

НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова
Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Р.В. Орлова

В конце XX века произошёл значительный прорыв в лекарственном лечении колоректального рака (КРР) и 90-е годы ознаменовались внедрением в клиническую практику целой группы цитостатиков, обладающих выраженным противоопухолевым эффектом.

Сегодня с уверенностью можно сказать, что в конце XX века произошёл значительный прорыв в лекарственном лечении колоректального рака (КРР) и 90-е годы ознаменовались внедрением в клиническую практику целой группы цитостатиков, обладающих выраженным противоопухолевым эффектом. В первую очередь это объясняется тем, что в последнее десятилетие отмечен неуклонный рост показателей заболеваемости и смертности КРР в экономически развитых регионах. Наряду с этим, благодаря достижениям фундаментальной науки, выявлен ряд молекулярно-биологических и генетических особенностей КРР, что кардинально изменило представление о механизмах развития и прогрессирования опухоли и тем самым открыло новые перспективы её лечения.

Химиотерапия

А. Монотерапия

Непрямые ингибиторы тимидилат синтетазы

На протяжении последних 40 лет неизменным стандартом лечения КРР оставался **5-фторурацил (5-ФУ)**. Механизм действия этого препарата хорошо изучен. 5-ФУ проникает в клетки через систему транспорта урацила с последующей активацией путём реакции фосфорилирования с помощью дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД) и с образования неактивных и активных метаболитов. Основной мишенью для одного из активных метаболитов 5-ФУ – FdUMP (5-фтордезоксифуридин монофосфат) – является тимидилат синтетаза (ТС). ТС – фермент, который необходим для синтеза предшественников пиримидина, одной из составных частей ДНК опухолевой клетки. FdUMP образует комплекс с ТС, инкорпорируется в ДНК, приводя к её разрывам. В связи с тем, что противоопухолевая активность 5-ФУ реализуется с помощью его метаболитов, цитостатик относится к группе **непрямых ингибиторов тимидилат синтетазы** [1].

Однако первые результаты применения этого цитостатика в монорежиме при стандартном внутривенном струйном введении (в/в) нельзя считать удовлетворительными. Большой опыт использования 5-ФУ в качестве первой линии терапии метастатического КРР позволил установить, что частота объективных ответов наблюдается лишь у 10 – 15% пациентов с медианой выживаемости, не превышающей 12 мес [1]. Недостаточный противоопухолевый эффект объяснялся тем, что время полужизни 5-ФУ при струйном введении колеблется от 10 до 18 мин, и комплекс ТС с метаболитом 5-ФУ – FdUMP – очень быстро разрушается. Дальнейшее детальное изучение фармакокинетики препарата дало возможность усилить его противоопухолевую активность путём модификации схем введения (24- и 48-часовые инфузии еженедельно или раз в две недели, хрономодуляция) и добавления биологических модуляторов типа левамизола, лейковорина, N-(фосфонацетил) – L-аспартата (PALA) и интерферонов, которые обеспечивают стойкость и длительность образованного комплекса ТС и FdUMP. Мета-анализ ряда рандомизированных исследований при метастатическом КРР показал, что

непрерывная или длительная инфузия 5-ФУ, с лейковорином или без него, даёт более высокую частоту лечебных эффектов (20–30%) без значимого различия в медиане выживаемости [13]. С адъювантной и с паллиативной целью у больных КРР наиболее часто используются следующие режимы с 5-ФУ:

1. **Режим клиники Mayo:** лейковорин 20 мг/м² в/в в 1–5-й дни,

5-ФУ 425 мг/м² в/в в 1–5-й дни.

Интервал каждые 28 дней.

2. **Режим de Gramont:** лейковорин 200 мг/м² 2-часовая инфузия до 5-ФУ,

5-ФУ 400 мг/м² в/в струйно в 1-й день,

5-ФУ 600 мг/м² 22-часовая инфузия в 1–2-й дни.

Интервал каждые 2 нед.

3. **Режим Lokich:** 5-ФУ 300 мг/м² в сутки непрерывная инфузия в течение 10 и более нед.

4. **Режим высоких доз:** 5-ФУ 2,5 г/м² инфузия в течение 24 ч еженедельно.

5. **Режим АЮ (модифицированный Ardalán):** лейковорин 500 мг/м² инфузия 2 ч, 5-ФУ 2,6 г/м² инфузия 24 ч, еженедельно.

Спектр токсических эффектов 5-ФУ варьирует в зависимости от дозы препарата, режима и пути его введения. Системное действие 5-ФУ, вводимого внутривенно струйно раз в неделю на протяжении 6 нед или в виде 5-дневного цикла каждые 28 дней с лейковорином, вызывает миелосупрессию и явления желудочно-кишечной токсичности в виде диареи и мукозита [1,13]. При назначении 5-ФУ в виде непрерывной внутривенной инфузии основным побочным действием является желудочно-кишечная токсичность, флебиты, ладонно-подошвенный синдром, а миелосупрессия выражена слабее [14,20]. Кроме того, серьёзным недостатком длительных инфузий 5-ФУ являются: установка центрального катетера, которая сопровождается рядом осложнений (тромбоз, инфекция, кровотечения), требующая постоянного наблюдения медицинского персонала. Частота госпитализации, обусловленной побочными эффектами длительных внутривенных режимов препарата, достигает 20–30% [15].

В связи с этим, был синтезирован ряд пероральных фторпиримидинов, которые способны имитировать непрерывную инфузию 5-ФУ. К первому поколению относится **фторафур**, ко второму – **УФТ**, к третьему – **капецитабин, S-1, BOFA-2, орзел (комбинация УФТ и лейковорина)**.

УФТ представляет собой смесь фторафура и урацила в молярном соотношении 1:4. Этот факт объясняет реализацию интересной противоопухолевой активности препарата. Известно, что фторафур является неактивной формой, превращающейся в 5-ФУ в процессе метаболизма в печени. Для распада 5-ФУ на его метаболиты необходим

фермент ДПД. Но этот фермент утилизируется и для распада урацила, которого в несколько раз больше после приёма УФТ, чем фторафура. Урацил берёт на себя только ту часть ДПД, которая расходуется на образование неактивных метаболитов 5-ФУ, а синтез активных метаболитов остаётся без изменений. Кроме того, известно, что урацил избирательно накапливается в опухоли в более высокой концентрации, чем в нормальных тканях, поэтому метаболизм 5-ФУ эффективно ингибируется именно в опухолевых тканях. Всё это приводит к резкому увеличению продолжительности нахождения 5-ФУ в крови и усилению его цитостатического воздействия. УФТ выпускается в капсулах, в которых содержится 100 мг фторафура и 224 мг урацила. Расчёт дозы осуществляется по фторафуру. В результате многочисленных исследований было показано, что при использовании УФТ в дозе 400 мг/м² в течение 28 сут у больных с диссеминированным КРР его эффективность составляет 25% с медианой продолжительности жизни 7,5 месяца [10,17]. Это явилось основанием для исследований комбинации УФТ с лейковорином. Объективный эффект (ОЭ) этой комбинации зарегистрирован в диапазоне от 35 до 42% (табл. 1).

Спектр побочных эффектов УФТ ничем не отличается от 5-ФУ и фторафура: диарея – 11%, тошнота и рвота – 12%, пигментация кожи – 5%, лейкопения – 2,5%, анорексия – 10% случаев.

Капецитабин (кселода) – представитель третьего поколения пероральных фторпиримидинов. Капецитабин – это предшественник 5-ФУ, который с помощью карбаматной структуры быстро всасывается из кишечника и попадает в печень в неизменном виде. В печени с помощью карбоксилэстеразы на первом этапе и цитидиндезаминазы на втором капецитабин гидролизуется в промежуточные метаболиты, которые не обладают цитостатическим эффектом – 5-дезоксидезокси-5-фторцитидин (5-ДФЦР) и 5-дезоксидезокси-5-фторурдин (5-ДФУР) (рис.1). Уникальной особенностью механизма этого препарата является то, что метаболиты капецитабина становятся активными только в опухолевой ткани, которая содержит необходимый для этого фермент – тимидинфосфорилазу (ТФ). Активность ТФ высока в большинстве солидных опухолей и коррелирует с быстрым злокачественным ростом и агрессивным течением опухоли. На заключительном этапе трансформации ТФ превращает 5-ДФУР в 5-ФУ, который с помощью ДПД ингибирует ТС. Таким образом, обеспечивается высокая концентрация 5-ФУ в ткани опухоли. Эти свойства позволяют усилить противоопухолевую активность 5-ФУ и уменьшить его системную токсичность.

Таблица 1

Эффективность комбинации УФТ и лейковорина при диссеминированном колоректальном раке

Автор	Режим	Число больных	ОЭ (%)	Медиана продолжительности жизни (мес)
Gonzales-Baron M. [10]	УФТ 300–600 мг/м ² ЛВ 500 мг/м ² в/в в 1-й день, затем по 30 мг внутрь со 2-го по 14-й день	75	39	13,5
Saltz T. [21]	УФТ 350 мг/м ² 28 дней ЛВ 15 мг р.о. 28 дней	20	35	12,5
Pazdur V. [18]	УФТ 300–350 мг/м ² 28 дней ЛВ 150 мг р.о. 28 дней	45	42	11

Примечание. ЛВ – лейковорин, ОЭ – объективный эффект (частичный + полный регресс), в/в – внутривенно, р.о. – пероральный приём.

В Европе и США был проведён ряд рандомизированных исследований при диссеминированном КРР, где сравнивались три режима назначения капецитабина: непрерывный приём (1330 мг/м² ежедневно), приём в течение 2 нед с последующим недельным интервалом (2500 мг/м²) и комбинированный приём (капецитабин 1650 мг/м² + лейковорин 60 мг/м² 14 дней с интервалом 7 дней) (табл. 2).

Спектр и степень выраженности токсичности были примерно одинаковы во всех группах и в общем сводилась к следующим показателям: диарея III–IV степени – 13%, миелосупрессия III степени – 0%, ладонно-подошвенный синдром III–IV степени – 19%, другая токсичность III–IV степени – 5%. В результате мета-анализа подобных рандомизированных исследований была показана высокая дозовая интенсивность, эффективность и лучшее время до прогрессирования чередующегося режима капецитабина, который в настоящее время является рекомендуемым (в суточной дозе 2500 мг/м², разбитой на 2 приёма в течение 2 нед с интервалом в 1 нед).

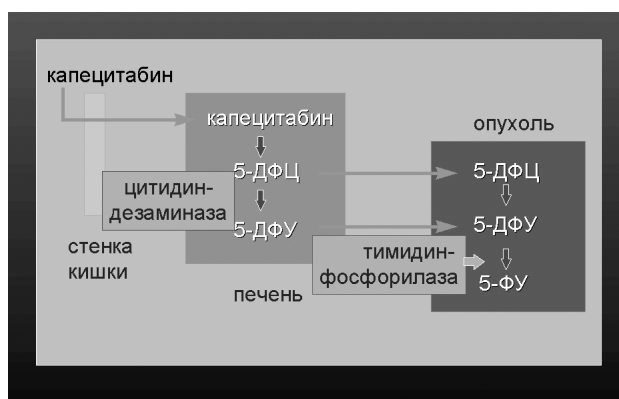


Рис.1. Механизм метаболизма капецитабина в 5-ФУ под действием ферментов.

В рандомизированном исследовании Р. Hoff и соавт. [12] показали эффективность капецитабина и комбинации 5-ФУ с лейковорином у больных метастатическим КРР. В каждую группу было включено равное количество пациентов (603 и 604 соответственно) однородные по основным прогностическим факторам (статус, распространенность процесса, характер метастазов, предшествующее лечение и т.д.). В результате этого исследования было показано, что объективный ответ (полный и частичный регресс) в группе больных, получающих капецитабин, составил 22,4%, в группе получающих 5-ФУ/ЛВ – 13,2% (p<0,001) при равной продолжительности жизни, меньшей гематологической токсичности и более удобном приёме капецитабина.

Побочные реакции капецитабина ничем не отличаются от стандартных, которые наблюдаются при использовании всех фторпиримидинов: диарея, тошнота, стоматит, ладонно-подошвенный синдром [26]. Однако, учитывая небольшую концентрацию препарата в нормальных клетках по сравнению с опухолевыми, токсические реакции менее выражены [11].

Прямые ингибиторы тимидилат синтетазы

Информация о механизме противоопухолевого действия 5-ФУ и его аналогов используется для разработки новых препаратов с повышенным избирательным действием на опухоль. К препаратам этой группы относится **ралтитриксид (томудекс)**. В структуре этого цитостатика нет как у других ингибиторов – тимидилатов атомов фтора, в связи с этим он не образует промежуточных метаболитов и поэтому является **прямым ингибитором тимидилат синтетазы**. Предклинические испытания ралтитриксида продемонстрировали

Таблица 2
Оценка эффективности капецитабина при КРР: II фаза (Findley M, 1997)

Лечебный эффект	Постоянный режим	Чередующийся режим	Комбинированный режим
	(n=39)	(n=35)	(n=35)
ПР	2	1	2
ЧР	6	7	6
ОЭ	8	8	8
Стабилизация	20	20	21
Прогрессирование	11	6	6
Время до прогрессирования (нед)	18	33	24

Примечание. ПР – прогрессирование; ЧР – частичная регрессия; ОЭ – объективный эффект.

рировали его противоопухолевую активность на клеточных линиях КРР человека. В результате клинических исследований было показано, что введение препарата 1 раз в 3 нед в дозе 3 мг/м² является оптимальным с точки зрения эффективности и токсичности [19,27]. Вместе с тем, в ряде работ использовались и более высокие дозы цитостатика (3,5–4 мг/м²) с удовлетворительной переносимостью. Анализ ряда исследований использования ралтитриксида у 280 больных метастатическим КРР в качестве первой линии показал его эффективность в диапазоне от 14,7% до 25,5% с медианой выживаемости 10,6 месяца. В 1997 г. J. Zalcborg и соавт. оценивали его эффективность в качестве второй линии терапии КРР, резистентного к 5-ФУ. В исследовании было показано, что ралтитриксид у этих больных подавляет уровень экспрессии ТС. Вместе с тем, клинически значимых эффектов отмечено не было [27]. Сравнительный анализ эффективности и токсичности ралтитриксида со стандартным режимом 5-ФУ/ЛВ показал, что он обладает сопоставимой эффективностью с этой комбинацией (табл. 3).

Клинически значимыми токсическими эффектами (III–IV степени), которые вынуждали редуцировать дозу препаратов, были: в группе ралтит-

риксида – усиление активности трансаминаз (13%), в группе 5-ФУ/ЛВ – стоматит (16%), лейкопения (13%). Наряду с этим было отмечено, что ралтитриксид и комбинация 5-ФУ/ЛВ сопровождаются симптоматическими эффектами, которые выражаются в прибавке массы тела более чем на 5%, улучшением общего состояния и уменьшении симптомов болезни. Оценка качества жизни больных показала преимущество первого перед комбинацией 5-ФУ/ЛВ. Таким образом, в целом, общая эффективность ралтитриксида и комбинации 5-ФУ/ЛВ сопоставима.

Ингибиторы топоизомеразы I

Основанием для синтеза и разработки препаратов этой группы значимыми были два параллельных обстоятельства:

1. Открытие в конце 80-х годов ядерных ферментов топоизомеразы I и топоизомеразы II, которые регулируют транскрипцию и репликацию генетического материала клетки, образуя временный комплекс с одной из нитей ДНК. Топоизомераза I ответственна за раскручивание спирали, её разрыва, а затем соединения разорванных и наращенных нитей ДНК. При исследовании активности топоизомеразы I оказалось, что её особенно много в клетках КРР.

Таблица 3
Сравнительный анализ эффективности ралтитриксида и комбинации 5-ФУ/ЛВ у больных диссеминированным КРР

Лечебный ответ	Ралтитриксид (n=247)	5-ФУ/ЛВ (n=248)
Полный регресс	8 (3,2%)	9 (3,6%)
Частичный регресс	38 (15,4%)	36 (14,5%)
Общий эффект	46 (18,6%)	45 (18,1%)
Стабилизация	127 (51,4%)	130 (52,4%)
Прогрессирование	72 (29,2%)	65 (26,2%)
Не оцененные пациенты	2 (0,08%)	8 (3,2%)

2. В это же время возобновился интерес к группе препаратов растительного происхождения – камптотецинам, цитостатический эффект которых изучался в 60-х годах, но клинические исследования были прерваны из-за их высокой токсичности. Изменение биохимической структуры дали возможность получить менее токсичные производные камптотецинов – СРТ-11 и топотекана. Последующие предклинические исследования обнаружили эффект СРТ-11 при КРР через механизм угнетения фермента топоизомеразы I.

Иринотекан (кампто, СРТ-11) – один из первых современных препаратов, который позволил получить объективный лечебный эффект у больных КРР, резистентным к фторпиримидинам. Механизм действия иринотекана сводится к специфическому ингибированию фермента топоизомеразы I. Связывая комплекс этого фермента с ДНК, цитостатик не даёт возможности соединиться разорванной нити ДНК, что, в конечном итоге, приводит к гибели клетки (рис. 2).

Учитывая уникальный механизм противоопухолевого действия иринотекана, первоначально клинические исследования ставили перед собой задачу определить его влияние на качество жизни и её продолжительность у больных, резистентных на «золотой стандарт» лечения метастатического КРР – 5-ФУ, так как именно это группа представляла пациентов с плохим прогнозом. С этой целью было проведено исследование, в которое были включены 279 больных метастатическим КРР с прогрессированием после 5-ФУ. В результате рандомизации одна группа пациентов получала иринотекан в дозе 350 мг/м² 1 раз в 3 нед + симптоматическая терапия (best supportive care BSC), вторая – только BSC. В результате исследования было отмечено значимое увеличение медианы выживаемости с 6,5 месяца до 9,2 месяца (p=0,0001) с 1-летней выживаемостью 36% и 14% соответственно, т.е. в 2,6 раза выше у пациентов, получавших иринотекан. В дальнейшем ряд рандоми-

зированных исследований, где использовались иринотекан и модифицированные режимы 5-ФУ (режим de Gramont, режим Lokich, режим AIO) при прогрессировании КРР после лечения 5-ФУ, показал, что средняя продолжительность жизни в группе пациентов получавших иринотекан, составила 10,8 месяца, в группах пациентов, получавших различные инфузии 5-ФУ – 8,5 месяца. 1-летняя выживаемость среди пациентов, получавших иринотекан, составила 45%, получавших 5-ФУ – 32%. Таким образом, монотерапия иринотеканом у пациентов с метастатическим КРР увеличивает медиану выживаемости в 1,3 раза, увеличивает годовую выживаемость в 1,4 раза и улучшает качество жизни в сравнение с BSC. Это может быть прямым основанием для назначения иринотекана пациентам, которым показана химиотерапия, а лечение 5-ФУ неэффективно. Кроме того, в ряде исследований [9,22] продемонстрирована эффективность иринотекана как препарата первой линии при диссеминированном КРР: отмечен диапазон общей эффективности от 19% до 32%, с продолжительностью ответа от 7,6 до 9,1 месяца, с медианой выживаемости – от 11,8 до 12,1 месяца.

Дозолимитирующими побочными эффектами являются отсроченная диарея (III–IV степени у 31–39% пациентов) и нейтропения (III–IV степени у 32–47% пациентов). Осложнения являются дозо- и режимозависимыми и носят некумулятивный характер. В настоящее время разработан комплекс для лечения диареи, включающий в себя приём лоперамида или при отсутствии его эффекта в течение 24–48 ч окреатида, использование антибиотиков при некупируемой более 24 ч диарее. Возникновение диареи в первые 24 ч после введения иринотекана является одним из проявлений холинергического синдрома. Этим вид диареи легко купируется подкожным введением 0,25–1,0 мг раствора атропина [25].

Большинство исследователей рекомендуют режим однократного введения иринотекана внутривенно в течение не менее 30 мин каждые 3 нед в дозе 350 мг/м². Кроме того, разработаны методики еженедельного применения препарата в дозе 125 мг/м² внутривенно в виде короткой инфузии и введения 200–225 мг/м² 1 раз в 2 нед. Наибольшая интенсивность дозы достигается при применении иринотекана 1 раз в 3 нед (112 мг/нед), при 2 других режимах интенсивность дозы составляет 70–80 мг/нед с учащением нейтропении и диареи.

В настоящее время проходят клинические исследования пероральной формы иринотекана.

Аналоги производных платины

Новым производным платины 3-го поколения, проявившим активность при КРР, является оксалиплатин.



Рис.2. Механизм действия иринотекана.

Оксалиплатин (элоксатин) – представляет водорастворимое комплексное соединение платины. Механизм цитотоксического действия оксалиплатина основан на образовании платинированных меж- и внутриспиральных аддуктов ДНК, при наличии которых синтез ДНК оказывается заблокированным (рис. 3).

В доклинических исследованиях было показано, что оксалиплатин проявляет активность против широкого спектра опухолевых клеток, в том числе резистентных к платине. Кроме того, при исследовании эффективности был выявлен синергизм оксалиплатина с ингибиторами тимидилат синтетазы, что явилось основанием начала проведения клинических исследований у больных КРР. Позже рядом авторов [8] было показано, что использование оксалиплатина в монорежиме (130 мг/м² 2-часовая инфузия каждые 3 нед) у больных метастатическим КРР в качестве первой линии терапии позволяет получить объективный ответ у 20–24% больных с медианой продолжительности эффекта до 7 мес и медианой выживаемости 13–14 мес. На втором этапе клинических исследований был оценен эффект оксалиплатина у больных с прогрессированием опухолевого процесса после первой линии терапии 5-ФУ. В этих исследованиях частота частичных регрессов составляла 10%, стабилизации – 24–42%, а медиана выживаемости – 8–10 мес.

Дозолимитирующей токсичностью оксалиплатина является периферическая нейропатия, которая может носить как острый, так и кумулятивный характер. Симптомы острой нейротоксичности сводятся к временной парестезии конечностей, обостряющейся под воздействием холода. У некоторых больных возможно развитие гортанно-глоточной дизестезии, проявляющейся ощущениями затруднённого дыхания и глотания. Для профилактики таких реакций увеличивают продолжительность внутривенных инфузий с 2 до 6 ч. К характерным побочным эффектам оксалиплатина



Рис.3. Механизм действия оксалиплатина.

можно отнести тошноту и рвоту. Интерстициальная и гематологическая токсичность наблюдаются крайне редко и частота их увеличивается в несколько раз при использовании комбинаций оксалиплатина с 5-ФУ.

Б. Полихимиотерапия

Суммировав данные ряда рандомизированных исследований, проведенных в рамках III фазы за последние 5 лет, можно выделить две большие группы комбинаций цитостатиков, которые могут быть использованы в клинической практике :

1. Комбинации на основе 5-ФУ и лейковорина

Иринотекан + 5-ФУ/ЛВ – схема FOLFIRI:

иринотекан 180 мг/м² в 1-й день,
лейковорин 200 мг/м² в 1-й день,
5-ФУ 46-часовая инфузия ,
повторение цикла каждые 2 нед.

Оксалиплатин + 5-ФУ/ЛВ – схема FOLFOX:

оксалиплатин 100 мг/м² в 1-й день.

5-ФУ/ЛВ в том же режиме, что и при FOLFIRI.

Результаты исследования этих двух комбинаций были опубликованы на ASCO, 2001 [24]. Основной задачей исследования было определение оптимальной последовательности назначения этих двух режимов у нелеченных больных метастатическим КРР. Оба режима в качестве первой линии продемонстрировали равную, достоверно высокую противоопухолевую активность и удовлетворительную переносимость. Медиана времени до прогрессирования, как и общая выживаемость в обеих группах, была практически одинаковой вне зависимости от того, какова последовательность применения комбинаций (табл. 4).

Очень важным представляется то обстоятельство, что при последовательном использовании этих двух современных режимов химиотерапии КРР медиана общей выживаемости составила около 20 мес, что существенно превзошло медиану выживаемости пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение КРР до 1998 г. (по данным мета-анализа она составляет всего 11,7 месяца) [24].

2. Комбинации препаратов с различными механизмами противоопухолевого действия (ингибиторы тимидилат синтетазы, ингибиторы топоизомеразы I, оксалиплатин).

Режимы химиотерапии, указанные в табл. 5, оказались эффективными у 18–42% пациентов и в большинстве случаев использовались в качестве второй линии противоопухолевой терапии.

Список различных комбинаций между вышеуказанными цитостатиками может с успехом быть продолжен. В настоящее время ведутся исследования преимущественно по III фазе клинических исследований, результаты которых будут обобщены и представлены практическим онкологам.

Таблица 4

Эффективность FOLFIRI – FOLFOX в качестве первой и второй линий химиотерапии у больных метастатическим КРР

Режим	Первая линия ОЭ	Время до прогрессирования	Вторая линия ОЭ
FOLFIRI	57,5%	8,4 мес	7%
FOLFOX	56%	8,9 мес	21%

Примечание. ОЭ – объективный ответ.

Таблица 5

Комбинированные режимы химиотерапии, используемые при лечении КРР

Автор	Режим	ОЭ
Nobile M., 2001 [16]	Иринотекан 350 мг/м ² 30-минутная инфузия + томудекс 3 мг/м ² в течение 15 мин каждые 3 нед	Первая линия – 30,4% Вторая линия – 0%,
Castellano D., 2001 [6]	Иринотекан 250 мг/м ² в 1-й день + УФТ 300 мг/м ² + лейковорин 45 мг/м ² с 1-го по 14-й день	30%
Cruz J., 2001 [7]	Иринотекан 125 мг/м ² в 1,8,15-й дни + УФТ 200 мг/м ² + лейковорин 45 мг/м ² с 1-го по 21-й день	18%
Cassata A., 2001 [5]	Иринотекан 70 мг/м ² 1 раз в неделю в течение 6 нед и капецитабин 1000 мг/м ² в 2 приёма в 1–14-й день, 22–35-й дни с интервалом 1 нед	42%
Borner M., 2001 [3]	Оксалиплатин 130 мг/м ² в 1-й день + капецитабин 1000 мг/м ² в 1–14-й день	Первая линия – 44% Вторая линия – 22%,
Cassata A., 2001 [4]	Оксалиплатин 100 мг/м ² в 1-й день + томудекс 2,5 мг/м ² в 1-й день каждые 3 нед	26%

Примечание. ОЭ – объективный эффект.

Биотерапия

Одним из перспективных направлений лекарственного лечения КРР является создание новых препаратов, которые могли бы воздействовать на молекулярно-биологические механизмы развития злокачественной опухоли. Потенциальными мишенями могут быть опухолевый ангиогенез, процессы апоптоза, гены-супрессоры опухоли, возможность передачи сигнала. К препаратам этой группы относятся:

1. Ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR)

Иресса (ZD 1839) – мощный специфический ингибитор тирозинкиназы, ассоциированной с рецепторами EGFR.

Трастузумаб (герцептин) – моноклональное антитело к экстрацеллюлярному домену рецепторов HER-2.

2. Ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF)

VEGF является одним из факторов неопластического и метастазирования колоректального рака. Ингибитор VEGF препарат **Семаксиниб** в настоящее время проходит клинические испытания при КРР, начато клиническое изучение другого препарата этой же группы SU 6668.

3. Ингибиторы циклооксигеназы (COX-2)

COX-2 – фермент, влияющий на неопластический ангиогенез, обнаруживается в 85% КРР. Ингибиторы COX-2 **целекоксиб** и **рофекоксиб** изучаются как возможные элементы терапии и профилактики рака.

Следует отметить, что особенностью препаратов этих групп является не цитотоксическое, а цитостатическое действие, оцениваемое в основном по влиянию на общую выживаемость больных [2, 23].

Стандартные положения о лекарственном лечении КРР

Лекарственная терапия может проводиться пациентам КРР с адъювантной или паллиативной целью.

Адъювантная лекарственная терапия имеет целью уничтожение отдалённых микрометастазов с целью увеличения безрецидивной и общей выживаемости больных.

В настоящее время всем пациентам, имеющим послеоперационную стадию КРР по Дьюксу С (T1-4 N1-3 N0) адъювантная химиотерапия **обязательна**. Противоопухолевое лечение этим больным назначается не позднее 45 дней после операции. Режим химиотерапии включает в себя 5-ФУ

с лейковорином (режим Mayo) 6 циклов или любой стандартный режим, включающий 5-ФУ (de Gramont, Lokih) с контролем значения раково-эмбрионального антигена (РЭА) каждые 3 мес в течение года. Вопрос о целесообразности проведения адьювантного лечения больным без регионарных метастазов (N0) решается индивидуально. Это означает, что химиотерапию целесообразно проводить при наличии неблагоприятных прогностических признаках:

- 1) молодой возраст пациента,
- 2) неблагоприятные гистологические признаки (прорастание стенки кишки, низкая дифференцировка),
- 3) повышение РЭА выше нормы через 4 нед после операции.

Паллиативная лекарственная терапия метастатического КРР проводится с целью достижения клинического эффекта на максимально возможный период, увеличение выживаемости при улучшении или сохранении качества жизни онкологического больного. На сегодняшний день можно считать доказанным следующие положения:

– проведение химиотерапии больным метастатическим КРР целесообразно, так как достоверно

увеличивает выживаемость и улучшает качество жизни пациентов по сравнению с симптоматической терапией;

– наряду с сохраняющимся значением 5-ФУ с лейковорином в качестве самостоятельного режима, клинически значимыми являются использование аналогов 5-ФУ – ингибиторов ТС (капецитабин, УФТ, томудекс) и комбинаций на его основе с цитостатиками, обладающими новыми механизмами действия (иринотекан, оксалиплатин);

– проведение второй линии химиотерапии позволяет контролировать рост опухоли в течение срока, медиана которого на сегодняшний день составляет около 20 мес;

– не получено достоверных данных о целесообразности химиотерапии третьей и последующей линий. Тактика определяется состоянием больного и его согласием на продолжение активной противоопухолевой терапии;

– исследования о возможностях использования молекулярно-биологически нацеленных препаратов целесообразны, так как предполагается с помощью них увеличить выживаемость этой категории пациентов.

Литература

1. *Allegra C., Grem J.* Antimetabolites // *Cancer, Principles and Practice of Oncology 5th edition/ De Vita V., Helman C., Rosenberg S (eds). Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997: 432–452.*
2. *Bergsland E., Hurwitz H., Fehrenbacher L. et al.* A randomized phase II trial comparing rhuMab VEGF (recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial cell growth factor) plus 5-FU /leucovorin to 5-FU/ LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 2000; 19: 242 a (Abstr. 939).
3. *Borner M.* Phase II study of capecitabine + oxaliplatin in first line and second line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer. *Proc. ASCO.* 2001; 20: Abstr. 546.
4. *Cassata A., Alu M., Cortinovis D. et al.* Phase II study of raltitrexed combined with oxaliplatin in patients with colorectal cancer. 3rd International Conference " Perspectives in colorectal cancer: a consensus meeting". Dublin. 2001: Abstr. 67.
5. *Cassata A., Stani S., Alu M. et al.* Ongoing phase II trial with two schedules of irinotecan in combination with capecitabine as first line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Proc. ASCO.* 2001; 20: Abstr. 573.
6. *Castellano D., Gravalos C., Garcia-Alfonso P. et al.* Phase I/II study of escalating doses of irinotecan in combination with UFT/ folinic acid in patients with colorectal cancer. *Proc. ASCO.* 2001; 20: Abstr. 577.
7. *Cruz j., Mendez M., Puiol E. et al.* Weekly Irinotecan in combination with oral uracil and ftorafur (UFT) plus folinic acid as first line treatment in advanced colorectal cancer. *Proc. ASCO.* 2001; 20: Abstr. 2186.
8. *De Gramont A., Figer A., Seymour M. et al.* Leucovorin and 5-FU with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 18: 2938–2947.
9. *Douillard J., Cunningham D., Roth A. et al.* Irinotecan combined with 5-FU compared with 5-FU alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomized trial. *Lancet.* 2000; 355: 1041–1047.
10. *Gonzales-Baron M., Feliv J.* Efficacy of oral tegafur modulation by uracil and leucovorin in advanced colorectal cancer. A phase II study. *Europ. J. Cancer.* 1995. 31: 2215–2219.
11. *Hoff P., Ansari R., Batist G. et al.* Comparison of oral capecitabine vs intravenous 5-FU plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2289–2292.
12. *Hoff P.* Capecitabine as first-line treatment for colorectal cancer: integrated results of 1207 patients from 2 randomized phase III studies. On behalf of the capecitabine CRC study group. *Ann. Oncol.* 2000; suppl. 4 (60): Abstr. 263.
13. *Leichman C., Fleming T., Muggia F. et al.* Phase II study of 5-FU and its modulation in advanced colorectal cancer: a Southwest oncology group Study. *J. Clin. Oncol.* 1998; 13: 1303–1311.
14. *Mayer R.* Oral versus intravenous fluoropyrimidines for advanced colorectal cancer: By either route, it is all the same. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 4093–4096.

15. *Meta-analysis* Group in Cancer: efficacy of intravenous continuous infusion of 5-FU compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 301–308.
16. *Nobile M., Gozza A., Heouaine A. et al.* Irinotecan and Raltitrexed in advanced colorectal cancer: A Phase II study. *Proc. ASCO.* 2000; 19: Abstr. 1220.
17. *Pazdur R., Douillard J., Skillings J. et al.* Multicenter phase III study of 5-FU or UFT in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc. ASCO.* 1999; 18: Abstr. 1009.
18. *Pazdur R., Lassere Y., Rhodes V. et al.* Phase II trial of uracil and tegafur plus oral leucovorin: an effective oral regimen in the treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 2296–2300.
19. *Ranghammer P., Hafstrom L., Nigren P. et al.* A systematic overview of chemotherapy effects in colorectal cancer. *Acta Oncol.* 2001; 40: 282–308.
20. *Rougier P., Paillot B., Laplanche A. et al.* 5-FU continuous intravenous infusion compared with bolus administration. Final results of randomized trial in metastatic colorectal cancer. *Europ. J. Cancer.* 1997; 33: 1789–1793.
21. *Saltz L., Leichman C., Young C. et al.* A fixed ratio combination of uracil and ftorafur with low dose leucovorin. An active oral regimen for advanced colorectal cancer. *Cancer.* 1995; 75: 782–785.
22. *Saltz L., Cox J., Blanke C. et al.* Irinotecan plus 5-FU and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 905–914.
23. *Saltz L., Rubin M., Hochster H. et al.* Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11 refractory colorectal cancer that express epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 2001; 20: 3a (Abstr. 7).
24. *Tournigand C., Louvet C., Quinaux E. et al.* FOLFIRI followed by FOLFOX vs FOLFOX followed by FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: Final results of a phase III study. *Proc. ASCO.* 2001; 20: Abstr. 494.
25. *Van Cutsem E., Douillard J., Kochne C.* Toxicity of irinotecan in patients with colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1351–1352.
26. *Van Cutsem E., Findlay M., Osterwalder B. et al.* Capecitabine an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: Results of a randomized phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 1337–1345.
27. *Zalberg J., Ibrahaim J., Johnston P. et al.* ECOG phase II study of tomudex in advanced colorectal cancer. *Proc. ASCO.* 1997: Abstr. 951.

Поступила в редакцию 10.11.2002 г.