

Химиотерапия больных метастатическим раком толстой кишки

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин
ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

Рак толстой кишки (РТК) занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей. В 2008 г. в России зарегистрировано 55 719 новых случаев РТК и одновременно умерло по этой причине 37 911 больных. За последние десятилетия в лечении диссеминированного РТК достигнут значительный прогресс. Выросло число лечебных опций: от монотерапии 5-фторурацилом до комбинированных схем лечения с включением хирургического компонента. Среди больных с метастатическим раком была выделена группа больных с изолированным поражением печени, у которых проведение системной терапии и оперативного лечения позволяет достигнуть 5-летней выживаемости 40%. Сегодня, основываясь на клинических данных и данных молекулярного анализа, можно приблизиться к понятию «индивидуализации» лечения больных данным заболеванием. В данном обзоре литературы проведен анализ результатов лекарственного лечения больных с метастатическим РТК, сформулирована рациональная тактика лечения в зависимости от цели проводимой терапии.

Ключевые слова: метастатический рак толстой кишки, химиотерапия, тактика лечения

Chemotherapy of metastatic colon cancer

M. Yu. Fedyanin, A. A. Tryakin, S. A. Tjulandin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Colorectal cancer is one of the leading causes of cancer incidence and mortality. In 2008 in Russian Federation 55 719 new cases of colorectal cancer were diagnosed and 37 911 patients died of this disease. A significant progress was achieved in metastatic colorectal cancer treatment during the last decades. A lot of treatment options became available: from 5-fluorouracil monotherapy to combined treatment schemes including surgery. A group of patients with isolated liver metastases was distinguished, who can achieve 5-year survival rate of 40% after systemic treatment and surgery. Today, based on clinical data and molecular analysis, we come close to individualized treatment of this patient group. In this literature review results of metastatic colorectal cancer chemotherapy are being analyzed and rational treatment tactic is proposed based on therapy goals.

Key words: metastatic colon cancer, chemotherapy, treatment tactics

Введение

Рак толстой кишки (РТК) занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей. В 2008 г. в России зарегистрировано 55 719 новых случаев РТК и одновременно умерло по этой причине 37 911 больных [1]. За последние десятилетия в лечении диссеминированного РТК достигнут значительный прогресс. Средняя продолжительность жизни была увеличена с 4–6 мес при проведении симптоматической терапии до 20–24 мес в случае присоединения к химиотерапии (ХТ) таргетных препаратов [2]. Выросло число лечебных опций: от монотерапии 5-фторурацилом до комбинированных схем лечения с включением хирургического компонента. Среди больных с метастатическим раком была выделена группа больных с изолированным поражением печени, у которых проведение системной терапии и оперативного лечения позволяет достигнуть 5-летней выживаемости 40% [3]. Выбор тактики лечения в настоящее время определяется целью терапии больных диссеминированным РТК.

В данной работе будут проанализированы результаты лекарственной терапии больных метастатическим

колоректальным раком (КРР) и сформулирована рациональная тактика лечения больных в зависимости от цели проводимой терапии.

Фторпиримидины

Основой современной ХТ больных КРР остается 5-фторурацил. При назначении препарата в струйном режиме в течение 5 дней (режим Мэйо) или еженедельно частота объективного эффекта составляла 10% при медиане продолжительности жизни 10–11 мес [5]. Совместное применение с лейковорином (фолиевая кислота) усиливает противоопухолевый эффект 5-фторурацила. Комбинация 5-фторурацила и лейковорина увеличила частоту объективного эффекта до 15–23%, при тенденции к увеличению продолжительности жизни [6].

Короткий период выведения 5-фторурацила дал основание использовать пролонгированное введение препарата. A. de Gramont et al. [7] разработали один из наиболее популярных режимов 48-часовой внутривенной инфузии 5-фторурацила, который получил название по имени автора. Объективный ответ при его применении составлял 33%, а медиана времени до прогрессирования — 27,6 нед [8]. Метаанализ доказал, что длитель-

ные инфузии 5-фторурацила обеспечивают более высокий уровень объективного ответа (22 против 14%, $p = 0,0002$) и статистически значимое увеличение медианы продолжительности жизни по сравнению с болюсным введением препарата (12,1 и 11,3 мес, $p = 0,04$). Кроме этого, поменялся и токсический профиль. В группе с инфузионными режимами чаще встречалась кожная токсичность (ладонно-подошвенный синдром — 34 против 13%), реже миелотоксические реакции (4 против 31%), а частота диарей и мукозитов между группами не различалась (4 против 6%, 9 против 7% соответственно) [9]. Пролонгированное введение 5-фторурацила потребовало длительной установки центрального венозного катетера и наличия специальных устройств для постоянной инфузии препарата.

При приеме пероральных фторпиримидинов в плазме и тканях создается содержание 5-фторурацила, во многом схожее с концентрацией препарата при продленных внутривенных инфузиях.

Капецитабин — пролекарственная форма 5-фторурацила. В активное действующее вещество он превращается, метаболизируясь в печени и опухоли под влиянием ферментов [4]. Добавление лейковорина к капецитабину не показано, так как их совместное применение усиливает токсичность лечения без выигрыша в эффективности [10]. Время до прогрессирования и продолжительность жизни при назначении капецитабина аналогичны болюсным введениям 5-фторурацила с лейковорином. По сравнению с болюсным введением 5-фторурацила и лейковорина, при применении капецитабина реже развивались такие побочные явления, как диарея, стоматит, алоpecia, чаще — ладонно-подошвенный синдром [11, 12].

Прямого сравнения эффективности и токсичности капецитабина с инфузиями 5-фторурацила не прово-

дилось. Вместе с тем капецитабин стал активно использоваться в комбинациях с иринотеканом и оксалиплатином вместо инфузионного введения 5-фторурацила. Косвенно судить об эффективности капецитабина и инфузий 5-фторурацила можно при сравнении их комбинаций с оксалиплатином или иринотеканом. Было показано, что комбинация иринотекана с капецитабином проигрывает по сравнению с инфузионным режимом введения 5-фторурацила по показателям времени до прогрессирования и продолжительности жизни, а также связана с высокой частотой побочных эффектов III–IV степени (диарея — у 47,5%, дегидратация — у 19,1%, нейтропения — у 31,9%, тошнота — у 18,3%, ладонно-подошвенный синдром — у 9,9% больных) [13]. Комбинация оксалиплатина и капецитабина в сравнении с комбинацией оксалиплатина и инфузионным введением 5-фторурацила продемонстрировала равное время до прогрессирования и продолжительность жизни. Единственным преимуществом комбинации с инфузией 5-фторурацила является более высокая частота объективных противоопухолевых эффектов (табл. 1). Поэтому совместное использование оксалиплатина и капецитабина в первой линии ХТ считается оправданным, если она проводится с паллиативной целью при наличии распространенного метастазирования, а не у больных с операбельными метастазами в печени, где важно достижение максимального непосредственного противоопухолевого эффекта.

Иринотекан

Иринотекан — первый препарат, который показал при РТК более высокую активность, чем 5-фторурацил. Это полусинтетическое производное алкалоида камптотецина. В основе механизма действия препарата лежит блок фермента топоизомеразы I [4]. Связываясь с фер-

Таблица 1. Результаты ключевых исследований III фазы по сравнению эффективности капецитабина и инфузий 5-фторурацила в сочетании с оксалиплатином и иринотеканом

Исследование	Сравниваемые режимы ХТ	Число больных	Объективный эффект (%)	Медиана времени до прогрессирования (мес)	Медиана продолжительности жизни (мес)
Porschen R. (2007) [14]	FU/OX CAP/OX	476	54 48	8,0 7,1	18,8 16,8
Diaz-Rubio E. (2007) [15]	FU/OX CAP/OX	338	46 37	9,5 8,9	20,8 18,1
Ducreux M. (2007) [16]	FOLFOX6 CAP/OX	306	46 42	9,3 8,8	20,5 19,9
TREE-1 [17]	mFOLFOX6 OXFL CAP/OX	147	41 20 27	8,7 6,9 5,9	19,2 17,9 17,2
BICC-C [13]	FOLFIRI IFL CAP/IRI	330	47,2 43,3 38,6	7,6 5,9 5,8	23,1 18,9 17,6

Примечание. Статистическая гипотеза во всех исследованиях рассчитывалась с целью определения эквивалентности режимов (noninferiority).

ментом, иринотекан стабилизирует ДНК в развернутом состоянии, что приводит к ее разрывам. Медиана продолжительности жизни при назначении иринотекана в монорежиме во 2-й линии составила 9,2 мес против 6,5 мес при симптоматической терапии [18].

Комбинация иринотекана с болюсными введениями 5-фторурацила и лейковорина (схема IFL) показала более высокие результаты лечения (объективный эффект (ОЭ) 39%, медиана времени до прогрессирования 6,1 мес, медиана продолжительности жизни — 14,8 мес) [19]. В комбинации с инфузионными режимами (FOLFIRI) ОЭ составляет 49%, медиана времени до прогрессирования 6,7 мес, медиана продолжительности жизни — 17,4 мес [20]. Наибольшей популярностью в настоящее время пользуется режим FOLFIRI, обладающий меньшей токсичностью и большей эффективностью, чем комбинации IFL (иринотекан с болюсным введением 5-фторурацила) и XELIRI (иринотекан с капецитабином) [13].

Оксалиплатин

Оксалиплатин относится к 3-му поколению производных платины. В основе его механизма действия лежит способность образовывать внутри- и межнитевые сшивки ДНК, что нарушает ее репликацию. Препарат практически лишен почечной и гематологической токсичности, однако обладает специфической нейротоксичностью — вызывает развитие периферических нейропатий [4].

Объективный эффект при монотерапии оксалиплатином составляет 12–24% [21]. С учетом синергизма 2 препаратов (оксалиплатина и фторпиримидинов) [22] в клинике наиболее часто используется режим FOLFOX, предполагающий 2-недельное введение оксалиплатина совместно с инфузиями 5-фторурацила. Было показано, что режим FOLFOX имеет достоверные преимущества перед инфузионным использованием 5-фторурацила и лейковорина по частоте объективных противоопухолевых эффектов (51 и 22%) и времени до прогрессирования (9,0 и 6,2 мес, $p = 0,003$) [23]. Также отмечалась тенденция к улучшению общей выживаемости, которая,

однако, не достигла статистической достоверности. Эффективность режима FOLFOX4 была изучена во 2-й линии ХТ у больных с прогрессирующим после использования комбинации иринотекана и 5-фторурацила. Было показано, что комбинация FOLFOX имеет преимущества перед монотерапией оксалиплатином и 5-фторурацилом по частоте объективного эффекта и времени до прогрессирования [24].

Двухкомпонентные режимы ХТ

Наличие 2 эффективных режимов для проведения 1-й линии ХТ больных диссеминированным РТК FOLFOX и FOLFIRI стимулировало проведение сравнительных исследований (их результаты представлены в табл. 2), первым из которых было исследование GERCOR с перекрестным дизайном, в котором проводилось сравнение последовательного назначения FOLFOX, а затем FOLFIRI, или наоборот. Время до прогрессирования и общая выживаемость не различались. Число операций по удалению операбельных метастазов было статистически значимо выше в группе больных, получавших FOLFOX, что, однако, не привело к достоверному улучшению продолжительности жизни.

Проведенные исследования дали основание утверждать, что инфузионные режимы 5-фторурацила в сочетании с иринотеканом и оксалиплатином обладают равной эффективностью и могут назначаться как в 1-й, так и во 2-й линии ХТ. Использование струйного назначения 5-фторурацила в сочетании с иринотеканом приводит к ухудшению результатов лечения. Анализ этих исследований позволил говорить о том, что лучшие показатели продолжительности жизни достигались у больных, получавших при проведении 1–2-й линий ХТ все 3 наиболее активных препарата при этом заболевании, т. е. оксалиплатин и иринотекан в сочетании с инфузионным введением 5-фторурацила. В 2004 г. Grothey et al. представили результаты метаанализа, в котором была показана корреляция между продолжительностью жизни и использованием всех 3 препаратов, активных при РТК (фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан) (коэффициент корреляции 0,85, $p = 0,0008$).

Таблица 2. Исследования по сравнению иринотекан- и оксалиплатинсодержащих схем

Исследование	Сравниваемые режимы ХТ	Число больных	Объективный эффект	Медиана времени до прогрессирования (мес)	Медиана продолжительности жизни (мес)
GERCOR [25] (1/2-я линия)	FOLFOX4/FOLFIRI FOLFIRI/FOLFOX4	220	– –	8,0 8,5	20,6 21,5
N9741 [26] (1-я линия)	FOLFOX4 IFL IROX	1691	45* 31 закрыта	8,9* 6,1 закрыта	20,2* 12,6 закрыта
G. Colucci [27] (1-я линия)	FOLFIRI FOLFOX4	360	31 34	7 7	14 15

* Статистически значимый эффект.

Таблица 3. Результаты исследования III фазы по сравнению режимов FOLFOXIRI и FOLFIRI в 1-й линии ХТ больных диссеминированным РТК (Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO))

Исследование	Сравниваемые режимы ХТ	Число больных	Объективный эффект	Количество операций R0	Медиана продолжительности жизни (мес)
GONO [29]	FOLFIRI: – иринотекан 180 мг/м ² в/в кап. 1-й день – лейковорин 100 мг/м ² в/в кап. 1-й, 2-й дни – 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в стр. 1-й, 2-й дни – 5-фторурацил 600 мг/м ² в/в инфузия 1-й, 2-й дни	122	34 %*	6 %*	16,7*
	FOLFOXIRI: – иринотекан 165 мг/м ² в/в кап. 1-й день – оксалиплатин 85 мг/м ² в/в кап. 1-й день – лейковорин 200 мг/м ² в/в кап. 1-й день – 5-фторурацил 3200 мг/м ² в/в инфузия 46 ч с 1-го дня	122	60 %	15 %	22,6

*Статистически значимо.

Другими словами, пациенты, которые получили все 3 активные препарата, живут дольше. В своей работе Grothey et al. обнаружили, что пациенты, которым проводилась терапия дуплетами в 1-й линии, имеют больше шансов получить все 3 активные препарата за весь курс лечения [28]. Однако в этом же метаанализе было показано, что только половине больных проводилась терапия всеми 3 активными препаратами. Невозможность проведения 2-й линии ХТ почти у половины больных с прогрессированием после 1-й линии ХТ с включением современных дуплетов привело исследователей к мысли о назначении 3-компонентных схем ХТ, которые включали все активные компоненты, в 1-й линии лечения больных РТК.

Трехкомпонентные режимы ХТ

В 2009 г. итальянские авторы опубликовали результаты сравнения 2 схем ХТ — FOLFIRI и FOLFOXIRI (табл. 3). Как и ожидалось, лечение 3-компонентной комбинацией сопровождалось увеличением частоты серьезной токсичности, в частности нейтропении III–IV степени (50 против 28 %), периферической полинейропатии II–III степени (19 против 0 %) и диареи III–IV степени (20 против 12 %), однако продолжительность лечения в обеих группах была приблизительно одинакова (10 и 11 мес соответственно) [29].

Одновременно применение режима FOLFOXIRI сопровождалось высоким уровнем объективного ответа, по сравнению с режимом FOLFIRI (60 против 34 % соответственно; $p < 0,0001$) [23]. Это позволило увеличить число радикальных резекций печеночных метастазов и, как следствие, увеличить время до прогрессирования и общую выживаемость.

Таким образом, высокая частота объективного эффекта при применении 3-компонентных режимов является заманчивой для терапии больных с потенциально операбельными метастазами РТК. Высокая не-

посредственная эффективность сопровождается серьезным увеличением токсичности терапии, что требует тщательного отбора больных. Одновременно необходимо дальнейшее проведение исследований для сравнения 3-компонентного режима и комбинаций FOLFOX и FOLFIRI в стандартных дозах. Данные этого исследования еще раз подтвердили, что для достижения медианы продолжительности жизни 18–20 мес больные метастатическим КРР должны получить все 3 препарата: иринотекан, оксалиплатин, фторпиримидины.

Дальнейший прогресс в лечении больных метастатическим КРР связан с внедрением в клиническую практику таргетных препаратов, воздействующих на молекулярные мишени, играющие важную роль в жизнедеятельности опухоли.

Таргетные препараты

Изучение молекулярных механизмов канцерогенеза позволило создать новую группу препаратов с избирательным действием на различные пути передачи сигнала в опухолевой клетке. В настоящий момент для терапии больных диссеминированным РТК зарегистрировано 3 таргетных препарата: бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб. Результаты ключевых исследований эффективности применения биологических препаратов при метастатическом РТК представлены в табл. 4.

Антиангиогенные препараты

Ангиогенез является одним из основных условий опухолевого роста и метастазирования. Воздействие на молекулярный путь сосудисто-эндотелиального фактора роста обладает значительным терапевтическим потенциалом при лечении злокачественных опухолей. Сосудистый эндотелиальный фактор роста индуцирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток сосудов, приводит к формированию новых

Таблица 4. Ключевые исследования по эффективности таргетной терапии

Исследование	Сравниваемые режимы ХТ	Число больных	Объективный эффект	Медиана времени до прогрессирования (мес)	Медиана продолжительности жизни (мес)
<i>Схемы с бевацизумабом</i>					
AVF 2107 [30]	IFL IFL + BEV	813	34,8 44,8	6,2 10,6	15,6* 20,3
NO16966 [31]	CAPOX + BEV FOLFOX + BEV CAPOX + placebo FOLFOX + placebo	1401	— — — —	9,3* 9,4 7,4 8,6	21,3 19,9
<i>Схемы с цетуксимабом</i>					
CRYSTAL [43] (общие данные)	FOLFIRI FOLFIRI + CET	1217	38,7* 46,9	8,0* 8,9	18,6 19,9
CRYSTAL (wt-KRAS#)	FOLFIRI FOLFIRI + CET	350 316	39,7* 57,3	8,4* 9,9	20* 23,5
OPUS [44] (общие данные)	FOLFOX FOLFOX + CET	337	36 46	7,2 7,2	— —
OPUS (wt-KRAS)	FOLFOX FOLFOX + CET	135	34* 57	7,2* 8,3	18,5 22,8
MRC COIN [46] (wt-KRAS)	FOLFOX или CAPOX FOLFOX или CAPOX + CET	367 362	50* 59	8,6 8,6	17,9 17
<i>Схемы с панитумумабом</i>					
PRIME [47] (wt-KRAS)	FOLFOX FOLFOX + PAN	331 325	48* 55	8,0* 9,6	Не достигнута 18,8

* Статистически значимый эффект.

капилляров, увеличивает проницаемость сосудистой стенки. Тем самым создаются необходимые предпосылки для лучшего проникновения кислорода и питательных веществ к опухолевым клеткам [32]. Бевацизумаб, блокируя сосудисто-эндотелиальный фактор роста, приводит к быстрому снижению плотности микрососудистого русла; нормализует структурно и функционально измененные сосуды, что улучшает проникновение химиопрепаратов в опухоль; ингибирует механизмы неоваскуляризации [32–34]. Учитывая, что препарат ингибирует VEGF не только в опухоли, но и во всем организме, у бевацизумаба существует ряд специфических побочных эффектов. Выделяют: артериальную гипертензию (III/IV степени — 10–15% больных), протеинурию (III степени — 1%), тромбоз артерий (2–4%), хроническую сердечную недостаточность (2–3%), тромбоэмболические осложнения (1–2%), повышенную кровоточивость (III/IV степени — 2–3%), медленное заживление ран (1–2%), послеоперационные кровотечения (1–2%), перфорацию полых органов ЖКТ (1–2%) [35, 36].

Значение бевацизумаба в 1-й линии ХТ метастатического КРП было показано в 4 рандомизированных исследованиях. В первом из них бевацизумаб был до-

бавлен к ХТ иринотеканом и 5-фторурацилом/лейковорином в струйном режиме введения (режим IFL). Добавление бевацизумаба к IFL достоверно увеличило частоту объективного эффекта с 35 до 45%, медиану времени до прогрессирования с 6,2 до 10,6 мес, а медиану продолжительности жизни с 15,6 до 20,3 мес. Общее число осложнений III–IV степени было выше в группе больных, получавших бевацизумаб (84,9 против 70,4%), при этом в большей степени за счет артериальной гипертензии III–IV степени (11 против 2,3%). По частоте проявления других побочных эффектов группы достоверно не различались [30].

В исследовании NO16966 больные получали комбинации FOLFOX или оксалиплатин с капецитабином (XELOX) с добавлением или без бевацизумаба (7,5 мг/кг каждые 2 нед). Комбинация с бевацизумабом привела к достоверному удлинению медианы времени до прогрессирования с 8,0 до 9,4 мес (OR = 0,83 [97,5% ДИ 0,72–0,95], $p = 0,0023$) [31]. Подгрупповой анализ показал, что достоверный выигрыш наблюдался только от добавления бевацизумаба к режиму XELOX, тогда как у пациентов, получавших FOLFOX, различия во времени до прогрессирования не достигли статистической достоверности. В данном

исследовании отмечено, что у половины больных приходилось завершать терапию по причинам, не связанным с прогрессированием болезни. В группе больных, которым удалось провести лечение до прогрессирования, добавление бевацизумаба привело к увеличению медианы времени до прогрессирования, независимо от режима терапии [35].

В 2009 г. Tebbott et al. показали, что добавление бевацизумаба к капецитабину в 1-й линии ХТ увеличивает медиану времени до прогрессирования с 5,7 до 8,5 мес по сравнению с монотерапией капецитабином. Однако показатели общей выживаемости были одинаковы — 18,9 мес [36].

В 2011 г. был доложен промежуточный анализ результатов рандомизированного исследования III фазы эффективности нового антиангиогенного препарата афлиберцепт во 2-й линии терапии больных метастатическим РТК в комбинации с FOLFIRI. В отличие от бевацизумаба новый препарат связывает все изоформы сосудистого эндотелиального фактора роста — А и В, а также плацентарный фактор роста (PIGF). Было показано, что добавление антиангиогенного препарата улучшает показатели продолжительности жизни (ОР = 0,817, $p = 0,0032$), времени до прогрессирования (ОР = 0,758, $p = 0,00007$) и частоту объективного эффекта (19,8 против 11,1 %, $p = 0,0001$). Чаше отмечалась диарея, астения, стоматит, артериальная гипертензия, протеинурия, нейтропения [37].

Ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR)

В 92 % случаев РТК отмечена гиперэкспрессия EGFR. Заблокировать работу данного рецептора можно с помощью моноклональных антител, 2 из которых — цетуксимаб и панитумумаб — уже используются в клинике. Сигнал через рецептор от эпидермального фактора роста (EGF) передается через ряд внутриклеточных белковых молекул на геном клетки и оказывает влияние на такие клеточные процессы, как дифференцировка, пролиферация, миграция, ангиогенез, апоптоз [38, 39]. Одним из таких белков-передатчиков является белок KRAS. При наличии мутации в гене KRAS нарушается работа данного пути, и применение моноклональных антител к EGFR становится неэффективным. Эффект ингибиторов EGFR наблюдается только в группе больных, не имеющих мутации [40–42]. Частота мутаций гена KRAS составляет 40 %. Данные ключевых рандомизированных исследований по применению обоих препаратов суммированы в табл. 4.

В исследовании CRYSTAL при отсутствии мутации (дикий тип) применение цетуксимаба увеличивало время до прогрессирования на 1,5 мес, общую выживаемость на 3,5 мес, а частоту достижения объективного эффекта — почти в 1,5 раза (57,3 против 39,7 %) [43]. В исследовании OPUS в группе пациентов с диким ти-

пом гена KRAS так же увеличилось время до прогрессирования при добавлении цетуксимаба к режиму FOLFOX, но не продолжительность жизни [44]. При проведении метаанализа данных исследований CRYSTAL и OPUS (845 больных с диким фенотипом гена KRAS) выявлено, что при добавлении цетуксимаба вероятность достижения объективного ответа увеличилась более чем вдвое по сравнению с пациентами, получавшими только ХТ ($p < 0,0001$) [45].

Интересны результаты исследования MRC COIN, результаты которого были доложены в 2010 г. Отметим, что в группе больных с диким типом гена KRAS (729 (55 %)) сопутствующее назначение цетуксимаба с оксалиплатинсодержащими схемами ХТ не повлияло на продолжительность жизни, однако было ассоциировано с достоверно более высоким объективным эффектом (64 против 57 %, $p = 0,049$) [46]. Последующий анализ подгрупп показал высокую токсичность в группе XELOX + цетуксимаб, что приводило к большей редукции доз химиопрепаратов, что, по-видимому, и объяснило снижение эффективности режима. В группе FOLFOX + цетуксимаб такой обратной зависимости отмечено не было. В исследовании NORDIC VII добавление цетуксимаба к оксалиплатину в 1-й линии ХТ также не привело к увеличению продолжительности жизни у больных с диким типом гена KRAS [48].

Блокада EGFR не только в опухоли, но и в нормальных тканях организма определяет развитие специфического побочного эффекта при терапии ингибиторами EGFR — кожной токсичности (чем выше степень кожной токсичности, тем сильнее эффект терапии). При назначении в комбинации с химиопрепаратами может увеличиваться токсичность цитостатиков (например, повышается частота развития диареи).

Заманчивым казалось сочетание блокады нескольких ключевых сигнальных путей (совместное применение бевацизумаба и цетуксимаба/панитумумаба). В 2 рандомизированных исследованиях III фазы сочетание 2 таргетных препаратов статистически значительно снизило медиану времени до прогрессирования. Среди больных с диким типом гена KRAS медианы времени до прогрессирования и продолжительности жизни не различались. Таким образом, известно о негативном влиянии сочетания ингибиторов EGFR и бевацизумаба, механизм данного явления пока не ясен [49, 50].

К настоящему времени не существует данных по прямому сравнению эффективности цетуксимаба и бевацизумаба в 1-й линии терапии. Однако при анализе имеющихся в нашем распоряжении исследований создается впечатление о сравнимых показателях времени до прогрессирования и общей выживаемости больных, получавших терапию бевацизумабом или цетуксимабом в 1-й линии ХТ. При этом необходимо отметить, что бевацизумаб наиболее эффективен в 1-й и 2-й линиях терапии, в то время как ингибиторы EGFR демонстри-

руют свою эффективность как в комбинации с цитостатиками, так и в монотерапии. При этом антиангиогенная терапия в большей степени увеличивает время до прогрессирования, тогда как ингибиторы EGFR преимущественно увеличивают частоту объективных ответов. Эти характеристики могут служить критерием для выбора таргетного препарата в схеме ХТ в зависимости от цели лечения.

Выбор тактики терапии в зависимости от целей лечения

Выбор тактики лечения определяется целью терапии больных диссеминированным РТК. В настоящее время можно выделить 3 группы пациентов:

- Больные с метастатическим поражением только печени, у которых при благоприятном стечении обстоятельств может быть выполнена радикальная резекция имеющихся очагов.
- Больные с распространенным метастатическим поражением и агрессивным течением болезни (наличие выраженного прогрессирования, симптомов болезни и/или органной недостаточности).
- Больные с распространенным метастатическим поражением и индолентным течением болезни (отсутствие признаков быстрого прогрессирования с появлением симптомов болезни, нарушений функций внутренних органов) [51].

Было показано, что больные с метастатическим поражением только печени в случае радикальной резекции имеющихся метастатических очагов имеют шанс достижения длительной ремиссии или выздоровления: 5-летняя выживаемость составляет 30–40%. У части больных с наличием изолированных (не более 4) [52], небольших метастазов (менее 5 см) при локализации в одной доли печени возможно выполнение на первом этапе оперативного лечения, с последующим назначением адъювантной ХТ (FOLFOX/CAPOX) в течение 6 мес. В случае невозможности оперативного лечения у больных с наличием изолированного метастатического поражения печени им назначается ХТ с задачей индукции максимальной регрессии очагов. Для этого в качестве ХТ выбираются режимы, которые обеспечивают высокую частоту достижения объективного эффекта. Это может быть FOLFOX или FOLFIRI, или тройная комбинация FOLFOXIRI. Для больных с отсутствием мутации *KRAS* целесообразно добавление цетуксимаба или панитумумаба, так как это приводит к существенному увеличению частоты объективных эффектов, а при наличии мутации — бевацизумаба. ХТ продолжается до момента достижения больным операбельности, но не менее 12 нед. Больным с выполненной резекцией послеоперационно назначается адъювантная ХТ.

Больные с распространенным метастатическим процессом и агрессивным течением болезни нуждаются

в проведении активной терапии для контроля симптомов заболевания (в частности болевого) и предотвращения развития печеночной и легочной недостаточности или непроходимости. Добавление моноклональных антител к ХТ у этой группы больных требует дополнительного изучения в связи с повышением токсичности проводимой терапии.

Для пациентов с распространенным метастазированием и медленным течением заболевания, с отсутствием жалоб и клинических проявлений важнее всего проведение такой ХТ, которая бы не ухудшила своей токсичностью качество жизни. В этой группе пациентов необходимо продлить жизнь больного без стремления уменьшения размеров опухоли и развития побочных эффектов. Наиболее интересным в данном аспекте является применение последовательной ХТ. Этим больным по данным ряда проведенных исследований возможно начинать ХТ с назначения одних фторпиримидинов, переходя на FOLFOX или FOLFIRI в случае прогрессирования заболевания.

Заключение

Рутинное применение 2-компонентных схем ХТ с таргетными препаратами позволило достичь значительных успехов в лечении больных метастатическим РТК. Медиана продолжительности жизни таких пациентов перешагнула рубеж в 22 мес. Но такие успехи ассоциированы с повышением токсичности и стоимости терапии. Выделение пациентов, у которых есть шанс быть излеченными, определяет назначение режима ХТ с большей эффективностью и, возможно, с большей токсичностью.

У больных с распространенным метастазированием и медленным течением заболевания, с отсутствием жалоб и клинических проявлений на 1-е место выходит необходимость проведения ХТ, которая бы не ухудшила своей токсичностью качество жизни. Таким образом, последующее внедрение принципов индивидуализации лечения позволит достичь максимального выигрыша при минимальных затратах и токсичности для пациента.

В настоящее время известно, что при любом онкологическом заболевании необходимо выделять признаки, которые позволяют предсказывать эффективность терапии и/или прогноз течения болезни. В исследованиях, посвященных терапии РТК, первым таким маркером стало наличие мутации в гене *KRAS* в отношении эффективности применения ингибиторов EGFR. Проводится активный поиск маркеров эффективности терапии бевацизумабом.

Сегодня, основываясь на клинических данных и данных молекулярного анализа, можно приблизиться к понятию «индивидуализации» лечения больных РТК.

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. Вестник Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина РАМН 2010. Том 21, № 2 (прил. 2).
2. Chau I. and Cunningham D. Treatment in advanced colorectal cancer: what, when and how? *Br J Cancer* 2009;100:1704–19.
3. Nordlinger B., van Cutsem E., Rougier P. et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007;43(14):2037–45.
4. Schellens J.H.M. Cancer clinical pharmacology. Oxford University Press. 2006. p. 52.
5. Meta-analysis Group In Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:301–8.
6. Advanced colorectal cancer meta-analysis project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rates. *J Clin Oncol* 1992; 10:904–11.
7. De Gramont A., Bosset J.F., Milan C., et al. Randomized trial comparing monthly lowdose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15:808–15.
8. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:301–8.
9. Maughan T.S., James R.D., Kerr D.J. et al. Preliminary results of multicenter randomized trail comparing 3 chemotherapy regimens (de Gramont, Lokich, and Raltitrexed) in metastatic colorectal cancer. *Proceedings of American Society of clinical Oncology* 1999;18:262a.
10. Pentheroudakis G., Twelves C. The rational development of capecitabine from the laboratory to the clinic. *Anticancer Res* 2002;22:3589–96.
11. Van Cutsem E., Twelves C., Cassidy J., et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097–106.
12. Hoff P.M., Ansari R., Batist G., et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282–92.
13. 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;30:4779–86.
14. Porschen R., Arkenau H.T., Kubicka S., et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4217–23.
15. Díaz-Rubio E., Taberero J., Go'mez-Espan A., et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-Line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the spanish cooperative group for the treatment of digestive tumors trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:27.
16. Ducreux M., Bennouna J., Hebbar M., et al. Efficacy and safety findings from a randomized phase III study of capecitabine (X) + oxaliplatin (O) (XELOX) vs infusional 5-FU/LV + O (FOLFOX6) for metastatic colorectal cancer (MCRC). *J Clin Oncol* 2007;(Meeting Abstracts)25:4029.
17. Hochster H.S., Hart L.L., Ramanathan R.K. et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE study. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3523–9.
18. 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;352:1413–8.
19. Saltz L.B., Douillard J., Pirrotta N., et al. Combined analysis of two phase III randomized trials comparing irinotecan (C), fluorouracil (F), leucovorin (L) vs. F alone as first-line therapy of previously untreated metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc ASCO* 2000;19:242a.
20. Douillard J.Y., Cunningham D., Roth A.D., et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as firstline treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041–7. [Erratum, *Lancet* 2000;355:1372.].
21. Becouarn Y., Rougier P. Clinical efficacy of oxaliplatin monotherapy: phase II trials in advanced colorectal cancer. *Semin Oncol* 1998;25(Suppl 5):23–31.
22. Raymond E., Buquet-Fagot C., Djelloul S., et al. Antitumor activity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil and the thymidylate synthase inhibitor AG337 in human colon, breast and ovarian cancers. *Anticancer Drugs* 1997;8:876–85.
23. De Gramont A., Figer A., Seymour M., et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938–47.
24. Rothenberg M.L., Oza A.M., Bigelow R.H., et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21(11):2059–69.
25. 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;22:229–37.
26. Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F., et al. N9741: FOLFOX (oxaliplatin (Oxal)/5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin (LV) or reduced dose R-IFL (CPT-11 + 5-FU/LV) in advanced colorectal cancer (CRC): final efficacy data from an intergroup study. *J Clin Oncol* 2004;22:Suppl:3621, abstract.
27. Colucci G., Gebbia V., Paoletti G., et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23 (22):4866–75.
28. Grothey A., Sargent D., Goldberg R.M., et al. 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;22:1209–14.
29. 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;25:1670–6.
30. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.

31. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E., et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013–9.
32. Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005;23:1011–27.
33. Lu J., Gaudreault J., Novotny W., et al. A population pharmacokinetic model for bevacizumab. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:91(abstr PII-149).
34. Prewett M., Huber J., Li Y., et al. Antivascular endothelial growth factor receptor (fetal liver kinase 1) monoclonal antibody inhibits tumor angiogenesis and growth of several mouse and human tumors. *Cancer Res* 1999;59:5209–18.
35. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E., et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC). ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium abstr. 238.
36. Tebbutt N., GebSKI V., Wilson K., et al. International randomised phase III study of capecitabine (Cap), bevacizumab (Bev) and mitomycin C (MMC) in first line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): final results of the AGITG MAX trial. *European Journal of Cancer Supplements*, 2009;7(2):321.
37. Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R., et al. Intravenous (IV) aflibercept versus placebo in combination with irinotecan/5-FU (FOLFIRI) for second line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): results of a multinational phase III trial (EFC10262-VLOURE). *Ann Oncol* 2011;22(suppl 5):v18.
38. Mendelsohn J., Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2787–99.
39. Mayer A., Takimoto M., Fritz E., et al. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and *mdr* gene expression in colorectal cancer. *Cancer* 1993;71(8):2454–60.
40. De Roock W., Piessevaux H., De Schutter J., et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008;19:508–15.
41. Di Fiore F., Blanchard F., Charbonnier F., et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007;96:1166–9.
42. Lievre A., Bachet J.B., Boige V., et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374–9.
43. Van Cutsem E., Lang I., Folprecht G., et al. Cetuximab plus FOLFIRI in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): The influence of KRAS and BRAF biomarkers on outcome: Updated data from the CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium; 281 (abstr.), p. 4000.
44. Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A., et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:663–71.
45. Van Cutsem E., Rougier P., Kohne C., et al. A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies combining cetuximab with chemotherapy as 1st line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: results according to KRAS and BRAF mutation status. ECCO-ESMO Congress 2009. Abstract No: 6077.
46. Maughan T., Adams R.A., Smith C.G., et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based combination chemotherapy (CT) in patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (ACRC): a randomised superiority trial (MRC COIN). *Europ J Cancer* 2009;7(3):4(abstr 6LBA).
47. Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J., et al. Randomized Phase 3 Study of Panitumumab with FOLFOX4 vs FOLFOX4 Alone as First-line Treatment in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: the PRIME Trial. *Eur J Cancer* 2009;7(3suppl):10LBA..
48. Tveit K., Guren T., Glimelius B., et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinat/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC VII study (NCT00145314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *Ann Oncol* 2010;21(suppl 8):viii9.
49. Saltz L.B., Lenz H.J., Kindler H.L., et al. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. *J Clin Oncol* 2007;25:4557–61.
50. Hecht J.R., Mitchell E., Chidiac T., et al. A Randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 672–80.
51. Aschele C., Bergamo F., Lonardi S. Chemotherapy for operable and advanced colorectal cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2009;35:509–16.
52. Weber S.M., et al. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2000;7:643–50.