

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОКСАЛИПЛАТИНА (ЭЛОКСАТИНА®) ПРИ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ

И.А. Королева, М.В. Копп

Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара

Представлены результаты применения оксалиплатина (Элоксатина) у 68 больных диссеминированным колоректальным раком с поражением печени. Показана эффективность оксалиплатинсодержащих режимов химиотерапии у указанного контингента больных: общий объективный ответ был получен у 39,7 % пациентов. Используемые режимы имеют удовлетворительный профиль токсичности, позволяющий проводить лечение в амбулаторном режиме.

Введение

Колоректальный рак (КРР) занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности в большинстве экономически развитых стран мира, включая Россию. Каждый год в мире выявляют 945 тыс. новых случаев КРР, 492 тыс. пациентов ежегодно погибают от этого заболевания [1, 2]. В России в 2006 г. заболели раком толстой кишки свыше 53 тыс. человек, причем за последние 10 лет прирост заболеваемости КРР составил 33 % [3]. В 2006 г. доля КРР составила 10,9 и 11,7 % впервые выявленных злокачественных новообразований среди мужчин и женщин соответственно [3]. Примерно у 60 % пациентов после радикального хирургического лечения этой опухоли развиваются местные рецидивы или отдаленные метастазы. В 85 % случаев отдаленные метастазы выявляются в первые 2,5 года после операции [4].

Наиболее частой локализацией отдаленных метастазов при КРР является печень, причем примерно у половины пациентов с диссеминированной опухолью наблюдается поражение только этого органа. По данным многих исследователей, у 10–25 % больных КРР метастазы в печень выявляются в момент постановки первичного диагноза, еще у 20–25 % пациентов метастатическое поражение печени развивается позднее. Именно вторичное поражение печени наиболее часто является причиной смерти этих больных.

Резекция метастазов КРР в печень существенно увеличивает выживаемость больных: по данным ряда исследователей, 5-летняя выживаемость может достигать 40 % [5, 6]. К сожалению, только 15–25 % пациентов с метастазами КРР в печень могут быть кандидатами для резекции, реально эта цифра еще меньше [7]. В по-

следние годы публикуются данные о результатах комбинации хирургического лечения с высокочастотной абляцией и криотерапией [8], частота полного некроза очагов после высокочастотной абляции составляет, по данным разных авторов, от 52 до 93 %, но применение метода ограничивается рядом противопоказаний. Также продемонстрирована эффективность внутриартериальной химиотерапии и эмболизации портальной вены [9, 10]. Однако, несмотря на успехи хирургии, доля больных с нерезектабельными метастазами КРР в печень, нуждающихся в системной химиотерапии, остается высокой.

Наиболее перспективными при терапии метастатического КРР являются режимы, включающие оксалиплатин, который обычно сочетают с хорошо изученными фторурацилом и лейковорином (кальция фолинатом) [11]. Оксалиплатин (Элоксатин®) – комплекс платины с оксалатом и 1,2-диаминоциклогексаном, обуславливает формирование платиновых внутринитевых сшивков, которые блокируют репликацию ДНК, ингибируя ее синтез и пролиферацию. На стадии доклинических исследований установлено, что оксалиплатин обладает синергизмом действия с фторурацилом и Лейковорином в отсутствие перекрестной резистентности [12]. Оксалиплатин несомненно стал новой ступенью в развитии химиотерапии диссеминированного КРР. В настоящее время в европейских странах комбинация оксалиплатина с фторурацилом и Лейковорином является стандартом химиотерапии первой линии для больных КРР [13–15]. Высокая эффективность данного режима при распространенном КРР продемонстрирована в исследовании III фазы, результаты которого были опубликованы de Gramont А.

и соавт. [13]. Они свидетельствуют об эффективности комбинации оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день + фторурацил 400 мг/м² струйно и 600 мг/м² в виде 22-часовой инфузии + Лейковорин 200 мг/м² в 1–2-й дни каждого 2-недельного курса (комбинация FOLFOX) у 50,7 % больных метастатическим КРР. Авторы продемонстрировали выраженную противоопухолевую активность комбинации FOLFOX в качестве химиотерапии 1-й линии при метастатическом КРР, по непосредственному эффекту достоверно превосходящей комбинацию фторурацил + Лейковорин (51 против 22 %). Периферическая сенсорная нейропатия при применении оксалиплатина в кумулятивной дозе 874 мг/м² (10 циклов лечения) выявлена у 67,5 % пациентов.

Важность использования оксалиплатина для лечения больных метастатическим КРР была также показана в исследовании Grothey А. и соавт. [16]. В исследование были включены 252 больных, которые получали Лейковорин 20 мг/м² и фторурацил 425 мг/м² в 1–5-й дни каждые 4 недели (режим Мэйо) или комбинацию FUFOX (оксалиплатин 50 мг/м² + Лейковорин 200 мг/м² + фторурацил 2000 мг/м² в виде 24-часовой инфузии в 1-й, 8, 15, 22-й дни каждые 5 недель). Летальные исходы в ближайшие 60 дней от начала терапии вследствие токсичности отмечены у 3 (2,4 %) больных, получавших режим Мэйо, и у 1 (0,8 %) пациента после FUFOX. У 17 % больных, получавших оксалиплатин, отмечена нейропатия III–IV степеней, особенно при достижении кумулятивной дозы 900 мг/м² и более. Частота объективного эффекта при использовании комбинации FUFOX была в 2 раза выше, чем при назначении режима Мэйо (48 и 23 % соответствен-

но). При среднем сроке наблюдения 28 месяцев время до прогрессирования составило 7,9 и 5,3 месяца соответственно ($p < 0,01$) [16].

Исследование Alberts S. и соавт. показало, что у 33 % больных с нерезектабельными метастазами КРР в печень после применения химиотерапии FOLFOX удалось выполнить их полную резекцию [17]. По данным Giacchetti S. и соавт., оперативное вмешательство после проведения эффективной химиотерапии (оксалиплатин + фторурацил + Лейковорин) 151 пациенту с нерезектабельными ранее метастазами в печень стало возможным в 51 % случаев, 38 % больных выполнено полное удаление метастатических очагов [16]. Пятилетняя выживаемость достигнута у 50 % оперированных пациентов. Эти данные являются серьезным достижением, т. к. известно, что при метастазах КРР 5-летний рубеж обычно преодолевают лишь 5 % больных.

Применение в ежедневной практической работе онкологических диспансеров Элоксатинсодержащих режимов химиотерапии позволило изменить отношение к больным КРР с метастатическим поражением печени.

Материал и методы

В Самарском областном клиническом онкологическом диспансере с января 2001 по январь 2008 г. оксалиплатинсодержащие режимы химиотерапии 1-й линии получили 68 пациентов с диссеминированным КРР с метастатическим поражением печени.

Отбор больных осуществлялся на основании следующих критериев:

- гистологически подтвержденный метастатический КРР с наличием хотя бы одного измеряемого метастатического очага в печени. Обязательная морфологическая верификация печеночных метастазов не предполагалась. Оценка размеров очага осуществлялась путем ультразвукового исследования (УЗИ), рентгеновской компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ);
- химиотерапия по поводу диссеминированного КРР ранее не проводилась (возможно проведение ранее адьювантной химиотерапии);
- общее состояние (PS) < 2 (по шкале ECOG);

Таблица 1. Общая характеристика больных метастатическим колоректальным раком

Параметр	Количество больных, n (%)
Число наблюдений:	68
- мужчин	37 (54,0)
- женщин	31 (46,0)
Локализация первичной опухоли:	
- толстая кишка	45 (66,2)
- прямая кишка	23 (33,8)
PS:	
- 0	4 (5,8)
- 1	47 (69,2)
- 2	17 (25,0)
Предшествующее лечение:	
- оперативное вмешательство	54 (79,4)
- адьювантная химиотерапия	35 (51,5)
- не проводилось	14 (20,6)

- возраст от 18 до 70 лет;
- ожидаемая продолжительность жизни > 3 месяцев;
- удовлетворительная функция костного мозга (абсолютное содержание гранулоцитов не менее 2000/мм², тромбоцитов – 100000/мм², гемоглобин более 10 г/дл), почек и печени (билирубин, креатинин, мочевины – до верхней границы нормы [ВГН]; АЛТ, АСТ – ВГН × 1,5);
- отсутствие выраженной сопутствующей патологии – недостаточности кровообращения II–III ст., сахарного диабета, туберкулеза, острых инфекционных заболеваний;
- отсутствие симптомов метастатического поражения ЦНС.

Больные получали терапию в режиме принятом в нашем центре **OxFL** – оксалиплатин (Элоксатин®) 100 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, Лейковорин 200 мг/м² в 1-й и 2-й дни, фторурацил 500 мг/м² внутривенно струйно в 1–5-й дни или 3000 мг/м²; внутривенная непрерывная инфузия в 1–3-й дни (каждые 3 недели), или в режиме **FOLFOX** – окса-

липлатин (Элоксатин®) 85 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, Лейковорин 200 мг/м² в 1-й и 2-й дни, фторурацил 400 мг/м² внутривенно струйно затем 600 мг/м²; внутривенная 22-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни, (каждые две недели).

Режим непрерывной инфузии фторурацила обеспечивался носимыми механическими инфузорами со скоростью введения 5 мл/ч, при этом либо использовались имплантируемые системы длительного венозного доступа, либо применялась катетеризация периферической вены.

Максимально проводилось 9 циклов полихимиотерапии. Антиэметики назначались по показаниям. Применение колониестимулирующих факторов не регламентировалось.

Оценка ответа проводилась (в отсутствие явных признаков прогрессирования) по завершении третьего цикла (6-го, 9-го – у больных с ответом) по критериям ВОЗ с использованием визуализационных методов (УЗИ, КТ, МРТ).

Основания для изменения программы лечения или его прекращения:

Таблица 2. Характеристика распространенности метастатического процесса

Параметр	Количество больных, n (%)
Число очагов в печени:	
- среднее (интервал)	5,8 (2,0–15,0)
- медиана	6,0
Локализация опухолевых очагов:	
- печень	46,0 (67,6)
- печень + внепеченочные метастазы (в т. ч. локальный рецидив)	22,0 (32,4)
Время выявления метастазов в печень:	
- одновременно с первичной опухолью	14,0 (20,6)
- в период до 2,5 лет после хирургического лечения	42,0 (61,8)
- в период от 2,5 до 5,0 лет после хирургического лечения	12,0 (17,6)

- прогрессирование опухолевого процесса;
- непереносимая токсичность;
- отказ больного от лечения.

Кроме полного и частичного регресса учитывался лечебный эффект, включающий и стабилизацию процесса.

Оценка безопасности лечения осуществлялась на основании регистрации нежелательных явлений в соответствии с критериями общей токсичности (КОТ) Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI), версия 3.0. В течение всего периода проведения химиотерапии осуществлялся контроль показателей функции костного мозга, почек, печени, ЭКГ, по показаниям – неврологического статуса.

Результаты и обсуждение

Возраст включенных в исследование 68 больных КРР с метастазами в печень составлял от 31 до 70 лет (медиана – 56 лет). Характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в *табл. 1*.

Адювантную химиотерапию по схеме фторурацил + Лейковорин ранее получали 35 (51,5 %) пациентов. У 46 (67,6 %) больных метастазы в печень были единственным признаком генерализации. Данные о характере метастазирования приведены в *табл. 2*.

Как следует из данных *табл. 2*, контингент больных, включенных в исследование, был весьма тяжелым. Помимо всего прочего 9 пациентов имели поражение легких, что несомненно ухудшало их общее состояние. Болевой синдром различной интенсивности, но не требующий назначения опиоидов, отмечен у 28 (41,2 %) больных.

Двадцать шесть (38,2 %) пациентов получали химиотерапию по схеме ОхFL, 42 (61,8 %) – FOLFOX. За период исследования проведено 294 цикла лечения (от 2 до 9, медиана – 4). При этом 108 циклов проведены по схеме ОхFL (в среднем больной получил 4,1 цикла), 186 – по схеме FOLFOX (в среднем больной получил 4,4 цикла).

Эффективность лечения больных КРР с метастазами в печень представлена в *табл. 3*. Общий объективный ответ получен у 39,7 % больных. При включении в анализ только метастазов в печень отмечен несколько больший общий объективный ответ (45,6 против 39,7 %) и большее количество стабилизаций (17,6 против 14,7 %). Из 27 пациентов, у которых был зарегистрирован общий объективный ответ, 11 больным в последующем выполнена радиочастотная абляция метастатических очагов в печени.

Следует отметить удовлетворительную субъективную переносимость комбина-

ций ОхFL и FOLFOX. Тошнота и рвота достаточно легко купировались, только 16 циклов терапии осложнились рвотой III степени (*табл. 4*). Нейропатия проявлялась парестезиями, причем в случае развития нейропатии III степени данный вид токсичности выражено влиял на качество жизни больных. Все случаи развития нейропатии III степени были зарегистрированы после 6 циклов химиотерапии у пациентов старше 65 лет. Назначение витаминов группы В позволило несколько уменьшить проявление периферической нейропатии, после окончания лечения оксалиплатином все явления нейротоксичности полностью разрешались в среднем через 8 недель. Анемии были невыраженными и не влияли на ход лечения. Случаев фебрильной нейтропении зарегистрировано не было, колониестимулирующие факторы не применялись. Тем не менее 14 циклов ОхFL и 25 – FOLFOX были отложены на срок от 1 до 2 недель для нормализации показателей периферической крови. Диарея обычно была I и II степеней, купировалась стандартной терапией лоперамидом. Только 8 циклов химиотерапии осложнились диареей III степени, все пациенты, у которых развилась диарея III степени, были старше 65 лет. Мукозит развился после трети циклов терапии, но по выраженности был не выше II степени, потребовал

Таблица 3. Эффективность лечения

Параметры	Общее число больных (n = 68)	ОхFL (n = 26)	FOLFOX (n = 42)
		n (%)	
Полный эффект	6 (8,8)	2 (7,7)	4 (9,5)
Частичный эффект	21 (30,9)	8 (30,8)	13 (30,9)
Общий объективный ответ	27 (39,7)	10 (38,5)	17 (40,5)
Объективный ответ метастазов в печень	31 (45,6)	10 (38,5)	21 (50,0)
Стабилизация	10 (14,7)	3 (11,5)	7 (16,6)
Стабилизация метастазов в печень	12 (17,6)	4 (15,4)	8 (19,0)
Прогрессирование	31 (45,6)	13 (50,0)	18 (42,9)

Таблица 4. Переносимость химиотерапии

Побочный эффект	Степень токсичности (NCI)			
	ОхLF (n = 108)		FOLFOX (n = 186)	
	I–II	III	I–II	III
	n (%)			
Нейтропения, число циклов	30 (27,7)	14 (12,9)	54 (29,0)	25 (13,4)
Анемия, число циклов	16 (14,8)	0	28 (15,1)	0
Тошнота/рвота, число циклов	35 (32,8)	5 (4,6)	64 (34,4)	11 (5,9)
Нейротоксичность, число циклов	38 (35,2)	17 (15,7)	63 (33,9)	20 (10,8)
Диарея, число циклов	31 (28,7)	3 (2,8)	55 (29,6)	5 (2,7)
Мукозит, число циклов	33 (30,6)	0	67 (36,0)	0

Элоксатин®

Оксалиплатин 5 мг/мл

НОВЫЙ СТАНДАРТ адъювантной терапии

Добавление Элоксатина к стандартной терапии 5FU-LV у пациентов с III стадией рака ободочной кишки в течении 5 лет снижает риск развития рецидива на 22%, увеличивает 6-летнюю выживаемость на 20%



Представительство акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция),
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11.
<http://www.sanofi-aventis.ru>

только местного лечения, разрешился в среднем в течение 7 дней.

По данным многочисленных рандомизированных исследований, у больных диссеминированным КРР при использовании Элоксатинсодержащих режимов частота достижения объективного ответа колеблется от 35 до 54 % [13, 14, 16]. Общий объективный ответ, полученный нами (39,7 %), существенно не отличается от ранее полученных данных. Эффективность двух режимов, использовавшихся при метастатическом КРР, оказалась сравнимой: 38,5 % – при схеме ОхFL и 40,5 % – при схеме FOLFOX.

При оценке объективного ответа только метастазов в печень режим FOLFOX показал несколько большую эффективность по сравнению с режимом ОхFL (50,0 против 38,5 %). Число стабилизаций при обоих режимах было практически одинаковым. После достижения частичного ответа 11 пациентам выполнена радиочастотная абляция остаточных метастатических очагов печени.

При применении оксалиплатина лимитирующими токсичностями являются нейтропения и нейротоксичность. В данном исследовании зарегистрирована хорошая переносимость схемы лечения с оксалиплатином, только 12,9 % циклов

ОхFL и 13,4 % циклов FOLFOX осложнились нейтропенией III степени, у части больных это потребовало откладывания цикла, но редукция дозы не проводилась. Фебрильной нейтропении не наблюдалось при обоих режимах, колониестимулирующие факторы не применялись.

Схема ОхFL приводила к развитию нейротоксичности III степени в 15,7 % циклов, FOLFOX – в 10,8 % циклов. Такой уровень токсичности совпадает с данными различных исследований. Следует отметить, что все пациенты, у которых развилась периферическая нейропатия III степени, были старше 65 лет.

Всего диареей при режиме ОхFL осложнились 31,5 % циклов, а диареей III степени – только 2,8 %. При использовании схемы FOLFOX диарея наблюдалась после 32,3 % циклов, диарея III степени имела место после 2,7 % циклов, причем все пациенты были старше 65 лет. Число мукозитов было сравнимым при обоих режимах, этот побочный эффект связан, по-видимому, с действием фторурацила. Таким образом, оба элоксатинсодержащих режима имеют приемлемый уровень токсичности.

Заключение

Выявление множественных метастазов в печень при КРР ни в коей мере

не означают фатальности ситуации. Оксалиплатинсодержащие комбинации противоопухолевых препаратов позволяют добиваться непосредственного эффекта этого тяжелого контингента онкологических пациентов.

Оксалиплатинсодержащие режимы характеризуются вполне приемлемым уровнем токсичности, существенно не влияющим на выполнение программы лечения. У пациентов старше 65 несколько чаще развивалась диарея и периферическая нейропатия, причем диарея наиболее вероятно связана с фторурацилом. Возможно, у этих больных целесообразно применение режима XELOX (оксалиплатин + капецитабин) как обладающего меньшей токсичностью.

Использование механического носимого инфузатора для обеспечения длительной внутривенной инфузии фторурацила позволяет назначать режим FOLFOX амбулаторно.

Применение имплантируемых систем центрального венозного доступа (портов) также значительно повышает качество жизни больных, позволяя в максимальной степени сохранить активность и трудоспособность.

ЛИТЕРАТУРА

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74–108.
- Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Global cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999;49(1):8–31.
- Чиссов В.И. Старинский В.В. Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2006 г. (заболеваемость и смертность). М., 2008.
- Greenlee RT, et al. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;50:7–33.
- Scheelle J, Altendorf-Hofmann A, Grube T, et al. Resection of colorectal liver metastases. What prognostic factors determine patient selection? *Chirurg* 2001;72(5):547–60.
- Nakamura S, Suzuki S. Treatment strategy for hepatic metastases of colorectal cancer *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2003;104(10):701–06.
- Ruers T, Bleichrodt RP. Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results. *Eur J Cancer* 2002;38(7):1023–33.
- Bilchik AJ, Wood TF, Chawla SP, et al. Systemic irinotecan or regional floxuridine chemotherapy prolongs survival after hepatic cryosurgery in patients with metastatic colon cancer refractory to 5-fluorouracil. *Clin Colorectal Cancer* 2001;1(1):36–42.
- Malafosse R, Penna C, Sa Cunha A, et al. Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies. *Ann Oncol* 2001;12(7):887–94.
- Bouchahda M, Tanaka K, Adam R, et al. Three-drug chronotherapy via hepatic artery as salvage treatment for patients with liver-only metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;24:abstr. 3616.
- Hasuike Y, Takeda Y, Mishima H, et al. Systemic chemotherapy for advanced colorectal cancer with liver metastasis. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002;29(6):866–72.
- Raymond E, Louvet C, Tournigand C, et al. Pemetrexed disodium combined with oxaliplatin, SN38, or 5-fluorouracil, based on the quantitation of drug interactions in human HT29 colon cancer cells. *Int J Oncol* 2002;21(2):361–67.
- de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938–47.
- Marcuello E, et al. Biweekly oxaliplatin plus weekly 48-h continuous infusion and 5-fluorouracil for the first line treatment of advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2000;4:49.
- Sartre J, Massuti B, Taberero JM, et al. Preliminary results of a randomized phase III trial Of the TTD Group comparing capecitabine and oxaliplatin (CapecOx) vs. oxaliplatin and 5-fluorouracil in continuous infusion (5-FU CI) as first line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol* 2005;24:abstr. 3524.
- Grothey A, Deschler B, Kroening H, et al. Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU)/ folinic acid (FA) (Mayo) vs weekly high-dose 24h 5-FU infusion/FA + oxaliplatin (OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer (ACRC). Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting; May 18–21, 2002; Orlando, Florida. Abstr. 512.
- Albert SR, Donohue JH, Mahoney MR, et al. Liver resection after 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin for patients with metastatic colorectal cancer limited to the liver: A North Central Cancer Treatment Group phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:263. Abstr. 1053.
- Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal liver metastases following infusional chemotherapy with 5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999;10:663–39.