

# ХИМИОТЕРАПИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ, ОЧЕРЕДНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ ЦИТОСТАТИКОВ

Проф. А.М.Гарин

По международным статистикам больные раком толстой кишки во время первичной диагностики распределяются по стадиям следующим образом: I – 15%, II – 20–30%, III – 30–40%, IV – 20–25%. Контингент больных с диссеминированным раком ободочной кишки (РОК), таким образом, складывается из упомянутых пациентов с IV стадией при первичном выявлении и больных I, II, III стадий, у которых отдаленные метастазы возникнут в разные сроки после начального лечения (при I стадии – 10%, II стадии – 30%, III стадии – 50%). Посчитаем, сколько больных РОК из каждой 1000 войдут в эту категорию: 250 – с первичной IV стадией, 15 – с I стадией, 100 – со II стадией, 170 – с III стадией; всего 535 пациентов [12].

Набор препаратов, которые могут быть назначены для лекарственной терапии РОК, включает в себя:

фторурацил (FU) с фолиниевой кислотой (лейковорином, LV) и без нее, ралтитрексид (томудекс, Том), капецитабин (кселода, Сар), иринотекан (кампто, Срт-11), оксалиплатин (элоксатин, L-ОНР), митомицин С (мутамицин, ММС), производные нитрозомочевины, цисплатин, топотекан (гикантим), фторафур и др. [1].

Онкологи-практики нуждаются в рекомендациях, в какой последовательности и в каких сочетаниях следует применять противоопухолевые лекарства. Выбор препаратов зависит от многих обстоятельств. Рассмотрим их последовательно.

Больные первично-диссеминированные или не получавшие адъювантной терапии после радикального лечения, а также больные, у которых диссеминация возникла через несколько месяцев (6 и более) после окончания адъювантной терапии фторурацилом и лейковорином, могут в качестве первой линии получать те или иные ингибиторы тимидилат синтетазы.

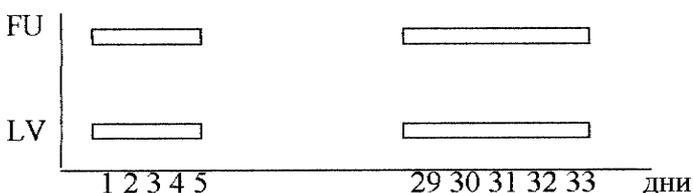
Режимы фторурацила с лейковорином экономически вполне доступны онкологическим диспансерам, да и крупным научным учреждениям при отсутствии других лекарств или средств на их приобретение. Наиболее распространены пять режимов применения FU с или без LV, а также комбинаций FU и LV с другими препаратами.

## FU+ LV:

### Схема Mayo

FU 425 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно, 5 дней

LV 20 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно, 5 дней



Оба препарата применяются 5-дневными циклами внутривенно каждые 28 дней, лечение проводится до стабилизации состояния больного. Объективный эффект от 23 до 42%, медиана выживаемости больных от 10 до 12,7 мес. В этом режиме используется низкая доза LV, что позволяет значительно удешевить лечение.

### Схема Machover

Этот режим предусматривает по сравнению со схемой Mayo уменьшение дозы FU до 375 мг/м<sup>2</sup>, но увеличение дозы LV до 200 мг/м<sup>2</sup>. Оба препарата вводятся внутривенно струйно: сначала лейковорин (за 1 ч) в течение 5 дней каждые 28 дней. Хотя медиана выживаемости и объективный эффект от режимов Mayo и Machover практически не различаются, для последнего описан выраженный симптоматический эффект (> 83%) и стабилизация в 52% [7].

**Режим de Gramont (6 нед)**

Предусматривает еженедельное струйное введение FU в дозе 600 мг/м<sup>2</sup> и LV в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> (инфузия в течение 2 ч до FU). Непосредственный эффект от данной схемы аналогичен двум вышеописанным. Отмечается, что отдельные больные выживают до 1,5 лет [10].

**Режим Lokich**

С помощью специальной помпы (инфузомата) FU вводится постоянно (24 часа в сутки) в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> в сутки в течение 6–8 нед, при этом улучшаются показатели выживаемости по сравнению со струйными режимами введения фторурацила. Режим длительных постоянных инфузий обычно хорошо переносится больными, но в 10% сопровождается характерным осложнением, получившим название подошвенно-ладонного синдрома. При этом у больных на ладонях и подошвах наблюдаются сначала гиперемия, сухость, трещины кожи, а в выраженных случаях – десквамация эпителия, парестезии, отеки [13]. Это осложнение обычно быстро проходит после прекращения лечения.

**Еженедельные инфузии высоких доз FU.**

FU в дозе 2,5 г/м<sup>2</sup> вводится непрерывно в течение 24 ч.

FU	x	x	x	x	x
	1	8	15	22	29
	дни				

Этот режим может быть воспроизведен, как и в случае длительных постоянных инфузий, с помощью специальных инфузоматов. Непосредственный эффект на 8–10% выше, чем после струйного применения фторурацила [18].

**Фторурацил при распространенном и метастатическом РОК может комбинироваться и с другими цитостатиками:**

В качестве первой линии терапии FU может сочетаться с прямым ингибитором тимидилат синтетазы – *ралтитрексидом* (*томудексом*). Идея комбинации состоит в более полной блокаде этого фермента – мишени.

Том 2,6 мг/м<sup>2</sup> + FU 2,4 г/м<sup>2</sup> 24-часовая инфузия

Том		x			x
FU	+	+	+	+	+
	1	8	15	22	29
	дни				

Циклы повторяют с 2-недельным интервалом (всего 3–4). Ремиссия и длительная стабилизация отмечаются у 70% пациентов [4].

В качестве первой линии терапии нелеченных больных считается перспективной комбинация FU и LV и иринотекана (кампто) (препаратов с разным механизмом действия).

Дозы представлены на схеме:

FU 425 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно

LV 20 мг/м<sup>2</sup> в/в

Cpt-11 350 мг/м<sup>2</sup>

FU	++++	++++
LV	****	*****
Cpt-11	O	O
	1 2 3 4 5	22 23 24 25 26
	дни	

Комбинация эффективна у 30% больных, кроме того, еще у 49% пациентов отмечается длительная стабилизация. Медиана выживаемости составляет 16 мес, 58% выживают 1 год [20].

Хорошо изучены комбинация FU+LV (режим de Gramont) и *оксалиплатин*. Использовались 2 дозовых режима последнего – 25 мг/м<sup>2</sup> 4–5 дней каждые 3 нед и 125 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед. Объективный эффект регистрировался у 32–34% больных, а стабилизация у 45%, медиана выживаемости составила 14,9 мес. Оксалиплатин, несомненно, усиливает эффект режима FU+LV без значительного увеличения токсичности [5].

Появление в последние годы новых эффективных при РОК цитостатиков открыло широкие возможности лечения этой тяжелой категории больных как в качестве первой, так и второй линии химиотерапии.

• В качестве первой линии могут применяться комбинации на основе *ралтитрексида* (*томудекса*). Доказано, что непосредственная и отдаленная эффективность этого препарата одинакова по сравнению с режимами Mayo и Machover, а мукозиты, лейкопении чаще регистрируются от комбинации FU + LV(1). Ралтитрексид можно сочетать с оксалиплатином или иринотеканом в качестве первой линии терапии. Ниже представлены различные схемы этих комбинаций.

Особенно интенсивно изучается комбинация *ралтитрексид* (*томудекс*) и *оксалиплатина*.

Том 3 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия 15 мин

L-OHP 130 мг/м<sup>2</sup> 2-часовая инфузия

Том	x	x
L-OHP	*	*
	1	22
	дни	

Оба препарата вводятся 1 раз в 3 нед. Циклы продолжают до улучшения состояния больного. Непосредственный эффект отмечается у 40% больных, стабилизация – у 50% [16].

Синергизм *ралтитрексида* (*томудекса*) и *иринотекана* (*кампто*) доказан и в эксперименте и клинически [12]. В качестве первой линии терапии этот режим также апробирован. Том назначается по 2,6 г/м<sup>2</sup> внутривенно и Cpt-11 по

300 мг/м<sup>2</sup> (вводится за 1 ч до томудекса). Препараты применяют 1 раз в 3 нед. Медиана выживаемости составляет 14,4 мес [17].

- Новый пероральный фторпиримидиновый карбамат – **капецитабин (Сар, Xeloda)**. Этот препарат имитирует длительные постоянные инфузии FU. По существу, это неактивная форма препарата, которая быстро всасывается из желудка и затем, после ряда промежуточных превращений, активизируется с помощью опухолевого ангиогенного фактора – тимидин фосфориллазы во фторурацил. Таким образом, основной особенностью действия капецитабина является избирательная активация его в опухоли. Что касается главной мишени, то это опять не прямое торможение тимидилат синтетазы. Особенности метаболизма препарата позволяют повысить его эффективность и снизить системную токсичность по сравнению с FU.

Капецитабин назначают внутрь в суточной дозе 2500 мг/м<sup>2</sup> (доза делится на 2 приема), препарат применяют в течение 14 дней каждые 3 нед; в результате концентрация фторурацила в опухоли увеличивается и более чем в 3 раза превышает концентрацию в нормальных тканях.

При РОК эффект достигается у 30% больных, усиливается от приема капецитабина с лейковорином при первой линии терапии.

- **UFT** – препарат, который содержит депо-форму фторафура и урацил. Последний «забирает на себя» фермент дигидропиримидин дегидрогеназу, который отвечает и за деградацию FU, в результате повышенная концентрация последнего в плазме и интенсивное его фосфорилирование ведут к образованию активных в противоопухолевом отношении метаболитов. UFT активен при раке толстой кишки в 25% случаев.

При сочетании UFT с LV (UFT – 400 мг внутрь в сутки, LV 45 мг внутрь ежедневно) объективный эффект регистрируется у 45% больных. Медиана выживаемости – 15 мес [2].

Из-за низкой токсичности ингибиторы тимидилат синтетазы (ралтитрексид, UFT и капецитабин) удобны для применения у больных преклонного возраста с выраженной сопутствующей патологией [2,15].

В связи с достаточно активным проведением адьювантной химиотерапии большим РОК часто возникают ситуации, когда клинические проявления диссеминации наблюдаются на фоне адьювантной терапии или в ближайшие сроки после нее (< 6 мес). В этом случае при выборе первой линии химиотерапии рекомендуется использовать *иринотекан (кампто)* или *оксалиплатин (элоксацин)*. Каждый из этих препаратов может применяться у данной категории больных с агрессивным течением опухоли в качестве первой линии самостоятельно или в комбинации между собой.

В режиме монотерапии *иринотекан* назначают по 350 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в 3 нед, лечение проводится до *прогрессирования*. Эффект от этого препарата фиксируется у 20–32% больных. Ремиссии продолжаются до 6 мес. Описываются даже полные регрессии метастазов в печени и легких [6].

Терапия оксалиплатином этой тяжелой группы боль-

ных сопровождается медианой выживаемости до 13–14 мес. Непосредственный клинический эффект достигается у 35% больных [3].

Комбинация *иринотекана* и *оксалиплатина* эффективна в 46% случаев. Рекомендуемый режим [9] представлен на схеме:

Cpt-11 200 мг/м<sup>2</sup> + L-OHP 85 мг/м<sup>2</sup>

Cpt-11	x	x
L-OHP	*	*
	1	29 дни

*Что делать в случае прогрессирования опухоли после первой линии химиотерапии?* После прогрессирования на фоне применения фторурацила вместе с его модуляторами (лейковорин, метотрексат) или использования других прямых и непрямых ингибиторов пиримидинового обмена – ралтитрексида, UFT, капецитабина препаратом выбора для второй линии следует считать *иринотекан (кампто)*.

В рандомизированных исследованиях доказано, что в режиме монотерапии этот препарат эффективнее, чем поддерживающая терапия. При этом 1 год после применения *иринотекана* выживают 36,2% больных, тогда как после на фоне только поддерживающей терапии – 13,8% [8].

В качестве второй линии *иринотекан* можно комбинировать с митомицином С (при этом достигается до 10% полных эффектов) [11], а также с оксалиплатином [9], цисплатином, производными мочевины, гемцитабином, а также с томудексом, UFT и капецитабином. Оптимальные комбинации для второй линии пока не определены.

## Выводы

Более 60% больных РОК нуждаются в системной терапии противоопухолевыми препаратами в связи с диссеминацией.

Выбор первого режима лечения зависит от особенностей клинического течения болезни, а также финансовых возможностей стационара или пациентов.

В качестве первой линии терапии у больных, ранее не леченных цитостатиками или завершивших адьювантную химиотерапию более чем 6 мес назад, должны применяться фторурацил с лейковорином или другие ингибиторы тимидилат-синтетазы. Возможно их комбинирование с *иринотеканом*, *оксалиплатином* и другими препаратами.

У больных быстро прогрессирующих (менее чем через 6 мес) после адьювантного применения FU первая линия терапии проводится *иринотеканом* или *оксалиплатином* или их комбинацией.

Вторая и последующие линии терапии рака толстой кишки эффективны у 20–30% больных. Основными препаратами являются *иринотекан*, *оксалиплатин*, *митомицин С* и другие.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин А.М. Рак толстой кишки. Современное состояние проблемы. – М., 1998.
2. Abad A, Navarro M, Sasire J, et.al. UFT plus oral folinic acid as therapy for metastatic colorectal cancer in older patients. *Oncol.* 1997, 11 (Suppl.10):53-57.
3. Vesouarn Y, Rougier P. Clinical efficacy of oxaliplatin monotherapy: phase II trial in advanced colorectal cancer. *Sem.in Oncol* 1998; 25:2 (Suppl.5), 23-31.
4. Blackledge G. New developments in cancer treatment with the novel thymidylate syntase inhibitor raltitrexed. *Br.J.Canc.* 1998;77 (Suppl.2), 29-37.
5. Bleiberg H, de Gramont A. Oxaliplatin plus 5-fluorouracil: clinical experience in patients with advanced colorectal cancer. *Sem. in Oncol.* 1998; 25 :2(suppl.5);32-39.
6. Conti JA, Kemeny N, Saltz L, et.al. Irinotecan is an active agent in untreated patients with metastatic colorectal cancer. *Proc. ASCO* 1994, ab. 563
7. Cunningham D. Mature results from three large controlled studies with raltitrexed (Tomudex). *Br.J.Canc.* 1998; 77(Suppl.2), 15-21.
8. Cunningham D, Pyrbunen S, James RD, et.al. A phase III multicenter randomized study of Cpt-11 versus supportive care alone in patients with 5-FU- resistant metastatic colorectal cancer. *Progr.in Colorect.Canc.* 1998, 2:1,4.
9. Cvitkovic E, Wasserman E, Goldwasser F, et.al. Preliminary report on an oxaliplatin (L-OHP)/cpt-11 phase 1 trial in gastrointestinal malignancies: An active combination. *Proc. ASCO* 1997, ab. 229a
10. de Gramont A, Bosset J.T, Milan C. A prospectively randomized trial comparing 5-Fu bolus with low-dose folinic acid and 5-Fu bolus plus continuous infusion with high-dose folinic acid for advanced colorectal cancer. *Proc. ASCO* 1995; ab.194.
11. Gil-Delgado MA, Antoine E.C, Bassot V, et.al. Final results of phase 1-2 of Cpt-11+ mitomycin C combination in patients with advanced cancer of the gastrointestinal system. *Proc. ASCO* 1998, ab. 1030.
12. Kirkwood J.M, et.al. Current cancer therapeutics. *Eds. Philadelphia* 1996, Chapter 10, pp,144-153.
13. Lokich J.J, Ablgren J.D, Gullo J.J, et.al. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J.Clin.Oncol.*, 1989; 7:425-432.
14. Poon MA, O'Connell M.J, Wieand H.S, et.al. Biochemical modulation of fluorouracil with folinic acid: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal carcinoma. *J.Clin.Oncol.* 1991; 9 ,1967-1972
15. Popescu RA, Norman A, Ross P.J. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J.Clin.Oncol.* 1999, 17:8,2412-2418.
16. Seitz J.F, Douillard J.Y, Paillot B, et.al. Tomudex plus oxaliplatin as first –line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients: a promising combination. *Proc. ASCO* 1999; ab. 986.
17. Stevenson J.P, De Maria D, Redlinger M, et.al. A phase I trial of irinotecan and tomudex on an every three week schedule. *Proc. 10th NCI EORTC Symp. New drugs in canc.ther.* 1998; ab.270.
18. The Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J.Clin.Oncol.* 1998; 16:301-308.
19. Twelves C, Van Cutsem P.H.E, Thibault A, et.al. A phase III trial of xeloda in previously untreated advanced metastatic colorectal cancer. *Proc. ASCO* 1999, ab. 1010.
20. Van Cutsem E, Pozzo C, Starkhammer H, et.al. A phase II study of irinotecan alternated with five days bolus of 5-fluorouracil and leucovorin in first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 1998; 9:1199-1204