



Эволюция лекарственной терапии диссеминированного колоректального рака. Химиотерапия

К. м. н. Н.С. БЕСОВА

В последнее десятилетие наблюдается бурный прогресс в лекарственной терапии диссеминированного колоректального рака (КРР). Внедрение в клиническую практику цитостатиков третьего поколения и препаратов таргетной терапии позволило повысить не только непосредственную эффективность лечения, но и продолжительность жизни больных. На основании данных рандомизированных клинических исследований автор рассматривает проблему рационального использования имеющегося арсенала эффективных цитостатиков, выработки оптимальной лечебной тактики при диссеминированном КРР.

Более 40 лет единственным препаратом для лечения диссеминированного колоректального рака являлся 5-фторурацил (5-ФУ). Химиотерапия (ХТ) 5-ФУ в комбинации с лейковорином (ЛВ) позволила увеличить медиану продолжительности жизни больных с 6 мес. до 10–12 мес. при струйном введении и до 14 мес. при инфузионном введении препаратов [1–4]. Именно 5-ФУ/ЛВ долгие годы оставался стандартом химиотерапии колоректального рака. В США традиционно использовались режимы струйного введения. В Европе отдавалось предпочтение инфузионному введению препаратов как более эффективному и менее токсичному [5].

Анализ данных проспективных рандомизированных исследований с участием 2500 больных, получавших в первой линии ХТ на основе 5-ФУ, позволил выделить 4 клинико-биологических фактора прогноза эффективности ХТ: общее состояние (функциональный статус) больного (оценивается обычно по шкале, предложенной Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG), количество лейкоцитов, число пораженных органов, уровень щелочной фосфатазы. При функциональном статусе пациента по шкале ECOG 2 и более, количестве лейкоцитов более 10000/мл, наличии более 1 пораженно-го метастазами органа и уровне

щелочной фосфатазы более 300 Ед/л медиана выживаемости составила 6,1 месяца (прогностически неблагоприятная группа); при функциональном статусе 0–1, количестве лейкоцитов менее 10000/мл, поражении 1 органа и уровне щелочной фосфатазы менее 300 ед/л – 15,0 месяцев (прогностически благоприятная группа); в группе промежуточного риска – 10,7 месяца [6, 7].

На рубеже XX–XXI веков в клинической практике появились новые противоопухолевые средства с отличным от 5-ФУ механизмом действия, что кардинально изменило возможности лечения КРР. К ним относятся препараты цитотоксического действия: иринотекан (САРТО, СРТ-11, Irinotecan), оксалиплатин (Oxaliplatin, Eloxatin), капецитабин (Capecitabine, Xeloda), также препараты таргетной терапии: бевацизумаб (Bevacizumab, Avastin) – моноклональное антитело, блокирующее фактор роста эндотелия сосудов, цетуксимаб (С-225, Cetuximab, Erbitux) и панитумумаб (Вектибикс) – моноклональные антитела, блокирующие рецепторы эпидермального фактора роста.

Фундаментальным исследованием, надолго определившим так-



тику лечения больных диссеминированным КРР, стало исследование С. Tournigand и соавт. [8]. В исследовании была решена проблема выбора ХТ первой линии, доказана возможность проведения второй линии лечения, показано, что последовательное применение эффективных режимов ХТ позволяет улучшить отдаленные результаты лечения, определена оптимальная последовательность режимов [8]. Путем рандомизации больные были разделены на 2 группы: больным первой группы в 1-й линии проводили ХТ по схеме FOLFIRI (иринотекан/ЛВ/5-ФУ), при регистрации прогрессирования болезни во 2-й линии применялся режим FOLFOX6 (оксалиплатин/ЛВ/5-ФУ). Больным второй группы лечение начинали по схеме FOLFOX6, после прогрессирования процесса их переводили на ХТ в режиме FOLFIRI. Оценка эффекта производилась каждые 4 введения, токсичности – перед каждым введением препаратов. Полученные результаты показали одинаковую эффективность изучаемых режимов в первой линии ХТ при равной медиане выживаемости больных. Во второй линии лечения режим FOLFOX6 позволил добиться объективного эффекта у 15% больных при медиане времени до прогрессирования 4,5 месяца, режим FOLFIRI – у 4% при медиане времени до прогрессирования 2,5 месяца. Низкая эффективность режима FOLFIRI во 2-й линии ХТ (не повлиявшая, однако, на выживаемость) позволила авторам предположить, что 5-ФУ не является обязательным компонентом 2-й линии после режима FOLFOX и возможна монотерапия иринотеканом. Было выявлено лишь два достоверных прогностических фактора, влияющих на эффективность 1-й линии: хороший функциональный статус больного ($p = 0,001$) и локализация метастазов только в печени ($p = 0,004$). Резекцию печени удалось выполнить 9% больных, получавших в пер-

Таблица 1. Результаты исследования III фазы по сравнению эффективности режимов FOLFIRI и FOLFOX6 в ХТ первой и второй линий диссеминированного КРР [8]*

Режим	n	ОЭ (%)	МВДП (мес.)	МВ (мес.)	2 линии (Количество больных, %)	ОЭ 2 линии
FOLFIRI	109	56	8,5	21,5	FOLFOX6 получили 74% больных МВДП = 4,2 мес. ($p = 0,003$)	15% ($p = 0,05$)
FOLFOX6	111	54	8,0	20,6 ($p = 0,99$)	FOLFIRI получили 62% больных МВДП = 2,5 мес.	4%

* n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВДП – медиана времени до прогрессирования; МВ – медиана выживаемости.

FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м² в 1-й день + ЛВ 200 мг/м² x 2 часа в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м² в/в струйно с последующей инфузией 5-ФУ 2600–3000 мг/м² x 46 часов / каждые 2 недели.

FOLFOX6: оксалиплатин 100 мг/м² x 2 часа в 1-й день + 5-ФУ/ЛВ, как в режиме FOLFIRI.

Таблица 2. Результаты исследования сравнения эффективности режимов FOLFOXIRI и FOLFIRI в первой линии лечения диссеминированного КРР [9, 10]*

	FOLFIRI	FOLFOXIRI	p
ОЭ (ПР)	41% (6%)	66% (8%)	0,0002
Экспертный ОЭ	34%	60%	< 0,0001
R0 мтс в печень (вся группа)	6%	14%	0,05
R0 при мтс только в печень	12%	36%	0,02
МВВП	6,9 мес.	9,8 мес.	0,0006
МОВ	16,7 мес.	22,6 мес.	0,032
Диарея 3–4 ст.	12%	20%	
Рвота 3–4 ст.	2%	7%	
Стоматит 3–4 ст.	3%	5%	
Периферическая нейропатия 2–3 ст.	0%	20%	
Нейтропения 4 ст.	11%	17%	
Фебрильная нейтропения	3%	5%	

* ОЭ – объективный эффект; ПР – полная регрессия; R0 – радикальная резекция печени; МВВП – медиана выживаемости без прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости, мтс – метастазы.

вой линии режим FOLFIRI, и 22% больных, получавших FOLFOX6 ($p = 0,02$) (табл. 1). Наиболее впечатляющим результатом данного исследования стала медиана выживаемости больных, превышающая 20 месяцев в обеих группах. Подобных отдаленных результатов лечения ранее не удавалось достичь ни в

одном рандомизированном исследовании по лечению диссеминированного КРР. Возможной причиной успеха могло быть плановое последовательное проведение эффективной ХТ второй линии. Оба режима до настоящего времени рекомендуются в качестве стандарта первой линии химио-



Таблица 3. Эффективность режима FOLFOXIRI при исходно неоперабельных метастазах КРР в печень*

	FOLFOXIRI фазы I-II → III (n = 196)
ОЭ	66–72%
ПР	7–13%
RO	15–26%
МВБП	9,9–10,8 мес.
МОВ	23,6–28,4 мес.

* ОЭ – объективный эффект; ПР – полная регрессия; RO – радикальная резекция печени; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости.

Таблица 4. Кселода в первой линии колоректального рака. Результаты рандомизированных исследований*

Исследование	Режим	n	ОЭ (%)	МВДП (мес.)	МОВ (мес.)	Основные виды тяжелой токсичности
Van Cutsem E., 2001 [11]	Кселода	301	18,9	5,2	13,2	5-ФУ/ЛВ – чаще стоматиты: 13,3% против 1,3% Кселода – чаще ЛПС: 16,2% против 0,3%
	5-ФУ/ЛВ (Маю)	301	15,0	4,7	12,1	
Hoff P.M., 2001 [12]	Кселода	302	25,8	4,3	12,5	5-ФУ/ЛВ – чаще стоматиты: 16% против 3% Кселода – чаще ЛПС: 18,1% против 0,7%
	5-ФУ/ЛВ (Маю)	303	11,6	4,7	13,3	

* n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВДП – медиана времени до прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости; ЛПС – ладонно-подошвенный синдром.

терапии диссеминированного КРР.

Помимо режимов FOLFOX и FOLFIRI еще одним эффективным режимом ХТ первой линии стала комбинация, включающая элоксатин 85 мг/м² в 1-й день + иринотекан 180 мг/м² в 1-й день + лейковорин 200 мг/м² x 2 часа в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м² струйно в 1-й день, затем инфузия 2400 мг/м² x 46 час, каждые 2 недели – режим FOLFOXIRI или FOLFIRINOX.

В сравнительном исследовании III фазы (n = 244) (табл. 2) было показано достоверное повышение эффективности лечения диссеминированного КРР при использовании в первой линии ХТ трехкомпонентного режима FOLFOXIRI по сравнению с ре-

жимом FOLFIRI. Частота радикальных резекций при изолированном метастатическом поражении печени составила 36%.

Сводные данные по эффективности комбинации FOLFOXIRI при исходно неоперабельных метастазах КРР в печень представлены в таблице 3.

В ряду цитостатиков третьего поколения появились также и новые фторпиримидины. Наибольшее распространение получил капецитабин (Кселода), метаболизирующийся в 5-ФУ преимущественно в ткани опухоли посредством тимидинфосфорилазы, концентрация которой значительно выше в опухолевых клетках, чем в нормальных тканях. По данным двух крупных рандомизиро-

ванных исследований, эффективность капецитабина в первой линии терапии диссеминированного КРР не уступает режиму Маю при меньшей гастроинтестинальной и гематологической токсичности (табл. 4). Лечение капецитабином чаще осложнялось ладонно-подошвенным синдромом 3–4 степени и обратимой гипербилирубинемией.

Согласно результатам обобщенного анализа данных двух исследований [13], больные, получавшие лечение Кселодой, существенно реже нуждались в госпитализации по поводу жизнеугрожающей токсичности ХТ (11,6% против 18,8%) и во врачебных визитах.

Несмотря на отсутствие исследований прямого сравнения эффективности и токсичности капецитабина с комбинацией 5-ФУ/ЛВ в режиме инфузионного введения, Кселода начала успешно заменять инфузионный 5-ФУ/ЛВ в лечении КРР как в монотерапии, так и в комбинированных режимах с иринотеканом или оксалиплатином, являющихся стандартами ХТ первой линии.

Комбинация Кселоды с иринотеканом изучалась, как правило, в двух вариантах. Режим XELIRI: иринотекан в дозе 225–250 мг/м² в 1-й день трехнедельного цикла + капецитабин по 1000 мг/м² x 2 р/сут с 1–14-й или во 2–15-й дни трехнедельного цикла. Режим CAPIRI: еженедельное введение иринотекана по 100–125 мг/м² в 1-й и 8-й дни трехнедельного цикла + капецитабин по 1000 мг/м² x 2 р/сут в 1–14-й или 2–15-й дни или иринотекан по 70–80 мг/м² в 1,8,15,22 ± 29,35 дни + капецитабин в том же режиме.

В исследованиях E. Bajetta [14] и M.M. Borner [15] проведено сравнительное изучение режимов XELIRI и CAPIRI у больных диссеминированным КРР. По данным обоих авторов, несмотря на редукцию доз препаратов, наиболее частым из побочных эффектов 3–4-й степени тяжести являлась диарея, при этом однократное введение иринотека-



на на протяжении цикла лечения (режим XELIRI) кажется менее токсичным: диарея 3–4-й степени для режимов CAPIRI и XELIRI наблюдалась соответственно у 34% и 19% больных, по данным М.М. Vorner, и у 38% и 26%, по данным E. Bajetta.

Дальнейшее изучение режима CAPIRI в сравнительных исследованиях III фазы показало, что комбинация капецитабина с еженедельным введением иринотекана сопровождается неприятно высокой частотой токсических реакций не ниже 3-й степени (табл. 5). Частота тяжелой диареи и дегидратации у больных, получавших данный режим, встречалась в 2 раза чаще, чем при использовании комбинации FOLFIRI (диарея – у 48% больных, получавших CAPIRI, против 14 и 19% больных, получавших FOLFIRI и mIFL; дегидратация – у 19 против 6 и 7% больных соответственно).

В связи с высокой токсичностью режим CAPIRI был исключен из числа экспериментальных комбинаций с бевацизумабом во второй части исследования С. Fuchs, исследование С. Köhne было прекращено.

Высокая частота жизнеугрожающей гастроинтестинальной токсичности привела к практически полному отказу от использования капецитабина в комбинации с иринотеканом в режиме еженедельного введения.

В настоящее время используется преимущественно режим XELIRI.

Более удачной является комбинация капецитабина с оксалиплатином, которая также изучается в 2 модификациях: 1) XELOX – капецитабин по 1000 мг/м² x 2 р/сут в 1–14-й дни + оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день; каждые 3 недели; 2) CAPOX – капецитабин по 1000 мг/м² x 2 р/сут в 1–14-й дни + оксалиплатин по 70 мг/м² в 1-й и 8-й дни; каждые 3 недели.

Эффективность комбинации капецитабина с оксалиплатином по результатам исследований II фазы колеблется в пределах 37–55%

Таблица 5. Капецитабин + иринотекан в первой линии ХТ диссеминированного КРР. Сравнительные исследования III фазы*

Результат	С. Fuchs [16]					С. Köhne (EORTC) [17]	
	± целекоксиб (по 400 мг x 2 р/д)			Бевацизумаб ± целекоксиб		± целекоксиб (n = 85)	
	FOLFIRI (n = 144)	mIFL (n = 141)	CAPIRI (n = 145)	FOLFIRI (n = 57)	mIFL (n = 60)	FOLFIRI	CAPIRI
ОЭ (%)	47	43	39	60	53	Прекращено досрочно после 8 летальных исходов в группе CAPIRI, не связанных с прогрессированием болезни	
МВБП (мес.)	7,6	5,9	5,8	11,2	8,3		
МОВ (мес.)	23,1	17,4	18,9	НД	19,2		
Диарея (кол-во больных, %)	14	19	48	11	12		
Дегидратация (кол-во больных, %)	6	7	19	5	2		
Нейтропения (кол-во больных, %)	43	41	32	54	29		
60-дневная смертность (кол-во больных, %)	6,6	5,1	3,5	1,8	6,8		
Число летальных исходов во время лечения						2	6
Число летальных исходов, связанных с лечением						2	5
Редукция дозы (кол-во больных, %)						7%	61%

* FOLFIRI – иринотекан 180 мг/м², лейковорин 400 мг/м², 5-ФУ 400 мг/м² струйно, 2400 мг/м² x 46 часов каждые 2 недели; mIFL – иринотекан 125 мг/м², лейковорин 20 мг/м² и 5-ФУ 500 мг/м² в течение 2 недель, каждые 3 недели; CAPIRI – иринотекан 250 мг/м² в 1-й день, Кселода по 2000 мг/м²/день в течение 14 дней, каждые 3 недели; бевацизумаб – 5 мг/кг каждые 2 недели или 7,5 мг/кг каждые 3 недели.

ОЭ – объективный эффект; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости.

при медиане времени до прогрессирования болезни 5,9–10,5 месяцев [18–24].

Наиболее популярным благодаря удобству проведения и низкой управляемой токсичности стал режим XELOX. В настоящее время известны результаты достаточно большого числа клинических рандомизированных исследований III фазы по сравнению комбинации капецитабина с оксалиплатином с комбинациями оксалиплатина с 5-ФУ (табл. 6) [25].

В 2011 г. был опубликован анализ 6 рандомизированных исследований III фазы по применению капецитабина у больных РМЖ и раком толстой кишки (как в адьювантном режиме, так и при диссе-

минированной форме). Было показано, что нежелательные явления, связанные с приемом капецитабина, поддаются коррекции благодаря гибкому подбору дозы препарата или отсроченному началу цикла ХТ, что не влияло на эффективность терапии. В данном анализе больше чем у половины больных (57–67%) наблюдалось снижение дозы капецитабина, отсроченное начало курса ХТ, что не влияло на показатели времени без прогрессирования и времени без признаков заболевания. Эта тенденция сохранялась во всех показателях [38].

Результаты всех рандомизированных исследований свидетельствуют о равной эффективности режима XELOX и комбина-



Таблица 6. Капецитабин + оксалиплатин в первой линии ХТ диссеминированного КРР. Сравнительные рандомизированные исследования III фазы [25]*

Исследование / авторы	Режим	n	ОЭ (%)	МВБП (мес.)	МОВ (мес.)	Основная токсичность ≥ 3 степени
FOCA Martoni A.A. и соавт. [26]	XELOX	62	43	9	нет данных	XELOX: ниже частота диареи (8% против 13%) и стоматитов (13% против 29%)
	pviFOX	56	48	7	нет данных	
US TREE-1 Hochster H.S. и соавт. [27]	XELOX	48	27	5,9	17,2	XELOX: ниже частота диареи (15%), но выше – дегидратации (27%)
	bFOL	50	20	6,9	17,9	
	mFOLFOX	49	41	8,7	17,6	
Германское Porschen R. и соавт. [28]	CAPOX	241	48	7,1	16,8	CAPOX: выше частота кожной токсичности (10% против 4%)
	FUFOX	233	54	8,0	18,8	
Испанское Diaz-Rubio E. [29]	XELOX	171	37	8,9	18,1	XELOX: ниже частота диареи (14% против 24%)
	FUOX	171	46	9,5	20,8	
Французское Ducieux M. [30]	XELOX	156	42	9,3	19,9	XELOX: *ниже частота нейтропении (5% против 47%), фебрильной нейтропении (0% против 6%) и нейтропатии (11% против 25%)
	FOLFOX6	150	46	9,7	18,4	
NO16966 Cassidy J. и соавт. [31]	XELOX	317	46	8,0	19,8	XELOX: ниже частота нейтропении (7% против 43%), но выше диарея (20% против 11%) и ЛПС (96% против 1%)
	FOLFOX4	317	49	8,6	19,6	
COFFEE Comella P. и соавт. [32]	OXXEL	158	34	6,2	16,0	OXXEL: ниже частота нейтропении (10% против 27%), фебрильной нейтропении (6% против 13%), выше – желудочных симптомов (8% против 3%) и диареи (13% против 8%)
	OXAFAFU	164	33	6,3	17,1	

* bFOL – оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день, лейковорин 20 мг/м², 5-ФУ 500 мг/м² в 1-й и 8-й дни, каждые 2 недели;

FOLFOX4 – оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день, лейковорин 200 мг/м², 5-ФУ 400 мг/м² струйно и 600 мг/м² x 22 часа в 1-й и 2-й дни, каждые 2 недели;

FOLFOX6 – оксалиплатин 100 мг/м² в 1-й день, лейковорин 200 мг/м², 5-ФУ 400 мг/м² струйно и 2400 мг/м² x 46 часов, каждые 2 недели;

FUFOX – 5-ФУ 2000 мг/м² x 24 часа, лейковорин 500 мг/м² и оксалиплатин 50 мг/м² x 2 часа;

FUOX – 5-ФУ 2250 мг/м² x 48 часов еженедельно, оксалиплатин 85 мг/м² x 2 часа каждые 2 недели;

mFOLFOX – оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день, лейковорин 350 мг/м², 5-ФУ 400 мг/м² струйно и 2400 мг/м² x 48 часов, каждые 2 недели;

OXAFAFU – оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день, лейковорин 250 мг/м² x 2 часа и 5-ФУ 850 мг/м² струйно во 2-й день, каждые 2 недели;

OXXEL – оксалиплатин 100 мг/м² в 1-й день и капецитабин (Кселода) по 2000 мг/м²/день с 1-го по 11-й дни, каждые 2 недели;

pviFOX – оксалиплатин на фоне постоянной инфузии 5-ФУ;

ЛПС – ладонно-подошвенный синдром.

ций оксалиплатина с 5-ФУ в различных режимах. Практически во всех исследованиях при использовании режима XELOX отмечена более низкая частота нейтропений и фебрильных нейтропений. Что касается гастроинтестинальной токсичности, то в части исследований показана меньшая частота диареи и стоматитов на фоне ХТ по схеме XELOX [26, 29], в ряде других исследований, наоборот, частота диареи или тяжелой дегидратации выше [27, 31, 32]. Ретроспективный

мультивариантный анализ исследований III фазы, представленный различными авторами, выявил, что переносимость фторпиримидинов как в монотерапии [33], так и в комбинации с оксалиплатином [34], различается в зависимости от региона проживания пациентов. Так, частота тяжелой токсичности (3–4-й степени) оказалась существенно выше у жителей США по сравнению с жителями остальных стран мира. В 2011 г. был опубликован метаанализ эффективности примене-

ния капецитабина и 5-ФУ у больных КРР и РЖ, основанный на базе данных пациентов, участвовавших в 6 исследованиях III фазы. Общее количество пациентов – 6171: из них с раком толстой кишки III стадии – 1987, мКРР – 3868, РЖ – 316. В данном метаанализе было достоверно показано, что капецитабин равноэффективен 5-ФУ в показателях общей выживаемости ОР 0,94% (95% ДИ 0,89–1,00; p = 0,0489) [39]. Создание новых комбинированных режимов ХТ привело к по-



вышению эффективности лечения диссеминированного КРР и увеличению продолжительности жизни больных. Расширение спектра эффективных цитостатиков сделало возможным проведение нескольких линий ХТ, что положительно повлияло на отдаленные результаты лечения. Анализ рандомизированных исследований III фазы, проведенный А. Grothey (2004) [35], выявил прямо пропорциональную зависимость между продолжительностью жизни больных диссеминированным КРР и количеством активных препаратов, использованных в лечении.

Проблеме рационального использования имеющегося арсенала эффективных цитостатиков, выработке оптимальной лечебной тактики при диссеминированном КРР путем сравнения эффективности комбинированной и последовательной монокимиотерапии было посвящено два исследования: CAIRO (n = 820) [37] и FOCUS (n = 2135) [36]. Главной целью являлась сравнительная оценка общей выживаемости больных, получавших все эффективные цитостатики последовательно в монорежиме или в составе комбинированных режимов (табл. 7), смена ХТ осуществлялась после регистрации прогрессирования болезни.

Согласно результатам исследований, явное улучшение МОВ больных, полученное при использовании комбинированных режимов в 1-й и 2-й линиях, не достигло статистической достоверности. По данным исследования CAIRO, токсичность обоих тактических подходов в целом была одинакова, за исключением ладонно-подошвенного синдрома, который достоверно чаще регистрировался при последовательной монотерапии вследствие увеличения суточной дозы капецитабина в монорежиме до 2500 мг/м²/сут (табл. 8). Говоря о токсичности первой линии ХТ, следует отметить, что при режимах комбинированной

Таблица 7. Рандомизированные исследования CAIRO, FOCUS

		FOCUS			CAIRO	
		Рандомизация			Рандомизация	
		Группа А	Группа В	Группа С	Группа А	Группа В
n		710	712	713	397	398
ХТ	Первая линия	De-Gramont*	De-Gramont	FOLFIRI или FOLFOX	Капецитабин	XELIRI
	Вторая линия	Иринотекан	FOLFIRI или FOLFOX		Иринотекан	XELOX
	Третья линия				XELOX	
МОВ, сравнение		гр. В + А > гр. С, но p > 0,05			16,3 мес.	17,4 мес.
		гр. В > гр. А, но p = 0,157			HR 0,92 (95% ДИ 0,79–1,08)	
		гр. С > гр. А, но p = 0,134			Log-rank тест, p = 0,33	
		гр. В = гр. С				
ОЭ		гр. С vs гр. А: 54% vs 29%, p < 0,001				
МВДП		гр. С vs гр. А: 8,7 vs 6,6 мес., p < 0,001				

* De-Gramont – в 1-й и 2-й день ЛВ 200 мг/м² в виде 2-часовой инфузии + 5ФУ 400 мг/м² болюсно с последующей 22-часовой инфузией 5ФУ 600 мг/м², цикл повторяется 1 раз каждые 14 дней (общая продолжительность 24 нед).

Таблица 8. Токсичность 3-й и 4-й степени тяжести, по данным исследования CAIRO*

Вид токсичности	Общая ХТ на протяжении всего исследования			Первая линия ХТ		
	Последовательная ХТ	Комбинированная ХТ	Р	Последовательная ХТ	Комбинированная ХТ	Р
ЛПС	13%	7%	0,004	12%	6%	0,002
Диарея	23%	27%	NS	11%	26%	< 0,001
Тошнота	8%	9%	NS	4%	10%	0,004
Рвота	7%	10%	NS	3%	9%	0,0002
Стоматиты	3%	2%	NS	< 1%	2%	NS
Фебрильная нейтропения	5%	7%	NS	< 1%	7%	< 0,001

* ЛПС – ладонно-подошвенный синдром.

NS – недостоверные различия.

ХТ чаще регистрировались токсические явления 3-й + 4-й степени тяжести по сравнению с монотерапией (табл. 8).

Таким образом, при диссеминированном, потенциально неоперабельном КРР применение по-

следовательной монокимиотерапии является обоснованной альтернативой комбинированным режимам химиотерапии, особенно у больных с высоким риском развития токсических осложнений. ☹️

Литература
→ С. 68