

М.Н. НАРИМАНОВ,
к.м.н.

С.А. ТЮЛЯДИН,
д.м.н., профессор
РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Роль иринотекана в современной химиотерапии злокачественных опухолей

*В 1959 году в ходе скрининговой программы по изучению противоопухолевых свойств различных веществ растительного происхождения была обнаружена противоопухолевая активность экстракта кустарника семейства аралиевых *Camptotheca acuminata*, произрастающего в Китае. В дальнейшем удалось выделить действующее начало этого экстракта, названное камптотецином (1). Лишь в 1985 г. достижения молекулярной биологии позволили уточнить механизм действия камптотецина и обозначить его специфическую мишень, которой является топоизомераза-I ДНК (2). В дальнейшем предпринимались многочисленные попытки синтезировать производные камптотецина, сохранив его противоопухолевые свойства и улучшив переносимость.*

Результатом этих изысканий стал препарат CPT-11 или иринотекан, представляющий собой полусинтетический растворимый дериват камптотецина, быстро гидролизующийся *in vivo* в активный метаболит SN-38. Этому метаболиту отводится главная роль в противоопухолевой активности камптотецина, в частности экспериментальные данные свидетельствуют о 100-1000-кратной активности SN-38 по сравнению с камптотецином (3). Механизм действия иринотекана связан с ингибированием фермента топоизомераза-I. Топоизомераза-I представляет собой ядерный фермент с молекулярной массой 100 кDa; кодирующий ген находится в 20-ой хромосоме (4). Фермент играет ключевую роль в жизнедеятельности эукариотической клетки,

а его активность связана с третичной структурой ДНК. В процессе нормальной жизнедеятельности клетки топоизомераза-I образует временный комплекс с одной из нитей ДНК, обеспечивая ее разрыв и раскручивание, необходимые в период репликации. Затем этот комплекс распадается, а разобщенные нити ДНК воссоединяются. Таким образом, ингибирование фермента топоизомеразы-I блокирует процессы репликации и транскрипции.

Иринотекан на предклинических исследованиях продемонстрировал эффективность на ряде традиционных мышиных асцитных и солидных опухолевых штаммах: лейкозе L-1210, панкреатической аденокарциноме, аденокарциноме молочной железы, саркоме Крокер, гепатоме NH-134, раке легкого Льюиса, раке толстой кишки С-38, причем эффект торможения в ряде случаев превосходил таковой при использовании цисплатина и других алкилирующих агентов. Была обнаружена также необычная активность иринотекана в отношении трансплантированных человеческих опухолей толстой кишки и шейки матки, рака легкого, рабдомиосарком, опухолей мозга, нейробластом. Препарат оказался эффективным в отношении ксенографтных линий клеток, резистентных к винбластину, доксорубину, мелфалану, а в отношении клеточных линий колоректального рака был эффективнее топотекана, в том числе в двух случаях опухолевых трансплантатов, резистентных к иринотекану (5). Во время экспериментальных исследований было показано, что иринотекан способен *in vitro* и *in vivo*

подавлять рост опухолей с высокой экспрессией гена множественной лекарственной устойчивости. Эти штаммы и линии клеток отличаются низкой чувствительностью к антрациклинам, подофиллотоксинам и таксанам. Иринотекан оказался активным в отношении мышиной культуры клеток опухолей молочной железы, желудка, легкого и толстой кишки (6).

Рассмотрим результаты клинического применения иринотекана при лечении различных форм злокачественных опухолей.

ИРИНОТЕКАН В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

В мире ежегодно колоректальным раком заболевает 1-1,2 млн. человек. У 60-70% пациентов из них в дальнейшем развиваются метастазы. Еще 15% больных при установке первичного диагноза имеют метастазы. В химиотерапии колоректального рака в последние годы сделаны большие успехи, связанные с применением в клинической практике новых высокоэффективных противоопухолевых препаратов – иринотекана, оксалиплатина, ралтитрексида, капецитабина. Иринотекан является одним из основных препаратов для лечения больных диссеминированным колоректальным раком, о чем свидетельствуют результаты проведенных клинических исследований. В греческом рандомизированном исследовании комбинации оксалиплатин+5-фторурацил+иридино и иринотекан+5-фторурацил+иридино продемонстрировали

равную эффективность в качестве первой линии химиотерапии при лечении 295 больных (7). Частота объективных эффектов составила 33% и 32%, медиана времени до прогрессирования – 8,9 и 7,6 мес. ($p=0,5$) и общей продолжительности жизни – 17,6 и 17,4 мес. соответственно.

В исследовании *Saltz L.B.* (10), больные метастатическим колоректальным раком, ранее не получавшие химиотерапию, получали либо 5-фторурацил и лейковорин, либо 5-фторурацил и лейковорин в сочетании с иринотеканом. Исследование, проведенное в Северной Америке, использовало струйное введение 5-фторурацила с лейковорином (1 исследование), тогда как в Европе назначали инфузии 5-фторурацила с лейковорином (2 исследование). Основными критериями были частота объективного ответа, время до прогрессирования, общая выживаемость и качество жизни. В Американском исследовании объективный ответ составил в группе с иринотеканом, 5-FU и лейковорином 29%, в группе с 5-фторурацилом и лейковорином – 21%, медиана времени до прогрессирования составила 7,0 и 4,3 месяца соответственно. В Европейском исследовании частота объективного ответа составила 35 и 22%, медиана времени до прогрессирования составила 6,7 и 4,4 месяца соответственно. В обоих исследованиях добавление иринотекана достоверно увеличило общую продолжительность жизни (в Американском исследовании – с 12,6 до 14,6 месяца, в Европейском – с 14,1 до 17,6 месяцев). Если объединить данные двух исследований, то добавление иринотекана увеличило продолжительность жизни с 13,3 до 15,9 месяцев. В Американском исследовании добавление иринотекана уменьшило риск прогрессирования заболевания на 36% и риск смерти от опухолевой прогрессии на 20%, в Европейском исследовании – на 46% и 23% соответственно.

Особое значение имеют результаты исследования *Tournigand C.* (11), задачей которого было определить оптимальную последовательность назначения режимов

иринотекан+5ФУ/Лв (FOLFIRI) и оксалиплатин + 5ФУ/Лв (FOLFOX) у нелеченных больных.

Оба режима показали приблизительно одинаковую частоту эффективности и общей выживаемости.

В другом исследовании капецитабин был использован с иринотеканом (CapIri: иринотекан 80 мг/м² в 1,8 дни и капецитабин 1000 мг/м² 2 раза в день внутрь 1-14 дни) и оксалиплатином (CapOx: капецитабин также, оксалиплатин 70 мг/м² в 1,8 дни) каждые 3 недели (8). Вновь эффективность изученных комбинаций при лечении 161 больного была одинаковой: частота объективных эффектов – 38% и 49%, медиана времени до прогрессирования – 8,2 и 6,6 мес., общей продолжительности жизни – 15,8 и 15,8 мес. для CapIri и CapOx соответственно. Эти исследования еще раз демонстрируют равную эффективность комбинаций на основе оксалиплатина и иринотекана, если второй компонент комбинации 5-фторурацил вводится в одинаковом режиме. Без сомнения, что иринотекан улучшает результаты инфузионного введения 5-фторурацила при проведении первой линии химиотерапии у больных диссеминированным колоректальным раком. Об этом еще раз свидетельствуют результаты исследования EORTC, в котором больные получали лейковорин 500 мг/м² в течение 2 часов и 5-фторурацил 2000 мг/м² в течение 24 часов еженедельно 6 недель отдельно или в комбинации с иринотеканом в дозе 80 мг/м² (9). Медиана времени до прогрессирования при лечении 430 больных составила 6,3 и 8,8 мес. ($p=0,0001$) и общей продолжительности жизни – 16,8 и 20,1 мес. соответственно. Добавление иринотекана увеличило частоту диареи, но не сказалось существенным образом на другие проявления токсичности.

Большой интерес вызывают комбинации иринотекана с таргетными препаратами. На съезде ASCO (2003) были представлены результаты рандомизированного исследования, проведенного у 800 больных колоректальным раком, в котором одна группа получала химиотерапию комбинацией IFL (иринотекан 125 мг/м², лейковорин 20 мг/м² и 5-фторурацил 500 мг/м² еженедельно 4 недели с повторением курса через 2 недели) или IFL и бевацизумаб 5 мг/кг каждые 2 недели (12). Добавление бевацизумаба привело к достоверному улучшению непосредственных и отдаленных результатов терапии (таблица 2).

Таким образом, достоверное увеличение продолжительности жизни, показанное в этом исследовании, является предпосылкой дальнейшего изучения комбинации иринотекана с бевацизумабом в лечении этих больных.

В еще одном международном рандомизированном исследовании (13) 329 больных с колоректальным раком и прогрессированием заболевания в течение 3 месяцев после химиотерапии с включением иринотекана (иринотекан-резистентные больные) получали либо моноклональные антитела к рецептору эпидермального фактора роста C225 (цетуксимаб) в дозе 400 мг/м², затем 250 мг/м² еженедельно до признаков прогрессирования или токсичности, либо C225 и иринотекан в тех же дозах и режиме введения, после которых было отмечено прогрессирование заболевания. Обязательным условием включения в исследование было наличие на мембране опухолевых клеток рецепторов эпидермального фактора роста. Больные, которые получали C225 только в случае прогрессирования заболевания, могли получать комбинацию C225 и иринотекана. Результа-

Таблица 1. Сравнительная оценка последовательности комбинаций FOLFIRI>FOLFOX и FOLFOX>FOLFIRI при метастатическом раке толстой кишки (226 больных)

Режим	1 линия		2 линия		Общая выживаемость
	Эффект, %	Выживаемость без прогрессирования	Эффект, %	Время до прогрессирования	
FOLFIRI>FOLFOX	57,5%	8,4 мес.	21%	14,4 мес.	20,4 мес.
FOLFOX>FOLFIRI	56%	8,9 мес.	7%	11,5 мес.	21,5 мес.

Таблица 2. Сравнительная оценка комбинаций IFL и IFL + бевацизумаб при колоректальном раке (800 больных)

Режим	Частота объективного эффекта	Время до прогрессирования	Продолжительность жизни
IFL	35%	6,2 мес.	15,6 мес.
IFL + бевацизумаб	45%	10,6 мес.	20,3 мес.
p	0,0029	< 0,00001	0,00003

Таблица 3. Сравнительная оценка режимов цетуксимаб и цетуксимаб + иринотекан у иринотекан-резистентных больных (329 больных)

Режим	Токсичность 3-4 ст.		Объективный эффект	Время до прогрессирования	Продолжительность жизни
	Диарея	Сыпь			
C225 111 больных	2%	5,2%	10%	1,5 мес.	6,9 мес.
C-225 + иринотекан 218 больных	45%	9,4%	22%	4,1 мес.	8,6 мес.

Таблица 4. Сравнительная оценка комбинаций LF, LFP и LFI в качестве химиотерапии первой линии при распространенном раке желудка (134 больных)

	LF	LFP	LFI
Число больных	45	44	45
Частота объективного эффекта	6 (13%)	12 (27%)	18 (40%)
Медиана времени до прогрессирования	3,2 мес.	4,9 мес.	6,7 мес.
Медиана продолжительности жизни	6,8 мес.	9,5 мес.	11,3 мес.
Частота прекращения терапии вследствие токсичности	0%	14%	4%
Нейтропения 3-4 ст.	11%	61%	40%
Диарея 3-4 ст.	2%	2%	22%

Таблица 5. Сравнительная оценка комбинаций DI и DF в качестве химиотерапии первой линии при распространенном раке желудка (85 больных)

	DI	DF
Число больных	42	43
Объективный эффект	37,5%	33,3%
Медиана времени до прогрессирования	3,8 мес.	4,4 мес.
Медиана продолжительности жизни	9,0 мес.	9,4 мес.
Диарея 3-4 ст.	42,9%	16,3%
Стоматит 3-4 ст.	2,4%	14%
Нейтропения 3-4 ст.	85,4%	69,8%

ты исследования представлены в таблице 3.

Исследование убедительно продемонстрировало, что C225 обладает самостоятельной противоопухолевой активностью у этой прогностически неблагоприятной группы больных. Однако более интересным представляются данные о том, что совместное назначение C225 и иринотекана повышает чувствительность опухолевых клеток к последнему, несмотря на имеющуюся клиническую резистентность к препарату. Это

приводит к достижению объективного противоопухолевого эффекта у 22% больных и медиане продолжительности жизни 8,6 мес. Эти результаты следует расценивать необычно высокими у данной группы больных. Степень экспрессии рецептора эпидермального фактора роста не коррелировала с эффективностью проводимой терапии. Было отмечено, что больные, у которых отмечено развитие кожной токсичности (сыпь) демонстрировали достоверно лучшие результаты лечения.

Иринотекан также является одним из основных препаратов для проведения второй линии химиотерапии у больных, ранее получавших 5-фторурацил или комбинацию 5-фторурацила и оксалиплатина. Авторы рандомизированного исследования поставили вопрос, как долго следует проводить терапию иринотеканом у больных с прогрессированием после лечения 5-фторурацилом (14). 333 больных получали иринотекан в дозе 350 мг/м² в виде инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели 8 курсов. После окончания 8 курсов больные были рандомизированы на две группы: первая прекращала терапию, а вторая продолжала получать иринотекан до признаков прогрессирования или токсичности. Из 333 больных прогрессирование процесса при проведении 8 курсов отмечено у 220. Из 113 больных с объективным эффектом или прогрессированием только 55 согласились принять участие во второй фазе исследования (25 больных продолжали принимать иринотекан и 30 больных прекратили лечение). Не отмечено объективных эффектов у больных, продолжавших введение иринотекана. Одногодичная выживаемость составила 46% в группе с продолжением введения иринотекана и 55% – в группе прекратившей лечение. Не отмечено существенной токсичности и разницы в качестве жизни больных прекративших и продолжающих лечение на 12 неделе после рандомизации. Таким образом, для большинства больных достаточно 8 курсов химиотерапии иринотеканом и продолжение лечения не приводит к улучшению результатов лечения.

ИРИНОТЕКАН В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Комбинация гемцитабина с иринотеканом, при которой больные получали либо гемцитабин в 1000 мг/м² еженедельно 7 недель, после 2-недельного перерыва в 1, 8 и 15 дни каждые 4 недели, либо гемцитабин в дозе 1000 мг/м² и через 30 минут иринотекан в дозе 100 мг/м² в 1 и 8 дни каждые 3 недели (15) увеличила непосредственную эф-

фективность терапии (частота объективных эффектов составила 16% и 4%), но не улучшила отдаленные результаты (медиана времени до прогрессирования составила 2,9 и 2,7 месяца, общей выживаемости – 6,3 и 6,6 мес., 1-годичная выживаемость – 21% и 22% соответственно для комбинации и только гемцитабина).

Другие интересные результаты были получены при использовании комбинации FOLFIRINOX (оксалиплатин 80 мг/м² 1 день, иринотекан 180 мг/м² 1 день, лейковорин 400 мг/м² 1 день с последующим введением 5-фторурацила 400 мг/м² струйно, а затем 2400 мг/м² в виде 46-часовой инфузии каждые 2 недели), ранее продемонстрировавшую высокую эффективность при лечении больных колоректальным раком (16). Лечение получили 46 больных, частота объективного эффекта составила 22% (1 полная и 9 частичных регрессий), медиана времени до прогрессирования – 5,9 мес., общей выживаемости – 9,6 мес., одногодичная выживаемость – 39%. Это существенно лучше непосредственных и отдаленных результатов химиотерапии гемцитабином. Токсичность комбинации была умеренной и ее основными проявлениями были нейтропения 3-4 степени (18%), диарея (3%), периферическая нейропатия (3%). Авторы считают целесообразным продолжить изучение данной комбинации в рандомизированном исследовании у больных распространенным раком поджелудочной железы, сравнив ее с результатами лечения одним гемцитабином.

ИРИНОТЕКАН В ЛЕЧЕНИИ ДИСSEМИНИРОВАННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

Как известно, основными комбинациями для лекарственного лечения диссеминированного рака желудка являются комбинации PF (цисплатин и 5-фторурацил), ELF (этопозид, лейковорин и 5-фторурацил) или ECF (эпидоксорубин, цисплатин и 5-фторурацил), DCF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил). Не отмечено преимуществ какой-либо из вышеперечисленных комбинаций.

Частота объективного эффекта при их применении составляет 30-40%, а медиана продолжительности жизни – 8-9 месяцев. Все это лишнее подчеркивало актуальность поиска новых препаратов и комбинаций на их основе для лечения больных метастатическим раком желудка.

Иринотекан один из наиболее интересных препаратов, эффективность которого изучается у больных распространенным раком желудка. В исследовании II фазы сравнили эффективность трех комбинаций в первой линии у больных метастатическим раком желудка: комбинация LF (лейковорин 200 мг/м², 5-фторурацил 400 мг/м² струйно и затем инфузия в течение 2 суток в суточной дозе 600 мг/м²), LFP (тот же режим лейковорина и 5-фторурацила + цисплатин 50 мг/м² в 1 и 2 дни) и LFI (то же + иринотекан 180 мг/м² 1 день) каждые 2 недели (17). Результаты исследования представлены в таблице 4.

Очевидно, что комбинация LF недостаточно эффективна у больных раком желудка и не может быть рекомендована для использования в качестве химиотерапии первой линии. Добавление цисплатина или иринотекана приводит к существенному повышению эффективности терапии при одновременном повышении токсичности терапии. Комбинация LFI продемонстрировала высокую частоту объективного эффекта (40%), увеличение медиан времени до прогрессирования (6,7 месяца) и общей продолжительности жизни (11,3 месяца). Серьезной проблемой при ее назначении остается диарея 3-4 степени, частота которой составила 22%.

В другом рандомизированном исследовании сравнивались комбинация IF (иринотекан 80 мг/м² 30-минутная инфузия, лейковорин 500 мг/м² 2-часовая инфузия, 5-фторурацил 2000 мг/м² 22-часовая инфузия, еженедельно, 6 недель) и режим цисплатин + 5-фторурацил (PF) (26). 332 больных раком желудка и пищевода-желудочного перехода приняли участие в исследовании. Основной задачей исследования было зафиксировать увеличение времени до

прогрессирования. Комбинация с иринотеканом продемонстрировала более высокую частоту объективного ответа, чем режим PF – 32% и 25%. Однако время до прогрессирования достоверно улучшить не удалось – 5 мес. и 4,2 мес (p = 0,088) соответственно. Как и следовало ожидать, в группе IF диарея наблюдалась чаще (22% и 7%). Полученные результаты свидетельствуют о возможности «безболезненной» замены цисплатина на иринотекан у больных, не подходящих по ряду причин (общее состояние, поражение почек) для терапии цисплатином.

Не менее интересным представляются результаты совместного использования иринотекана и доцетаксела (DI: доцетаксел 60 мг/м² и иринотекан 250 мг/м² 1 день каждые 3 недели). Эта комбинация была сравнена с комбинацией доцетаксела и 5-фторурацила (DF: доцетаксел 85 мг/м² 1 день и инфузия 5-фторурацила в суточной дозе 750 мг/м² 5 суток каждые 3 недели) в качестве химиотерапии первой линии у больных метастатическим раком желудка (18). В исследование было включено 85 больных (рандомизированное исследование II фазы). Результаты исследования представлены в таблице 5.

ИРИНОТЕКАН В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО (НМРЛ)

В исследовании Vassilis G. больным после ранее проведенной химиотерапии таксанами и гемцитабином назначали либо цисплатин в дозе 80 мг/м² каждые 3 недели, либо цисплатин 80 мг/м² 1 день и иринотекан 110 мг/м² в 1, 8 дни каждые 3 недели (19). При использовании комбинации с иринотеканом частота объективных эффектов составила 24% по сравнению с 8% при назначении только цисплатина. Это, однако, не привело к увеличению продолжительности времени до прогрессирования (2,5 и 2 мес. соответственно) и продолжительности жизни (9 мес. в обеих группах). Назначение комбинации увеличило частоту нейтропении и диареи и не увеличило эффективность лече-



ния при проведении химиотерапии второй линии у больных НМРЛ.

Японские исследователи попытались улучшить результаты лечения НМРЛ за счет использования в качестве первой линии химиотерапии трехкомпонентной комбинации: цисплатин 60 мг/м², доцетаксел 60 мг/м² 1 день и иринотекан 60 мг/м² 2 день каждые 3 недели (20). Лечение получили 49 больных, при этом частота объективного эффекта составила 57%, медиана общей продолжительности жизни – 16,3 месяца и однолетняя выживаемость – 62%.

ИРИНОТЕКАН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГЕНИТАЛИЙ

Рак шейки матки

При использовании иринотекана в режиме 100 и 150 мг/м² с интервалом 2 недели у больных раком шейки матки частота противоопухолевых эффектов составила 24%, при

этом у больных, получавших ранее лучевую терапию, эффективность лечения была примерно такой же (27%) (21, 22).

Изучается эффективность комбинаций, включающих иринотекан, в частности с производными платины. Так, при использовании иринотекана в дозе 60 мг/м² в 1, 8 и 15 дни и цисплатина в дозе 60 мг/м² в 1 день один раз в месяц удалось достичь объективных эффектов, в т.ч. 2 полных регрессии, у 36% больных (23).

Рак яичников

Эффективность иринотекана при раке яичников колеблется в пределах 21-23% (24). Сравнительно высокая эффективность монотерапии иринотеканом при раке яичников стимулировала изучение этого препарата в комбинациях с другими цитостатиками. При использовании иринотекана (120 мг/м²) в комбинации с митомицином С (7 мг/м²) в 1 и 15 дни у больных светлоклеточной и муцинозной аденокарциномой

яичников, резистентной к производным платины, у половины больных были получены объективные эффекты, среднее время до прогрессирования составило 15,3 (3,5-46,2) мес. (25).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют о важнейшей роли иринотекана в химиотерапии больных колоректальным раком и в ряде случаев других опухолей. В последние годы в клиническую практику входит новый препарат иринотекана – Ирнокам компании Dr. Reddy's, который в настоящее время успешно испытывается в отделении клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в качестве 2 линии химиотерапии при диссеминированном раке желудка в комбинации с митомицином С, подтверждая ожидаемую клиническую эффективность. 

Список литературы:

- Wall M.E. et al. Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin: a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*. *J. Am. Chem. Soc.*, 1966; 88:3888.
- Hsiang Y.H. et al. Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I. *J. Biol. Chem.*, 1985; 260:14873-14878.
- Burris H.A., Fields S.M. Topoisomerase I inhibitors: an overview of the camptothecin analogues. *Hemat./Oncol. Clin. North America*, 1994; 8:2333-335.
- Pommier. Les ANO topoisomeres, garde-barrieres du genome et leur sabotage par les antibiotiques et les anticancereux. *Medecine/sciences*, 1994; 10: 953-955.
- Kawato Y., Furuta T., Aonuma M. et al. Antitumor activity of a camptothecin derivative, Cpt-11, against human tumor xenografts in nude mice. *Canc. Chem. Pharm.*, 1991, 28:192-198.
- Tanizawa A., Fujimori A., Fujimori Y., Pommier Y. Comparison of topoisomerase I inhibition, DNA damage, and cytotoxicity of camptothecin derivatives presently in clinical trials. *J. Nat. Canc. Inst.*, 1994, 86:836-842.
- Kalofonos H., Aravantinos G., Kosmidis P, et al. Randomized phase II study of CPT-11 plus leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5FU) versus oxaliplatin (OXA) plus LV and 5FU as first line treatment in advanced colorectal carcinoma (CRC). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:268. Abstract 1074.
- Grothey A., Jordan K., Kellner O. et al. Randomized phase II trial of capecitabine plus irinotecan (CAPIRI) vs capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as first-line therapy of advanced colorectal cancer (ACRC). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:268. Abstract 1022.
- Kohne C.-H., Van Cutsem E., Wils J. A. et al. Irinotecan improved the activity of the AIO regimen in metastatic colorectal cancer: Results of EORTC GI group study 40986. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:268. Abstract 1018.
- Saltz L.B., Donald J.Y., Pirotta N. et al. Irinotecan Plus Fluorouracil/Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer: A New Survival Standard. *Oncologist* 2001, 6(11):81-91.
- Tournigand C., Louvet C., Quinaux E., et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX Versus FOLFOX Followed by FOLFIRI in Metastatic Colorectal Cancer (MRC): Final Results of a Phase III Study. *Proc. ASCO*, vol. 20, 2001, abstr. 494.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cratwright T, et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC): Results of a phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:Abstract 3436.
- Cunningham D, Humblett Y, Siena S, et al. Cetuximab (C225) alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (MRC). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:252. Abstract 1012.
- Lal K. R., Norman A. R., Ross P. J. et al. A phase III, randomized, multicenter trial of irinotecan until disease progression versus 8 cycles in advanced colorectal cancer resistant to fluoropyrimidines. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:Abstract 1017.
- Rocha Lima C. M. S., Rotche R., Jeffery M. et al. A randomized phase 3 study comparing efficacy and safety of gemcitabine (GEM) and irinotecan (I), to GEM alone in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer who not received prior systemic therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:258. Abstract 1005.
- Conroy T., Paillot B., Francois E. et al. Final results of FOLFIRINOX: A triple combination of 5-FU/Leucovorin (5-FU/LV), irinotecan (I) and oxaliplatin (O) as first-line chemotherapy in advanced pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:258. Abstract 1045.
- Bouche O, Raoul J, Giovanini M, et al. Randomized phase II trial of LV5FU2, LV5FU2-cisplatin or LV5FU2-irinotecan in patients (pts) with metastatic gastric or cardiac adenocarcinoma (MGA): final results of study FFD 9803. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:258. Abstract 1033.
- Hawkins R., Cunningham D., Soerbye H. et al. Randomized phase II trial of docetaxel plus irinotecan versus docetaxel plus 5-fluorouracil in patients with untreated advanced gastric adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:258. Abstract 1032.
- Besho K, Takata I., Shinkai T. et al. A triplet chemotherapy with cisplatin, docetaxel and irinotecan in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. A phase I/II study of Okayama lung cancer study group. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:258. Abstract 2654.
- Vassilis G., Agelidou A., Syrigos K. et al. Second-line treatment with irinotecan (CPT-11) and cisplatin (DDP) versus CDDP alone in patients with advanced NSCLC pretreated with taxanes and gemcitabine: final results of a multicenter randomized phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:258. Abstract 2516.
- Takeuchi S., Dobashi K., Fujimoto S. et al. A late phase study of CPT-11 on uterine cervical cancer and ovarian cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 18:1681-1689, 1991.
- Takeuchi S., Noda K., Yakushiji M and the CPT-11 group on gynecological malignancy. Late phase II study of CPT-11, topoisomerase I inhibitor, in advanced cervical carcinoma. *Proc. ASCO*, 11:234, 1992 (abstr).
- Sugiyama T., Takeuchi S., Noda K., et al. Phase I study of irinotecan in combination with cisplatin on cervical carcinoma. *Proc. ASCO*, 1994, abstr. 856.
- Takeuchi S., Takamizawa H., Takeda Y. et al. Clinical study of CPT-11, camptothecin derivative, on gynecological malignancy. *Proc. ASCO* 10:189, 1991 (abstr).
- Y. Shimizu S., Umezawa, K. Hasumi et al. Combination of CPT-11 with mitomycin-C for platinum-refractory clear cell and mucinous adenocarcinoma. *Proc. ASCO*, vol. 18, 1999, abstr. 1393.
- Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Bugat Randomized phase 3 trial of irinotecan (CPT-11) + 5FU/folinic acid (FA) vs CDDP + 5FU in 1st-line advanced gastric cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2005;23:308s. Abstract 4003.

Onco



DR. REDDY'S

ИРНОКАМ[®]
Иринотекан



*Продлевая
жизнь*



L I F E . R E S E A R C H . H O P E