

[КОНЪЮНКТУРА И ИССЛЕДОВАНИЯ]

В РАЗДЕЛЕ

■ ИССЛЕДОВАНИЕ MOSAIC ПРОДЕМОНСТРИРОВАЛО УЛУЧШЕНИЕ 3-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ FOLFOX4 ■ К 48% ФАРМАЦЕВТОВ В ТЕЧЕНИЕ ДНЯ ЗАБЫЛИ ОТ ГОЛОВНОЙ БОЛИ ОБРАЩАЮТСЯ 20 РАЗ ■ В РФ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ГОМЕОПАТИИ РАЗРЕШЕНО 260 ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ■ НА 1 ЯНВАРЯ 2004 Г. ЗАРЕГИСТРИРОВАНО 4609 БАД

В.А.ГОРБУНОВА, д.м.н., проф., ГУ РОНЦ им Н.Н.Блохина РАМН

Адьювантная химиотерапия рака

ТОЛСТОЙ И ПРЯМОЙ КИШКИ

Адьювантная химиотерапия при раке толстой и прямой кишки (колоректальный рак, КРР) переживает сегодня очередной пиковый виток своего развития, связанный с несколькими новыми подходами к терапии и появлением ряда лекарственных средств.

Выживаемость больных КРР напрямую зависит от стадии заболевания, количества пораженных опухолью лимфатических узлов, толщины опухоли, глубины опухолевой инвазии, наличия перфорации опухоли, ее гистологической дифференцировки и др. (табл. 1–2).

Мета-анализ 7 исследований подтвердил зависимость безрецидивной выживаемости вышеперечисленных факто-

ров в процессе адьювантной химиотерапии на основе 5-фторурацила.

Основные этапы разработки адьювантной химиотерапии почти за 20-летний промежуток времени претерпели периоды сравнения с группой простого наблюдения за больными после операции и периода сравнительных лечебных режимов.

Первоначально было показано преимущество для больных, которые получали

SUMMARY

Nowadays adjuvant chemotherapy of colorectal cancer is facing another peak in its development, resulting from a number of new approaches to therapy and a number of new agents designed to treat cancer. The research results quoted in this article confirm the appropriateness of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer III and in some patients with colorectal cancer II and poor prognosis. Best outcomes observed with FOLF OX4 and Eloxatin + Capecitabine treatment regimens.

V.A. GORBUNOVA, Doctor of Medicine, professor, Blokhin Russian Oncological Scientific Centre at Russian Academy of Medical Sciences. **Adjuvant chemotherapy of colorectal cancer.**



ТАБЛИЦА 1 Выживаемость больных КРР

в зависимости от стадии			
Стадия	TNM	Duke's	Пятилетняя выживаемость, %
I	T1, N0, M0	A	85—95
	T2, N0, M0	B1	
II	T3, N0, M0	B2	60—80
	T4, N0, M0		
III	Любая T, N1—3, M0	C	30—60
IV	Любая T, любое N, M1	D	<5

ТАБЛИЦА 2 Прогностические факторы при раке толстой кишки II/III стадий (мета-анализ 7 рандомизированных исследований по сравнению адъювантной химиотерапии на основе 5-ФУ и наблюдения, 3302 пациента) [1]

Прогностические факторы выживаемости без признаков заболевания	Отношение риска	p
Состояние лимфатических узлов:		
1-4 узла	2,11	< 0,0001
≥ 5 узлов	4,23	< 0,0001
Глубина опухолевой инвазии (T):		
T4	1,81	0,0033
Гистологическая степень злокачественности:		
Высокая степень	1,34	0,0017

ТАБЛИЦА 3 Основные этапы разработки адъювантной химиотерапии рака толстой кишки

Годы	Режим
1990	Преимущества применения 5-ФУ/левамизол vs. наблюдение [2]
1995	Преимущества применения 5-ФУ/ФК vs. наблюдение [3]
1998	Применение 5-ФУ/ФК эффективнее, чем использование 5ФУ/левамизол [4];
	6-месячная адъювантная терапия аналогична 12-месячной [4];
	Добавление левamisола к 5-ФУ/ФК не дает преимуществ [7];
	Малые дозы ФК так же эффективны, как и высокие дозы ФК [5,6];
	Еженедельная схема болюсного введения 5-ФУ аналогична ежемесячной схеме [10]
2003	Инфузионный режим введения 5-ФУ столь же эффективен и более безопасен, чем болюсный режим введения 5-ФУ [9,10]
2004	Режим FOLFOX эффективнее инфузионного введения 5-ФУ/ФК [11]
Будущее	Повышение удобства: (?) комбинации с оральными фторпиримидинами; (?) более короткая продолжительность лечения
	Улучшение эффективности: (?) подключение «таргетной» терапии (бевацизумаб, цетуксимаб)
	Индивидуальная терапевтическая тактика (индивидуальный выбор препарата для лечения): patient and drug selection

ТАБЛИЦА 4 Характеристика больных

	FOLFOX4	LV5FU2
Рандомизировано больных	1123	1123
Пролечено больных	1108	1111
Всего курсов	11829	12506
Среднее число курсов	10,7	11,3
12 курсов	74,7%	86,5%
Медиана относительной интенсивности дозы, %		
оксалиплатин	81	—
5-фторурацил	85	98

5-фторурацил, по сравнению с группой без химиотерапии. Дальнейшие исследования привели к использованию новых режимов, включающих оксалиплатин (Элоксатин) в качестве наиболее эффективной адъювантной терапии (табл. 3).

Режим FOLFOX4 в исследовании MOSAIC явился одним из лучших режимов, продемонстрировав 24%-ное снижение риска рецидива болезни при III стадии процесса [11].

Оксалиплатин (Элоксатин) вводили в дозе 85 мг/м² в первый день, 5-фторурацил по 400 мг/м² струйно и по 600 мг/м² внутривенно в течение 22 часов в 1 и 2 дни. В другой группе, согласно рандомизации, те же циклы проводили без оксалиплатина, всего 12 циклов в течение 6 месяцев каждые 2 недели.

В группе FOLFOX4 по 12 курсов химиотерапии получили 74,7% пациентов, в группе LV5FU2 — 86,5% больных (табл. 4).

Токсичность комбинации с Элоксатином не была экстраординарной. Частота нейтропении 4-й степени составила 12,2%; периферическая сенсорная нейропатия была преимущественно 1—2-й степени (79,6%), через год она сохранялась у 29%



ТАБЛИЦА 5 Частота проявления токсичности при различных режимах (исследование MOSAIC)		
NCI ≥ Ст. 3	FOLFOX4 (n=1108), %	LV5FU2 (n=1111), %
Тромбоцитопения	1,6	0,4
Нейтропения	41,0 (Gr 4 : 12,2)	4,7
Фебрильная нейтропения	0,7	0,1
Септическая нейтропения	1,1	0,1
Диарея	10,8	6,7
Стоматит	2,7	2,2
Тошнота	5,9	1,4
Аллергия	3,0	0,2
Алоpecia (Ст. 2)	5,0	5,0
Смертность	0,5	0,5

ТАБЛИЦА 6 Периферическая сенсорная нейропатия (исследование MOSAIC)		
Парестезия (NCI версия 1)	Группа FOLFOX4 (% больных)	
	во время лечения	через 1 год после окончания лечения
0 степень	8	71
1 степень	48,1	24
2 степень	31,5	4
3 степень	12,4	1

больных, а 3-й степени — лишь у 1% (табл. 5—6).

Интересным обстоятельством в исследовании является факт практически полного совпадения статистической гипотезы с полученными результатами. Согласно статистической гипотезе, включение Элоксатина в адьювантный режим должно было вызвать 25%-ное уменьшение риска развития рецидива, что соответствовало бы 79%-ной трехлетней выживаемости без прогрессирования для исследуемой группы и 73%-ной — для контрольной.

Фактические отдаленные результаты исследования MOSAIC практически полностью подтвердили предполагаемую гипотезу: трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 77,8% (режим FOLFOX4) и 72,9% (режим LV5FU2). Степень различий была более выражена при III стадии заболевания (табл. 7). Преимущество FOLFOX было показано в различных подгруппах больных, характеризующих такие прогностические факторы, как стадия процесса, наличие или отсутствие кишечной непроходимости, перфорации опухоли и др. (рис. 1).

Таким образом, исследование MOSAIC продемонстрировало улучшение 3-летней безрецидивной выживаемости при режиме FOLFOX4 по сравнению с ранее существующим стандартом — инфузионным введением 5-фторурацила с лейковорином.

Наряду с этим продолжают другие протоколы, которые также направлены на выявление преимуществ новых режимов лечения (табл. 8).

ТАБЛИЦА 7 Трехлетняя безрецидивная выживаемость (исследование MOSAIC)			
	FOLFOX4, %	LV5FU2	Примечание
Безрецидивная выживаемость (пропорция риска 0,77)	77,8 (n=1123)	72,9 (n=1123)	23%-ное снижение риска рецидива
Безрецидивная выживаемость при III стадии (пропорция риска 0,76)	72,8 (n=672)	65,8 (n=675)	25%-ное снижение риска рецидива в группе FOLFOX4
Безрецидивная выживаемость при II стадии (пропорция риска 0,82)	86,6 (n=1123)	83,9 (n=1123)	18%-ное снижение риска рецидива в группе FOLFOX4

ТАБЛИЦА 8 Эффективность адьювантной химиотерапии у больных раком толстой кишки III стадии		
Исследование	Терапия	Трехлетняя безрецидивная выживаемость, %
IMPACT, 1995 (1526 больных) [3]	Наблюдение	44
	Болюсное введение 5-ФУ/ФК	62
Adnre, 2003 (905 больных) [9]	Болюсное введение 5-ФУ/ФК	61
	Инфузионное введение 5-ФУ/ФК	61
MOSAIC (2246 больных) [11]	Инфузионное введение 5-ФУ/ФК	65,8
	FOLFOX 4	72,8
X-ACT (1987 больных) [12,13]	Болюсное введение 5-ФУ/ФК	60,6
	Капецитабин	64,2
NSABP C-07 [14]	5-ФУ/ФК струйно	65,5
	5-ФУ/ФК и оксалиплатин	72,8
QUASAR –2	Болюсное введение 5 FU/LV	ожидание результатов
	FU/LV + Кампто	
	Капецитабин + Кампто	
PETACC — 3 [15]	Инфузия 5 FU/LV	нет преимуществ
	Инфузия FU/LV + Кампто	

РИСУНОК 1 Прогноз безрецидивной выживаемости

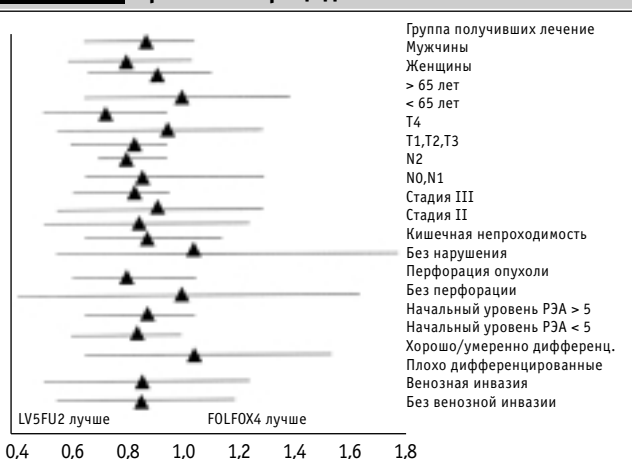


ТАБЛИЦА 9 Исследование №9741: IFL в полных дозах.

Медиана общей выживаемости		
Сравнение	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p
FOLFOX vs. IFL	0,66 (0,54/0,82)	0,0001
IROX vs. IFL	0,81 (0,66/1,00)	0,04
FOLFOX vs. IROX	0,83 (0,67/1,03)	0,09

* IROX – иринотекан (Кампто) 200 мг/м² в 1-й день + оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день (каждые 3 недели); IFL-I – иринотекан 125 мг/м²; F – 5-ФУ – 500 мг/м²; L – лейковорин 20 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни, каждые 6 недель.

ТАБЛИЦА 10 Исследование №9741: IFL в полных дозах.

Медиана времени до прогрессирования		
Сравнение	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p
FOLFOX vs. IFL	0,74 (0,61/0,89)	0,0014
IROX vs. IFL	1,02 (0,85/1,23)	>0,5
FOLFOX vs. IROX	0,72 (0,60/0,87)	0,001

ТАБЛИЦА 11 Результаты мета-анализа по сравнению струйного и инфузионного введения 5-ФУ [18]

1219 больных	5-ФУ струйного	5-ФУ инфузионного	p
Объективный эффект, %	14	22	<0,0002
Медиана выживаемости, мес.	11,3	12,1	<0,04
Токсичность III—IV степени, %	31	4	<0,0001
Нейтропения, %	31	4	<0,0001
Ладонно-подошвенный синдром, %	13	34	<0,0001

В свете последних достижений следует обратить внимание на то, что европейские и американские эксперты одобрили капецитабин (Кселода) для адъювантного лечения КРР: ЕМЕА — 31 марта 2005 г., FDA США — 15 июня 2005 г. При II стадии процесса FOLFOX4 дает 18%-ное уменьшение риска рецидива. Совет нескольких экспертов после мета-анализа имеющихся данных о целесообразности адъювантной химиотерапии после радикальных операций при II стадии дал заключение о пользе назначения адъювантной химиотерапии, но на основании оценки имеющихся прогностических данных больного.

Все адъювантные протоколы основаны на данных, полученных при лечении диссеминированных процессов. Это, в первую очередь, исследование Goldberg с соавт. (исследование №9741) [16], в котором пациенты (795 больных с IV стадией КРР) были рандомизированы в три группы:

- ♦ иринотекан + 5-FU/LV (IFL);
- ♦ оксалиплатин + 5-FU/LV (FOLFOX);

♦ иринотекан + оксалиплатин (IROX). Результаты исследования продемонстрировали преимущество режима FOLFOX (табл. 10—11).

Исследование Tournigand с соавт. [17] (GERCOR) подтвердило одинаковую эффективность режимов FOLFOX и FOLFIRI в 1-й линии и предпочтение FOLFOX во 2-й линии химиотерапии КРР, причем эффективность FOLFOX составляла 15% по сравнению с 4% для FOLFIRI.

Следует, однако, обратить внимание, что в этих исследованиях инфузионный режим 5-фторурацила в схеме FOLFOX сравнивали со струйным введением 5-фторурацила в режиме IFL. Между тем мета-анализ сравнения струйного и инфузионного режима 5-фторурацила дает преимущество инфузионного режима (табл. 11).

В этих исследованиях по III фазе были сделаны следующие выводы:

- 1) инфузия 5-ФУ должна быть основой комбинированной терапии;
- 2) комбинация оксалиплатин/5-ФУ обеспечивает высокую частоту ответа, време-

ни до прогрессирования и общей выживаемости;

3) комбинация иринотекана (Кампто)/5-ФУ характеризуется высокой частотой ответа, выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью.

Дальнейшей ступенью развития лечения КРР на современном этапе явилось включение в терапию биологических агентов или так называемых «таргетных» препаратов с направленным, нацеленным на определенные мишени опухолевого роста механизмом действия. В ряду таких средств наиболее изучен при КРР антиангиогенный препарат бевацизумаб (Авастин). Исследования II и III фазы показали, что Авастин значительно улучшает эффект лечения при его комбинации со стандартными режимами химиотерапии [19].

В исследовании ECOC 3200 ингибитор ангиогенеза бевацизумаб вызвал улучшение результатов химиотерапии 2-й линии в комбинации с режимом FOLFOX4 со снижением риска смерти на 26% (табл. 12). Применение бевацизу-

ТАБЛИЦА 12 Исследование ECOG 3200: бевацизумаб vs. FOLFOX4 ± бевацизумаб

	FOLFOX4 + бевацизумаб (n=262)	FOLFOX4 (n=265)	Бевацизумаб (n=230)
Объективный эффект, %	21,8	9,2	3,0
Медиана выживаемости, мес.	12,9	10,8	10,2
Время до прогрессирования, мес.	7,2	4,8	2,7

ТАБЛИЦА 13 Эффективность IFL ± бевацизумаб в терапии первой линии МКРР

	IFL+платино (n=412)	IFL+бевацизумаб (n=403)	P
Ответ, %	35	45	0,0029
Время до прогрессирования, мес.	6,24	10,6	<0,00001
Общая выживаемость, мес.	15,6	20,3	0,00003
Продолжительность эффекта, мес.	7,1	10,4	0,001

ТАБЛИЦА 14 Результаты исследования BOND1

	Цетуксимаб + иринотекан	Цетуксимаб
Эффект, %	22,9	10,8
Время до прогрессирования, дни	126	45
Общая выживаемость, мес.	8,6	6,9

ТАБЛИЦА 15 Химиотерапия колоректального рака: сравнение эффективности

	BOND1 цетуксимаб	BOND2 цетуксимаб + бевацизумаб	BOND1 цетуксимаб + иринотекан	BOND2 цетуксимаб + иринотекан + бевацизумаб
Эффект, %	11	23	23	38
Время до прогрессирования, мес.	1,5	6,9	4	8,5

маба, однако, ассоциировалось с гипертонией 3–4 степени и небольшими кровотечениями. Крайне редко использование бевацизумаба приводило также к возникновению свищей и перфораций кишки [20].

Добавление бевацизумаба к режиму IFL (иринотекан, FU/LV) также способствовало улучшению результатов лечения с высокими непосредственными и отдаленными результатами (табл. 13) [21]. При метастатическом колоректальном раке (МКРР) в качестве 1-й линии химиотерапии в настоящее время изучаются следующие режимы:

XELOX ± Авастин vs. FOLFOX ± Авастин (NO 16996) и FOLFOX6 + Авастин ± Ca/Mg (CON се PT). На модели КРР на голых мышах продемонстрировано уменьшение количества и размеров метастазов в печени и показано, что наилучшим режимом при сочетании с капецитабином (Кселода) является последовательное введение сначала Кселоды, а затем бевацизумаба (Авастин).

Поскольку ангиогенез является механизмом, вовлеченным не только в процесс развития, но и метастазирования злокачественных опухолей, антиангиогенные препараты могут не только подавлять, но и предупреждать эти процессы. В связи с этим перспективно их использование в адьювантных режимах. Такие протоколы уже запланированы — это протоколы III фазы по изуче-

нию Авастина в адьювантной химиотерапии КРР:

♦ FOLFOX ± Авастин (NSABP C-08, 2500 больных);

♦ FOLFOX vs FOLFOX + Авастин vs XELOX + Авастин (AVANT, 3450 больных).

Первоначальное клиническое изучение ваталаниба (новый антиангиогенный препарат), РТК 787, в комбинации с режимами, содержащими иринотекан (41%-ный эффект, 59%-ная стабилизация [22]), или с оксалиплатином (54%-ный эффект, ВДП — 11 мес. [23]), также казалось обнадеживающим: медиана выживаемости составила 24,3 и 18,6 мес. соответственно.

Однако анализ результатов комитетом экспертов позволил выделить лишь одну имеющую преимущество подгруппу больных, а именно — больных с исходно высокими показателями ЛДГ [24].

Из других таргетных препаратов при колоректальном раке изучаются ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и ингибиторы рецепторов тирозинкиназы EGFR. Анти-EGFR являются сенситизаторами для иринотекана, оксалиплатина, а также лучевой терапии. Комбинация антиангиогенных препаратов и анти-EGFR ингибирует 2 механизма прогрессии при раке толстой и прямой кишки. Исследование BOND было направлено не только на изучение ингибиторов EGFR

при КРР, но и на изучение комбинаций таргетных препаратов различного механизма действия. Так, исследование BOND1 не только продемонстрировало возможную эффективность одного цетуксимаба, но и преимущества комбинации иринотекана с цетуксимабом по всем показателям [25] (табл. 14).

Эффективность цетуксимаба в комбинации с режимом FOLFOX4 в 1-й линии химиотерапии рака толстой кишки составила 72%, отмечено 9% полных ремиссий; у 23% больных наблюдали стабилизацию болезни. Медиана выживаемости до прогрессирования — 10,5 мес. [26].

Гефитиниб (Иресса) вызвал стабилизацию у 18% и эффект — у 1% больных с резистентным процессом, 53%-ный эффект в комбинации с FOLFOX 4 при времени без прогрессирования 9,5 мес. [27].

Если сравнить несколько комбинаций, включающих таргетные препараты, при терапии МКРР, то окажется, что все они эффективны, и, более того, комбинация таргетных препаратов, таких как цетуксимаб + бевацизумаб, дает сравнимые с химиотерапией результаты (табл. 15).

Включение бевацизумаба во вторую линию лечения в комбинации как с цетуксимабом (23% и 6,9 мес.), так и с цетуксимабом в сочетании с Кампто (38% и 8,5 мес.) достоверно повышает объек-

тивный эффект и медиану времени до прогрессирования процесса в сравнении с результатами изучения одного цетуксимаба (10,8% и 1,5 мес.), и цетуксимаба + Кампто (22,9% и 4,1 мес.) без бевацизумаба [28].

В настоящее время продолжаются исследования с таргетными препаратами при МКРР. Большинство адьювантных протоколов основано на использовании оксалиплатина (Элоксатина).

Отдельно рассматривается адьювантная терапия при метастазах КРР в печень. Результаты лекарственного лечения больных с метастазами позволили значительно изменить тактику лечения. Операциям подвергаются пациенты как при первоначально резектабельных метастазах в печени, так и после успешной химиотерапии, если остаются резектабельные метастазы. В качестве адьювантной изучается системная химиотерапия, внутриартериальная внутрипеченочная химиотерапия и сочетание этих двух методов.

По протоколу ECOG/SWOC сравнивали только хирургическое лечение 53 больных с группой 56 больных, которым проводили 4 цикла внутриартериального введения FUDR в печеночную артерию и 12 циклов системной химиотерапии 5-фторурацилом.

FUDR — это метаболит фторурацила, аналог дезоксиуридина, избирательный ингибитор тимидилат синтетазы, эффективен у 42–62% больных с метастазами КРР в печени при внутриартериальном введении. Четырехлетняя общая выживаемость составила 53 и 62%, четырехлетняя безрецидивная выживаемость — 25 и 46% ($p=0,04$) и четырехлетняя выживаемость без повторного метастазирования в печень — 43 и 67% ($p=0,03$) соответственно. Опубликованы данные Института Memorial Sloan-Kettering по результатам лечения 156 пациентов, половине из которых после резекции метастазов в печени проводили 6 циклов системной химиотерапии 5-фторурацилом и лейковорином, половине — такую же системную химиотерапию в сочетании с внутриартериальной химиотерапией (FUDR и дексаметазон). Лучшие результаты были получены во 2-й группе: двухлетняя выживаемость — 86 vs 72% ($p=0,03$), пя-

тилетняя — 61 vs 45%, медиана выживаемости 72 vs 69 мес. Без рецидива, метастазов в печени двухлетний период прожили 90% больных 2-й группы по сравнению с 60% больных 1-й группы ($p=0,001$). Медиана выживаемости без метастазов в печени не была достигнута в группе с внутриартериальной химиотерапией и составила 42,7 мес. в группе системной химиотерапии. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 67 и 42% ($p=0,07$), медиана — 37,4 и 17,2 мес. соответственно.

Исследования по адьювантной химиотерапии после резекции метастазов КРР в печени продолжаются. Одно из них (NCCTG-N9945/CJ) изучает внутривенное введение FUDR в дозе 0,2 мг/кг/день + дексаметазон в течение 14 дней в комбинации с системной химиотерапией, затем после недельного перерыва — системное введение оксалиплатина в дозе 130 мг/м² в 1-й день + перорально капецитабин 2000 мг/м² в 1–14 дни. Затем следует неделя перерыва, и далее проводится повторение цикла. Подобная же схема сравнивается с одной только системной химиотерапией оксалиплатином и капецитабином в исследовании III фазы NSABP-C-09. EORTC изучает предоперационную и послеоперационную химиотерапию по схеме FOLFOX по сравнению с одним оперативным лечением при наличии 4 или менее резектабельных метастазов в печени (EPOC Trial). В каждую рандомизированную группу включено 339 и 364 больных. Главной задачей является безрецидивная выживаемость и ответ на вопрос, может ли «периперативная» химиотерапия отсрочить рецидив.

Таким образом, результаты исследований подтверждают целесообразность адьювантной химиотерапии у больных КРР III стадии и выборочно, при наличии неблагоприятных прогностических признаков — у больных II стадией заболевания. Наилучшие результаты — это режим FOLFOX4, режим Элоксатина с капецитабином. В будущем определится место и значение таргетных препаратов.



*Список использованной литературы
Вы можете запросить в редакции.*