with advanced CRC, who received 2-week first-line CT regimen based on the combination of oxa/iri/tegafur (Ftorafur®)



● **Таблица 5.** Побочные эффекты двухнедельного режима ХТ на основе комбинации оха / ири / тегафур (Фторафур®) (режим II) (24 больных, 175 курсов)

● **Table 5.** Side effects of 2-week CT regimen based on the combination of oxa/iri/tegafur (Ftorafur®) (regimen II) (24 patients, 175 courses)

| Токсичность | Число больных (%) | | | |
|-------------------------------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|
| | Степень 1 | Степень 2 | Степень 3 | Степень 4 |
| Гематологическая | | | | |
| Нейтропения | 8 (33,3) | 5(20,8) | 3(12,5) | 2(8,3) |
| Тромбоцитопения | 4(16,7) | 2 (8,3) | 1(4,2) | - |
| Анемия | 5(20,8) | 3 (12,5) | — | — |
| Негематологическая | | | | |
| Алопеция | 4 (16,7) | 20 (83,3) | - | - |
| Диарея | 10 (41,7) | 7 (29,2) | 2 (8,3) | - |
| Слабость | 13 (54,2) | 4 (16,7) | 1 (4,2) | - |
| Стоматит | 2 (8,3) | - | - | - |
| Рвота | 4 (16,7) | - | - | - |
| Тошнота | 14 (58,3) | 3 (12,5) | 1 (4,2) | 1 (4,2) |
| Повышение трансаминаз | 3 (12,5) | 1 (4,2) | 1 (4,2) | - |
| Периферическая сенсорная нейропатия | 14 (58,3) | 8 (33,3) | - | - |
| Токсичность | Число курсов (%) | | | |
| | Степень 1 | Степень 2 | Степень 3 | Степень 4 |
| Гематологическая | | | | |
| Нейтропения | 70 (40,0) | 37 (21,1) | 11 (6,3) | 6 (3,4) |
| Тромбоцитопения | 32 (18,3) | 12 (6,9) | 1 (0,6) | - |
| Анемия | 38 (21,7) | 7 (4,0) | — | — |
| Негематологическая | | | | |
| Диарея | 44 (25,1) | 31 (17,7) | 16 (9,1) | - |
| Слабость | 68 (38,9) | 36 (20,6) | 10 (5,7) | - |
| Стоматит | 3 (1,7) | - | - | - |
| Рвота | 11(6,3) | 6 (3,4) | 2 (1,1) | - |
| Тошнота | 41 (23,4) | 22(12,6) | 4(2,3) | 2(1,1) |
| Повышение трансаминаз | 18(10,3) | 9(5,1) | 2(1,1) | - |
| Периферическая сенсорная нейропатия | 81 (46,3) | 14(8,0) | - | - |

ОБСУЖДЕНИЕ

Трехкомпонентные режимы – наилучший выбор для пациентов, нуждающихся в быстром ответе на лечение и выраженном уменьшении объема опухоли, эффективность этих режимов подтверждена многими исследователями [20–22, 24–29]. Так, в исследовании III фазы GONO сравнили 2 режима: FOLFIRI и FOLFOXIRI у 244 пациен-

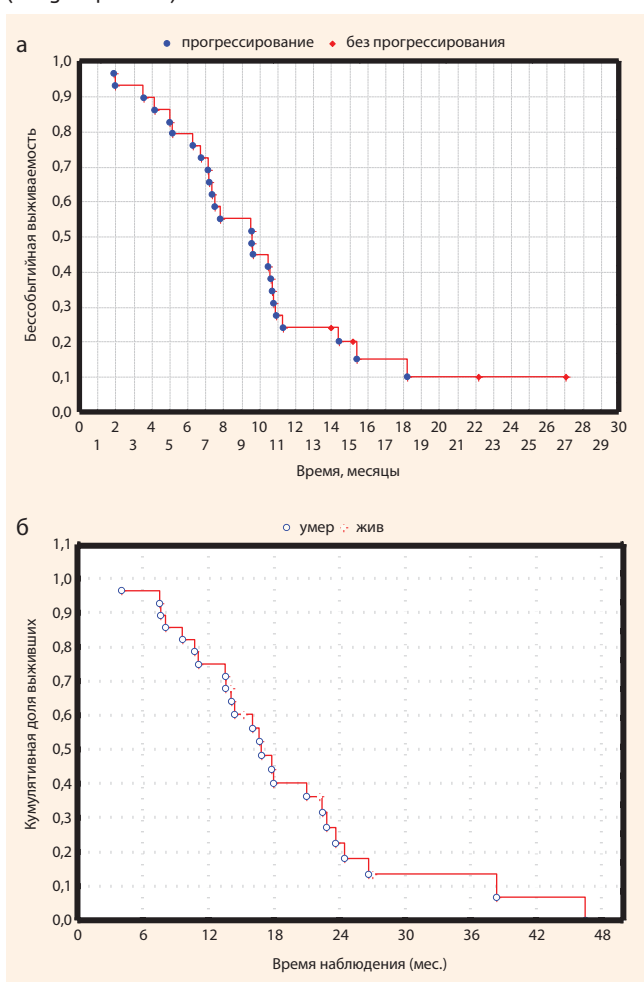
тов с распространенным КРР. Эффективность составила 34 и 60% ($p = 0,0001$), контроль над болезнью – 68 и 81% соответственно. Повышение эффективности повлияло и на увеличение медианы ОБ, которая достигла 22,6 мес. в группе FOLFOXIRI против 16,7 месяцев – в контрольной группе. При этом почти в 2 раза увеличилась частота нейтропении III–IV ст. (50% vs 28%) и диареи III–IV ст. (20% против 12%). Периферическая сенсорная нейропатия II–III ст. (19% против 0%) также наблюдалась при тройной комбинации [28].

Vasile E. и соавт. изучили комбинацию капецитабина с оха и ири («XELOXIRI»), при использовании которой частота объективных эффектов достигла 67%. Однако у трети больных данный режим сопровождался нейтропенией и диареей III–IV ст. [21].

Интересны результаты корейского исследования II фазы трехкомпонентного режима «TIROX» с использованием перорального фторпиримидина на основе тегафура –

● **Рисунок 5.** Кривые ВБП (а) и ОБ (б) больных распространенным КРР, получивших в качестве I линии лекарственного лечения ХТ на основе комбинации оха / ири / тегафур (Фторафур®) ± Лейковорин (I + II подгруппы)

● **Figure 5.** Curves of PFS (a) and OS (b) of patients with advanced CRC, who received first-line CT regimen based on the combination of oxa/iri/tegafur (Ftorafur®) ± Leucovorin (subgroups I + II)



S-1. В исследование было включено 43 пациента. Режим включал: оха в дозе 85 мг/м² в день 1; iri 150 мг/м² в день 1, S-1 80 мг/м² в день, с 1 по 14 дни трехнедельного цикла. Медиана ВБП составила 10 мес., медиана ОБ – 19,2 мес. Нейтропения III–IV ст. отмечена в 45,2% случаев, фебрильная нейтропения – в 9,5%, диарея III–IV ст. – в 7,1%, рвота – в 9,5% случаев [33].

При использовании трехкомпонентного режима ХТ у наших пациентов контроль над болезнью во II группе составил 82,6%, ЧР – 56,5%, что сопоставимо с данными литературы. Медиана ВДП составила 8,73 мес., что также сопоставимо с данными исследований. При этом медиана ОБ оказалась несколько менее ожидаемой – 17,24 мес., что может быть объяснено несколькими причинами. Во-первых, тем, что у большей части пациентов, включенных в исследование, наблюдалось множественное, полиорганное, массивное опухолевое поражение: более чем у 83,3% (25/30) пациентов в общей группе метастазы отмечены в ≥2 органах, у трети больных (36,7%) опухолью были поражены ≥3 органов. Метастазы в печени больших размеров (≥ 4 см) зарегистрированы почти у половины пациентов (n = 14). Во-вторых, тем, что часть пациентов (7/29 (24,1%)) могли, но не получали противоопухолевой терапии во второй линии.

По данным ряда исследований, новые комбинации ХТ с моноклональными антителами у больных с нерезектабельными метастазами КРР позволили выполнить радикальное хирургическое вмешательство у 2–12% больных [34, 35]. В нашем исследовании при использовании режима ХТ на основе комбинации оха / iri / тегафур (Фторафур®) 4 пациента (16,7%) были радикально прооперированы, 1 больному выполнена циторедуктивная операция. Полученные результаты могут быть сравнимы с достижением резектабельности опухоли при использовании таргетных препаратов.

Побочные эффекты разработанного нами двухнедельного режима ХТ на основе комбинации оха / iri / тегафур (Фторафур®) (режим II) были менее выраженными и достаточно управляемыми. Частота нейтропении III–IV ст. была <10% (от числа проведенных курсов) (у 20,8% пациентов) (против 45–50%, по данным литературы), фебрильная нейтропения зарегистрирована при проведении 2 (1,1%) курсов. Тромбоцитопения II ст. (6,9 % курсов) и III ст. (0,6% курсов) послужили причиной увеличения интервала между курсами. Диарея I-II ст. была следствием 42,8% курсов, III ст. – <10% vs 20% – при FOLFOXIRI и 30% – при XELOXIRI (III–IV ст.). При использовании режима TIROX диарея III–IV ст. отмечена в 7,5% случаев, у наших пациентов диарея IV ст. не наблюдалась. Уменьшение частоты и степени выраженности побочных эффектов II режима по сравнению с данными литературы и его лучшую переносимость можно объяснить использованием более низких доз iri и оха (доза iri – 125 мг/м², 1 раз в 2 недели, оха – 75 мг/м², 1 раз в 2 недели). Кроме того, пероральный прием тегафур (Фторафур®) также позволял управлять токсичностью, регулируя прием цитостатика, достигая высокой эффективности, сохраняя качество жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

Полученные нами данные позволяют предположить, что комбинация оха, iri и тегафур (Фторафур®) ± Лейковорин является эффективным, безопасным и удобным для амбулаторного применения трехкомпонентным режимом ХТ I линии при распространенном КРР. Учитывая приемлемый профиль токсичности, данная комбинация может быть использована у ослабленных пациентов с диссеминированным КРР.

Поступила / Received 14.10.2019
Отрецензирована / Review 29.10.2019
Принята в печать / Accepted 06.11.2019

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2015. 250 с. Режим доступа: https://nmicr.ru/upload/doc/2017/170914_zno_v_2015.pdf.
- 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):32–34.
- Семенов Н.Н. Комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печени. *Русский медицинский журнал*. 2002;(24):1109–1111. Режим доступа: https://www.rmj.ru/archive/onkologiya_5/.
- Тюляндин С.А., Трякин А.А., Федянин М.Ю. Химиотерапия больных распространенным раком толстой кишки. *Современная онкология*. 2010;(2):18–24. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/contemporary/contemporary-02-2010/khimioterapiya_bolnykh_rasprostranennym_rakom_tolstoy_kishki/.
- Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Бесова Н.С. Современные достижения в клинической химиотерапии злокачественных опухолей. *Российский биотерапевтический журнал*. 2003;2:15–26.
- 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. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/onkologiya/Kombinaciya_Tegafura_Ftorafur_Leykovorina_i_Oksaliplatina_TELVOX_novyy_effektivnyy_reghim_1_linii_himioterapii_pri_metastazah_kolorektalnogo_raka/.
- Личиницер М.Р., Семенов Н.Н. Новые горизонты в применении оксалиплатина (элоксатина). *Фарматека*. 2004;(18):21–25. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/5833>.
- Личиницер М.Р. Оксалиплатин (элоксатин): новые возможности лечения больных раком и лимфомой. *Международный журнал медицинской практики*. 2001;(2):69–72.
- Личиницер М.Р. Оксалиплатин (элоксатин): новые возможности лечения больных раком и лимфомой. *Провизор*. 2001;(19):39–41. Режим доступа: http://provisor.com.ua/archive/2001/N19/art_39.php.
- Семенов Н.Н. Активность оксалиплатина (элоксатина) при платиночувствительных опухолях. *Фарматека*. 2005;(18):63–65. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6343>.
- Жукова Л.Г., Личиницер М.Р., Семенов Н.Н. и др. Исследование эффективности и безопасности схемы иринотекан (иринотекан) + фторурацил + лейковорин в 1-й линии химиотерапии метастатического колоректального рака. *Фарматека*. 2007;(18):84–86. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7019>.
- Гуторов С.Л. Иринотекан в лечении рака толстой кишки. *Русский медицинский журнал*. 2005;(13):884–887. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Irinotekan_v_lichenii_raka_tolstoy_kishki/.
- Доброва Н.В. Применение кселоды в лечении метастатического колоректального

- рака. *Фарматека*. 2010;(17):44–50. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7975>.
14. Доброва Н.В. Применение кселоды в лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком. *Онкология*. 2011;(1):41–45.
 15. 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. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/5680>.
 16. Федянин М. Ю., Трякин А. А. Капецитабин и фторурацил в лечении колоректального рака и рака желудка: анализ прямых сравнительных исследований. *Фарматека*. 2011;(17):20–26. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8228>.
 17. Федянин М. Ю., Трякин А. А. Капецитабин и фторурацил в лечении колоректального рака и рака желудка: анализ прямых сравнительных исследований. *Клиническая онкология*. 2012;1:115–118. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8228>.
 18. Chau I., Cunningham D. Treatment in advanced colorectal cancer: what when and how? *Br J Cancer*. 2009;100(11):1704–1719. doi: 10.1038/sj.bjc.6605061.
 19. 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):229–237. doi: 10.1200/JCO.2004.05.113.
 20. 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):420–425. doi: 10.1097/SLA.0b013e31819a0486.
 21. Vasile 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. doi: 10.1038/sj.bjc.6605075.
 22. 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 Chemother Pharmacol*. 2008;62(2):195–201. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00280-007-0588-3>.
 23. Grothey A., Sargent D., Goldberg R.M., et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*. 2004;22:1209–1214. doi: 10.1200/JCO.2004.11.037.
 24. Даренская А.Д., Доброва Н.В. Первый опыт применения нового режима химиотерапии на основе тройной комбинации: иринотекан + оксалиплатин + длительная инфузия 5-фторурацила в I линии лекарственной терапии метастатического колоректального рака. *Онкологическая колопроктология*. 2018;1:50–66. doi: <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2018-8-1-50-66>.
 25. Даренская А.Д., Доброва Н.В. Новый режим первой линии химиотерапии метастатического колоректального рака. *Фарматека*. 2014;8:57–61.
 26. Darenkaya A., Dobrova N.V., Lichinitser M.R. Oxaliplatin, irinotecan, and fluorouracil in the prolonged regimen for the first-line therapy of metastatic colorectal cancer: New therapy regimen. *J Clin Oncol*. 2015;33(Suppl):e14617.
 27. Даренская А.Д., Доброва Н.В., Жукова Л.Г. и др. Клинический случай успешного лечения метастатического колоректального рака с достижением полного патоморфологического ответа (первая линия химиотерапии). *Фарматека*. 2016;8:93–99.
 28. 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):1670–1676. doi: 10.1200/JCO.2006.09.0928.
 29. 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.
 30. Вахабова Ю.В., Доброва Н.В., Личиницер М.Р. Комбинация томудекс (ралтитрексид) и фторурафу (тегафур) – новый эффективный режим химиотерапии при метастазах колоректального рака. В кн.: Чиссов В.И., Давыдов М.И. (ред.). *Онкология: национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008:705–710.
 31. Доброва Н.В., Вахабова Ю.В., Личиницер М.Р. Химиотерапия 1-й линии при метастазах колоректального рака: томудекс и фторурафур. *Медицинский вестник*. 2008;35(462):22–23.
 32. 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):205–216. doi: 10.1093/jnci/92.3.205.
 33. Kim S.Y., Hong Y.S., Shim E.K., Kong S.-Y., Shin A., Baek J.Y., Jung K.H. S-1 plus irinotecan and oxaliplatin for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a prospective phase II study and pharmacogenetic analysis. *Br J Cancer*. 2013;109(6):1420–1427. doi: 10.1038/bjc.2013.479.
 34. 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. Gastrointestinal Cancers Symposium;281(abstr.):4000. Available at: <https://slideplayer.com/slide/9261952/>.
 35. 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):663–671. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8397.

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. A. Gertsen MROI branch of the FSBI «NMIITS» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2015. 250 с. (In Russ.) Available at: https://nmicr.ru/upload/doc/2017/170914_zno_v_2015.pdf.
2. 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):32–34. (In Russ.)
3. Semenov N.N. Combined treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2002;(24):1109–1111. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/archive/onkologiya_5/.
4. Tjulandin 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.) Available at: https://con-med.ru/magazines/contemporary/contemporary-02-2010/khimioterapiya_bolnykh_rasprostranennym_rakom_tolstoy_kishki/.
5. Gorbunova V.A., Orel N.F., Besova N.S. Recent advances in clinical chemotherapy of malignant tumors. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Bioterapeutic Journal*. 2003;2:15–26. (In Russ.)
6. 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.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/onkologiya/Kombinatsiya_Tegafura_Ftorafur_Leykovorina_i_Oksaliplatina_TELVOX_novyy_effektivnyy_rezhim_1_linii_himioterapii_pri_metastazah_kolorektalnogo_raka/.
7. Lichinitser M.R., Semenov N.N. New horizons for oxaliplatin (eloxatin). *Farmateka = Pharmateca*. 2004;(18):21–5. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/5833>.
8. 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.)
9. Lichinitser M.R. Oxaliplatin (eloxatin): new treatment options for cancer and lymphoma patients. *Provizor = Pharmaceutist*. 2001;(19):39–41. (In Russ.) Available at: http://provisor.com.ua/archive/2001/N19/art_39.php.
10. Semenov N.N. Activity of oxaliplatin (eloxatin) in platinum-sensitive tumors. *Farmateka = Pharmateca*. 2005;(18):63–65. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6343>.
11. Zhukova L.G., Lichinitser M.R., Semenov N.N. et al. Efficacy and safety of a combination of irinotecan (irinotecan) + fluorouracil + leucovorin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Farmateka = Pharmateca*. 2007;(18):84–86. Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7019>.
12. Gutorov S.L. Irinotecan in the treatment of colon cancer. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2005;(13):884–7. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Irinotekan_v_Lechenii_raka_tolstoy_kishki/.
13. Dobrova N.V. Xeloda in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Farmateka =*

- Pharmateca* 2010;(17):44–50. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7975_
14. Dobrova N.V. Xeloda in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Onkologiya = Oncology*. 2011;(1):41–45. (In Russ.)
 15. Lichinitser M.R., Semenov N.N., Paschenko N.V. Capecitabine (xeloda) in the treatment of colorectal and breast cancers: new opportunities. *Farmateka = Pharmateca*. 2002;(12):17–20. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/5680_
 16. Fedyanin M. Yu., Tryakin A. A. Capecitabine and fluorouracil in the treatment of colorectal and gastric cancers: analysis of direct comparison studies. *Farmateka = Pharmateca*. 2011;(17):20–26. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8228_
 17. 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;1:115–118. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8228_
 18. Chau I., Cunningham D. Treatment in advanced colorectal cancer: what when and how? *Br J Cancer*. 2009;100(11):1704–1719. doi: 10.1038/sj.bjc.6605061.
 19. 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):229–237. doi: 10.1200/JCO.2004.05.113.
 20. 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):420–425. doi: 10.1097/SLA.0b013e31819a0486.
 21. Vasile 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. doi: 10.1038/sj.bjc.6605075.
 22. 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 Chemother Pharmacol*. 2008;62(2):195–201. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00280-007-0588-3>.
 23. Grothey A., Sargent D., Goldberg R.M., et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*. 2004;22:1209–1214. doi: 10.1200/JCO.2004.11.037.
 24. 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;1:50–66. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2018-8-1-50-66>.
 25. Darenskaya A.D., Dobrova N.V. New regimen of first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Farmateka = Pharmateca*. 2014;8:57–61. (In Russ.)
 26. Darenskaya A., Dobrova N.V., Lichinitser M.R. Oxaliplatin, irinotecan, and fluorouracil in the prolonged regimen for the first-line therapy of metastatic colorectal cancer: New therapy regimen. *J Clin Oncol*. 2015;33(Suppl):e14617.
 27. 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. *Farmateka = Pharmateca*. 2016;8:93–99. (In Russ.)
 28. 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):1670–1676. doi: 10.1200/JCO.2006.09.0928.
 29. 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.
 30. Vakhobova Yu.V., Dobrova N.V., Lichinitser M.R. Combination of tomudex (raltitrexed) and ftorafur (tegafur): a new effective chemotherapy regimen for colorectal cancer metastases. In: Chissov V.I., Davydov M.I. (eds.). *Oncology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008:705–710. (In Russ.)
 31. Dobrova N.V., Vakhobova Yu.V., Lichinitser M.R. First-line chemotherapy for colorectal cancer metastases: tomudex and ftorafur. *Meditsinskiy vestnik = Medical Bulletin*. 2008;35(462):22–23. (In Russ.)
 32. 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):205–216. doi: 10.1093/jnci/92.3.205.
 33. Kim S.Y., Hong Y.S., Shim E.K., Kong S.-Y., Shin A., Baek J.Y., Jung K.H. S-1 plus irinotecan and oxaliplatin for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a prospective phase II study and pharmacogenetic analysis. *Br J Cancer*. 2013;109(6):1420–1427. doi: 10.1038/bjc.2013.479.
 34. 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. Gastrointestinal Cancers Symposium;281(abstr.):4000. Available at: <https://slideplayer.com/slide/9261952/>.
 35. 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):663–671. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8397.

Информация об авторах:

Доброва Наталья Валериевна, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 Научно-исследовательского института клинической онкологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: ndobrova2014@yandex.ru

Даренская Анна Дмитриевна, к.м.н., младший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 Научно-исследовательского института клинической онкологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: darenskaya@bk.ru

Information about the authors:

Natal'ya V. Dobrova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No 3, Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of Russian Federation; 24, Kashirskoye sh., 115478, Moscow, Russia; e-mail: ndobrova2014@yandex.ru

Anna D. Darenskaya, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No 3, Research Institute of Clinical Oncology No.3, Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of Russian Federation; 24, Kashirskoye sh., 115478, Moscow, Russia; e-mail: darenskaya@bk.ru