

Иринотекан в лечении колоректального рака. Обзор литературы

В.А. Иванов, С.С. Гордеев, А.Б. Байчоров, В.А. Алиев, Д.В. Кузьмичев, А.В. Полиновский, А.О. Расулов

Хирургическое отделение № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Сергей Сергеевич Гордеев ss.netoncology@gmail.com

С 1998 г. в арсенале онкологов появился принципиально новый противоопухолевый агент — иринотекан. С момента его одобрения в качестве препарата для проведения 2-й линии полихимиотерапии метастатического колоректального рака прошло уже 18 лет. За это время к применению иринотекана появилось большое количество показаний, его используют в различных сочетаниях с другими препаратами в качестве 1-й и 2-й линий терапии метастатического колоректального рака, в сочетании с таргетными препаратами и без, ведется ряд исследований по изучению работы препарата в неoadъювантном режиме. В статье рассматриваются история и современные схемы применения иринотекана в лечении колоректального рака.

Ключевые слова: колоректальный рак, иринотекан, 1-я линия терапии, 2-я линия терапии

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-1-46-56

Irinotecan in the treatment of colorectal cancer. A literature review

V.A. Ivanov, S.S. Gordeev, A.B. Baychorov, V.A. Aliev, D.V. Kuz'michev, A.V. Polynovskiy, A.O. Rasulov

Surgical Department No 3 (Coloproctology), N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

In 1998, oncologists got a brand new antitumor drug — irinotecan. It's been already 18 years since its approval for second-line polychemotherapy of metastatic colorectal cancer. Indications for irinotecan use were significantly expanded since that time; it is now used in combination with other therapeutic agents for first- or second-line treatment of metastatic colorectal cancer, in combination with targeted drugs or separately; there are some studies assessing the use of irinotecan in neoadjuvant therapy. The article describes the history and modern schemes of irinotecan administration in treatment of colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, irinotecan, first-line therapy, second-line therapy

Введение

До 1998 г. единственным препаратом для лечения колоректального рака был 5-фторурацил, но после одобрения Управлением по продуктам питания и медикаментам (Food and Drug Administration, FDA) в арсенале онкологов появился принципиально новый препарат — иринотекан.

Иринотекан был изобретен в Японии компаниями Yakult Honsha Company и Daiichi Pharmaceutical Company. Препарат является водорастворимым дериватом камптотецина (вещество, блокирующее топоизомеразу I). Камптотецин был выделен из растения камптотеки остроконечной, цитотоксическое действие которого на опухолевые клетки млекопитающих было описано еще в 1966 г. [1]. С целью усилить противоопухолевое действие препарата был синтезирован новый водорастворимый дериват камптотецина. В 1985 г. была опубликована работа, в которой описывалось действие препарата (блокирование топоизомеразы I) *in vitro* [2]. В 1987 г. Y.H. Hsiang и соавт. описали успешное действие СРТ-11 на привитую культуру опухолевых клеток

у мышей по сравнению с адриамицином (из 6 мышей в эксперименте выжили 5, у всех животных удалось получить полный морфологический ответ на лечение, в группе адриамицина выжила 1 мышь) [2, 3]. В 1993 г. Y. Shimada и соавт. было опубликовано клиническое исследование II фазы, в котором изучалось лечение метастатического колоректального рака. Была показана эффективность препарата в качестве однокомпонентной терапии, частота объективного клинического ответа на лечение составила 27 % [4]. Права на клинические испытания и коммерческое применение на территории США, Канады, Австралии, Новой Зеландии и Латинской Америки были приобретены компанией Pharmacia & Upjohn (P&U), на территории Европы, Азии и Африки — компанией Rhône-Poulenc Rorer (ныне — Aventis) [5], после этого начались клинические исследования препарата в США и Европе. В 1996 г. M.L. Rothemberg и соавт. в исследовании II фазы, в котором изучалось применение иринотекана в качестве препарата 2-й линии в лечении метастатического колоректального рака, показали частоту объективных

ответов на лечение, равную 23 % [6]. На основании вышеописанных работ в ускоренном порядке была оформлена заявка на получение лицензии на регистрацию нового препарата для лечения тяжелых и угрожающих жизни заболеваний. В 1998 г. D. Cunningham и соавт. в исследовании III фазы сравнили применение иринотекана в сочетании с оптимальной поддерживающей терапией и только оптимальной поддерживающей терапией при лечении больных метастатическим колоректальным раком после применения 5-фторурацила. Авторы получили статистически значимое увеличение выживаемости у пациентов в группе с иринотеканом (1-летняя выживаемость составила 36,2 и 13,8 % соответственно) [7, 8]. В этом же году, изучая терапию генерализованного колоректального рака после прогрессирования или при отсутствии ответа на лечение на фоне 1-й линии 5-фторурацила, P. Rougier и соавт. показали достоверное преимущество иринотекана по сравнению с 5-фторурацилом во 2-й линии (1-летняя выживаемость 45 % против 32 %) [9]. На основании этих исследований в 1998 г. FDA одобрило применение иринотекана в монорежиме в качестве 2-й линии лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком. В статье пойдет речь о спектре применения иринотекана в лечении колоректального рака в наши дни, об особенностях его метаболизма, о сочетании препарата с другими лекарственными агентами.

Особенности метаболизма

Активная форма препарата – метаболит SN-38, получаемый при воздействии на иринотекан фермента карбоксилэстеразы. У этого фермента существует несколько изоформ. Так, CES1 в большей степени экспрессируется в печени [10]. Интересно, что CES2, который экспрессируется в кишечнике и почках, имеет более высокие аффинность и скорость превращения иринотекана в SN-38, но не влияет на фармакокинетику иринотекана [11]. За глюкуронизацию и, соответственно, превращение метаболита в неактивную форму главным образом отвечает печеночный фермент UGT1A1 [12]. Именно различная степень эффективности инактивации SN-38 лежит в основе проявлений высокой токсичности терапии иринотеканом в некоторых группах пациентов [13, 14]. Поэтому больным с синдромом Жильбера, который заключается в сниженной эффективности работы UGT1A1 (мутация UGT1A1*28), введение иринотекана должно проводиться в редуцированной дозе. Синдром Жильбера – не единственное состояние, связанное с нарушением деятельности описанного белка. Известна также мутация в 1-м экзоне гена, известная как UGT1A1*6, встречающаяся у азиатского населения. У гомозиготных по этой мутации особей активность фермента снижена до 60 % [15]. По этой причине исследование мутаций UGT1A1*6 и UGT1A1*28 может быть использовано для индивидуализации лечения иринотеканом.

Оптимальный режим дозирования иринотекана

Иринотекан применяется как в монорежимах, так и в сочетании с другими противоопухолевыми агентами. Наиболее распространенными остаются 2 схемы введения препарата в монорежиме: 125 мг/м² в неделю в течение 4 нед с последующими 2 нед перерыва и 350 мг/м² каждые 3 нед. Стоит отметить, что ни одна из этих схем не показала преимущества над другой [16]. В 1999 г., опираясь на данные исследований, в которых было показано, что наибольшее потенцирующее действие друг на друга иринотекан и 5-фторурацил имеют в том случае, если инфузия иринотекана выполнена перед введением 5-фторурацила [17, 18], а также совместив введение иринотекана с упрощенной схемой LV5FU2, T. Andre и соавт. предложили новый режим полихимиотерапии (ПХТ) – FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м² внутривенно в течение 90 мин + кальция фолиат 400 мг/м² внутривенно в течение 120 мин одновременно с началом вливания иринотекана + фторурацил 400–500 мг/м² внутривенно болюсно, затем 5-фторурацил 2400–3000 мг/м² внутривенно инфузионно в течение 46 ч), дающий низкую токсичность (у 30 % пациентов отмечалась токсичность III–IV степени, которая была успешно купирована, только 1 больной был исключен из исследования из-за высокого профиля токсичности лечения). Также авторы представили данные об эффективности иринотекана в качестве 3-й линии терапии [19].

Как показало исследование BICC-C, в котором сравнивалась 1-я линия терапии генерализованного колоректального рака в 3 группах пациентов (в режимах FOLFIRI, IFL, CapeIRI), наибольшие показатели беспрогрессивной выживаемости отмечались именно в группе FOLFIRI (7,6 мес против 5,9 мес у IFL ($p = 0,004$) и 5,8 мес у CapeIRI ($p = 0,015$)), равно как и тенденция к лучшей общей выживаемости: 23,1 мес против 17,6 мес ($p = 0,09$) и 18,9 мес ($p = 0,27$) соответственно. Отмечено, что у режима FOLFIRI наиболее приемлемое соотношение профиля токсичности и отдаленных результатов лечения: как указывают авторы, по причине высокой токсичности из исследования были исключены 14,6 % пациентов в группе FOLFIRI, 13,9 % – в группе IFL и 25,5 % в группе CapeIRI [20].

В метаанализе, опубликованном W. Wulaningsih и соавт., проводилось сравнение применения иринотекана в монорежиме и в сочетании с другими противоопухолевыми агентами. Препарат показал высокую эффективность в монорежиме, однако убедительных данных о повышении его действия в комбинации с другими агентами получено не было. Следует учитывать, что число исследований, вошедших в анализ, было невелико, а уровень доказательности оказался низким [21]. Учитывая то, что работ с более высоким уровнем доказательности не проводилось, а также перечисленные преимущества режима FOLFIRI, он

остается наиболее часто применяющимся в клинической практике при назначении режимов ПХТ с иринотеканом.

Иринотекан в 1-й линии терапии метастатического колоректального рака

Эффективность иринотекана в монорежиме в качестве препарата 1-й линии терапии метастатического колоректального рака была показана еще в 1996 г. J.A. Conti и соавт. [22]. В 1999 г. были проведены 2 исследования в целях выявления максимальной переносимой дозы для режима ПХТ LV5FU2 с иринотеканом [23, 24]. После установления оптимального режима ПХТ J.Y. Douillard и соавт. сравнили результаты 1-й линии лечения больных метастатическим колоректальным раком в 2 группах: с иринотеканом и без. Авторы получили достоверно более высокую частоту объективных ответов на терапию в группе иринотекана (49 % против 31 %; $p < 0,001$), а также более долгое время до прогрессирования (медиана 6,7 мес против 4,4 мес; $p < 0,001$) и более длительную общую выживаемость (медиана 17,4 мес против 14,1 мес; $p = 0,031$) [25].

Несмотря на относительно высокий профиль токсичности режима LV5FU2 с иринотеканом, он, наряду со схемой IFL, был одобрен FDA в качестве режима терапии 1-й линии генерализованного колоректального рака, однако на данный момент они не применяются по причине высокой токсичности.

Практически одновременно на основе упрощенной схемы LV5FU2 появились 2 новые: с добавлением иринотекана и с добавлением оксалиплатина. По причине того, что оба режима показали высокую эффективность применения [19, 26, 27], группа исследователей во главе с С. Tournigand провела рандомизированное исследование GERCOR по их сравнению. В данной работе 1-я группа больных генерализованным колоректальным раком получала лечение в режиме FOLFIRI до прогрессирования или невозможности продолжения терапии из-за высокой токсичности с последующей сменой режима ПХТ на FOLFOX; 2-я группа пациентов, наоборот, начинала лечение с режима FOLFOX с последующей сменой схемы на FOLFIRI по аналогичным причинам. Обе группы пациентов получали противоопухолевую терапию в 1-й линии. Несмотря на высокие результаты лечения (общая выживаемость в группах FOLFIRI и FOLFOX составила 21,5 и 20,6 мес соответственно) и отсутствие достоверной разницы между обеими группами, авторы пришли к выводу, что существует необходимость определения, какой из режимов более предпочтителен в 1-й линии терапии [28]. В связи с этим интересным представляется метаанализ A. Grothey и соавт., в котором коллектив исследователей приходит к выводу, что наибольшие показатели общей выживаемости достигаются у пациентов, в лечении которых были использованы 3 противоопухолевых агента — фторпиримидины, иринотекан и оксалиплатин. Тем не менее данные исследования не позволили

выбрать оптимальный режим для 1-й линии терапии; авторы заключили, что стоит более подробно изучить режимы трехкомпонентной химиотерапии в лечении метастатического рака прямой кишки [29]. Предвосхищая эти данные, группа ученых из Италии разработала и доказала эффективность и хорошую переносимость новой схемы ПХТ FOLFOXIRI [30, 31].

В исследовании III фазы A. Falcone и соавт. сравнили эффективность режимов FOLFOXIRI и FOLFIRI и пришли к выводу, что, несмотря на повышенный профиль токсичности (у пациентов в группе FOLFOXIRI достоверно чаще отмечалась периферическая нейропатия II и III степени — 19 % против 0 % в группе FOLFIRI; нейтропения III и IV степени — 50 % против 28 % в группе FOLFIRI), схема FOLFOXIRI имеет более высокие показатели полных объективных ответов на лечение по сравнению со схемой FOLFIRI (8 и 6 % соответственно; $p = 0,002$). Более того, общая и безрецидивная выживаемость у пациентов в группе FOLFOXIRI также были выше: медиана общей выживаемости составила 22,6 мес против 16,7 мес ($p = 0,032$), безрецидивной выживаемости — 9,8 мес против 6,9 мес ($p = 0,0006$) [32].

Продолжая поиски оптимального режима ПХТ в 1-й линии, в 2007 г. после установления переносимых доз новой схемы трехкомпонентной терапии FOLFIRINOX [33] M. Ychou и соавт. представили работу, целью которой было оценить результаты лечения пациентов с потенциально резектабельными метастазами колоректального рака в печень (в 1-й и 2-й линиях). После завершения лечения пациентам выполняли удаление метастатических очагов в печени, причем чистых краев резекций (R0) после ПХТ удалось достичь в 26,5 % случаев. Общая 2-летняя выживаемость у пациентов составила 83 % [34].

В 2016 г. M. Ychou и соавт. опубликовали работу, в которой снова сравнили результаты лечения пациентов с потенциально резектабельными метастазами колоректального рака в печень. Исследователи разделили пациентов на группы трехкомпонентной ПХТ (FOLFIRINOX) с добавлением таргетного препарата в зависимости от статуса генов *RAS* (цетуксимаб при «диком» типе и бевацизумаб при мутациях) и двухкомпонентной терапии (FOLFIRI и FOLFOX4) с добавлением таргетного препарата по тому же принципу. Общая выживаемость в группе двухкомпонентной химиотерапии составила 36 мес, в группе трехкомпонентной медиана не достигнута ($p = 0,048$). Авторы заключают, что трехкомпонентная ПХТ с таргетным препаратом приводит к улучшению результатов лечения, вероятно за счет тенденции к более высокой частоте резекций метастазов в печени (доля R0/R1-резекций в группе с трехкомпонентной терапией — 56,9 %, в группе с двухкомпонентной терапией — 45,2 %; $p = 0,062$) [35].

На данный момент ведется еще 1 работа, посвященная трехкомпонентной ПХТ в 1-й линии терапии

генерализованного колоректального рака. Основной целью исследования FFCD 1102 является частота контроля заболевания в течение 4 мес (удалось достигнуть в 94 % случаев). Авторы приходят к выводу, что агрессивная ПХТ (FOLFIRINOX) в 1-й линии приводит к хорошему контролю заболевания с возможностью выполнения хирургического лечения в последующем [36].

Альтернативным витком в развитии ПХТ с иринотеканом в лечении метастатического колоректального рака явилась методика DEBIRI, заключающаяся во введении микросфер с иринотеканом в печеночную артерию [37]. Наиболее свежая публикация на данную тему говорит об использовании схемы DEBIRI параллельно с режимом mFOLFOX6 и mFOLFOX6 с бевацизумабом. По данным исследования, у пациентов группы DEBIRI чаще отмечался объективный ответ на лечение через 2 мес (78 % против 54 %; $p = 0,02$), 4 мес (95 % против 70 %; $p = 0,03$), 6 мес (76 % против 60 %; $p = 0,05$), а также более длительная медиана выживаемости без прогрессирования (15,3 мес против 7,6 мес) [38]. В табл. 1 представлены результаты применения иринотекана в 1-й линии терапии метастатического колоректального рака.

Таблица 1. Иринотекан в 1-й линии терапии колоректального рака
Table 1. Irinotecan in the first-line treatment of colorectal cancer

Исследование Study	Режим химиотерапии Chemotherapy regimen	Общая выживаемость, мес Overall survival, months
J. Y. Douillard и соавт., 2000 [25] J. Y. Douillard et al., 2000 [25]	IRI + LV5FU2	17,4
A. Falcone и соавт., 2007 [32] A. Falcone et al., 2007 [32]	FOLFOXIRI FOLFIRI	22,6 16,7
E. Van Cutsem и соавт., 2009 [39] E. Van Cutsem et al., 2009 [39]	FOLFIRI FOLFIRI + цетуксимаб FOLFIRI + cetuximab	18,6 19,9
H. Hurwitz и соавт., 2004 [40] H. Hurwitz et al., 2004 [40]	IFL + бевацизумаб IFL + bevacizumab IFL + плацебо IFL + placebo	20,3 15,6
V. Heinemann и соавт., 2014 [41] V. Heinemann et al., 2014 [41]	FOLFIRI + цетуксимаб FOLFIRI + cetuximab FOLFIRI + бевацизумаб FOLFIRI + bevacizumab	28,7 25,0

Таким образом, применение иринотекана в составе режима FOLFIRI является одним из стандартов терапии 1-й линии. Его применение в составе трехкомпонентных схем лечения также возможно, однако связано с более высокой токсичностью. Использование иринотекана рационально у пациентов с потенциально резектабельными метастазами в печень, когда основной целью лечения является максимальная регрессия опухоли.

Иринотекан во 2-й и последующих линиях терапии метастатического колоректального рака

Впервые эффективность иринотекана в лечении колоректального рака была показана для 2-й линии ПХТ. Регистрационное исследование было опубликовано в 1998 г. [9]. Иринотекан используется как в монорежиме, так и совместно с фторпиримидинами и препаратами платины. В 1996 г. L. B. Saltz и соавт. провели исследование, целью которого было изучить возможность применения иринотекана совместно с 5-фторурацилом и лейковорином [42]. Получив приемлемые результаты, коллектив авторов провел исследование III фазы, сравнив 3 режима химиотерапии во 2-й линии после лечения по схеме Mayo в 1-й: иринотекан + режим Mayo (IFL), режим Mayo, иринотекан в монорежиме. Пациенты, получавшие лечение в режиме IFL, имели достоверно более долгий период до прогрессирования по сравнению с режимом Mayo (медиана времени до прогрессирования 7,0 мес против 4,3 мес; $p = 0,004$), более высокую частоту объективных ответов на лечение (39 % против 21 %; $p < 0,001$) и более высокую общую выживаемость (медиана 14,8 мес против 12,6 мес; $p = 0,04$). Авторы отмечают, что результаты лечения в группе иринотекана в монорежиме не отличались от таковых в группе пациентов, которые получали лечение в режиме Mayo [43]. В 2004 г. P. Rougier и соавт. в исследовании III фазы сравнили результаты лечения больных метастатическим колоректальным раком во 2-й линии после фторпиримидинов в 1-й, рандомизированных в 3 группы: режимы FOLFIRI, FOLFOX и IROX (оксалиплатин + иринотекан). По данным авторов, удалось добиться следующих показателей общей выживаемости: 12,2 мес в группе FOLFIRI, 11,5 мес в группе FOLFOX и 11 мес в группе IROX. Токсичность лечения III–IV степени отмечена у 33 % пациентов первых 2 групп и у 39 % в группе IROX [44].

В ряде исследований изучалось применение иринотекана во 2-й линии химиотерапии после использования содержащих оксалиплатин режимов. Так, в 2004 г. оценивались результаты лечения режимом CapIri во 2-й линии после CapOx в 1-й. По данным авторов, общая выживаемость составила 17,8 мес [45]. В 2005 г. в рандомизированном исследовании III фазы (FOCUS) M. T. Seymour и соавт. показали эффективность применения иринотекана с 5-фторурацилом во 2-й линии терапии после режима OxFU в 1-й: общая выживаемость –

15,2 мес [46]. В этом же году А. Pluzanska и соавт. в исследовании LIFE показали эффективность применения иринотекана в монорежиме во 2-й линии ПХТ (350 мг/м² каждые 3 нед) после 1-й линии терапии оксалиплатином с 5-фторурацилом: медиана общей выживаемости составила 15,9 мес [47]. В табл. 2 представлены результаты использования иринотекана во 2-й линии терапии метастатического колоректального рака.

Таким образом, иринотекан во 2-й линии ПХТ должен назначаться подавляющему большинству пациентов, которые в 1-й линии получали режимы с использованием оксалиплатина. По указанным выше в разделе причинам наиболее часто используется режим FOLFIRI.

Иринотекан в комбинации с таргетными препаратами

С появлением нового класса противоопухолевых агентов начались исследования по совместному применению таргетных препаратов и уже зарекомендовавших себя режимов ПХТ. В 2004 г. P. Rougier и соавт. на ежегодном заседании Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) доложили результаты работы по добавлению цетуксимаба к режиму FOLFIRI в качестве 1-й линии терапии метастатического колоректального рака. Целью этого исследования II фазы было доказать возможность проведения и безопасность подобной комбинации, чего они успешно и добились [52]. Эти результаты были подтверждены коллективом авторов во главе с G. Folprecht [53]. В 2006 г. они сравнили группы больных метастатическим колоректальным раком, лечение которым проводилось либо в режиме FOLFIRI, либо по схеме цетуксимаб + FOLFIRI. По результатам исследования ученые пришли к выводам, что добавление цетуксимаба к режиму FOLFIRI снижает шансы на прогрессирование на 15 % ($p = 0,048$), однако эти результаты наблюдались только у пациентов с «диким» типом гена *KRAS* [39]. В 2011 г. E. Van Cutsem и соавт. удалось внести некоторые уточнения: наибольшие преимущества от лечения цетуксимабом и схемы FOLFIRI получали пациенты с «диким» типом кодонов 12 и 13 гена *KRAS*, мутации *BRAF* явились фактором плохого прогноза [54]. Проведенные исследования позволили выбрать режим FOLFIRI + цетуксимаб в качестве основного в 1-й линии терапии метастатического колоректального рака у пациентов с «диким» типом 2-го экзона гена *KRAS*.

В 2004 г. начались исследования по изучению добавления таргетного препарата бевацизумаба к схеме IFL. Н. Hurwitz и соавт. удалось доказать, что добавление анти-VEGF-агента к уже доказавшему свою эффективность режиму способно увеличить медиану общей выживаемости до 20,3 мес по сравнению с 15,6 мес в группе IFL + плацебо, а также медиану времени до прогрессирования (10,6 мес против 6,2 мес соответственно) [40]. Опираясь на эти данные, V. Heinemann

и соавт. провели исследование III фазы, сравнив результаты лечения больных метастатическим раком прямой кишки с «диким» типом *KRAS* по схемам бевацизумаб + FOLFIRI и цетуксимаб + FOLFIRI. Частота объективных ответов на лечение в обеих группах достоверно не отличалась, однако медиана общей выживаемости была выше в группе пациентов с цетуксимабом (28,7 мес против 25 мес; $p = 0,017$) [41].

Таким образом, в 1-й линии лечения или при отсутствии предшествующей терапии данными препаратами наиболее выгодно сочетание иринотекансодержащих режимов с таргетной терапией ингибиторами EGFR. Однако при отсутствии ответа на лечение или при прогрессировании заболевания обязательно встанет вопрос о выборе 2-й линии терапии. В 2007 г. В. J. Giantonio и соавт. провели исследование III фазы, в котором пациентам после лечения комбинацией фторпиримидинов и иринотекана во 2-й линии назначили следующие варианты лечения: FOLFOX4 + бевацизумаб, FOLFOX4 в монорежиме, бевацизумаб в монорежиме. По данным работы, медиана общей выживаемости в группе комбинированного лечения составила 12,9 мес, в группе ПХТ FOLFOX4 – 10,8 мес, в группе бевацизумаба – 10,2 мес. Также в 1-й группе регистрировалась значительная разница по сравнению с другими по показателю медианы времени до прогрессирования: 7,3 мес против 4,7 мес в группе FOLFOX4 и 2,7 мес в группе бевацизумаба [55]. Таким образом, при отсутствии объективного ответа на лечение в 1-й линии с иринотеканом и цетуксимабом наиболее предпочтительной во 2-й является комбинация FOLFOX4 с бевацизумабом.

В случае, когда в 1-й линии терапии режим с оксалиплатином и фторпиримидинами был неэффективен, или после прогрессирования, по данным А. F. Sobrero и соавт., комбинация иринотекана с цетуксимабом во 2-й линии будет наиболее предпочтительной [48]. Поиск наиболее оптимальной схемы в 1-й линии лечения генерализованного колоректального рака продолжается.

В 2016 г. были опубликованы тезисы исследования MAVERICC, которое сравнивает лечение на 1-й линии между режимами mFOLFOX6 + бевацизумаб и FOLFIRI + бевацизумаб. Исследователи получили статистически значимое преимущество режима FOLFIRI + бевацизумаб (медиана времени до прогрессирования – 12,6 мес против 10,1 мес в группе mFOLFOX6 + бевацизумаб, медиана общей выживаемости – 27,5 мес против 23,9 мес в группе mFOLFOX6 + бевацизумаб) [56]. Эти данные дают основание клиницистам использовать сочетание FOLFIRI с бевацизумабом в 1-й линии терапии в том случае, если по какой-либо причине нет возможности быстро выполнить исследования на мутации генов *RAS*, хотя эффект подобного лечения, как было описано выше, несколько хуже, чем при сочетании иринотекана с цетуксимабом.

В 2012 г. появилась публикация данных исследования VELOUR, в котором сравнивали 2-ю линию терапии больных генерализованным колоректальным раком по схемам афлиберцепт + FOLFIRI и FOLFIRI + плацебо (в 1-й линии пациенты получали режимы с оксалиплатином или бевацизумабом). Добавление

афлиберцепта к режиму FOLFIRI увеличило общую выживаемость до 13,5 мес по сравнению с 12,06 мес в группе плацебо. С учетом того, что некоторые пациенты в 1-й линии терапии получали бевацизумаб, был выполнен поданализ: в подгруппе бевацизумаба в 1-й линии общая выживаемость в группе афлиберцепта составила

Таблица 2. Иринотекан во 2-й линии терапии колоректального рака

Table 2. Irinotecan in the second-line treatment of colorectal cancer

Исследование Study	Режим химиотерапии Chemotherapy regimen	Общая выживаемость, мес Overall survival, months
После лечения режимами с фторпиримидинами в 1-й линии Regimens with fluoropyrimidines as first-line therapy		
D. Cunningham и соавт., 1999 [8] D. Cunningham et al., 1999 [8]	IRI + оптимальная поддерживающая терапия IRI + optimal supportive therapy	9,2
P. Rougier и соавт., 1998 [9] P. Rougier et al., 1998 [9]	IRI	10,8
C.S. Fuchs и соавт., 2003 [16] C.S. Fuchs et al., 2003 [16]	IRI	9,9
P. Rougier и соавт., 2002 [44] P. Rougier et al., 2002 [44]	IROX	11,0
M.T. Seymour и соавт., 2005 [46] M.T. Seymour et al., 2005 [46]	IRI FOLFIRI	13,9 14,8
A. Pluzanska и соавт., 2005 [47] A. Pluzanska et al., 2005 [47]	IRI	15,2
После лечения режимами с оксалиплатином в 1-й линии Regimens with oxaliplatin as first-line therapy		
M.T. Seymour и соавт., 2005 [46] M.T. Seymour et al., 2005 [46]	IRI + 5-FU	15,2
A. Pluzanska и соавт., 2005 [47] A. Pluzanska et al., 2005 [47]	IRI	15,9
C. Tournigand и соавт., 2004 [28] C. Tournigand et al., 2004 [28]	FOLFIRI	20,6
A. Grothey и соавт., 2004 [29] A. Grothey et al., 2004 [29]	CAPIRI	16,5
A.F. Sobrero и соавт., 2008 [48] A.F. Sobrero et al., 2008 [48]	IRI IRI + цетуксимаб IRI + cetuximab	10,0 10,7
E. Van Cutsem и соавт., 2012 [49] E. Van Cutsem et al., 2012 [49]	FOLFIRI + афлиберцепт FOLFIRI + aflibercept FOLFIRI + плацебо FOLFIRI + placebo	13,5 12,06
J. Tabernero и соавт., 2015 [50] J. Tabernero et al., 2015 [50]	FOLFIRI + рамуцирумаб FOLFIRI + ramucirumab FOLFIRI + плацебо FOLFIRI + placebo	13,3 11,7

12,5 мес, в группе FOLFIRI и плацебо – 11,7 мес; в подгруппе пациентов, не получавших бевацизумаб в 1-й линии, общая выживаемость во 2-й линии с афлиберцептом составила 13,9 мес, в группе плацебо – 12,4 мес [49].

В 2014 г. была опубликована работа, в которой сравнивались результаты 2-й линии терапии в режимах FOLFIRI + панитумумаб и FOLFIRI + плацебо. В 1-й линии пациенты получали режимы химиотерапии с фторпиримидинами, в исследование включались больные как с «диким» типом *KRAS*, так и с мутированным. Авторы продемонстрировали увеличение общей выживаемости в группе панитумумаба: 5,9 мес против 3,9 мес, однако у пациентов с мутантным геном *KRAS* разницы между группами показано не было [57, 58].

В мае 2015 г. было опубликовано исследование по применению рамуцирумаба во 2-й линии терапии генерализованного колоректального рака у пациентов после прогрессирования на 1-й линии с оксалиплатином, фторпиримидинами и бевацизумабом. Пациенты были разделены на группы FOLFIRI + рамуцирумаб и FOLFIRI + плацебо. В группе рамуцирумаба удалось достичь достоверного увеличения общей выживаемости (13,3 мес против 11,7 мес в контрольной группе). Нейтропения III и IV степени тяжести в группе рамуцирумаба была также достоверно выше (38 % против 23 % в группе плацебо), как и фебрильная нейтропения (3 % против 2 %) [50].

Продолжается исследование III фазы STRATEGIC-1, цель которого – выработать наилучшую тактику лечения метастатического колоректального рака: исследователи рандомизируют пациентов в 2 группы. В 1-й группе больные получают FOLFIRI + цетуксимаб в 1-й линии и ПХТ с оксалиплатином и бевацизумабом во 2-й. Лечение в режиме OPTIMOX + бевацизумаб в 1-й линии, ПХТ по схеме иринотекан + бевацизумаб во 2-й и анти-EGFR-агент с ПХТ с иринотеканом или без нее в 3-й линии получают пациенты 2-й группы [59].

Таким образом, иринотекан эффективен в комбинации как с ингибиторами EGFR, так и с анти-VEGF-препаратами. Существуют данные о преимуществе комбинации иринотекана с бевацизумабом по сравнению с режимами, основанными на использовании оксалиплатина.

Иринотекан в неоадьювантной терапии

На данный момент иринотекан не применяется в качестве препарата для неоадьювантной терапии колоректального рака, однако существует ряд исследований, ставящих вопрос об эффективности сочетания иринотекана с 5-фторурацилом или его производными на фоне предоперационного лучевого лечения. В 2006 г. G. Klautke и соавт. применяли иринотекан в дозировке 40 мг/м² еженедельно в сочетании с капецитабином в дозировках 500, 650, 750 и 825 мг/м² (дозировку повышали до наступления дозолимитирующей токсичности, наиболее адекватной дозой авторы

посчитали 750 мг/м² 2 раза в сутки) на фоне лучевой терапии в разовой очаговой дозе (РОД) 1,8 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 55,8 Гр [60]. Двое пациентов, участвовавших в исследовании, погибли, что заставило авторов провести «работу над ошибками», и в 2007 г. вышла публикация, суммировавшая опыт назначения иринотекана с фторпиримидинами в 4 исследованиях II фазы. Авторам удалось добиться приемлемого профиля токсичности и высокой частоты полных ответов в исследовании, где пациенты получали лечение в режиме иринотекан 60 мг/м² 1 раз в неделю и капецитабин 1500 мг/м² в дни 1–14-й и 22–35-й (частота полного морфологического ответа в этом исследовании достигла 35 %) [61].

Похожее исследование провели F. Willeke и соавт., в нем пациенты на фоне лучевой терапии РОД 1,8 Гр, СОД 50,4 Гр получали иринотекан 50 мг/м² 1 раз в неделю (режим CapIri-RT). Полный морфологический ответ на лечение, который являлся целью работы, отмечался у 15 % пациентов, профиль токсичности авторы оценили как приемлемый [62].

S. Gollins и соавт. первыми представили отдаленные результаты применения химиолучевой терапии в режиме СОД 45 Гр вместе с иринотеканом 60 мг/м² каждую неделю (4 введения за курс) и капецитабина 650 мг/м² 2 раза в сутки в 1–35-й дни. После лечения у 24 % пациентов был отмечен полный морфологический ответ на лечение по символу Т (урТ0), у 22 % зарегистрирован полный морфологический ответ (урТ0N0). Медиана наблюдения составила 36 мес, безрецидивная 3-летняя выживаемость достигла 96,9 %, общая выживаемость – 88,2 % [63]. Подобные исследования в отношении сочетания S1 и иринотекана проводились в странах Азии. Несмотря на то, что ученые из Кореи не смогли показать достоверной разницы в общей выживаемости между группами пациентов, которым проводили лучевую терапию в сочетании с 5-фторурацилом и S1/иринотеканом [64], ученые из Японии в своем исследовании получили более оптимистичные результаты. Так, определив безопасную и адекватную дозировку и получив приемлемый профиль токсичности в 2 проведенных исследованиях [65, 66], T. Nakamura и соавт. опубликовали работу, в которой медиана наблюдения составила 60 мес. У пациентов, получавших лучевую терапию в РОД 1,8 Гр до СОД 45 Гр на фоне еженедельного введения иринотекана 80 мг/м² (4 введения за курс) и применения S1 80 мг/м² 2 раза в день в дни лучевой терапии, после операции отмечен полный морфологический ответ в 24 % случаев, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 93 %, общая 5-летняя выживаемость – 87 % [67]. Авторы приходят к выводу, что окончательное место иринотекана в неоадьювантных режимах химиолучевой терапии не определено, и требуются дальнейшие исследования, результатов которых мы будем ждать с не меньшим интересом.

Обсуждение

Иринотекан — один из старейших препаратов, использовавшихся для лечения колоректального рака. Возможность его применения изучена во всех схемах лечения этого заболевания.

Эффективность иринотекана в адьювантной терапии местно-распространенного рака прямой кишки не была доказана в 3 рандомизированных исследованиях III фазы [68–70], что пока ограничивает его применение лечением метастатического колоректального рака.

Несмотря на то, что роль иринотекана в неоадьювантной терапии пока не определена, исследования в этом направлении продолжают. Так, на ежегодной конференции ASCO в 2016 г. были освещены результаты исследования II фазы TRUST, в котором больным распространенным раком прямой кишки проводили индукционную терапию по схеме бевацизумаб + FOLFOXIRI с последующими химиолучевой терапией и хирургическим лечением. В исследовании в 98 % случаев удалось выполнить резекцию в объеме R0, полный патологический ответ на лечение наблюдался у 36 % пациентов, что значительно превышает средние опубликованные показатели для стандартной терапии. На данный момент медиана периода наблюдения составила 21 мес, за этот период 2-летняя безрецидивная выживаемость достигла 78 % [71].

Как было сказано выше, с 1998 г. иринотекан является одним из препаратов для лечения метастатического колоректального рака. Его эффективность в разных режимах сопоставима с эффективностью оксалиплатина, более того, в исследовании GERCOR было показано, что существует необходимость использования всех противоопухолевых агентов в лечении генерализованного колоректального рака.

Актуальным остается вопрос реинтродукции иринотекана при лечении метастатического колоректального рака. Благодаря успехам комбинированного лечения и сопроводительной терапии все большее число больных получает 3-ю и последующие линии терапии, когда ресурс препаратов остается практически исчерпан. Несмотря на то, что подобные работы имеются в большом количестве применительно к оксалиплатину, вопрос касательно иринотекана практически не освещен. Нам удалось найти работу J. Sgouros и соавт., которые изучили реинтродукцию иринотекана в со-

ставе режима IROX (появившийся в 1999 г. режим ПХТ, сочетающий применение оксалиплатина и иринотекана [72] и оказавшийся менее эффективным по сравнению с другими режимами [73, 74]). Частота контроля заболевания составила 32 %, удалось добиться медианы общей выживаемости 7 мес у пациентов, ранее получавших и иринотекан, и оксалиплатин (медиана линий химиотерапии перед настоящим лечением — 3) [75]. Однако нельзя сказать, за счет чего были получены подобные результаты, так как в выбранном режиме ПХТ был также использован оксалиплатин. В 2009 г. D. Cunningham и соавт. изучали лечение генерализованного колоректального рака после 1-й линии терапии с иринотеканом. Пациенты были рандомизированы в 2 группы, первая из которых во 2-й линии получала цетуксимаб в монорежиме, вторая — цетуксимаб с иринотеканом. В работе исследователи получили достоверную разницу во времени до прогрессирования: в группе цетуксимаба — 1,5 мес, в группе иринотекан + цетуксимаб — 4,1 мес. Медиана выживаемости тоже была более длительной в группе комбинированной терапии: 8,6 мес против 6,9 мес в группе цетуксимаба. Однако и токсичность III и IV степени в группе комбинированной терапии была выше: 55,2 % против 33,3 % соответственно [51]. Как говорилось выше, ожидаются результаты исследования STRATEGIC-1.

Заключение

Таким образом, обобщая опыт применения иринотекана в лечении колоректального рака с 1998 г., можно заключить, что появление препарата ознаменовало собой новую эру в терапевтическом лечении генерализованных форм рака прямой и ободочной кишки. Препарат эффективен во всех линиях химиотерапии в сочетании с таргетными препаратами или в монорежиме. Более того, для увеличения медианы общей и безрецидивной выживаемости назначение иринотекана необходимо, при этом нет принципиальных отличий в его интродукции в 1-й или 2-й линиях лечения. В комбинации с оксалиплатином и фторпиримидинами иринотекан в 1-й линии приводит к значительному увеличению частоты резекций метастазов в печени. На данный момент исследования продолжают, и наш коллектив авторов уверен, что новые эффективные режимы и схемы терапии с иринотеканом не заставят себя ждать.

Дата подачи: 24.10.2016.

Дата принятия к публикации: 17.11.2016.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проводилось без каких-либо сторонних финансовых средств или грантов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Horwitz S.B. Camptothecin. Mechanism of action of antimicrobial and antitumor agents. Eds. by: J.W. Corcoran et al. New York: Springer-Verlag, 1975. Pp. 48–57.
- Hsiang Y.H., Hertzberg R., Hecht S., Liu L.F. Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I. *J Biol Chem* 1985;260(27):14873–8.
- Kunimoto T., Nitta K., Tanaka T. et al. Antitumor activity of 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carbonyloxy-camptothecin, a novel water-soluble derivative of camptothecin, against murine tumors. *Cancer Res* 1987;47(22):5944–7.
- Shimada Y., Yoshino M., Wakui A. et al. Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993;11(5):909–13. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.5.909.
- Miller L.L., Locker P.K., Schaaf L.J. et al. Irinotecan hydrochloride (CPT-11, CAMPTOSAR), oncologic drugs advisory committee brochure. New York: Pharmacia & Upjohn, 2000. P. 38.
- Rothenberg M.L., Eckardt J.R., Kuhn J.G. et al. Phase II trial of irinotecan in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(4):1128–35. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.4.1128.
- Cunningham D., Pyrhonen S., James R.D. et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352(9138):1413–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)02309-5.
- Cunningham D., Glimelius B. A phase III study of irinotecan (CPT-11) versus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer who have failed 5-fluorouracil therapy. V301 Study Group. *Semin Oncol* 1999;26(1 Suppl 5):6–12. PMID: 10213009.
- Rougier P., Van Cutsem E., Bajetta E. et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352(9138):1407–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03085-2. PMID: 9807986.
- Hosokawa M. Structure and catalytic properties of carboxylesterase isozymes involved in metabolic activation of prodrugs. *Molecules* 2008;13(2):412–31. PMID: 18305428.
- Kim S.R., Sai K., Tanaka-Kagawa T. et al. Haplotypes and a novel defective allele of CES2 found in a Japanese population. *Drug Metab Dispos* 2007;35(10):1865–72. DOI: 10.1124/dmd.107.015339. PMID: 17640957.
- Mathijssen R.H., van Alphen R.J., Verweij J. et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clin Cancer Res* 2001;7(8):2182–94. PMID: 11489791.
- Gupta E., Lestingi T.M., Mick R. et al. Metabolic fate of irinotecan in humans: correlation of glucuronidation with diarrhea. *Cancer Res* 1994;54(14):3723–5. PMID: 8033091.
- Gupta E., Mick R., Ramirez J. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the topoisomerase inhibitor irinotecan in cancer patients. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1502–10. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.4.1502. PMID: 9193346.
- Gagne J.F., Montminy V., Belanger P. et al. Common human UGT1A polymorphisms and the altered metabolism of irinotecan active metabolite 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38). *Mol Pharmacol* 2002;62(3):608–17. PMID: 12181437.
- Fuchs C.S., Moore M.R., Harker G. et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(5):807–14. DOI: 10.1200/JCO.2003.08.058. PMID: 12610178.
- Mullany S., Svingen P.A., Kaufmann S.H., Erlichman C. Effect of adding the topoisomerase I poison 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) to 5-fluorouracil and folinic acid in HCT-8 cells: elevated dTTP pools and enhanced cytotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;42(5):391–9. DOI: 10.1007/s002800050835. PMID: 9771954.
- Khayat D., Gil-Delgado M., Antoine E.C. et al. European experience with irinotecan plus fluorouracil/folinic acid or mitomycin. *Oncology (Williston Park)* 1998;12(8 Suppl 6):64–7. PMID: 9726094.
- Andre T., Louvet C., Maindrault-Goebel F. et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *GERCOR. Eur J Cancer* 1999;35(9):1343–7. PMID: 10658525.
- Fuchs C.S., Marshall J., Mitchell E. et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4779–86. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.3357. PMID: 17947725.
- Wulaningsih W., Wardhana A., Watkins J. et al. Irinotecan chemotherapy combined with fluoropyrimidines versus irinotecan alone for overall survival and progression-free survival in patients with advanced and/or metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD008593. DOI: 10.1002/14651858.CD008593.pub3.
- Conti J.A., Kemeny N.E., Saltz L.B. et al. Irinotecan is an active agent in untreated patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(3):709–15. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.3.709. PMID: 8622015.
- Vanhoefer U., Harstrick A., Kohne C.H. et al. Phase I study of a weekly schedule of irinotecan, high-dose leucovorin, and infusional fluorouracil as first-line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(3):907–13. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.3.907. PMID: 10071283.
- Ducreux M., Ychou M., Seitz J.F. et al. Irinotecan combined with bolus fluorouracil, continuous infusion fluorouracil, and high-dose leucovorin every two weeks (LV5FU2 regimen): a clinical dose-finding and pharmacokinetic study in patients with pretreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2901–8. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.9.2901. PMID: 10561369.
- Douillard J.Y., Cunningham D., Roth A.D. et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355(9209):1041–7. PMID: 10744089.
- Maindrault-Goebel F., de Gramont A., Louvet C. et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Oncology Multidisciplinary Research Group (GERCOR). Ann Oncol* 2000;11(11):1477–83. PMID: 11142489.
- Maindrault-Goebel F., Louvet C., Andre T. et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). *GERCOR. Eur J Cancer* 1999;35(9):1338–42. PMID: 10658524.
- Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6

- or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22(2):229–37. DOI: 10.1200/JCO.2004.05.113. PMID: 14657227.
29. Grothey A., Sargent D., Goldberg R.M., Schmoll H.J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1209–14. DOI: 10.1200/JCO.2004.11.037. PMID: 15051767.
 30. Falcone A., Masi G., Allegrini G. et al. Biweekly chemotherapy with oxaliplatin, irinotecan, infusional fluorouracil, and leucovorin: a pilot study in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(19):4006–14. DOI: 10.1200/JCO.2002.12.075. PMID: 12351598.
 31. Masi G., Allegrini G., Cupini S. et al. First-line treatment of metastatic colorectal cancer with irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOXIRI): results of a phase II study with a simplified biweekly schedule. *Ann Oncol* 2004;15(12):1766–72. DOI: 10.1093/annonc/mdh470. PMID: 15550581.
 32. Falcone A., Ricci S., Brunetti I. et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670–6. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0928. PMID: 17470860.
 33. Ychou M., Conroy T., Seitz J.F. et al. An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2003;14(3):481–9. PMID: 12598357.
 34. Ychou M., Viret F., Kramar A. et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62(2):195–201. DOI: 10.1007/s00280-007-0588-3. PMID: 17901955.
 35. Ychou M., Rivoire M., Thezenas S. et al. FOLFIRINOX combined to targeted therapy according RAS status for colorectal cancer patients with liver metastases initially non-resectable: A phase II randomized study – Prodigé – ACCORD 21 (METHEP-2), a unicancer GI trial. 2016 ASCO Annual Meeting. Chicago, 2016.
 36. Bachet J.B., Lucidarme O., Taïeb J. et al. FOLFIRINOX as induction treatment in rectal cancer patients with synchronous metastases (RCSM): Results of the FFCD 1102 phase II trial. 2016 ASCO Annual Meeting. Chicago, 2016.
 37. Martin R.C., Joshi J., Robbins K. et al. Transarterial chemoembolization of metastatic colorectal carcinoma with drug-eluting beads, irinotecan (DEBIRI): multi-institutional registry. *J Oncol* 2009;2009:539795. DOI: 10.1155/2009/539795.
 38. Martin R.C. 2nd, Scoggins C.R., Schreeder M. et al. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer* 2015;121(20):3649–58. DOI: 10.1002/cncr.29534.
 39. Van Cutsem E., Kohne C.H., Hitre E. et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408–17. DOI: 10.1056/NEJMoa0805019.
 40. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335–42. DOI: 10.1056/NEJMoa032691. PMID: 15175435.
 41. Heinemann V., von Weikersthal L.F., Decker T. et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1065–75. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4.
 42. Saltz L.B., Kanowitz J., Kemeny N.E. et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 1996;14(11):2959–67. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.11.2959. PMID: 8918493.
 43. Saltz L.B., Cox J.V., Blanke C. et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(13):905–14. DOI: 10.1056/NEJM200009283431302. PMID: 11006366.
 44. Rougier P., Lepille D., Bennouna J. et al. Antitumour activity of three second-line treatment combinations in patients with metastatic colorectal cancer after optimal 5-FU regimen failure: a randomised, multicentre phase II study. *Ann Oncol* 2002;13(10):1558–67. PMID: 12377643.
 45. Grothey A., Jordan K., Kellner O. et al. Capecitabine/irinotecan (CapIri) and capecitabine/oxaliplatin (CapOx) are active second-line protocols in patients with advanced colorectal cancer (ACRC) after failure of first-line combination therapy: Results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2004;22(14 Suppl):3534.
 46. Seymour M.T. Fluorouracil, oxaliplatin and CPT-11 (irinotecan), use and sequencing (MRC FOCUS): A 2135-patient randomized trial in advanced colorectal cancer (ACRC). *J Clin Oncol* 2005;23(90160):3518.
 47. Pluzanska A., Mainwaring P., Cassidy J. et al. Final results of a randomized phase III study evaluating the addition of oxaliplatin first line to 5-FU followed by irinotecan at progression in advanced colorectal cancer (LIFE study). *J Clin Oncol* 2005;23(90160):3517.
 48. Sobrero A.F., Maurel J., Fehrenbacher L. et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2311–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.1193.
 49. Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3499–506. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8201. PMID: 22949147.
 50. Tabernero J., Yoshino T., Cohn A.L. et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase III study. *Lancet Oncol* 2015;16(5):499–508. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.
 51. Cunningham D., Humblet Y., Siena S. et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(4):337–45. DOI: 10.1056/NEJMoa033025. PMID: 15269313.
 52. Rougier P., Raoul J.-L., Van Laethem J.-L. et al. Cetuximab + FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal CA. 2004.
 53. Folprecht G., Lutz M.P., Schoffski P. et al. Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006;17(3):450–6. DOI: 10.1093/annonc/mdj084. PMID: 16303861.
 54. Van Cutsem E., Kohne C.H., Lang I. et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil,

- and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor *KRAS* and *BRAF* mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2011–9. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5091.
55. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1539–44. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.6305. PMID: 17442997.
56. Lenz H.-J., Lee F.-C., Yau L. et al. MAVERICC, a phase II study of mFOLFOX6-bevacizumab (BV) vs FOLFIRI-BV as first-line (1L) chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Outcomes by tumor location and *KRAS* status. 2016 ASCO Annual Meeting. Chicago, 2016.
57. Peeters M., Price T.J., Cervantes A. et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25(1):107–16. DOI: 10.1093/annonc/mdt523.
58. Peeters M., Price T.J., Cervantes A. et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4706–13. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.6055.
59. Chibaudel B., Bonnetain F., Tourmigand C. et al. STRATEGIC-1: A multiple-lines, randomized, open-label GERCOR phase III study in patients with unresectable wild-type *RAS* metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2015;15:496. DOI: 10.1186/s12885-015-1503-7.
60. Klautke G., Kuchenmeister U., Foitzik T. et al. Concurrent chemoradiation with capecitabine and weekly irinotecan as preoperative treatment for rectal cancer: results from a phase I/II study. *Br J Cancer* 2006;94(7):976–81. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603053.
61. Klautke G., Kuchenmeister U., Foitzik T. et al. Intensified irinotecan-based neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: Four consecutive designed studies to minimize acute toxicity and to optimize efficacy measured by pathologic complete response. *Radiother Oncol* 1985;(3):379–84. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.10.042. PMID: 18036687.
62. Willeke F., Horisberger K., Kraus-Tiefenbacher U. et al. A phase II study of capecitabine and irinotecan in combination with concurrent pelvic radiotherapy (CapIri-RT) as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 2007;96(6):912–7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603645.
63. Gollins S., Sun Myint A., Haylock B. et al. Preoperative chemoradiotherapy using concurrent capecitabine and irinotecan in magnetic resonance imaging-defined locally advanced rectal cancer: impact on long-term clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2011;29(8):1042–9. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.7697.
64. Jung M., Shin S.J., Koom W.S. et al. A randomized phase II study of neoadjuvant chemoradiation therapy with 5-fluorouracil/leucovorin or irinotecan/S-1 in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(5):1015–22. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.08.037.
65. Sato T., Kokuba Y., Koizumi W. et al. Phase I trial of neoadjuvant preoperative chemotherapy with S-1 and irinotecan plus radiation in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(5):1442–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.05.081. PMID: 17855009.
66. Sato T., Ozawa H., Hatate K. et al. A phase II trial of neoadjuvant preoperative chemoradiotherapy with S-1 plus irinotecan and radiation in patients with locally advanced rectal cancer: clinical feasibility and response rate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(3):677–83. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.11.007.
67. Nakamura T., Yamashita K., Sato T. et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy using concurrent S-1 and irinotecan in rectal cancer: impact on long-term clinical outcomes and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(3):547–55. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.03.007.
68. Saltz L.B., Niedzwiecki D., Hollis D. et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3456–61. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.2144. PMID: 17687149.
69. Van Cutsem E., Labianca R., Bodoky G. et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3117–25. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.6663.
70. Ychou M., Raoul J.L., Douillard J.Y. et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol* 2009;20(4):674–80. DOI: 10.1093/annonc/mdn680.
71. Masi G., Lonardi S., Sainato A. et al. Results of the phase II TRUST trial of induction treatment with FOLFOXIRI + bevacizumab (BV) followed by chemoradiotherapy (CRT) plus BV and surgery in locally advanced rectal carcinoma (LARC). 2016 ASCO Annual Meeting. Chicago, 2016.
72. Wasserman E., Cuvier C., Lokiec F. et al. Combination of oxaliplatin plus irinotecan in patients with gastrointestinal tumors: results of two independent phase I studies with pharmacokinetics. *J Clin Oncol* 1999;17(6):1751–9. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.6.1751. PMID: 10561212.
73. Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F. et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(1):23–30. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.6.1751. PMID: 10561212.
74. Fischer von Weikersthal L., Schalhorn A., Stauch M. et al. Phase III trial of irinotecan plus infusional 5-fluorouracil/folinic acid versus irinotecan plus oxaliplatin as first-line treatment of advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2011;47(2):206–14. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.09.022.
75. Sgouros J., Aravantinos G., Dragasis S. et al. Reintroduction of irinotecan and oxaliplatin as a combination (IROX regimen) in heavily pretreated colorectal cancer patients – A single-center experience. *Forum Clin Oncol* 2013;4(3):13–8.