

**Капецитабин и оксалиплатин в сравнении
с фторурацилом, лейковорином и оксалиплатином
в химиотерапии метастатического
колоректального рака**

Л.Г.Айрапетян, А.О.Тананян

*Национальный центр онкологии им.В.А. Фанарджяна
0052, Ереван, ул. Фанарджяна, 76*

Ключевые слова: химиотерапия, колоректальный рак, эффективность, безрецидивная выживаемость

Оценивая современное состояние проблемы лечения метастатического колоректального рака, необходимо отметить, что с появлением новых эффективных цитостатиков и моноклональных антител наблюдается повышение эффективности лечения и выживаемости больных.

Цель настоящей работы – определить, обладает ли комбинация капецитабин+оксалиплатин (XELOX) равной эффективностью в сравнении с комбинацией фторурацил+лейковорин+оксалиплатин (FOLFOX-4) в химиотерапии первой линии при метастатическом колоректальном раке (МКРР).

Нами проанализированы результаты лечения 60 больных МКРР, сроки ремиссии и продолжительность жизни без прогрессирования по схеме XELOX и FOLFOX. Основным показателем, который изучался в данном анализе и должен подтвердить равную эффективность сравниваемых режимов, была продолжительность жизни без прогрессирования и общая выживаемость у некоторых пациентов.

Схема XELOX включает ежедневный прием капецитабина в дозе 1000 мг/м^2 2 раза в сутки с 1-го по 14-й дни, а оксалиплатина в дозе 130 мг/м^2 в 1-й день в/в (2-часовая инфузия на каждый 21-й день). Комбинация FOLFOX-4 – оксалиплатин 85 мг/м^2 в 1-й день, лейковорин 200 мг/м^2 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й день, фторурацил 400 мг/м^2 в/в болюсно, далее 600 мг/м^2 – 22-часовая инфузия в 1-й и 2-й день каждые 2-3 недели, в зависимости от состояния больного.

В крупном исследовании II фазы, с использованием схемы XELOX при МКРР, показано, что частота объективных эффектов – 55% и медиана общей продолжительности жизни достигает 19,5 мес. [2]. В другом крупном рандомизированном исследовании медиана продолжительности жизни

ни до прогрессирования при МКРР составила 8мес. в группе лечения XELOX и 8,5мес. – в группе FOLFOX-4[4]. В исследовании Satre (2005) отмечено некоторое преимущество в эффективности комбинации FOLFOX (53,6%) по сравнению с XELOX (46,9%). В другом исследовании показано, что капецитабин (XELOX) может заменить инфузию фторурацила без потери в показателях выживаемости при лечении МКРР [3], хотя наиболее эффективным режимом все же является схема FOLFOXIRI, включающая все 3 активных препарата (иринотекан, оксалиплатин, инфузию фторурацил+лейковорин) [5]. При анализе результатов лечения по схеме XELOX или FOLFOX с добавлением бевацизумаба (или плацебо) выявлена почти одинаковая медиана времени до прогрессирования 8,0мес. и 8,5мес. соответственно и медиана общей продолжительности жизни 19,8мес. и 19,6мес. соответственно [4].

Токсичность при лечении по схеме FOLFOX-4 была несколько выше, чаще нейтропения, гранулоцитопения, фебрильная нейтропения и тромботические осложнения. В то же время у больных, получавших XELOX, чаще отмечались диарея, ладонно-подошвенный синдром. Остальные осложнения (нейротоксичность, сердечно-сосудистые нарушения) были незначительны и поддавались коррекции (оценка по шкале NCI-CTC).

Материал и методы

В исследование вошли 60 больных в возрасте от 39 до 79 лет (средний возраст 61,8лет) с гистологически подтвержденным диагнозом колоректального рака(нерезектабельного), с измеряемыми очагами (один и более), с общим состоянием по шкале Eastern cooperative Group(ECOG) и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 3 месяцев. Химиотерапия по схеме FOLFOX-4 и XELOX проводилась в первой линии (не включались больные, ранее получавшие оксалиплатин).

В некоторых исследованиях показано, что чем хуже объективный статус больных (ECOG), тем ниже эффективность лечения, период до прогрессирования и короче выживаемость (медиана – 8,5мес.) [8]. В том же исследовании установлено (9 клинических исследований первой линии химиотерапии МКРР), что пациенты из группы с объективным статусом=2 (ОС-2) получают сравнимую с больными из группы с объективным статусом=0 или 1 (ОС-1) пользу при проведении лечения. В то же время при ОС-2 токсичность выше, чем у больных с ОС-1. Медиана общей выживаемости для пациентов ОС=0/1 составила 7,6мес. и 4,9мес. при ОС=2 [8]. До начала лечения проводилось лабораторное и физикальное обследование больных, рентгенологическое, ультразвуковое исследование, при необходимости компьютерная томография, ЭКГ, содержание раково-эмбрионального антигена (РЭА) и карбогидратного антигена (Ca19-9).

Раково-эмбриональный антиген – опухолеассоциированный антиген, эмбриональный белок, продуцируемый опухолями, исходящими из эпителия желудочно-кишечного тракта аденокарциномами. Существует линейная зависимость между количеством опухолевых клеток и уровнем РЭА в плазме [1].

Оценивалось также содержание другого опухолевого маркера Са 19-9, который не обладает высокой специфичностью в отношении КРР и самостоятельно не используется, но в качестве дополнительной возможности объективизации эффективного лечения или прогрессирования заболевания нами был использован и оценен.

Поскольку уровень РЭА может быть повышен при воспалительных процессах в кишечнике (болезнь Крона и др.), возможен ложноположительный результат анализа крови. Поэтому эффект лечения оценивался и с использованием методов УЗИ, КТ или рентгенографии. Последние рекомендации American Society of Clinical Oncology (ASCO) подчеркивают недостаточность имеющихся данных для рутинного использования изменений уровня РЭА в качестве инструмента оценки химиотерапии [6].

В исследование не включались пациенты с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, выраженной коагулопатией, тяжелыми нарушениями функции печени и почек, с метастазами в ЦНС.

Таблица 1

Дизайн исследования	
Исходные характеристики больных	
Число больных	60
Пол	
Мужской	33(55,0%)
Женский	27(45,0%)
Возраст, лет	
Медиана	61,8
Диапазон	39-79
Общее состояние по шкале ECOG(баллы)	
0	8(1,3%)
1	28(46,7%)
2	24(40,0%)
Первичная локализация опухоли	
Ректосигмоидальный отдел толстой кишки	24(40,0%)
Ободочная кишка	13(21,7%)
Прямая кишка	23(38,3%)
Количество метастатически пораженных областей	
1	35(58,3%)
2	16(26,7%)
3	7(11,7%)
>4	2(3,3%)
Адьювантная химиотерапия	
не проводилась	49(81,7%)
проводилась	11(18,3%)

Как видно из табл. 1, мужчины составляли 55%, женщины – 45%, средний возраст – 61.8лет. Общее состояние по шкале ECOG: 0 баллов – 1,3%, 1 балл – 46,7% и 2 балла – 40%. Ректосигмоидальный отдел кишечника поражен в 40% случаев, ободочная кишка – 21,7% и прямая кишка – 38,3%. Количество метастатически пораженных областей: 1 область – 58,3%, 2 – 26,7%, 3 – 11,7% и 4 области у 3,3% больных. При этом учитывалось и местное, локальное поражение – рецидивы в послеоперационном ложе опухоли, прорастание опухоли в матку, анус, яичники, простату, метастазы в забрюшинные лимфатические узлы, печень, легкие, надпочечник. Метастазы в печень при операции или через 4-5 недель зарегистрированы у 18 больных (30%).

Адьювантная химиотерапия проведена у 11 больных (18,3%) в режиме монотерапии капецитабином или по схеме PF (цисплатин, фторурацил). Радиотерапию получили 7 больных (11,7%) при локальном поражении КРР, лишь один больной получил лучевую терапию в адьювантном режиме при раке прямой кишки.

Таблица 2

Схемы химиотерапии

Первичная локализация опухоли	FOLFOX-4	XELOX	FOLFOX+бевацизумаб
Ректосигмоидальный отдел	9(28,1%)	11(52,4%)	4(57,%)
Ободочная кишка	7(21,9%)	5(23,8%)	2(28,6%)
Прямая кишка	16(50,0%)	5(23,8%)	1(14,3%)
Всего	32(53,3%)	21(35,0%)	7(11,7%)

Лечение по схеме FOLFOX-4 при МКРР ректосигмоидального отдела получили 28,1%, при раке ободочной кишки – 21,9% и прямой кишки – 50,0%(табл. 2). По схеме XELOX – 52,4%, 23,8% и 23,8% соответственно по вышеуказанным локализациям. Химиотерапию с включением бевацизумаба получили 11,7% пациентов, из них 6 по схеме FOLFOX-4 и 1 больная по схеме XELOX (табл. 2). Режимы FOLFOX-4 и XELOX описаны ранее. Бевацизумаб вводили в дозе 5мг/кг каждую 2-ю или 3-ью недели в виде 30-90-минутной в/в инфузии в 1-й день каждого цикла перед инфузией оксалиплатина. Все больные получили от 3 - 4 до 12 циклов химиотерапии. При недостаточном или стабильном эффекте лечения больные получали химиотерапию по другим схемам, в частности, с включением иринотекана, не ранее чем через 4 недели после завершения этапа оценки эффективности схем FOLFOX-4 и XELOX.

Всего курсов химиотерапии по схеме FOLFOX-4 проведено 191 (из них 6 курсов с бевацизумабом) и по схеме XELOX – 113 курсов (1 с бевацизумабом).

Результаты и обсуждение

В отделении химиотерапии с начала 2014г. до конца 2016г. и 3 месяца 2017г. прошли обследование и лечение 91 больной. Из них 31 исключен из исследования, поскольку получили только 1-2 курса химиотерапии или по тем или иным причинам не явились в клинику, о них нет никаких сведений. Поэтому полноценной оценке подлежали 60 пациентов, большинство из них получают химиотерапию и в настоящее время.

Таблица 3

Эффективность лечения больных МКРР

Схемы химиотерапии	FOLFOX-4 n=32	XELOX n=21	FOLFOX+ бевацизумаб n=7
Полная регрессия	3(9,4%)	2(9,5%)	2(28,6%)
Частичная	7(21,9%)	4(19,0%)	4(57,1%)
Стабилизация	18(56,3%)	13(61,9%)	1(14,3%)
Без эффекта	4(12,5%)	2(9,5%)	

Как видно из табл. 3, полная регрессия была зарегистрирована у 9,4% больных, леченных по схеме FOLFOX-4, и 9,5% – по схеме XELOX, частичная регрессия у 21,9% и 19,0% соответственно, стабилизация процесса у 56,3% (FOLFOX-4) и у 61,9% больных, леченных по схеме XELOX. Без эффекта – у 12,5% и 9,5% пациентов соответственно. Эффективность по схемам с включением бевацизумаба была практически аналогична, хотя частичная регрессия несколько выше (28,6%) – расчет проводился из числа больных (7), получивших бевацизумаб (табл. 3).

Таблица 4

Медиана безрецидивной выживаемости у больных МКРР

	Схемы лечения			
	FOLFOX-4	XELOX	FOLFOX-4+ бевацизумаб	FOLFOX-4+ XELOX+ радиотерапия
Время до прогрессирования заболевания	9,8мес.	8,2мес.	11,7мес.	15,6мес.

Медиана продолжительности жизни без прогрессирования была 9,8мес. при лечении в режиме FOLFOX-4 и 8,2мес. в режиме XELOX. Медиана безрецидивной продолжительности жизни больных, леченных с включением бевацизумаба, была несколько выше и составила 11,7мес. (табл.4). Лишь один пациент не ответил на лечение и после 3 курсов химиотерапия с бевацизумабом прекращена. У больного отмечено усиление

ние болей в метастатически пораженных костях скелета, несмотря на применение бисфосфонатов.

Одна больная, 76 лет, после резекции прямой кишки (2002г.) и адъювантной радиотерапии и монотерапии капецитабином, успешно пролечена по схеме XELOX+бевацизумаб (12 курсов) с частичной регрессией метастазов в печень, местного рецидива. Безрецидивная выживаемость составила более 25 месяцев и в настоящее время получает химиотерапию по схеме иринотекан с кселодой (IRIX). Другая больная, 62 лет, с метастазами в печень рака ректосигмоидального отдела толстой кишки получила 6 курсов FOLFOX-4 с полной регрессией метастазов, и период продолжительности жизни без прогрессирования составил 17мес. (оперирована и переведена на схему IRIX после выявления метастазов в яичник).

Медиана продолжительности жизни без прогрессирования у больных, леченных со стабилизацией процесса, составила 7,3мес. Пациенты, леченные без эффекта, в среднем прожили 6,1мес.(в трех группах). Средняя продолжительность жизни больных без прогрессирования, получивших радиотерапию после химиотерапии по схеме FOLFOX-4 и XELOX, составила 15,6мес. (табл.4). Радиотерапия повышает как эффективность лечения, так и безрецидивную выживаемость у пациентов с локальным рецидивом и прорастанием в окружающие ткани при КРР.

При анализе эффективности и безрецидивной выживаемости в зависимости от общего состояния по шкале ECOG лучшие результаты установлены при 0 и 1 баллах, чем при 2 баллах.

Побочные эффекты при схемах FOLFOX-4 и XELOX оценивались по NCI-CTC (табл. 5).

Таблица 5

Побочные явления при лечении МКРР по схемам FOLFOX-4 и XELOX

	Степень токсичности			
	I	II	III	IV
Тошнота	16	17	2	1
Диарея	11	14	1	1
Анорексия	6	7	-	-
Рвота	4	4	-	-
Лейкопения	1	3	1	-
Тромбоцитопения	1	3	1	-
Стоматит	-	2	1	-
Ладонно-подошвенный синдром	1	-	-	-
Боли в животе	3	1	1	-
Повышение уровня АСТ,АЛТ,ГГТП,ЩФ	1	1	1	-

При оценке токсичности установлено, что частота побочных реакций была практически одинакова в обеих группах. При FOLFOX-4 чаще отмечалась лейкопения, тромбоцитопения, боли в животе, в то время как при XELOX – чаще диарея, ладонно-подошвенный синдром выявлен лишь у одной больной. Повышение уровня печеночных показателей АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ отмечено у 3 больных. Лишь в одном случае III степени (трудно купируемые), в связи с чем после 6 курсов FOLFOX лечение прекращено, общая продолжительность жизни больного составила 20 мес. (метастазы в печень, надпочечник, канцероматоз).

Включение бевацизумаба не увеличило токсичность, больные переносили лечение хорошо.

При анализе динамики изменения уровня РЭА и Ca 19-9 в плазме у больных, леченных с эффектом, установлена прямая зависимость между содержанием РЭА и Ca 19-9 и прогрессированием заболевания, в некоторых случаях и с эффективностью лечения. Так, у пациентов с частичной регрессией опухоли отмечено снижение РЭА с 58,0 нг/мл, 22,7 нг/мл, 19,9 нг/мл до 13,3 нг/мл, 5,0 нг/мл, 2,3 нг/мл соответственно и Ca 19-9 – с 58,1 U/ml до 14,3 U/ml, в остальных случаях заметной динамики не отмечалось. В некоторых случаях прогрессирование процесса сопровождалось резким повышением уровня РЭА с 15,4 нг/мл до 63,2 нг/мл, с 96,0 нг/мл до 488,0 нг/мл.

Таким образом, в настоящем исследовании химиотерапию на основе капецитабина сравнивали с режимом, включающим в/в струйное, а затем инфузионное введение фторурацила с лейковорином, установлено, что эффективность в обоих случаях примерно одинакова. Аналогичные результаты были получены в ряде других исследований [1,2,8]. Однако в современной клинической практике часто отдается предпочтение инфузионному режиму фторурацила, поскольку последний обладает несколько лучшей переносимостью и эффективностью [1,2], хотя режим XELOX требует меньшего пребывания пациента в клинике и назначается введение оксалиплатина на 21-й день. Комбинация же FOLFOX-4 требует 3-4-дневного пребывания больного, с двухдневной инфузией по 22 часа, последующий курс проводится через 2 недели, что чревато более частыми тромботическими и гематологическими осложнениями.

В заключение отметим, что режим XELOX обладает не меньшей эффективностью, чем FOLFOX-4 и может быть рекомендован в качестве стандартной химиотерапии первой линии при метастатическом колоректальном раке.

Поступила 03.05.17

**Կապեցիտաբինը և օքսալիպլատինը՝ համեմատած
ֆտորուրացիլի, լեյկովորինի և օքսալիպլատինի
հետ՝ մետաստատիկ կոլոռեկտալ քաղցքեղի
քիմիաթերապիայում**

Լ.Գ.Հայրապետյան, Ա.Հ.Տանանյան

Հետազոտված է FOLFOX-4 և XELOX սխեմաների արդյունավետությունը՝ մետաստատիկ կոլոռեկտալ քաղցքեղով 60 հիվանդի մոտ՝ բուժման I գծում: Հայտնաբերված է, որ 2 սխեմաներն ունեն համանման արդյունավետություն և ախտադարձից ազատ տևողություն: Քիմիաթերապիայի արդյունավետությունը գրանցված է FOLFOX-4 սխեմայով բուժված հիվանդների 31.3 %-ի մոտ և XELOX սխեմայով բուժվածների 28.5 %-ի մոտ: Անախտադարձ ապրելիությունը FOLFOX-4 սխեմայով կազմել է 9.8 ամիս և XELOX-ով բուժվածների մոտ 8.2 ամիս: Վերը նշված սխեմաների համակցումը բեվազիզումաբով ցույց է տվել, որ հիվանդությունից ազատ ապրելիությունը որոշ չափով ավելանում է և կազմում է 11.7 ամիս: XELOX սխեման՝ մինիմալ տոքսիկ ազդեցությամբ կարելի է առաջարկել կլինիկական պրակտիկայում օգտագործման համար:

**Comparison of capecitabine and oxsalipatin combination with
fluorouracil, leucovorin and oxsalipatin regiment in chemotherapy
of metastatic colorectal cancer**

L.G Hayrapetyan, A.H.Tananyan

It has been evaluated the efficacy of the firstline therapeutic regiments FOLFOX-4 and XELOX for 60 patients with metastatic colorectal cancer. It was found out that the both schemes are equally effective for achieving long-term progression-free survival. For FOLFOX-4 the efficacy was 31.3%, for XELOX 28.5%. Progression-free survival was respectively 9.8 months for FOLFOX-4 and 8.2 months for XELOX. The combination of both schemes with bevacizumab increased the progression-free survival up to 11.7 months. XELOX may be more useful and effective in practice with minimal toxicity.

Литература

1. *Bronstien S. et al.* The use and limitations of serial plasma carcinoembryonic antigen(CEA) level as a monitor of changing metastatic liver tumor volume in patients receiving chemotherapy. *Cancer*, 1980; 46(2):266-72.

2. *Cassidy J., Tabernero J., Twelves C. et al.* XELOX (capecitabine+oxsalipatin). Active firstline therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J.Clin. Oncol.*, 2004,22:2084-2091.
3. *Cassidy J., Clarke S. et al.* XELOX vs FOLFOX-4 as first line therapy for metastatic colorectal cancer. NO16966 updated results. *Br.J.Cancer*, 2011;105(1): 58-64.
4. *Cassidy J., Stefen C. et al.* Капецитабин и оксалиплатин в сравнении с 5-фторурацилом, фоллиниевой кислотой и оксалиплатином в химиотерапии первой линии при метастатическом колоректальном раке: рандомизированное исследование III фазы. *J. of Clinical Oncology*, 2008, 28:12, p. 26-31.
5. *Falcone A., Ricci S. et al.* Phase III trial infusional fluorouracil, leucovorin, oxsalipatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan(FOLFOXIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J.Clin.Oncol.*, 2007; 25(13):1670-6.
6. *Locker G.Y., Hamilton S. et al.* ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J.Clin. Oncol.*, 2006;24:5313-5327.
7. *Porchen R., Arkenau H.T. et al.* Capecitabine plus oxsalipatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxsalipatin: A randomized comparison in metastatic colorectal cancer—a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25: 4217-4223.
8. *Sargent D.J. et al.* Pooled Safety and Efficacy Analysis Examining the Effect of Performance Status on Outcomes in Nine First-line Treatment Trial Using Individual Data From Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J.Clin.Oncol.*, 2009;27:1948-1955.