

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

И. П. Ганьшина, Ю. А. Барсуков

ХИМИОТЕРАПИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: ЛУЧШИЕ РЕЖИМЫ

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Представлен обзор литературы по одной из важнейших проблем в онкологии — лекарственному лечению колоректального рака. В течение последних лет химиотерапия колоректального рака сделала огромный шаг вперед благодаря созданию таких препаратов, как оксалиплатин, иринотекан, капецитабин, ралтитрексед. С началом применения этих препаратов в клинической практике медиана продолжительности жизни больных метастатическим колоректальным раком достигла 24 мес. Большим достижением в лечении колоректального рака ранних стадий является внедрение в клиническую практику адъювантной химиотерапии. В обзоре представлены наиболее эффективные режимы химиотерапии с включением современных противоопухолевых средств.

Ключевые слова: колоректальный рак, химиотерапия, таргетная терапия, иринотекан, капецитабин, оксалиплатин, бевацизумаб, цетуксимаб.

Анализ статистических данных последних лет свидетельствует о неуклонном росте заболеваемости колоректальным раком во всем мире. В большинстве экономически развитых стран мира эта злокачественная опухоль прочно удерживает 2—3-е место в структуре онкологической заболеваемости как у мужчин, так и у женщин.

Длительное время колоректальный рак считался малочувствительным к имеющимся цитостатическим препаратам, а медиана общей выживаемости больных диссеминированным колоректальным раком не превышала 8 мес. В последние годы химиотерапия колоректального рака сделала огромный шаг вперед благодаря созданию таких препаратов, как оксалиплатин, иринотекан, капецитабин, ралтитрексед. С началом применения этих препаратов в клинической практике медиана продолжительности жизни больных диссеминированным колоректальным раком достигла 24 мес. Получила развитие адъювантная химиотерапия колоректального рака. Новые возможности связаны с использованием таргетной терапии (бевацизумаб, цетуксимаб).

ИРИНОТЕКАН

В основе действия иринотекана лежит его способность блокировать фермент топоизомеразу I, которая участвует в процессе репликации и транскрипции ДНК, раскручивая для этого на время двойную спираль ДНК.

Связываясь с ферментом, иринотекан стабилизирует ДНК в раскрученном состоянии, что приводит к ее повреждению. В печени иринотекан превращается в метаболит SN38, который выделяется с желчью и, всасываясь из кишечника обратно в кровь, также ингибирует топоизомеразу I. При этом SN38 обладает в 1000 раз большим сродством к ферменту, чем иринотекан.

Самая высокая эффективность отмечена при использовании иринотекана в комбинациях с фторурацилом и фолином кальция (Лейковорином) (табл. 1).

В 2000 г. опубликованы первые результаты сравнения эффективности комбинации иринотекана, фторурацила и фолината кальция (IFL) и режима клиники Мейо (фторурацил + фолиат кальция) [18; 24]. Объективный эффект при лечении по схеме IFL наблюдали статистически достоверно чаще, чем при использовании комбинации фторурацила и фолината кальция (39 и 21% соответственно, $p < 0,001$). Статистически достоверно выше были также медиана времени до прогрессирования (7,0 и 4,3 мес соответственно, $p < 0,004$) и медиана продолжительности жизни больных (14,8 и 12,6 мес соответственно, $p = 0,04$).

С учетом более высокой эффективности при колоректальном раке длительных инфузий фторурацила по сравнению со струйным введением проведен ряд исследований по изучению эффективности комбинации иринотекана и фторурацила в режиме длительных инфузий. В рандомизированное исследование EORTC включено 430 больных колоректальным раком, получавших хи-

Таблица 1

Основные комбинации с включением иринотекана

Название	Режим
IFL	Иринотекан, 125 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии
	Фолинат кальция, 20 мг/м ² в/в струйно
	Фторурацил, 500 мг/м ² в/в струйно ежедневно в течение 4 нед
	Циклы повторяют каждые 6 нед
FUFIRI	Иринотекан, 80 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии
	Фолинат кальция, 500 мг/м ² , в/в в виде 2-часовой инфузии
	Фторурацил, 2300 мг/м ² в/в в виде 24-часовой инфузии еженедельно
FOLFIRI	День 1-й
	Иринотекан, 180 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии
	Фолинат кальция, 200 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии
	Фторурацил, 400 мг/м ² в/в струйно, затем 600 мг/м ² в/в в виде 22-часовой инфузии
	День 2-й
	Фолинат кальция, 200 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии
	Фторурацил, 600 мг/м ² в/в в виде 22-часовой инфузии
XELIRI	Интервал 14 сут
	Иринотекан, 250—300 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии в 1-й день
	Капецитабин, 2000 мг/м ² /сут в 2 приема со 2-го по 15-й день
	Циклы повторяют каждые 3 нед

миотерапию I линии. Одной группе больных проводили инфузии фторурацила и фолината кальция (фолинат кальция, 500 мг/м² в/в в виде 2-часовой инфузии еженедельно в течение 6 нед; фторурацил, 2600 мг/м² в/в в виде 22-часовой инфузии еженедельно в течение 6 нед; интервал между циклами 2 нед). В другой группе назначали комбинацию FUFIRI. Частота объективного эффекта при применении фторурацила и фолината кальция составила 32%, при назначении комбинации FUFIRI — 52%. Это привело к увеличению продолжительности жизни больных с 17 мес в группе получавших фторурацил и фолинат кальция до 20 мес в группе получавших комбинацию FUFIRI [19].

Таким образом, комбинация иринотекана и длительных инфузий фторурацила и фолината кальция является одной из наиболее эффективных в рамках I линии лечения колоректального рака.

ОКСАЛИПЛАТИН

Оксалиплатин — производное платины третьего поколения. Как и у предшественников (цисплатина, карбоплатина), механизм действия оксалиплатина заключается в способности образовывать внутри- и межнитевые сшивки ДНК. Однако токсический профиль оксалиплатина существенно отличается от такового других производных платины: препарат малоэмметогенен, имеет минимальную миелотоксичность, практически лишен нефротоксичности, однако обладает специфической нейротоксичностью. Оксалиплатин обычно применяют в дозе 130 мг/м² в/в в виде 2-часовой инфузии 1 раз в 3 нед. Препарат нейтрализуется ионами хлора, поэтому его разводят 5% раствором глюкозы.

Оксалиплатин в комбинации с фторурацилом и фолинатом кальция продемонстрировал высокую эффективность при метастазах колоректального рака. При использовании разных режимов введения фторурацила (струйно, в виде длительных инфузий, в хрономодулированном режиме) эффективность лечения достигала 50—60% [12; 13]. Можно предположить, что способность оксалиплатина снижать уровень тимидилатсинтетазы в опухоли усиливает противоопухолевый эффект фторурацила [23].

Наибольшее практическое распространение получили 2-недельные режимы применения оксалиплатина в комбинации с фторурацилом и фолинатом кальция, предложенные A. De Gramont (комбинации FOLFOX) (табл. 2).

При рандомизированном сравнении режимов FOLFOX 4 и LV5FU2 (фолинат кальция, 200 мг/м² в/в в виде 2-часовой инфузии в 1—2-й дни; фторурацил, 400 мг/м² в/в струйно, затем 600 мг/м² в/в в виде 22-часовой инфузии в 1—2-й дни; интервал между циклами 2 нед) в качестве I линии химиотерапии рака толстой кишки у больных, получавших лечение в режиме FOLFOX 4, отмечено статистически достоверно больше объективных эффектов (51 и 22% соответственно) и дольше было время до прогрессирования (9,0 и 6,2 мес соответственно, $p = 0,003$). Наблюдалась также тенденция к увеличению общей выживаемости, однако статистически достоверные различия достигнуты не были [7].

Сравнение комбинаций иринотекан + фторурацил + фолинат кальция и оксалиплатин + фторурацил + фолинат кальция показало их равную эффективность в рамках I линии химиотерапии колоректального рака. Из 295 больных, включенных в исследование, объективный эффект отмечен у 32 и 33%, медиана времени до прогрессирования составила 8,9 и 7,6 мес, медиана продолжительности жизни — 17,4 и 17,6 мес соответственно [17].

С целью повышения эффективности I линии химиотерапии колоректального рака проведен ряд исследований по изучению совместного применения оксалиплатина и иринотекана с фторурацилом и фолинатом кальция или без них. Частота объективного эффекта, по данным раз-

Таблица 2

Основные комбинации с включением оксалиплатина

Название	Режим
FOLFOX 4	День 1-й Оксалиплатин, 85 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии Фолинат кальция, 200 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии Фторурацил, 400 мг/м ² в/в струйно, затем 600 мг/м ² в/в в виде 22-часовой инфузии
	День 2-й Фолинат кальция, 200 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии Фторурацил, 400 мг/м ² в/в струйно, затем 600 мг/м ² в/в в виде 22-часовой инфузии
	Интервал 14 дней
FOLFOX 6	Оксалиплатин, 100 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии Фолинат кальция, 400 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии Фторурацил, 400 мг/м ² в/в струйно, затем 2400—3000 мг/м ² в/в в виде 46-часовой инфузии
	Интервал 14 дней
XELOX	Оксалиплатин, 130 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии Капецитабин, 2000 мг/м ² /сут внутрь с 1-го по 14-й день
	Циклы повторяют каждые 3 нед

ных авторов, составила 42—78% [11; 26]. На наш взгляд, совместное применение оксалиплатина и иринотекана в рамках I линии лечения не оправдано, т. к., не повышая эффективность лечения, оно существенно ограничивает возможности II линии.

КАПЕЦИТАБИН

Капецитабин (Кселода, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) — фторпиримидин для приема внутрь. Этот препарат превращается во фторурацил преимущественно в опухоли, что помимо выраженного лечебного эффекта определяет его низкую системную токсичность.

В двух рандомизированных исследованиях у 207 больных показана равная эффективность комбинации фторурацила и фолината кальция и капецитабина в рамках I линии лечения распространенного колоректального рака (табл. 3) [15; 31].

При сравнении побочных эффектов показано преимущество капецитабина. Он реже вызывает угрожающие жизни осложнения: частота нейтропении III—IV

Таблица 3

Сводные данные двух рандомизированных исследований по сравнению эффективности капецитабина и комбинации фторурацила и фолината кальция в I линии химиотерапии распространенного колоректального рака

Режим	Общий ответ, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Медиана продолжительности жизни, мес
Капецитабин, 2500 мг/м ² /сут с 1-го по 14-й день Перерыв 1 нед	22	4,6	12,9
Фторурацил, 425 мг/м ² в/в с 1-го по 5-й день Фолинат кальция, 20 мг/м ² в/в с 1-го по 5-й день Каждые 4 нед	13	4,7	12,8

степени составляет 2,2% (21,1% при назначении фторурацила и фолината кальция), а частота фебрильной нейтропении — 0,2% (3,4% при назначении фторурацила и фолината кальция).

Самые высокие результаты лечения получены при использовании фторурацила в режиме длительных инфузий. Однако широкое применение такого режима ограничено необходимостью постоянного центрального венозного доступа и стационарного лечения, что значительно ухудшает качество жизни больных. Появление капецитабина значительно расширило возможности химиотерапии колоректального рака.

Проведено несколько исследований по изучению комбинаций капецитабина с оксалиплатином и иринотеканом. Комбинация оксалиплатина и капецитабина в рамках I линии лечения оказалась эффективной у 44—50% больных [2; 4; 28].

Общий эффект при использовании комбинации капецитабина и иринотекана, по данным одного из исследований, составил 45% [32]. По данным других авторов, он достигает 71%. Исследовали два режима: капецитабин, 2500 мг/м²/сут внутрь с 1-го по 14-й день, и иринотекан, 300 мг/м² в/в в 1-й день, или 150 мг/м² в/в в 1-й и 8-й день [3].

В исследовании Y. Z. Patt с соавт. изучена эффективность комбинации иринотекана, 250 мг/м² в/в в 1-й день, и капецитабина, 2000 мг/м²/сут внутрь с 1-го по 14-й день (XELIRI). Общая эффективность режима с учетом длительных стабилизаций составила 84%, медиана времени до прогрессирования — 6,1 мес, медиана продолжительности жизни больных — 15,6 мес [22].

Сравнительное исследование активности комбинаций капецитабин + оксалиплатин и капецитабин + иринотекан показало их равную высокую эффективность: общий эффект составил 55 и 54% соответственно [14].

В рандомизированном исследовании у 340 больных проведено сравнение режимов XELOX (капецитабин, 2000 мг/м²/сут внутрь с 1-го по 14-й день; оксалиплатин, 130 мг/м² в/в в 1-й день; циклы повторяют каждые 3 нед) и FUFOX (оксалиплатин, 85 мг/м² в/в каждые 2 нед, фторурацил, 2250 мг/м² в/в в виде 24-часовой инфузии ежедневно) в рамках I линии лечения колоректального рака. Частота объективного эффекта была одинаковой и составила 37 и 43% соответственно. Медиана периода наблюдения составила 12,6 мес в обеих группах, медиана времени до прогрессирования — 8,8 и 9,6 мес соответственно [21]. Таким образом, оба режима не имели существенных различий по активности и профилю токсичности. Тем не менее режим XELOX является предпочтительным с точки зрения удобства применения.

ЦЕТУКСИМАБ

Цетуксимаб — препарат моноклональных антител к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR). Связывание антител с рецепторами на поверхности опухолевых клеток блокирует активацию внутриклеточных EGFR-зависимых тирозинкиназ и поступление в ядро сигнала к клеточной пролиферации. Цетуксимаб вводят в/в в нагрузочной дозе 400 мг/м² (первая 2-часовая инфузия), затем в дозе 250 мг/м² ежедневно. Дозолимитирующей токсичностью является акнеподобная сыпь.

Результаты совместного применения иринотекана и цетуксимаба наметили пути к преодолению резистентности колоректального рака к иринотекану. В рандомизированном исследовании у 474 больных диссеминированным колоректальным раком, резистентных к иринотекану, проведено сравнение эффективности комбинации иринотекан + цетуксимаб и цетуксимаб в монорежиме. В результате показано, что комбинация иринотекан + цетуксимаб эффективна в 23% случаев, при медиане времени до прогрессирования 4,1 мес и медиане продолжительности жизни — 8,6 мес. Эффективность цетуксимаба в монорежиме составила 11%. Результаты проведенного исследования показали, что цетуксимаб способен восстанавливать чувствительность опухоли к иринотекану [30].

В исследовании M. Borner с соавт. сравнивалась эффективность комбинации XELOX (оксалиплатин, 130 мг/м² в/в в 1-й день; капецитабин, 2000 мг/м²/сут внутрь с 1-го по 14-й день; циклы повторяют каждые 3 нед) и комбинации XELOX с включением цетуксимаба (нагрузочная доза 400 мг/м² в/в, затем 250 мг/м² в/в ежедневно) в рамках I линии лечения метастатического рака толстой кишки. Результаты исследования показали, что добавление цетуксимаба увеличивало частоту объективного эффекта с 33 до 53% [1].

В исследованиях II фазы продемонстрированы обнадеживающие результаты применения цетуксимаба в комбинации с IFL, фторурацилом и фолином кальция в режиме длительных инфузий, FOLFOX 4 в рамках I линии лечения колоректального рака. В настоящее время

начаты рандомизированные исследования FOLFOX ± цетуксимаб в рамках II линии и FOLFOX или FOLFIRI ± цетуксимаб в рамках I линии лечения диссеминированного колоректального рака.

БЕВАЦИЗУМАБ

Бевацизумаб (Авастин, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) — препарат моноклональных антител к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF). Показано, что высокая плотность микрососудов в опухоли, напрямую коррелирующая с активностью VEGF, имеет несомненное прогностическое значение и влияет на общую выживаемость при колоректальном раке [5; 10]. Среди разных факторов, стимулирующих рост сосудов, VEGF считается наиболее удобной мишенью для таргетной терапии, направленной на подавление ангиогенеза при колоректальном раке.

В результате исследований I—II фазы разработаны два режима применения бевацизумаба при колоректальном раке: 5 мг/кг в/в в виде инфузии 1 раз в 14 дней или 7,5 мг/кг в/в в виде инфузии 1 раз в 21 день.

В рандомизированном исследовании изучена эффективность комбинации IFL и комбинации IFL + бевацизумаб в рамках I линии лечения диссеминированного колоректального рака. Показано, что добавление бевацизумаба к комбинации IFL приводит к статистически достоверному увеличению медианы продолжительности жизни больных с 15,6 до 20,3 мес ($p = 0,00003$) и частоты объективного ответа с 35 до 45% [16]. На основании этого исследования комбинация IFL + бевацизумаб одобрена FDA в 2004 г. для I линии лечения метастатического колоректального рака.

В исследовании N. Fernando с соавт. изучена эффективность комбинации — оксалиплатин, 85 мг/м² в/в в 1-й день; капецитабин, 2000 мг/м²/сут внутрь с 1-го по 5-й и с 8-го по 12-й день; бевацизумаб, 10 мг/кг в/в в 1-й день (циклы повторяют каждые 2 нед) — в рамках I линии лечения метастатического колоректального рака. Общая эффективность режима составила 57%. Еще в 37% случаев отмечена длительная стабилизация заболевания. Медиана времени до прогрессирования составила 11,9 мес [9].

Предварительные результаты исследований II фазы демонстрируют высокую эффективность комбинации бевацизумаб + FOLFIRI в рамках I линии лечения метастатического колоректального рака. Общая эффективность составила 74%. Длительная стабилизация заболевания отмечена еще у 22% больных. Медиана времени до прогрессирования составила 12,5 мес [20].

В исследовании A. Sobrero с соавт. продемонстрирована высокая эффективность комбинации иринотекана и бевацизумаба (AVIRI) [27]. В него включены 209 больных распространенным раком толстой кишки. Общая эффективность лечения составила 44%. Еще в 45,5% случаев выявлена длительная стабилизация заболевания. У 82% больных время до прогрессирования составило 6 мес и более.

Несомненный интерес вызывают предварительные результаты применения комбинации бевацизумаба и цетуксимаба у 76 больных с прогрессированием колоректального рака на фоне лечения иринотеканом. Больные разделены на две группы. Больные 1-й группы продолжали получать иринотекан в прежнем режиме. Дополнительно им назначали цетуксимаб, нагрузочная доза 400 мг/м² в/в, затем 250 мг/м² в/в еженедельно, и бевацизумаб, 5 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед. Больные 2-й группы получали только бевацизумаб и цетуксимаб в тех же режимах. Общая эффективность лечения в 1-й группе составила 35%, стабилизация заболевания отмечена еще у 43% больных, медиана времени до прогрессирования была равна 5,8 мес. Во 2-й группе общая эффективность составила 23%, стабилизация болезни отмечена у 54% больных, медиана времени до прогрессирования была равна 4 мес [25].

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

В конце 80-х гг. прошлого века в результате нескольких крупных рандомизированных исследований доказано, что применение фторурацила в послеоперационном периоде у больных раком толстой кишки II—III стадий улучшает безрецидивную и общую выживаемость. В 1995 г. опубликованы результаты метаанализа, в который были включены 1793 больных [8]. В нем сравнивали результаты наблюдения и химиотерапии фторурацилом, 370—400 мг/м² в/в с 1-го по 5-й день, и фолината кальция, 20 мг/м² в/в с 1-го по 5-й день (циклы повторяют каждые 4 нед в течение 6 мес). Показано, что химиотерапия уменьшает риск метастазов на 35% и увеличивает 3-летнюю безрецидивную выживаемость с 62 до 71%. Это послужило основанием для применения этого режима у больных раком толстой кишки II—III стадий.

В 2004 г. опубликованы данные об эффективности дополнения этой схемы оксалиплатином (сравнение эффективности комбинаций FOLFOX 4 и LV5FU2, исследование MOSAIC). Отмечено статистически достоверное снижение риска рецидива (для всех стадий на 24%, для II стадии на 21%, для III стадии на 25%), а также повышение 3-летней безрецидивной выживаемости [6]. Полученные данные позволили рекомендовать режим FOLFOX 4 в качестве стандарта адьювантной химиотерапии при раке толстой кишки стадии С по классификации Дьюкса.

В 2005 г. опубликованы результаты адьювантного применения капецитабина и комбинации фторурацила и фолината кальция у 1987 больных раком ободочной кишки III стадии [29]. В 1-й группе больные получали капецитабин, 2500 мг/м²/сут внутрь в 2 приема в течение 14 дней, с интервалом 1 нед между курсами (всего 8 курсов, 6 мес лечения). Во 2-й группе больные получали фолиат кальция, 20 мг/м² в/в с 1-го по 5-й день, и фторурацил, 425 мг/м² в/в с 1-го по 5-й день каждые 28 дней (от 1-го дня курса) (всего 6 курсов, 6 мес лечения). Ус-

тановлено, что 3-летняя безрецидивная выживаемость в группе получавших капецитабин составила 65,5% по сравнению с 61,9% в группе получавших фторурацил и фолиат кальция ($p = 0,0407$). Общая выживаемость в группах статистически достоверно не различалась (81,3 и 77,6%, $p = 0,0706$). При анализе осложнений выявлено, что капецитабин вызывает их существенно реже. У получавших капецитабин значительно реже наблюдались нейтропения (32 по сравнению с 63% случаев), стоматит (22 по сравнению с 60% случаев), тошнота и рвота (36 по сравнению с 51% случаев) и диарея (46 по сравнению с 64% случаев). Однако при лечении капецитабином значительно чаще развивался ладонно-подошвенный синдром. Исследование показало, что эффективность капецитабина и комбинации фторурацила и фолината кальция у больных моложе и старше 70 лет по меньшей мере одинакова при значительно меньшей токсичности капецитабина.

Таким образом, капецитабин является альтернативой комбинации фторурацила и фолината кальция в рамках адьювантной химиотерапии рака ободочной кишки III стадии. Наряду с комбинациями на основе оксалиплатина капецитабин в монорежиме занимает передовые позиции в адьювантном лечении рака толстой кишки.

В настоящее время проводят исследования III фазы по оценке эффективности бевацизумаба и цетуксимаба в комбинации с цитостатиками в рамках адьювантной терапии колоректального рака II—III стадий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Borner M., Mingrone W., Koeberle D. et al. The impact of cetuximab on the capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) combination in first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCC): A randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) // J. Clin. Oncol. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., Part I). — 2006. — Vol. 24, N 18S. — Abstr. 3551.
2. Borner M., Mueller S., Roth A. et al. Phase II study of capecitabine (CAP) + oxaliplatin (OXA) in first line and second line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer (ACC) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 20. — Abstr. 546.
3. Cassata A., Chiara Stani S., Alu M. et al. Ongoing phase II with two schedules of irinotecan (CPT-11) in combination with capecitabine as first line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer (ACRC) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 20. — Abstr. 573.
4. Cassidy J., Tabernero J., Twelves C. et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer // J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 22, N 11. — P. 2084—2091.
5. Choi H. J., Hyun M. S., Jung G. J. et al. Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in colorectal carcinoma with special reference to mode of metastasis and recurrence // Oncology. — 1998. — Vol. 55. — P. 575—581.
6. De Gramont A., Boni C., Navarro M. et al. Oxaliplatin/5-FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and III colon cancer: Efficacy result with a median follow-up of 4 years // J. Clin. Oncol. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., Part I). — 2005. — Vol. 23, N 16S. — Abstr. 3501.
7. 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. — Vol. 18. — P. 2938.
8. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicenter Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators // Lancet. — 1995. — Vol. 345. — P. 939—944.
9. Fernando N., Yu D., Morse M. et al. A phase II study of oxaliplatin, capecitabine and bevacizumab in treatment of metastatic colorectal

cancer // J. Clin. Oncol. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol, Part I). — 2005. — Vol. 23, N 16S. — Abstr. 3556.

10. Frank R. E., Saclarides T. J., Leurgans S. et al. Tumor angiogenesis as a predictor of recurrence and survival in patients with node-negative colon cancer // Ann. Surg. — 1995. — Vol. 222. — P. 695—699.

11. 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. — Vol. 22, N 1. — P. 23—30.

12. Goldschtein D. Improving patient convenience: a modified schedule of FOLFOX (oxaliplatin combined with 5FU) with high activity and tolerability in untreated metastatic colorectal cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 20. — Abstr. 578.

13. Grothey A., Deschler B., Kroening H. et al. Bolus 5-fluorouracil (5-FU)/ folinic acid (FA) (Mayo) vs. weekly high-dose 24h 5-Fu infusion/ FA + oxaliplatin (OXA) in advanced colorectal cancer (CRC). Results of a phase III study // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 22. — Abstr. 496.

14. Grothey A., Jordan K., Kellner O. et al. Randomized phase II trial of capecitabine plus irinotecan (CapIri) vs capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) as first-line therapy of advanced colorectal cancer (ACRC) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 22. — Abstr. 1022.

15. 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. — Vol. 19. — P. 2282—2292.

16. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 2335.

17. Kalofonos H. P., Aravantinos G., Kosmidis P. et al. Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomized, phase II study // Ann. Oncol. — 2005. — Vol. 16, N 6. — P. 869—877.

18. Knight R., Miller L., Pirotta N. et al. First-line irinotecan, fluorouracil, leucovorin especially improves survival in metastatic colorectal cancer patients with favorable prognostic indicators // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 19. — Abstr. 991.

19. Kohne C. H., Van Cutsem E., Wils J. et al. Irinotecan improves the activity of the AIO regimen in metastatic colorectal cancer: results of EORTC GI group study 40986 // Eur. J. Cancer Suppl. — 2003. — Vol. 1, N 5. — P. S325 (Abstr. 1088).

20. Kopetz A., Abbruzzese J. L., Eng C. et al. Preliminary results from a phase II study of infusional 5-FU, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC) // J. Clin. Oncol. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol, Part I). — 2006. — Vol. 24, N 18S. — Abstr. 3579.

21. Massuti B., Gomez A., Sastre J. et al. Randomized phase III trial of the TTD Group comparing capecitabine and oxaliplatin (XELOX) vs. oxaliplatin and 5-fluorouracil in continuous infusion (FUFOX) as first line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer (CRC) // J. Clin.

Oncol. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol, Part I). — 2006. — Vol. 24, N 18S. — Abstr. 3580.

22. Patt Y. Z., Liebmman J., Diamandidis D. et al. Capecitabine (X) plus Irinotecan (XELIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (MCRC): Final safety findings from a phase II trial // J. Clin. Oncol. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol, Part I). — 2004. — Vol. 22, N 14S. — Abstr. 3602.

23. Pendyala L., Gail Leichman C., Clark K. et al. Oxaliplatin influences the intratumoral expression of gamma-glutamylcysteine and thymidylate synthase genes in patient with esophageal cancer. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 20. — Abstr. 351.

24. Saltz L. B., Cox J. V., Blanke C. et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 905—914.

25. Saltz L. B., Lenz H.-J., Hochstert H. et al. Randomized phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan-refractory colorectal cancer // J. Clin. Oncol. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol, Part I). — 2005. — Vol. 23, N 16S. — Abstr. 3508.

26. Schalthorn A., Ludwig F. W., Quietzsch D. et al. Phase III trial of irinotecan plus oxaliplatin (IROX) versus irinotecan plus 5-FU/folinic acid (FOLFIRI) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (CRC): The FIRE-Trial // J. Clin. Oncol. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol, Part I). — 2005. — Vol. 23, N 16S. — Abstr. 3516.

27. Sobrero A., Ackland S., Carrion R. P. et al. Efficacy and safety of bevacizumab in combination with irinotecan and infusional 5-FU as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer // J. Clin. Oncol. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol, Part I). — 2006. — Vol. 24, N 18S. — Abstr. 3544.

28. Twelves C. Capecitabine in combination with oxaliplatin as first line therapy for patients (pts) with advanced or metastatic colorectal cancer (ACRC): preliminary results of an international multicenter phase II study // Eur. J. Cancer. — 2001. — Vol. 37 (suppl. 6). — P. 272.

29. Twelves C., Wong A., Nowacki M. P. et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 269—704.

30. Van Cutsem E., Gascon Vilaplana P., Seitz J. F. et al. Cetuximab in a randomized phase II trial as a single agent or in combination with irinotecan in patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-expressing, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (CRC) // Eur. J. Cancer Suppl. — 2003. — Vol. 1, N 5. — P. S325 (Abstr. 1086).

31. 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. — Vol. 19. — P. 4097—4106.

32. Vanhoefer U. Phase I study of capecitabine in combination with a weekly schedule of irinotecan as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer // Ann. Oncol. — 2000. — Vol. 11 (suppl. 4). — Abstr. 212.

Поступила 25.09.2006

I. P. Ganshina, Yu. A. Barsukov
CHEMOTHERAPY FOR COLORECTAL CANCER: BEST REGIMENS
Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

This paper overviews the literature on a most important oncology problem, i.e. drug therapy of patients with colorectal cancer. The development of oxaliplatin, irinotecan, capecitabine, raltitrexid was a real breakthrough in colorectal cancer chemotherapy over the recent years. The clinical use of these drugs resulted in median survival in metastatic colorectal cancer reaching 24 months. Adjuvant chemotherapy in early colorectal cancer was also a considerable advance in cancer patient management. The overview describes the most efficient chemotherapy regimens including new anticancer agents.

Key words: colorectal cancer, chemotherapy, targeted therapy, irinotecan, capecitabine, oxaliplatin, bevacizumab, cetuximab.