

## ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ДИССЕМИНИРОВАННЫМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТРОНОМНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

---

*Лечение метастатического колоректального рака является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. В данной статье представлен промежуточный анализ лечения пациентов с диссеминированным колоректальным раком, проходивших лечение в УЗ «МГКОД» в 2016–2019 гг., с использованием метрономной поддерживающей химиотерапии (n = 60). Метрономный режим включал в себя приём капецитабина 500 мг 3 раза в день и циклофосфана 50 мг ежедневно. Медиана времени наблюдения за пациентами составила 18,5 мес. Медиана времени, свободного от прогрессирования, составила 9,0 и 7,4 мес. в исследуемой и контрольной группах соответственно. Медиана общей выживаемости, рассчитанная от момента начала индукционной химиотерапии, в настоящий момент составляет 22,9 мес. в группе поддерживающей химиотерапии и 14,7 мес. в группе контроля. Контроль-*

ная группа состояла из пациентов с диссеминированным колоректальным раком, получавших такую же индукционную химиотерапию (FolFox или Xelox), без поддерживающего лечения в период с 2011 по 2015 год ( $n = 70$ ). Низкие уровни опухолевых маркеров РЭА и СА 19-9 являются факторами чувствительности к метронушной химиотерапии у пациентов с диссеминированным колоректальным раком. Эти данные дают возможность выделить группу пациентов, которым может быть рекомендован разработанный метод лечения.

**Ключевые слова:** метронушная химиотерапия, ангиогенез, показатели выживаемости, колоректальный рак, поддерживающая химиотерапия.

**O. V. Streltsova**

### **TREATMENT OF PATIENTS WITH DISSEMINATED COLORECTAL CANCER WITH THE USE OF METRONOMIC CHEMOTHERAPY**

*Treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) is one of the most challenging and important problems in oncology at present moment. This article presents the interim results of treatment of colorectal cancer patients in Minsk City Clinical Oncologic Dispensary with the use of maintenance metronomic chemotherapy, who were enrolled from 2016 till 2019 ( $n = 60$ ). Metronomic regimen consisted of oral capecitabine 500 mg 3 times a day and oral cyclophosphane 50 mg daily. The control arm consisted of mCRC patients who received the same induction chemotherapy without maintenance from 2011 till 2015 ( $n = 70$ ). Median follow-up time was 18,5 months. Median progression-free survival (PFS) was 9.0 and 7.4 months in the maintenance and control arms respectively. Median overall survival (OS), counted from the beginning of induction chemotherapy, is currently 22.9 months in the maintenance arm, and 14.7 months in control. Low levels of tumor markers CEA and CA 19-9 are the prognostic factors of sensitivity to metronomic chemotherapy given to colorectal cancer patients. Based on these data, we identified a group of patients who are recommended to use this method of treatment.*

**Key words:** metronomic chemotherapy, angiogenesis, survival rates, colorectal cancer, maintenance therapy.

Колоректальный рак в настоящий момент занимает третье место в структуре онкологической заболеваемости в Республике Беларусь и в мире, оставаясь одной из основных причин смерти от онкологических заболеваний. Пятилетняя выживаемость пациентов с отдалёнными метастазами колоректального рака, не подлежащими радикальному хирургическому лечению, составляет менее 5 % [1,5]. Рост показателей заболеваемости, высокая частота метастазирования и низкие показатели выживаемости делают повышение эффективности лечения метастатического колоректального рака одной из актуальных проблем современной онкологии.

Лекарственный метод играет основную роль в лечении пациентов с диссеминированным колоректальным раком. Химиотерапия распространенного рака толстой кишки достигла существенного прогресса: при использовании современных режимов химиотерапии медиана продолжительности жизни превысила 20 мес. Однако вопрос о длительности проводимого лечения до настоящего времени остаётся окончательно не решённым. Одной из вероятных стратегий лечения является проведение поддерживающей химиотерапии, при которой после завершения стандартного индукционного лечения пациент продолжает принимать менее токсичные препараты до прогрессирования опухолевого процесса [4].

Одним из перспективных методов поддерживающей химиотерапии при опухолях различных локализаций является метронушная терапия. Она представляет собой назначение цитостатиков в относительно низких, минимально токсичных дозах без длительных промежутков между введениями [6]. При этом реализуется прежде всего не цитотоксический, а антиангиогенный эффект препаратов, их способность воздействовать на микроокружение опухолевой клетки, оказывать иммуномодулирующее действие [2, 3]. Основная мишень метронушной химиотерапии – эндотелий опухоли-ассоциированных сосудов. Практически все известные цитостатики могут применяться в метронушном режиме, однако чаще всего используются циклофосфан, метотрексат и капецитабин [8, 10].

В современной клинической практике метронушная химиотерапия, как правило, применяется для лечения рецидивирующих форм опухолей, рефрактерных к другим методам [2, 8]. В нескольких исследованиях изучалась эффективность капецитабина в метронушном режиме и комбинации капецитабина с циклофосфаном в низких дозах у предлеченных пациентов с колоректальным раком, после прогрессирования на фоне стандартных режимов химиотерапии, а также у пожилых пациентов при непереносимости других методов лечения [3, 10]. При этом использовались дозы капецитабина от 500 до 2000 мг/сут и циклофосфа-

на 50 мг/сут ежедневно. Была показана умеренная эффективность и низкая токсичность методов [9].

В настоящем исследовании изучалось применение комбинации капецитабина с циклофосфаном в метрорномном режиме у пациентов, получивших первую линию лечения по поводу метастатического колоректального рака, а также влияние различных клинических факторов на эффективность метрорномной химиотерапии по данной схеме.

Цель исследования: определить эффективность метрорномной поддерживающей химиотерапии у пациентов с диссеминированным колоректальным раком и выявить факторы чувствительности к данному методу лечения.

### Материалы и методы

В основную группу исследования было включено 60 пациентов с впервые выявленным метастатическим колоректальным раком, а также с рецидивом заболевания и наличием отдалённых метастазов после радикального лечения, проходивших лечение в Минском городском клиническом онкологическом диспансере с 2016 по 2019 год. Пациенты, включённые в исследование, проходили первую линию химиотерапии по схеме FOLFOX (оксалиплатин, кальция фолиат, 5-фторурацил). Те из них, у кого наблюдался частичный эффект либо стабилизация заболевания, после завершения индукционного лечения переводились на поддерживающий режим согласно схеме: капецитабин 500 мг 3 раза в сутки внутрь и циклофосфан 50 мг 1 раз в сутки внутрь. Лечение назначалось до прогрессирования опухолевого процесса или появления признаков непереносимой токсичности.

Контрольную группу составили 70 пациентов с диссеминированным колоректальным раком, получавшие такое же индукционное лечение без поддерживающей химиотерапии с 2011 по 2015 годы.

В исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 75 лет с морфологически верифицированной аденокарциномой толстой кишки, общеклиническим статусом по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-1.

Оценка эффективности разрабатываемого метода проводилась путем сравнения в основной и контрольной группах следующих показателей: частоты ответа опухоли на лечение по критериям RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), общей наблюдаемой выживаемости и выживаемости, свободной от прогрессирования. Общая и безрецидивная выживаемость определялась методом Каплан-Майера. За начало наблюдения принималась дата начала химиотерапии первой линии. Контрольное обследование пациентов проводилось каждые 3 месяца с момента начала метрорномной химиотерапии до прогрессирования опухолевого процесса. Обязательный объем обследования включал: объективный осмотр пациента, лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический

анализ крови, определение маркеров РЭА, СА 19-9), компьютерную томографию (КТ) целевых очагов. Непосредственная эффективность метрорномной химиотерапии оценивалась путем измерения очагов поражения по критериям RECIST 1.1. Для оценки влияния клинических и лабораторных факторов на эффективность метрорномной терапии посредством оценки выживаемости пациентов выполнен регрессионный анализ Кокса (унивариантный и мультивариантный). Побочные явления учитывались в соответствии со шкалой NCI CTCAE v.4 (Общие критерии терминологии для обозначения нежелательных явлений, версия 4).

### Результаты и обсуждение

Непосредственная эффективность лечения была оценена у 60 пациентов. У 10 из них (16,7 %) в качестве лучшего ответа на лечение был зарегистрирован частичный эффект, у 29 (48,3 %) – стабилизация опухолевого процесса в течение 3-х и более месяцев без признаков непереносимой токсичности. Всего положительный эффект отмечен в 39 случаях (65 %).

Прогрессирование опухолевого процесса к настоящему моменту наступило у 48 человек, время от начала химиотерапии до прогрессирования заболевания составляло от 5,6 до 17,6 мес. Медиана времени наблюдения за пациентами составила 18,5 мес. Поддерживающую химиотерапию в метрорномном режиме пациенты получали от 2,3 до 12,0 мес.

Медиана времени до прогрессирования (ВДП) от начала химиотерапии первой линии, рассчитанная по методу Каплана-Майера, составила 9,0 мес. и 7,4 мес. в основной и контрольной группах соответственно (рисунок 1).

Медиана общей выживаемости в группе, получавшей метрорномную химиотерапию к настоящему моменту составляет 22,9, что значительно превышает соответствующий показатель в группе контроля (14,7 мес), что представлено на рисунке 2.

Для определения клинико-лабораторных факторов прогноза, влияющих на эффективность лечения (время до прогрессирования опухолевого процесса), выполнен регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. В качестве возможных прогностических факторов были отобраны пол и возраст пациентов (до 60 лет и старше), уровни опухолевых маркеров СЕА и СА 19-9.

Уровень опухолевого маркера РЭА был определен у всех пациентов, включённых в основную группу исследования. У половины из них ( $n = 30$ ) данный показатель не превышал двух верхних границ нормы (10 нг/мл), у остальных был выше этого уровня. Было установлено, что уровень РЭА более 10 нг/мл достоверно ассоциирован с более высокой вероятностью неблагоприятного исхода ( $p = 0,005$ ), что представлено на рисунке 3. Медиана времени до прогрессирования составила 10,4 и 7,1 мес. у пациентов с низким и высоким уровнем РЭА соответственно.

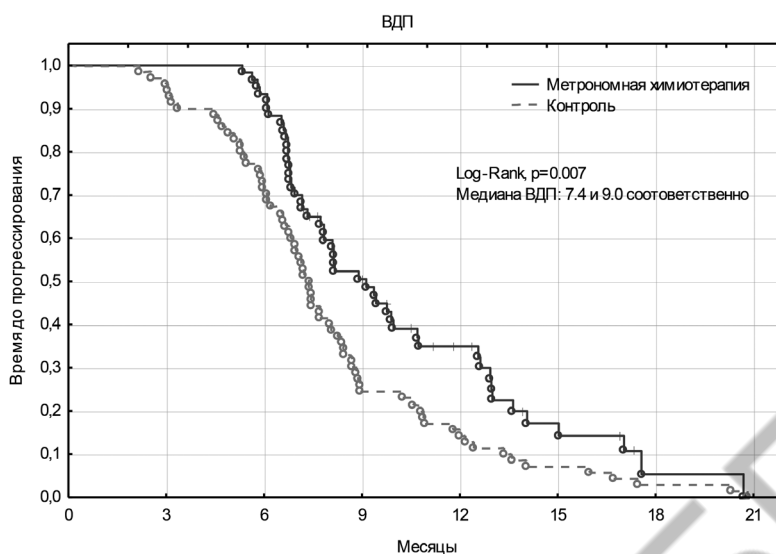


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования пациентов в основной и контрольной группах

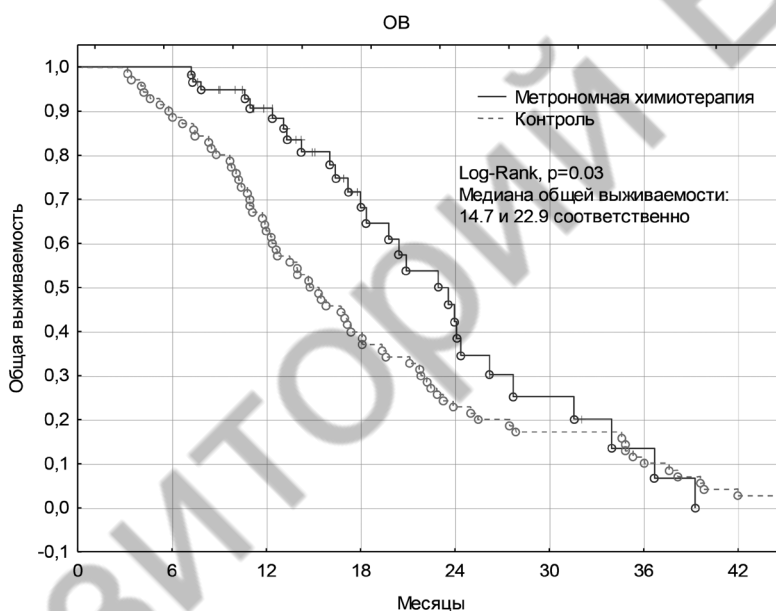


Рисунок 2. Общая выживаемость пациентов в основной и контрольной группах

Таблица 1. Данные регрессионного анализа клинико-лабораторных факторов

Исследуемый параметр	Регрессионный коэффициент	Значимость различий, p
Возраст	0,87	0,38
РЭА	1,67	0,09
СА 19-9	1,83	0,07
Пол	-0,26	0,8

На рисунке 4 представлено влияние уровня опухолевого маркера СА 19-9 на время до прогрессирования у пациентов, получавших метрономную химиотерапию. У 36 (60 %) из 60 пациентов этот показатель был более 70 нг/мл. У пациентов с повышенным уровнем СА 19-9 медиана времени до прогрессирования была ниже, чем при нормальном уровне маркера (7,1 и 10,3 мес. соответственно).

Лечение хорошо переносилось, за период наблюдения зарегистрировано 35 случаев различных видов токсичности: из них 16 случаев гематологической токсичности 1–3 степени, 4 случая гастроинтестинальной токсичности 1 степени, 12 случаев печёночной токсичности 1-2 степени, 3 случая кожной токсичности 1–2 степени (таблица 2). У 7 пациентов с 3 степенью токсичности лечение прерывалось до купирования токсических проявлений либо их уменьшения до 1 степени, затем пациенты возобновляли приём препаратов со снижением дозы капецитабина на 500 мг. Прекращение лечения не потребовалось ни у одного пациента.

Представленные здесь результаты показывают преимущество метрономной поддерживающей химиотерапии у пациентов с диссеминированным колоректальным раком, в первую очередь, при наличии бла-

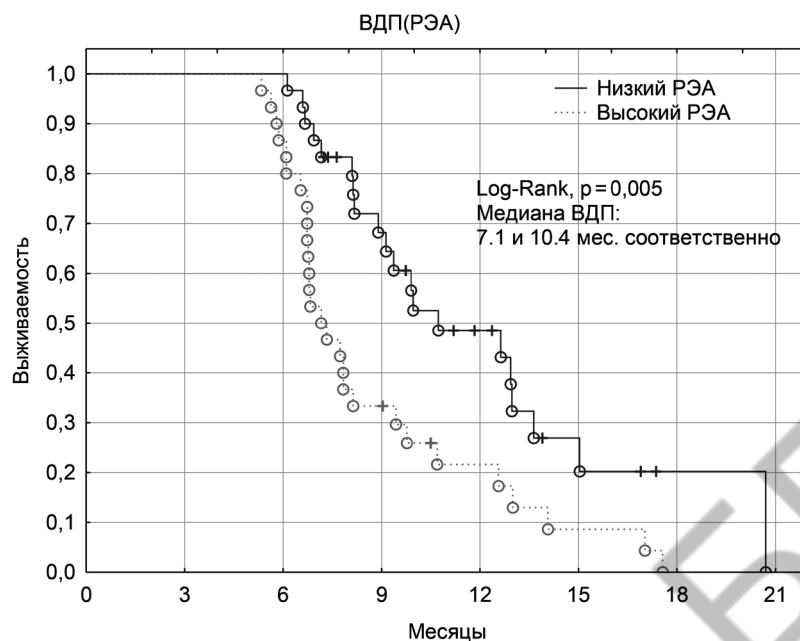


Рисунок 3. Время до прогрессирования у пациентов основной группы в зависимости от уровня РЭА

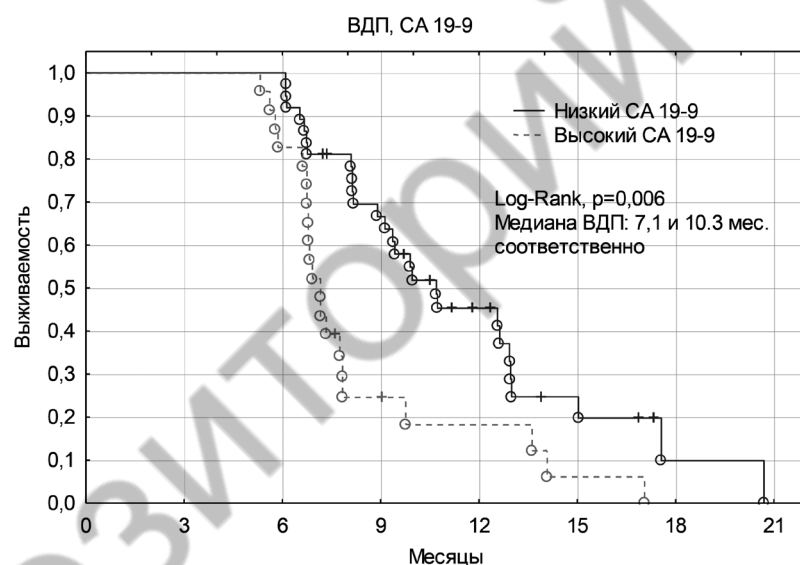


Рисунок 4. Время до прогрессирования у пациентов основной группы в зависимости от уровня СА 19-9

Таблица 2. Токсичность метронормной химиотерапии

Вид токсичности	1 степень		2 степень		3 степень	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гематологическая	11	18,3	3	5	2	3,3
Гастроинтестинальная	6	10,0	0	0	0	0
Печеночная	8	13,3	0	0	0	0
Кожная	3	5,0	1	1,7	1	1,7
Всего	28	46,6	4	6,7	3	5,0

популярных прогностических факторов. Эти данные соответствуют результатам многих международных клинических исследований. Проведение поддерживающей химиотерапии фторпиримидинами впервые сравнивалось с перерывами в лечении у пациентов с метастатическим колоректальным раком в иссле-

довании OPTIMOХ2. У пациентов, получавших поддерживающее лечение была достигнута большая длительность контроля заболевания (13.1 vs. 9.3 мес.), времени, свободного от прогрессирования (8.6 vs. 6.6 мес.), общей выживаемости (23,8 vs 19,5 мес.), по сравнению с пациентами, прерывавшими лечение после завершения индукционной химиотерапии [4]. В дальнейшем были представлены результаты нескольких исследований, где в схемы поддерживающей химиотерапии вместе с фторпиримидином (капецитабином) входил таргетный препарат бевацизумаб, блокирующий ангиогенез в опухоли. Эта тактика приводила к положительным результатам. Так, в исследовании CAIRO3 медиана времени до прогрессирования составила 11,7 мес. в группе поддерживающей химиотерапии и 8,3 мес. в группе контроля [7]. Из этого

следует, что включение в состав поддерживающей терапии антиангиогенного компонента может повысить эффективность лечения пациентов с диссеминированным колоректальным раком. Так как свободный доступ к таргетным препаратам ограничен в странах со средним и низким уровнем дохода из-за их высокой стоимости, использование метрономного режима может являться альтернативным методом поддерживающего лечения. Некоторые доклинические и клинические исследования на небольших группах пациентов показали противоопухолевую эффективность таких препаратов, как циклофосфан, тегафур, топотекан и капецитабин при их использовании в метрономных режимах [6, 10]. Таким образом, несмотря на то, что метрономная химиотерапия не является стандартом лечения колоректального рака, она может быть достаточно эффективной для отдельных групп пациентов в качестве поддерживающего режима после завершения индукционного лечения.

### Выводы

1. Разработанный метод метрономной химиотерапии позволяет повысить общую выживаемость с 14,7 до 22,9 мес. и время до прогрессирования от начала химиотерапии первой линии с 7,4 до 9,0 мес. у пациентов с диссеминированным колоректальным раком.

2. Одним из преимуществ метрономной терапии является её низкая токсичность. Токсические явления 1–3 степени наблюдались у 35 (58,3 %) пациентов и купировались временным прерыванием лечения с последующим снижением дозы капецитабина на 500 мг.

3. Уровень опухолевого маркера РЭА ниже 10 нг/мл и СА 19-9 ниже 70 нг/мл являются факторами чувствительности к метрономной химиотерапии у пациентов с диссеминированным колоректальным раком.

### Литература

1. *Океанов, А. Е.* Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004–2013) / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин; под ред. О. Г. Суконко. – Минск: РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2015. – С. 136–141.
2. *Федянин, М. Ю.* Персонализированная терапия в онкологии: настоящее и будущее // Злокачественные опухоли. – 2012. – № 2(2). – С. 106–110.
3. *Allegrini, G., Di Desidero T., Barletta M. et al.* Clinical, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations of metronomic UFT and cyclophosphamide plus celecoxib in patients with advanced refractory gastrointestinal cancers // *Angiogenesis*. – 2012. – № 15(2). – P. 275–286.
4. *Chibaudel, B., Maindrault-Goebel F., Lledo G., Mineur L., André T., Bennamoun M., & de Gramont A.* Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study // *Journal of Clinical. Oncology*, 2009, 27(34), 5727–5733. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4344.
5. *Ferlay, J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012 // *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374–1403.
6. *Gnoni, A., Silvestris N., Licchetta A. et. al.* Metronomic chemotherapy from rationale to clinical studies: a dream or reality? <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/256567442015>; 95(1):46–61.
7. *Koopman, M., Simkens L. H., Tije A. J. et al.* Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC): The phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) // *J. Clin. Oncol.* 2013;31(suppl; abstr 3502).
8. *Lien, K., Georgsdottir S., Sivanathan L., Chan K., Emmenegger U.* Low-dose metronomic chemotherapy: a systematic literature analysis // *Eur. J. Cancer.* 2013; 49(16):3387–3395.
9. *Miger, J., Holmqvist A., Sun X. F., Albertsson M.* Low-dose capecitabine (Xeloda) for treatment for gastrointestinal cancer // *Med Oncol.* 2014;31:870.
10. *Pasquier, E., Kavallaris M., André N.* Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2010; 7(8): 455–465.