

ГУ Российский  
онкологический научный  
центр им. Н.Н. Блохина  
РАМН, Москва

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

А.А. Трякин

*Появление новых препаратов наряду с развитием хирургии и интервенционной радиологии позволило улучшить результаты лечения метастатического РТК.*

По заболеваемости рак толстой кишки (РТК) занимает в мире 4-е место среди всей онкопатологии. Около 1 млн. человек ежегодно заболевают РТК, который является причиной смерти приблизительно половины из них [10]. Еще в начале 90-х годов прошлого века единственным лекарством, имевшимся в арсенале химиотерапевта для лечения РТК, был фторурацил. За последние 20 лет в этой области был сделан большой скачок вперед. Появление новых препаратов наряду с развитием хирургии и интервенционной радиологии позволило улучшить результаты лечения метастатического РТК.

**5-фторурацил** (5-ФУ) был синтезирован в 1957 г. Charles Heidelberger, который заметил, что опухоли потребляют больше урацила, чем здоровые ткани. Урацил является необходимым для синтеза ДНК пиримидином. В молекуле 5-ФУ комплекс NH- в 5-й позиции пиримидинового кольца заменен атомом фтора. Сам 5-ФУ является неактивным веществом. Используя транспортные системы урацила, он проникает в опухолевые клетки, где под действием тимидинфосфорилазы превращается в 5-фтор-2-дезоксифуридин, а последний при воздействии тимидинкиназы – в 5-фтордезоксифуридин монофосфат. В присутствии редуцированного фолатного кофактора 5-фтордезоксифуридин монофосфат образует комплекс с тимидилатсинтетазой, нарушая тем самым синтез ДНК. Таким образом, по механизму действия 5-ФУ является непрямым ингибитором тимидилатсинтетазы. 5-ФУ быстро деградирует в печени с помощью фермента дигидропиримидиндегидрогеназы. Период полужизни составляет около 15 мин. Наследственно обусловленный низкий уровень дигидропиримидиндегидрогеназы обуславливает возникновение тяжелой токсичности 5-ФУ, имеющей место у 3–5% больных [13].

Низкая эффективность 5-ФУ при РТК в режиме монотерапии стимулировала многочисленные попытки модуляции его эффекта. С этой целью применялись левамизол, интерферон- $\alpha$ , метотрексат и лейковорин (фолиевая кислота). Наиболее выраженный эффект отмечен при использовании лейковорина (ЛВ). В процессе превращения ЛВ образует метаболит 5-формилтетрагидрофолат, который, соединяясь с 5-фтордезоксифуридин монофосфатом и тимидилатсинтетазой, образует более стойкий комплекс.

**Болусные режимы введения 5-ФУ.** Применение комбинации ЛВ (20 или 200 мг/м<sup>2</sup>) и 5-ФУ (425 или 370 мг/м<sup>2</sup>) в 1–5-й дни позволило увеличить медиану выживаемости больных с 7,7 мес (при монотерапии 5-ФУ) до 12,0 мес ( $p < 0,01$ ) [22], а снижение дозы ЛВ дало возможность уменьшить токсичность без ущерба эффективности. В настоящее время 5-дневный режим введения 5-ФУ в сочетании с низкими дозами ЛВ широко известен как режим Mayo и до последнего времени оставался «золотым» стандартом терапии метастатического РТК (табл. 1). Мета-анализ результатов 18 рандомизированных исследований (2751 пациент), сравнивавших монотерапию 5-ФУ с режимами 5-ФУ/ЛВ, показал небольшое, но статистически значимое улучшение общей выживаемости при использовании режимов с ЛВ [21].

В другом болусном режиме 5-ФУ/ЛВ применялись еженедельно (ЛВ 500 мг/м<sup>2</sup> и 5-ФУ 500 мг/м<sup>2</sup>) в течение 6 нед с последующим 2-недельным интервалом (режим Roswell Park, табл. 1) [3]. Сравнение его с режимом Mayo показало равную эффективность обеих комбинаций. Стоматиты и миелосупрессия чаще наблюдались при 5-дневном режиме, тогда как еженедельный режим ассоциировался с большей частотой диареи. В дальнейшем была показана возможность уменьше-

Таблица 1

## Основные режимы введения 5-фторурацила, применяемые в терапии РТК

Название	Схема
Mayo	ЛВ 20 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно с последующим болюсом 5-ФУ 425 мг/м <sup>2</sup> , в 1–5-й дни. Интервал 28 дней
Roswell Park	ЛВ 500 мг/м <sup>2</sup> в/в 2-часовая инфузия с последующим болюсом 5-ФУ 500 мг/м <sup>2</sup> . Ежедневно в течение 6 нед. Интервал 8 нед.
Lokich (непрерывная инфузия)	5-ФУ 300 мг/м <sup>2</sup> /сут в виде непрерывной инфузии длительностью до нескольких месяцев
De Gramont (ЛВ/5-ФУ2)	ЛВ 200 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 ч с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> и 22-часовой инфузией 5-ФУ 600 мг/м <sup>2</sup> . Аналогичное лечение проводится и на 2-й день. Интервал 14 дней
АЮ	ЛВ 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 ч с последующей 24-часовой инфузией 5-ФУ 2600 мг/м <sup>2</sup> . Ежедневно, длительно
Упрощенный ЛВ/5-ФУ2	ЛВ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 ч с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> и с последующей 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400–3000 мг/м <sup>2</sup> . Интервал 14 дней

ния разовой дозы ЛВ с 500 до 20 мг/м<sup>2</sup> без снижения эффективности терапии [16].

**Непрерывные инфузии 5-ФУ.** Короткое время полужизни 5-ФУ (около 15 мин) побудило к изучению режимов с его длительным непрерывным введением. Непрерывная инфузия 5-ФУ в дозе 300 мг/м<sup>2</sup>/сут (так называемый режим Lokich) (табл. 1) в течение двух и более месяцев проводится в центральную вену через портативные помпы. Введение 5-ФУ в виде длительных инфузий существенно изменило спектр его токсичности: высокая частота мукозитов и миелосупрессий в режиме Mayo сменилась на такую характерную токсичность, как пальмарно-плантарная эритродизестезия (более широко известная как «hand-foot»-синдром). Непрерывное введение позволило при меньшей токсичности добиться существенно большей частоты объективных эффектов по сравнению с режимом Mayo (30% по сравнению с 7%), однако, различия в выживаемости оказались статистически не значимыми [20]. Лишь мета-анализ результатов 6 аналогичных исследований смог выявить достоверную, но крайне незначительную (<1 мес) прибавку к общей выживаемости при использовании непрерывных инфузионных режимов [11]. Это, наряду с дороговизной и неудобством применения непрерывных инфузий 5-ФУ, привело к тому, что последние в лечении РТК в настоящее время практически не применяются.

**Интермиттирующие инфузии высоких доз 5-ФУ** предполагают 1–2-суточные инфузии 5-ФУ с интервалом в 1–2 нед. По сути, такой способ введения преследует ту же цель: за счет увеличения времени инфузии 5-ФУ достичь большей эффективности при меньшей токсичности. При этом в отличие от непрерывных инфузий больные не прикованы к инфузионным помпам в течение длительного периода.

Одним из таких режимов является так называемый режим АЮ [18], в котором ЛВ (500 мг/м<sup>2</sup>) вводится ежедневно с последующей 24-часовой инфузией высокой дозы 5-ФУ (2600 мг/м<sup>2</sup>). В исследованиях II фазы были получены обнадеживающие результаты [2], при рандомизированном сравнении этой комбинации с болюсным введением 5-ФУ не было получено различий даже в частоте объективного эффекта [19].

Другой оригинальный интермиттирующий режим разработал De Gramont (режим ЛВ/5-ФУ2) (табл. 1). В нем сочетается болюсное и суточное введение 5-ФУ на фоне высоких доз ЛВ с повторным введением препаратов на 2-й день. Интервал 14 дней более удобен для пациента и врача, чем еженедельные или непрерывные инфузии. При рандомизированном сравнении с комбинацией Mayo режим ЛВ/5-ФУ2 при меньшей токсичности показал большую частоту объективных эффектов (33% в сравнении с 14%), статистически значимое улучшение показателей безрецидивной выживаемости и тенденцию (p=0,067) к улучшению общей выживаемости [6]. Низкая токсичность, эффективность и удобство применения режима позволяют использовать его в комбинациях с иринотеканом (режим FOLFIRI) и оксалиплатином (режим FOLFOX).

#### Пероральные фторпиримидины

**Капецитабин (кселода®).** Попытки перорального использования 5-ФУ долгое время лимитировались расщеплением последнего в кишечнике. Капецитабин практически полностью всасывается из кишечника и посредством двухэтапного превращения в печени образует 5-дезоксифторуридин. Последний под воздействием тимидинфосфорилазы превращается в 5-ФУ. Учитывая, что в нормальных тканях уровень тимидин фосфорилазы ниже, чем во многих опухолях, капецитабин избирательно воздействует на последние. ЛВ не влияет на эффективность препарата. В монотерапии капецитабин применяется в дозе 2500 мг/м<sup>2</sup>, разделенной на два приема, в течение 14 дней с последующим недельным перерывом. Дозолимитирующей токсичностью являются «hand-foot»-синдром и диарея, что требует редукции доз. Интересно, что снижение доз не приводит к уменьшению эффективности. В двух рандомизированных исследованиях была продемонстрирована меньшая токсичность капецитабина в сравнении с режимом Mayo при схожей эффективности [14, 26]. В настоящее время активно изучаются комбинации капецитабина с оксалиплатином (XELOX) и иринотеканом (IROX) как альтернатива комбинаций с включением инфузионного 5-ФУ. Ожидаются результаты рандомизированного исследования, сравнивающего комбинацию иринотекана с ЛВ/5-ФУ2 или капецитабином.

**Урацил/тегафур (UFT®)** представляет собой смесь урацила и тегафура. Тегафур был синтезирован в СССР еще в 60-х годах прошлого столетия и применялся

в лечении РТК. Позже добавление урацила позволило повысить эффективность тегафура за счет конкурентного (субстратного) ингибирования урацилом фермента дигидропиримидиндегидрогеназы, ответственного за расщепление 5-ФУ. Сравнение в рандомизированных исследованиях комбинации «UFT + лейковорин» с режимом Маю показало их равную эффективность [9]. Препарат широко применяется в азиатских странах (особенно в Японии), в США не зарегистрирован.

**Ралтитрексед (толудекс®)** является прямым ингибитором тимидилатсинтетазы, не относящимся к фторпиримидинам. Обычно вводится в дозе 3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в 3 нед. Дозолимитирующей токсичностью являются диарея и миелотоксичность. Первоначально в монотерапии препарат продемонстрировал эффективность, схожую с режимом Маю [4]. Однако в другом аналогичном рандомизированном исследовании в группе ралтитрекседа была зафиксирована значительно меньшая медиана выживаемости (связанная с повышением числа ранних смертей из-за токсичности), в связи с чем исследование было досрочно прекращено. Это привело к резкому спаду интереса к препарату, который в настоящее время широко не применяется.

**Иринотекан (кампто®)**. Еще в 60-х годах прошлого века из произрастающего в Азии дерева *Camptotheca acuminata* было выделено вещество камптотецин, обладающее противоопухолевой активностью. Однако только в 80-х годах смогли синтезировать водорастворимую субстанцию камптотецина, названную СРТ-11 (иринотекан). В основе механизма действия иринотекана лежит его способность блокировать фермент топоизомеразу I. Последняя участвует в процессе репликации и транскрипции ДНК, разворачивая для этого на время двухнитевую спираль ДНК. Связываясь с ферментом, иринотекан стабилизирует ДНК в разворнутом состоянии, что приводит к ее разрывам.

В печени иринотекан превращается в метаболит SN-38, который выделяется с желчью и, всасываясь из кишечника обратно в кровь, также работает как ингибитор топоизомеразы I. При этом он обладает в 1000 раз большим сродством к ферменту, чем сам иринотекан.

Возможны различные режимы введения иринотекана в монотерапии:

- 350 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед;
- 250 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 2 нед;
- 125 мг/м<sup>2</sup> еженедельно.

Дозолимитирующей токсичностью препарата является диарея и нейтропения. Выделяют раннюю и позднюю диарею. Ранняя возникает в первые часы введения препарата и обусловлена его холинергическим действием, в результате которого появляется также гиперсаливация, слезотечение, усиление перистальтики. Для купирования этих явлений достаточно применения 0,5–1 мг атропина, который в дальнейшем может вводиться перед инфузией иринотекана. Поздняя диарея связана с воздействием выделяющегося с желчью метаболита иринотекана на стенки кишки. Обычно возникает на второй неделе и может носить тяжелый характер, приводя в ряде случаев к летальным исходам. Профилактики ее развития не существует, с лечебной целью применяются высокие дозы лоперамида (имодиум®) и аналоги соматостатина (сандостатин®). Характер токсичности зависит от режима введения иринотекана: при еженедельном применении чаще развивается диарея, а при использовании препарата 1 раз в 3 нед – нейтропения.

Применение иринотекана в качестве второй линии химиотерапии после прогрессирования на болюсных режимах 5-ФУ позволяет достичь объективного ответа у 20–30% больных и существенно увеличить продолжительность жизни по сравнению с поддерживающей терапией и инфузиями 5-ФУ [23].

В экспериментальных работах было показано, что иринотекан и 5-ФУ воздействуют на разные клеточные популяции опухоли, что послужило основанием для применения комбинации обоих препаратов в первой линии терапии. Иринотекан был внедрен в уже существующие режимы 5-ФУ (табл. 2).

При рандомизированном сравнении комбинации еженедельного иринотекана (125 мг/м<sup>2</sup>) и болюсного ЛВ/5-ФУ (режим IFL) с режимом Маю и монотерапией иринотеканом было показано статистически значимое увеличение общей выживаемости в группе больных, получавших режим IFL [24]. Эффективность монотерапии иринотеканом была сравнима с таковой при использовании режима Маю.

Параллельно в Европе проходило другое рандомизированное исследование, в котором комбинация иринотекана с инфузиями ЛВ/5-ФУ (ЛВ/5-ФУ2 или АЮ по усмотрению исследователя) сравнивалась с соответствующими режимами ЛВ/5-ФУ (табл. 2) [8]. Статистически значимое увеличение частоты объективных эффектов

Таблица 2  
Основные режимы на основе иринотекана

Название	Схема
IFL	Иринотекан 125 мг/м <sup>2</sup> в течение 1,5–2 ч с последующим ЛВ 20 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и с последующим болюсом 5-ФУ 500 мг/м <sup>2</sup> . Еженедельно в течение 4 нед. Интервал 6 нед
FUFIRI	Еженедельно: иринотекан 80 мг/м <sup>2</sup> с последующим ЛВ 500 мг/м <sup>2</sup> (2-часовая инфузия) с последующим 5-ФУ 2300 мг/м <sup>2</sup> (24-часовая инфузия)
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 200 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 ч с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> и 22-часовой инфузией 5-ФУ 600 мг/м <sup>2</sup> . Во второй день повторяется аналогичное введение ЛВ и 5-ФУ. Интервал 14 дней
FOLFIRI (упрощенный)	Иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 ч с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400–3000 мг/м <sup>2</sup> . Интервал 14 дней
XELIRI	Иринотекан 250–300 мг/м <sup>2</sup> 2-часовая инфузия в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> /сут в два приема во 2–15-й дни. Интервал 21 день

Таблица 3

## Основные режимы на основе оксалиплатина

Название	Режим
FOLFOX4	Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 200 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 ч с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> и 22-часовой инфузией 5-ФУ 600 мг/м <sup>2</sup> . Во второй день повторяется аналогичное введение ЛВ и 5-ФУ. Интервал 14 дней
FOLFOX6	Оксалиплатин 100 мг/м <sup>2</sup> 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 ч с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400–3000 мг/м <sup>2</sup> . Интервал 14 дней
FOLFOX7	Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 ч с последующей 48-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м <sup>2</sup> . Интервал 14 дней. Лечение проводится в течение 3 мес, при стабилизации/эффекте продолжается упрощенный ЛВ/5-ФУ2 в течение 6 мес, далее снова в течение 3 мес FOLFOX7 и т.д.
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> /сут в 1-14-й дни. Интервал 3 нед

и выживаемости было получено только в группе с двухнедельной комбинацией иринотекана и ЛВ/5-ФУ2 (режим FOLFIRI). В настоящее время широко применяется так называемый «упрощенный» FOLFIRI, в котором ЛВ и болюс 5-ФУ не вводятся на второй день, а вместо этого осуществляется 46-часовая инфузия 5-ФУ в дозе 2400 мг/м<sup>2</sup> с эскалацией до 3000 мг/м<sup>2</sup> на последующих курсах при отсутствии лимитирующей токсичности (табл. 2).

**Оксалиплатин (элоксатин®)** относится к третьему поколению производных платины. Как и у предшественников (цисплатин, карбоплатин), в основе его механизма действия лежит способность образовывать внутри- и межнитевые сшивки ДНК. Токсический профиль оксалиплатина существенно отличается: препарат малоэметогенен, миелотоксичность минимальна, практически лишен нефротоксичности, однако, обладает специфической нейротоксичностью. Последняя проявляется в виде парестезий и дизестезий, которые могут проявляться на холоде («холодовые реакции»). В отличие от цисплатина нейротоксичность носит обратимый характер, исчезая у большинства пациентов через полгода. Оксалиплатин обычно применяется в дозе 130 мг/м<sup>2</sup> в виде 1,5–2-часовой инфузии 1 раз в 3 нед, нейтрализуется ионами хлора, поэтому вводится на 5% глюкозе.

При использовании в монотерапии объективные эффекты регистрируются у 24% ранее не леченных больных РТК и у 10% после прогрессирования на 5-ФУ. Следующим естественным шагом было изучение комбинации оксалиплатина с 5-ФУ. Наибольшее практическое распространение получили двухнедельные режимы оксалиплатина с ЛВ/5-ФУ2, предложенные De Gramont (комбинации FOLFOX) (табл. 3). Первым в широкую практику вошел режим FOLFOX4.

При рандомизированном сравнении режимов ЛВ/5-ФУ2 и FOLFOX4 в качестве первой линии химиотерапии РТК в группе FOLFOX4 была достигнута статистически значимо большая частота объективных эффектов (51% и 22%) и лучшая безрецидивная выживаемость (9,0 и 6,2 мес,  $p=0,003$ ). Имелась также тенденция к увеличению общей выживаемости, однако, разница не достигла статистической значимости [7].

Режим FOLFOX4 оказался эффективным и в качестве второй линии терапии у больных, получавших ранее иринотекан. После прогрессирования на фоне режима IFL пациенты рандомизировались в три группы: монотерапии оксалиплатином, FOLFOX4 или ЛВ/5-ФУ2. При

оценке результатов лечения преимущество оказалось на стороне экспериментального режима: частота объективного ответа составила 0%, 10% и 1%, а медиана времени до прогрессирования – 1,6 мес, 4,6 мес и 2,7 мес соответственно. Таким образом, исследование выявило интересный факт: даже у рефрактерных к 5-ФУ больных РТК режим FOLFOX4 более эффективен, чем монотерапия оксалиплатином.

Дальнейшим этапом развития режимов FOLFOX стал отказ от введения болюса 5-ФУ и ЛВ на второй день, а также увеличение дозы оксалиплатина до 100 мг/м<sup>2</sup> (FOLFOX6) (табл. 3). Данный режим сейчас наиболее широко изучается в рандомизированных исследованиях. Последним вариантом стала комбинация FOLFOX7 (табл. 3), в которой доза оксалиплатина была увеличена до 130 мг/м<sup>2</sup> и отменен болюс 5-ФУ в первый день. В рандомизированном исследовании OPTIMOX 623 пациента РТК в качестве индукционной химиотерапии получали FOLFOX4 или FOLFOX7 3 мес, далее в течение 6 мес упрощенный ЛВ/5-ФУ2, затем снова 3 мес FOLFOX7 (в случае прогрессирования на фоне ЛВ/5-ФУ2 FOLFOX7 начинался досрочно) [1]. Предварительные результаты свидетельствуют об одинаковой эффективности обоих режимов при большем удобстве и меньшей токсичности «прерывистого» FOLFOX7.

**Сравнение иринотекан- и оксалиплатинсодержащих комбинаций.** В 90-х годах прошлого столетия арсенал препаратов, использующихся при лечении диссеминированного РТК, пополнился целым рядом новых цитостатиков, среди которых наибольшего внимания заслуживают, безусловно, иринотекан и оксалиплатин. Долгое время оставался открытым вопрос об оптимальной последовательности их применения. С какой комбинации надо начинать лечение? Какой препарат будет лучше работать во второй линии? Сегодня известны результаты трех рандомизированных исследований, касающихся этого вопроса.

В исследовании GERGOR 220 пациентов распространенным РТК в качестве первой линии получали FOLFOX6 или FOLFIRI [25]. После прогрессирования производился cross-over: после неудачи на FOLFOX6 назначался FOLFIRI, и наоборот. Результаты исследования представлены в табл. 4. Частота объективных эффектов, время до прогрессирования, а также общая выживаемость в сравниваемых группах не различались. Как и ожидалось, режим FOLFIRI ассоциировался с большей частотой нейт-

ропении и алопеции, а FOLFOX6 был более нейротоксичным.

В 2003 г. G.Colucci и соавт. доложили предварительные результаты похожего по дизайну исследования. Как и в предыдущей работе, при схожей эффективности различалась лишь токсичность.

В другом большом исследовании с участием 796 пациентов (Intergroup study №9741) сравнивались 3 режима химиотерапии: FOLFOX6, IFL и IROX (иринотекан 200 мг/м<sup>2</sup> + оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup>, каждые 3 недели) [12]. Основные результаты суммированы в табл. 5.

Формально было показано преимущество оксалиплатинсодержащего режима в сравнении со стандартным тогда в США IFL как по показателям эффективности, так и токсичности. Однако при интерпретации этих результатов необходимо учесть следующее. Во-первых, в режиме FOLFOX4 применялся инфузионный 5-ФУ, который, как известно, эффективней болюсного 5-ФУ, использовавшегося в IFL. Во-вторых, на момент проведения исследования в США оксалиплатин, в отличие от иринотекана, был малодоступен для коммерческого использования. Таким образом, если 60% пациентов из группы FOLFOX после прогрессирования получили в качестве второй линии иринотекан, то из группы IFL продолжить терапию оксалиплатином смогли лишь 24%.

Суммируя эти данные, можно заключить, что эффективность режимов FOLFOX и FOLFIRI в качестве первой и второй линий метастатического РТК сопоставима. Повидимому, не имеет принципиального значения порядок их применения. Появляется все больше результатов исследований II фазы, демонстрирующих высокую эффективность комбинаций оксалиплатина и иринотекана с пероральными фторпиримидинами (прежде всего, капецитабином). Однако до тех пор, пока не станут доступными результаты соответствующих рандомизированных

исследований, такие комбинации преждевременно рекомендовать к широкому внедрению в повседневную практику.

**Таргетная терапия.** Неспецифичность воздействия химиопрепаратов обуславливает высокую токсичность и непредсказуемость эффектов. В последние годы активно развивается так называемая таргетная (target – мишень) терапия злокачественных опухолей. В ее основе лежит точечное воздействие на определенные клеточные рецепторы или сигнальные пути, передающие информацию в ядро клетки. Наиболее перспективными мишенями представляются рецепторы ростовых факторов – эпидермального фактора роста (EGFR) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), которые сравнительно часто гиперэкспрессируются в опухолях. В настоящее время два таких препарата зарегистрированы для лечения РТК – цетуксимаб и бевацизумаб.

**Цетуксимаб (эрбитукс®)** представляет собой химерические моноклональные антитела, блокирующие рецептор EGFR на поверхности клеток. Этим предотвращается активация внутриклеточных EGFR-зависимых тирозинкиназ и ростовой сигнал не поступает в ядро.

Цетуксимаб вводится в нагрузочной дозе 400 мг/м<sup>2</sup> (первая 2-часовая инфузия) с последующими еженедельными инфузиями по 250 мг/м<sup>2</sup>. Дозолимитирующей токсичностью является акнеформная сыпь.

Считается, что цетуксимаб способен восстанавливать чувствительность опухоли к иринотекану. Так, в монотерапии после прогрессирования на иринотекане объективные эффекты регистрируются лишь в 9–12% случаев. В рандомизированном исследовании пациенты, получавшие ранее иринотекан, после прогрессирования были рандомизированы на две группы: 1) возобновление монотерапии иринотеканом и 2) комбинация иринотекана с цетуксимабом; частота объективных эффектов со-

Таблица 4  
Сравнение FOLFOX6 и FOLFIRI в первой линии химиотерапии распространенного РТК

	Первая линия	
	FOLFOX6	FOLFIRI
Число больных	111	109
Объективный ответ	54%	56%
Медиана времени до прогрессирования (после первого режима)	8,0 мес	8,5 мес
Медиана времени до прогрессирования (после первого и второго режима)	10,9 мес	14,2 мес
Медиана продолжительности жизни	21,5 мес	20,6 мес
Фебрильная нейтропения	1%	6%
Диарея III-IV степени	11%	14%
Алопеция II степени	9%	24%
Нейропатия III степени	34%	0%

Таблица 5  
Сравнение комбинаций FOLFOX 4, IFL и IROX в качестве первой линии терапии распространенного РТК (Intergroup study №9741)

	FOLFOX4	IFL	IROX	p (FOLFOX vs. IFL)
Число больных	267	264	264	
Объективный эффект	40%	30%	30%	0,02
Медиана времени до прогрессирования	8,8 мес	6,9 мес	6,7 мес	0,004
Медиана продолжительности жизни	19,1 мес	14,8 мес	17,0 мес	0,0006
Фебрильная нейтропения	4%	15%	11%	0,001
Нейропатия III степени	18%	2%	7%	0,001
Диарея III-IV степени	14%	34%	27%	0,001

ставила 11% и 23% соответственно [5]. Кроме того, имелась тенденция к улучшению выживаемости в группе с цетуксимабом.

Известны обнадеживающие результаты исследований II фазы, посвященных изучению комбинаций цетуксимаба с IFL, инфузиями ЛВ/5-ФУ, FOLFOX у ранее не леченных больных РТК. Иницированы рандомизированные исследования FOLFOX ± цетуксимаб в качестве второй линии, FOLFOX или FOLFIRI ± цетуксимаб в первой линии.

*Бевацизумаб (авастин®)* – это моноклональные антитела к рецепторам сосудистого эндотелиального фактора роста. Более длительное время полужизни антител позволяет применять его 1 раз в 2 нед (5 мг/кг). Тромбозы, артериальная гипертензия, перфорации полых органов, протеинурия и ухудшение заживления ран являются специфической токсичностью бевацизумаба.

При сравнении различных доз бевацизумаба (5 или 10 мкг/кг) в комбинации с еженедельным болюсным 5-ФУ (режим Roswell Park) и монотерапии с использованием режима Roswell Park частота объективных эффектов и показатели выживаемости оказались выше в группах с бевацизумабом [17].

В другом рандомизированном слепом исследовании бевацизумаб был добавлен к режиму IFL: 412 пациентов получали IFL ± бевацизумаб [15]. Это привело к статистически значимому увеличению медианы общей выживаемости с 15,6 мес до 20,3 мес ( $p=0,00003$ ) и частоты объективного ответа с 35% до 45%. В группе комбинированной терапии чаще встречались артериальные гипер-

тензии, а также зафиксированы 9 случаев перфорации полых органов (в группе с плацебо – ни одного случая). Частота тромбозов и эмболий была схожа в обеих группах. Очевидно, что токсичность бевацизумаба требует дальнейшего изучения. На основании последнего исследования в США комбинация бевацизумаба с IFL была в 2004 г. одобрена FDA в качестве первой линии химиотерапии РТК.

В настоящее время иницировано рандомизированное исследование FOLFOX ± бевацизумаб в качестве первой линии химиотерапии РТК.

Таким образом, прогресс в лекарственной терапии распространенного РТК весьма значителен. Применение современных режимов позволило преодолеть 20-месячную планку медианы общей выживаемости. Вспомним, что у не леченых больных метастатическим РТК она составляет около 8 мес, а применение режимов ЛВ/5-ФУ с трудом приподняло ее до 11-месячной отметки.

Много вопросов, касающихся особенно таргетных препаратов, остаются нерешенными. Например, можно ли на основании данных лишь одного исследования рекомендовать бевацизумаб к широкому практическому применению? Какие молекулярные факторы, предсказывающие ответ на терапию, могут быть полезны при отборе пациентов для того или иного вида лечения? Каковы оптимальная длительность терапии и последовательность использования различных режимов? Роль поддерживающего лечения? Надеемся, что ответы на эти вопросы мы сможем получить в ближайшие годы.

## Литература

1. Andre T, Figer A, Cervantes G. et al. FOLFOX7 compared to FOLFOX4. Preliminary results of the randomized optimax study // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 22.
2. Ardan B, Chua C, Tian E.M. et al. A phase II study of weekly 24-hour infusion with high dose fluorouracil with leucovorin in colorectal carcinoma // J. Clin. Oncol. – 1991. – Vol. 9. – P. 625.
3. Buroker T.R., O'Connell M.J., Wieand H.S. et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer // J. Clin. Oncol. – 1994. – Vol. 12. – P. 14.
4. Cocconi G., Cunningham D., Cutsem E. et al. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex Colorectal Cancer Study Group // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16. – P. 2943.
5. Cunningham D., Humblet Y., Siena S. et al. Cetuximab (C225) alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (MCRC). –American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, 2003. – P. 252.
6. de Gramont A., Bosset J.F., Milan C. et al. Randomized trial comparing monthly low-dose 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. – Vol. 15. – P. 808.
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. Douillard J.Y., Cunningham D., Roth A.D. et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 1041.
9. Douillard J.Y., Hoff P.M., Skillings J.R. et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 3605.
10. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base no. 5, version 2.0. – Lyon, France: IARC Press, 2004.
11. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis Group in Cancer // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16. – P. 301.

12. *Goldberg R, Morton RF, Sargent DJ. et al.* N9741: oxaliplatin (Oxali) or CPT-11 + 5-fluorouracil (5FU)/leucovorin (LV) or oxal + CPT-11 in advanced colorectal cancer (CRC). Updated efficacy and quality of life (QOL) data from an intergroup study // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 22.
13. *Harris BE, Carpenter JT, Diasio RB.* Severe 5-fluorouracil toxicity secondary to dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency as a potentially more common pharmacogenetic syndrome // *Cancer.* – 1993. – Vol. 68. – P. 499.
14. *Hoff PM, 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.
15. *Hurwitz H, Febrenbacher L, Novotny W. et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2335.
16. *Jager E, Heike M, Bernhard H. et al.* Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 2274.
17. *Kabbinavar F, Hurwitz HI, Febrenbacher L. et al.* Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 60.
18. *Kobne CH, Schoffski P, Wilke H. et al.* Effective biomodulation by leucovorin of high-dose infusion fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion: results of a randomized trial in patients with advanced colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 418.
19. *Kobne CH, Wils J, Lorenz M. et al.* Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952 // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21.
20. *Lokich JJ, Ablgren JD, Gullo JJ. 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. – Vol. 7. – P. 425.
21. *Piedbois P, Michiels S.* Survival benefit of 5FU/LV over 5FU bolus in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis based on 2,751 patients // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 22.
22. *Poon MA, O'Connell MJ, Moertel C.G. et al.* Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 1989. – Vol. 7. – P. 1407.
23. *Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E. et al.* Randomized trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 1407.
24. *Saltz LB, Cox JV, Blanke C. et al.* Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group // *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 905.
25. *Tournigand C, Andriü 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. – Vol. 22. – P. 229-237.
26. *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.

Поступила в редакцию 20.05.2005 г.