

# Новые подходы к лечению колоректального рака

## Обзор литературы

Продолжение. Начало в № 1/3, 2009

### Биомаркеры эффективности и токсичности

У пациентов с колоректальным раком (КРР) поздних стадий развитие кожной сыпи является наиболее достоверным предиктором выживаемости и ответа на моноклональные антитела к рецепторам эпителиального фактора роста (EGFR). В нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) отмечалась корреляция между выживаемостью и тяжестью кожных реакций (Cunningham et al., 2004; Jonker et al., 2007; Van Cutsem et al., 2007, 2009). В исследованиях I фазы при использовании рекомендованной схемы введения цетуксимаба дозолимитирующей токсичности не наблюдалось; таким образом, индивидуальная титрация дозы препарата, основанная на тяжести сыпи, может повысить эффективность терапии. В исследовании EVEREST пациентов с кожной сыпью 2 степени тяжести рандомизировали для продолжения лечения цетуксимабом в получаемой ранее дозе или эскалации дозы до 500 мг/м<sup>2</sup> (Tejar et al., 2007). В группе эскалации дозы частота объективного ответа (ЧОО) увеличилась почти в 2 раза (30 по сравнению с 16% в группе стандартной дозы). Тем не менее выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) не улучшились, что может быть связано с небольшой выборкой.

К сожалению, выраженность кожных реакций можно оценить только после начала лечения. У более 90% пациентов сыпь появляется через 4 нед от начала введения цетуксимаба, то есть после четырех инъекций (Jonker et al., 2007). Более высокую прогностическую ценность могли бы представлять биомаркеры, которые позволяют оценивать эффективность еще до начала лечения цетуксимабом или панитумумабом. В таблице 5 приведены результаты исследований, в которых эффективность цетуксимаба/панитумумаба оценивалась в зависимости от статуса гена K-ras опухоли. Мутация K-ras наблюдалась у 35-43% пациентов. В целом у больных с немутированным K-ras лечение цетуксимабом или панитумумабом сопровождалось более высокой ВБП и лучшей ЧОО по сравнению с пациентами, которые эти препараты не получали. У больных с мутированным K-ras назначение цетуксимаба/панитумумаба не имело эффекта. Преимущество от добавления цетуксимаба/панитумумаба к химиотерапии (ХТ) в отношении ОВ у пациентов с немутированным K-ras пока доказать не удалось, что связано с ретроспективным характером оценки статуса K-ras во всех исследованиях и относительно малой выборкой. С учетом этих данных назначение моноклональных антител к EGFR (цетуксимаб, панитумумаб) больным с КРР показано только после лабораторного подтверждения «дикого» (немутированного) статуса K-ras опухоли.

Мутация K-ras практически не имеет значения у пациентов, получающих бевацизумаб. Увеличение ЧОО, ВБП и ОВ при добавлении бевацизумаба к химиотерапии не зависело от статуса K-ras (Hurwitz et al., 2009). Как указывалось выше, пациенты с немутированным K-ras могут получать пользу от цетуксимаба/панитумумаба. Однако если такие больные получают ХТ на основе оксалиплатина + бевацизумаб + цетуксимаб/панитумумаб, дополнительной пользы от ингибиторов EGFR по сравнению с ХТ + бевацизумаб не наблюдается (Hecht et al., 2009; Tol et al., 2009). Более того, назначение панитумумаба в таких условиях приводило даже к снижению ОВ (Hecht et al., 2009). У пациентов с мутированным K-ras лечение по схеме CAPOX + бевацизумаб + цетуксимаб сопровождалось снижением выживаемости (Tol et al., 2009), как и в других исследованиях, в которых комбинация ХТ + цетуксимаб приводила к худшим результатам у больных с мутированным K-ras (Van Cutsem et al., 2008; Bokemeyer et al., 2009). Следовательно, у пациентов с мутированным K-ras таргетная терапия ингибиторами EGFR является потенциально вредной.

Помимо кожной сыпи и мутации K-ras, изучались и другие биомаркеры ответа на цетуксимаб/панитумумаб. Мутация BRAF является

взаимоисключающей с мутацией K-ras и обнаруживается у 11-14% пациентов с немутированным K-ras (Di Nicolantonio et al., 2008; Cappuzzo et al., 2008). Пациенты с немутированным K-ras, но являющиеся носителями мутаций BRAF, не отвечают на цетуксимаб/панитумумаб и имеют худшую выживаемость по сравнению с больными без мутаций BRAF (Di Nicolantonio et al., 2008; Cappuzzo et al., 2008). В ретроспективном исследовании Scartozzi и соавт. (2007) положительность по ядерному фактору каппа В (по данным иммуногистохимического анализа) ассоциировалась с худшими показателями ЧОО, ВБП и ОВ у нечувствительных к иринотекану пациентов, получающих комбинацию иринотекан + цетуксимаб. В ряде исследований было показано, что пациенты с амплификацией гена EGFR лучше отвечают на цетуксимаб/панитумумаб (Mogoni et al., 2005; Lievre et al., 2006; Sartore-Bianchi et al., 2007; Personeni et al., 2008; Cappuzzo et al., 2008).

Большое число исследований было посвящено поиску биомаркеров эффективности и токсичности традиционной ХТ, при этом оценивались вариации генов, ассоциированных

с метаболизмом химиопрепаратов и мишеней воздействия, а также влияние этих вариаций на исход лечения и побочные эффекты. Систематический анализ этих исследований был выполнен в 2008 г. Funke и соавт. Большинство из исследований были небольшими (<200 пациентов), ретроспективными и нерандомизированными; включали неоднородные популяции пациентов и предполагали использование различных лабораторных методов и биологических материалов, в том числе первичной опухоли, метастазов и периферической крови. В результате было обнаружено лишь несколько генетических вариантов, которые однозначно указывают на исход лечения. Так, гомозиготный вставочный полиморфизм UGT1A1\*28 ассоциируется с повышенным риском токсичности иринотекана; вариации гена XPD (ERCC2) приводят к различиям в способности опухолевой ДНК к восстановлению; вариации гена глутатион-S-трансферазы (GST) влияют на детоксификацию платиносодержащих препаратов, а мутации GSTP1-105 связаны с более благоприятным прогнозом (Funke et al., 2008).

В самом масштабном на сегодня РКИ по изучению КРР поздних стадий — исследовании FOCUS (Seymour et al., 2007) — проводится проспективный поиск биомаркеров эффективности и токсичности ХТ; его первые результаты представили Braun и соавт. (2008). Было установлено, что Торо 1 — молекулярная мишень SN38 (активного метаболита иринотекана) — является предиктивным биомаркером ответа на лечение иринотеканом (1313 пациентов). Пациенты с низким содержанием Торо 1 в опухоли относительно хорошо ответили на 1-ю линию лечения 5-фторурацилом в монотерапии, однако у них не улучшились показатели ВБП и ОВ после добавления иринотекана или оксалиплатина. С увеличением экспрессии Торо 1 эффективность монотерапии 5-фторурацилом снижалась, но добавление второго препарата значительно улучшало исход лечения с наиболее высокой выживаемостью у больных с самой высокой экспрессией Торо 1. Это наблюдение справедливо и для иринотекана, и для оксалиплатина, однако ассоциация с улучшением выживаемости была более выраженной

Продолжение на стр. 18.

Таблица 5. Анализ мутационного статуса K-ras в исследованиях, в которых изучали моноклональные антитела к EGFR

Авторы/Исследование	Количество пациентов, у которых оценивали K-ras/Общее количество пациентов	% пациентов с мутациями K-ras	Лечение в зависимости от мутационного статуса	Частота ответа (%)	p	Медиана ВБП	p	Медиана ОВ, мес	p
<b>1-я линия терапии</b>									
Van Cutsem et al. (2009) CRYSTAL	540/1198 (45%)	35,6	<b>Немутированный</b> FOLFIRI	43,2	0,0025	8,7 мес	0,002	21,0 мес	OP 0,84
			FOLFIRI + цетуксимаб	59,3					
			<b>Мутированный</b> FOLFIRI	40,2	0,46	8,1 мес	0,75	17,7 мес	OP 0,84
			FOLFIRI + цетуксимаб	36,2					
Bokemeyer et al. (2009) OPUS	233/337 (69%)	42	<b>Немутированный</b> FOLFOX	37	0,011	7,2 мес	0,0163	н/с	н/с
			FOLFOX + цетуксимаб	61					
			<b>Мутированный</b> FOLFOX	49	0,106	8,6 мес	0,0192	н/с	н/с
			FOLFOX + цетуксимаб	33					
Hecht et al. (2009) PACCE	865/1053 (82%)	40	<b>Немутированный</b> FOLFOX + бевацизумаб	56	н/с	11,5 мес	OP 1,36	24,5 мес	0,045
			FOLFOX + бевацизумаб + панитумумаб	50					
			<b>Мутированный</b> FOLFOX + бевацизумаб	44	н/с	11,0 мес		19,3 мес	
			FOLFOX + бевацизумаб + панитумумаб	47					
Tol et al. (2009) CAIRO-2	528/736 (72%)	39,6	<b>Немутированный</b> CAPOX + бевацизумаб	50,0	0,06	10,6 мес	0,030	22,4 мес	0,064
			CAPOX + бевацизумаб + цетуксимаб	61,4					
			<b>Мутированный</b> CAPOX + бевацизумаб	59,2	0,03	12,5 мес	0,003	24,9 мес	0,03
			CAPOX + бевацизумаб + цетуксимаб	45,9					
Hecht et al. (2009) PACCE	865/1053 (82%)	40	<b>Немутированный</b> FOLFIRI + бевацизумаб	48	н/с	12,5 мес	н/с	19,8 мес	н/с
			FOLFIRI + бевацизумаб + панитумумаб	54					
			<b>Мутированный</b> FOLFIRI + бевацизумаб	38	н/с	11,9 мес	н/с	20,5 мес	н/с
			FOLFIRI + бевацизумаб + панитумумаб	30					
<b>Последующие линии терапии</b>									
Tejpar et al. (2008) EVEREST	148/157 (94%)	39	<b>Немутированный</b> Иринотекан + цетуксимаб (стандартная доза)	30,4	0,396	5,7 мес для всех пациентов с немутированным K-ras	0,014 (в пользу немутированного K-ras при стандартной дозе)	н/с	н/с
			Иринотекан + цетуксимаб (эскалация дозы)	41,9					
			<b>Мутированный</b> Иринотекан + цетуксимаб (стандартная доза)	0					
			Иринотекан + цетуксимаб (эскалация дозы)	0					
Amado et al. (2008)	427/463 (92%)	43	<b>Немутированный</b> Панитумумаб	17	н/с	12,3 нед	<0,0001	8,1 мес	н/д
			ЛПЛ	0					
			<b>Мутированный</b> Панитумумаб	0	н/с	7,4 нед	0,99	4,9 мес	н/д
			ЛПЛ	0					
Karapetis et al. (2008) NCIC CO.17	394/572 (69%)	42,3	<b>Немутированный</b> Цетуксимаб	12,8	н/с	3,7 мес	<0,001	9,5 мес	<0,001
			ЛПЛ	0					
			<b>Мутированный</b> Цетуксимаб	1,2					
			ЛПЛ	0	н/с	1,8 мес	0,96	4,5 мес	0,89
			ЛПЛ	0		1,8 мес		4,6 мес	

Примечание: FOLFOX — оксалиплатин/инфузионно 5-ФУ/лейковорин; FOLFIRI — иринотекан/инфузионно 5-ФУ/лейковорин; ЛПЛ — лучшее поддерживающее лечение; н/с — не сообщалось, н/д — достоверно.

# Новые подходы к лечению колоректального рака

## Обзор литературы

Продолжение. Начало на стр. 17.

для иринотекана. Все другие изученные биомаркеры, в том числе ERCC1, MLH1/MSH2, p53, MGMT, экспрессия ЦОГ-2 по данным иммуногистохимического анализа опухоли, а также полиморфизм GST-P1, ABCB1, XRCC1, ERCC2 и UGT1A1 по данным исследования макроиссеченной нормальной ткани, не ассоциировались с результатами лечения 5-фторурацилом + иринотекан или оксалиплатин (Braun et al., 2008). В этой же популяции пациентов (исследование FOCUS) мутации KRAS и/или BRAF были связаны со значительно худшей ОВ по сравнению с немутированными KRAS/BRAF. Однако эффективность оксалиплатина и иринотекана от мутационного статуса KRAS/BRAF не зависела (Richman et al., 2008).

### Фторпиримидины для приема внутрь vs фторурацил инфузионно

Из трех пероральных фторпиримидинов в РКИ III фазы изучался только капецитабин в комбинациях с оксалиплатином и иринотеканом ± бевацизумаб. Подобные данные для UFT (тегафура-урацила) и S-1 пока отсутствуют.

В пяти РКИ III фазы было доказано, что эффективность схемы CAPOX, по крайней мере, не хуже, чем схемы FOLFOX. Результаты этих исследований представлены в таблице 6 (Diaz-Rubio et al., 2007; Duceux et al., 2007; Porschen et al., 2007; Cassidy et al., 2008; Rothenberg et al., 2008). В двух исследованиях продемонстрировать сопоставимую эффективность CAPOX и FOLFOX в отношении ВБП не удалось (Diaz-Rubio et al., 2007; Porschen et al., 2007). В третьем исследовании (Duceux et al., 2007) для подтверждения сопоставимости двух схем в качестве главной конечной точки использовали ЧОО, которая в настоящее время считается не показательной (как главная конечная точка) при изучении 1-й линии терапии КРР поздних стадий. В наиболее масштабном исследовании была четко показана сопоставимая эффективность CAPOX и FOLFOX в отношении ВБП, хотя за удобство лечения капецитабином пришлось «заплатить» более высокой частотой

диареи 3/4 степени (20% CAPOX vs 11% FOLFOX) (Cassidy et al., 2008). Метаанализ приведенных выше РКИ и двух рандомизированных исследований II фазы показал значительное снижение ЧОО при использовании CAPOX по сравнению с FOLFOX, однако ВБП и, что важнее, ОВ при лечении по этим двум схемам не различались (Arkenau et al., 2008).

В двух РКИ комбинации капецитабин + иринотекан (CAPIRI) сравнивали со схемой FOLFIRI; в обоих исследованиях не удалось набрать запланированного количества участников. В первом исследовании (EORTC 40015) набор прекратили после включения 85 пациентов (планировалось 629) из-за более высокой частоты диареи 3/4 степени (CAPIRI 37% vs FOLFIRI 13%) и большего числа смертельных исходов в группе CAPIRI (CAPIRI n=6 vs FOLFIRI n=2). Пять смертей в группе CAPIRI и оба случая в группе FOLFIRI были расценены как связанные с лечением. ВБП и ОВ были хуже при лечении по схеме CAPIRI по сравнению с FOLFIRI (Kohne et al., 2008).

Во втором исследовании (BICC-C) применение CAPIRI ассоциировалось со значительно худшей ВБП по сравнению с FOLFIRI и более высокой частотой тяжелой рвоты, диареи и дегидратации (Fuchs et al., 2007). Из-за проблем с токсичностью дальнейшее включение в группу CAPIRI в этом исследовании было прекращено после рандомизации 430 пациентов. Однако следует отметить, что в обоих исследованиях (EORTC 40015 и BICC-C) присутствовал важный дополнительный фактор — вторая рандомизация на прием целекоксиба или плацебо. У пациентов с КРР коксиды ассоциируются с повышенным риском кардиоваскулярных тромботических событий (Solomon et al., 2005; Kerr et al., 2007). Таким образом, могло иметь место взаимодействие между целекоксибом и CAPIRI, которое снизило эффективность и повысило токсичность CAPIRI.

В еще одном крупном РКИ (CAIRO) по изучению CAPIRI набор пациентов был успешно завершен (Koozman et al., 2007). Лечение по

схеме CAPIRI сопровождалось развитием диареи 3/4 степени в 27% случаев. Позднее в другом РКИ, в котором сравнивали CAPOX + бевацизумаб vs CAPIRI + бевацизумаб, использование более низких доз капецитабина и иринотекана позволило достичь более приемлемой частоты диареи 3/4 степени: 16 и 13% в группах CAPOX и CAPIRI соответственно (Reinacher-Schick et al., 2008).

Таким образом, при использовании ХТ на основе иринотекана в 1-й линии терапии метастатического КРР предпочтительной схемой лечения является FOLFIRI, кроме случаев, когда существуют четкие противопоказания к длительной инфузии 5-фторурацила. Очевидно, целесообразна разработка альтернативных дозировок CAPIRI с целью достижения лучшей эффективности и более приемлемого профиля безопасности. В комбинациях с ХТ на основе оксалиплатина капецитабин является равноценной заменой 5-фторурацилу. В этом случае более высокие затраты компенсируются удобством лечения для пациента (Mauger, 2007).

### Комбинированная ХТ vs последовательная ХТ

В объединенном анализе 11 исследований III фазы по изучению КРР, включившем в общей сложности 5768 пациентов (Grothey, Sargent, 2005), наблюдалась мощная корреляция между улучшением ОВ и процентом пациентов, получивших в какое-либо время 5-фторурацил/лейковорин, иринотекан и оксалиплатин. Несмотря на то что данный анализ формально нельзя считать метаанализом, его результаты позволили сделать важный для клиницистов вывод: при КРР поздних стадий необходимо иметь доступ ко всем трем препаратам — фторпиримидинам, иринотекану и оксалиплатину. В нескольких РКИ сравнивали комбинированное и последовательное назначение этих препаратов; результаты трех исследований приведены в таблице 7.

Исследование FOCUS на сегодня является самым масштабным РКИ с участием больных

КРР поздних стадий (Seymour et al., 2007). 2315 пациентов рандомизировали на одну из трех стратегий: А — последовательное назначение 5-фторурацила/лейковорина, затем иринотекана; В — последовательное назначение 5-фторурацила/лейковорина, затем комбинации FOLFIRI или FOLFOX; С — комбинация FOLFIRI или FOLFOX, при прогрессировании заболевания — FOLFOX или FOLFIRI соответственно. При использовании стратегий В и С были получены одинаковые показатели ВБП — несколько лучше, чем для стратегии А, однако различия в ОВ между тремя стратегиями отсутствовали (p>0,01).

Как и в других РКИ (Tournugand et al., 2004), в исследовании FOCUS сравнительный анализ иринотекана и оксалиплатина в 1-й или 2-й линии терапии не выявил значительных различий в ОВ. Тем не менее медиана выживаемости в FOCUS была ниже, чем в предыдущих исследованиях, что, вероятно, обусловлено популяцией пациентов (включались только больные с нерезектабельными метастазами, и только 25% пациентов получили все три препарата — 5-фторурацил, иринотекан и лейковорин). Показатели ЧОО и ВБП при использовании FOLFOX или FOLFIRI в 1-й линии ХТ были значительно лучше по сравнению с монотерапией 5-фторурацилом, что, однако, достигалось ценой более выраженной токсичности; такие же данные были получены и в других исследованиях (Hospers et al., 2006; Cunningham et al., 2009). Следует отметить, что применение комбинированного лечения (FOLFOX или FOLFIRI) в качестве 1-й линии терапии не имеет ни преимуществ, ни недостатков в плане влияния на качество жизни пациентов.

В исследовании CAIRO пациентов рандомизировали для последовательного получения капецитабина, затем иринотекана, затем CAPOX (группа последовательной терапии) либо комбинации CAPIRI как 1-й линии терапии, затем CAPOX как 2-й линии терапии (группа комбинированного лечения) (Koozman et al., 2007). Как и в исследовании FOCUS, комбинированная терапия не повлияла на ОВ, несмотря на улучшение ЧОО и ВБП при 1-й линии комбинированной ХТ. Качество жизни пациентов, получавших комбинированное лечение, было несколько хуже по сравнению с группой последовательной терапии.

Участников исследования LIFE рандомизировали для получения LV5FU2, затем иринотекана либо FOLFOX, затем иринотекана. Назначение FOLFOX в качестве 1-й линии терапии значительно увеличило ЧОО и ВБП без улучшения ОВ (Cunningham et al., 2009).

Исследование FOCUS-2 преследовало те же цели, что и FOCUS, но у пожилых или физически ослабленных пациентов (Seymour et al., 2007). В исследовании использовали 2x2 факторный дизайн: сначала капецитабин сравнивали с 5-фторурацилом в плане влияния на качество жизни (1-я линия терапии), а затем оценивали эффект от дополнительного назначения оксалиплатина в отношении ВБП. Стартовая доза всех препаратов составляла 80% от стандартной; эскалации дозы до 100% удалось достичь у 30-50% больных. Добавление оксалиплатина сопровождалось увеличением ЧОО (p<0,0001), однако не улучшило ВБП (p=0,06) и ОВ (p=0,61). В этой популяции больных замена 5-фторурацила на капецитабин не привела к значительным различиям в ВБП и ОВ. В группе капецитабина чаще наблюдались такие побочные эффекты, как тошнота, диарея, летаргия и ладонно-подошвенный синдром.

Таким образом, у пациентов с нерезектабельными метастазами целесообразно назначение 1-й линии лечения одним препаратом для поддержания качества жизни, однако их необходимо периодически наблюдать, чтобы не пропустить временное окно, когда еще возможно назначение других препаратов. Следует отметить, что в исследованиях FOCUS и CAIRO последовательную стратегию применяли у больных, не получавших бевацизумаб и цетуксимаб, поэтому при назначении этих таргетных препаратов данная стратегия может

Таблица 6. Рандомизированные исследования, в которых сравнивали оксалиплатин/инфузионно 5-ФУ/лейковорин vs оксалиплатин/капецитабин

Авторы/Исследование	Группа лечения	n	ЧОО, %	Медиана ВБП/ВДП	Медиана ОВ, мес	Комментарий
<b>1-я линия терапии</b>						
Porschen et al. (2007) German AIO	FUFOX	234	54	8,0	18,8	Главная конечная точка – ВБП ОР 1,17 (различие достоверно)
	CAPOX	242	48	7,1	16,8	
Diaz-Rubio et al. (2007) Spanish TTD	FUOX	174	46	9,5	20,8	Главная конечная точка – ВДП ОР 1,18 (различие достоверно)
	CAPOX	174	37	8,9	18,1	
Duceux et al. (2007)	FOLFOX 6	150	46	9,3	20,5	Главная конечная точка – ЧОО Различие в ЧОО 4,7% (различие недостоверно)
	CAPOX	156	42	8,8	19,9	
Cassidy et al. (2008) XELOX-1	FOLFOX 4	1017	39	8,5	19,6	Главная конечная точка ВБП ОР 1,05 (различие недостоверно)
	CAPOX	1017	37	7,9	19,8	
<b>2-я линия терапии</b>						
Rothenberg et al. (2008) XELOX-2	FOLFOX 4	314	12,4	5,5	13,2	Главная конечная точка – ВБП ОР 1,03 (различие недостоверно)
	CAPOX	313	15,3	5,1	12,7	

Примечание: FUFOX, FUOX и FOLFOX – различные схемы назначения оксалиплатина/5-фторурацила/лейковорина; ВДП – время до прогрессирования; ОР – относительный риск.

Таблица 7. Рандомизированные исследования, в которых сравнивали комбинированное и последовательное лечение КРР поздних стадий

Авторы/Исследование	Группа лечения	n	ЧОО на 1-ю линию терапии, %	p	Медиана ВБП после 1-й линии терапии, мес	p	Медиана ОВ, мес	p
Seymour et al. (2007) FOCUS	Стратегия А: 5-ФУ/лейковорин → иринотекан	710	28 (5-ФУ/лейковорин)	<0,001 (стратегия С vs А или В)	6,3 (5-ФУ/лейковорин)	<0,001 (стратегия С vs А или В)	13,9	н/д
	Стратегия В: 5-ФУ/лейковорин → FOLFOX или FOLFIRI	356 (FOLFIRI) 356 (FOLFOX)	28 (5-ФУ/лейковорин)		6,3 (5-ФУ/лейковорин)		15,1	
	Стратегия С: FOLFIRI → FOLFOX или FOLFIRI	356 (FOLFIRI) 357 (FOLFOX)	49 (FOLFOX или FOLFIRI)		8,5 (FOLFOX или FOLFIRI)		15,9	
Koozman et al. (2007) CAIRO	Стратегия А: капецитабин → иринотекан → CAPOX	410	20 (капецитабин)	<0,0001	5,8 (капецитабин)	0,0002	16,3	0,3281
	Стратегия В: CAPIRI → CAPOX	410	41 (CAPIRI или CAPOX)		7,8 (CAPIRI или CAPOX)		17,4	
Cunningham et al. (2009) LIFE	Стратегия А: 5-ФУ/лейковорин → иринотекан	363	29,8 (5-ФУ/лейковорин)	<0,0001	5,9 (5-ФУ/лейковорин)	<0,0001	15,2	0,155
	Стратегия В: FOLFOX → иринотекан	362	54,1 (FOLFOX)		7,9 (FOLFOX)		15,9	

Примечание: FOLFOX — оксалиплатин/инфузионно 5-ФУ/лейковорин FOLFIRI — иринотекан/инфузионно 5-ФУ/лейковорин CAPOX — капецитабин/оксалиплатин CAPIRI — капецитабин/иринотекан н/д — не достоверно.

быть не так эффективна. С другой стороны, ни в одном РКИ не было установлено увеличение ОВ при использовании комбинированной ХТ + моноклональное антитело по сравнению с монотерапией + моноклональное антитело в последовательном режиме. Пациентам с резектабельными метастазами и большим, опухоль которых значительно проявляется клинически, по всей видимости, целесообразно проводить комбинированную ХТ в качестве 1-й линии лечения для достижения более качественного ответа опухоли.

### Оптимальная продолжительность лечения

Оптимальная длительность адьювантной ХТ при КРР изучалась в различных исследованиях (O'Connell et al., 1998; Chau et al., 2005; Andre et al., 2007), однако рандомизированных данных при КРР поздних стадий накоплено мало. Совет по медицинским исследованиям Великобритании опубликовал результаты РКИ, в котором сравнивали интермиттирующее и постоянное паллиативное лечение в качестве 1-й линии ХТ у 354 пациентов с КРР поздних стадий (Maughan et al., 2003). Различий в выживаемости между двумя стратегиями не было, при этом интермиттирующая терапия ассоциировалась с более низкой токсичностью.

После широкого внедрения в клиническую практику ХТ на основе оксалиплатина как 1-й линии терапии значительной проблемой стала кумулятивная оксалиплатининдуцированная нейропатия, которая может значительно ухудшать качество жизни пациентов и негативно сказываться на эффективности лечения (вследствие необходимости снижения дозы). Для профилактики оксалиплатининдуцированной периферической нейропатии предлагалось использовать инфузии кальция/магния, глутамин и глутатиона (Wolf et al., 2008). Одна из возможных стратегий, изученных в исследовании III фазы, получила название stop and go. В исследовании OPTIMOХ-1 620 пациентов рандомизировали для получения FOLFOX4 до прогрессирования заболевания или FOLFOX7 (оксалиплатин в высокой дозе + 5-фторурацил) в течение 12 нед, затем LV5FU2 с повторным назначением оксалиплатина только после прогрессирования заболевания. Различий в ЧОО, продолжительности контроля заболевания и ОВ между группами не было, однако нейротоксичность развивалась значительно реже в группе FOLFOX7 (во время лечения LV5FU2). Отсутствие различий в ОВ связано, по всей видимости, с неоднородностью клинических центров, так как возобновление лечения оксалиплатином оказывало значительное положительное влияние на выживаемость (de Gramont et al., 2007).

Похожий дизайн использовался в американском исследовании, в котором оценивали оксалиплатин в интермиттирующем и постоянном режиме введения в рамках комбинации FOLFOX + бевацизумаб (Grothey et al., 2008), а также изучали эффективность инфузий кальция/магния для профилактики нейропатии. Исследование было прекращено досрочно, поскольку промежуточный анализ ЧОО показал значительно худшие результаты у пациентов, получавших инфузии кальция/магния. Впоследствии отрицательный эффект кальция/магния не подтвердился. Интермиттирующее назначение оксалиплатина в этом исследовании ассоциировалось с существенным увеличением времени до прогрессирования заболевания и ВБП.

После завершения исследования OPTIMOХ было проведено исследование II фазы (Maindault-Goebel et al., 2007), в котором сравнивали стратегию OPTIMOХ-1 vs FOLFOX7 в течение 3 мес с возобновлением FOLFOX7 только после прогрессирования заболевания (т. е. имел место период с полным отсутствием ХТ). Достоверных различий в ЧОО, ВБП, ОВ и продолжительности контроля заболевания не было, хотя наблюдалась тенденция к более высокой эффективности непрерывной терапии. Однако это может означать, что 3 мес вводной ХТ недостаточно, и пациентов необходимо лечить на протяжении более длительного периода (по крайней мере, 6 мес).

В исследовании GISCAD 266 пациентов рандомизировали для интермиттирующего лечения по схеме FOLFIRI (2 мес ХТ, 2 мес перерыв)

или непрерывного получения FOLFIRI до появления признаков прогрессирования (Mandala et al., 2009). Однако каких-либо различий в ЧОО, ВБП и ОВ между группами также обнаружено не было. Интересно отметить, что в группе интермиттирующего назначения FOLFIRI наблюдалось снижение риска венозной тромбоземболии — осложнения, оказывающего существенное влияние на качество жизни пациентов. Этот вопрос в настоящее время изучается в масштабном исследовании III фазы COIN с участием 2421 пациента.

Относительно 2-й линии терапии, в исследовании Lal и соавт. (2004) пациентов, получавших ХТ на протяжении 6 мес, рандомизировали для прекращения терапии или продолжения лечения иринотеканом до прогрессирования заболевания. Различия в выживаемости между двумя стратегиями отсутствовали, хотя после 6-месячной ХТ только 17% больных не имели признаков прогрессирования и, следовательно, могли быть подвергнуты рандомизации. В любом случае у пациентов, продолжавших лечение иринотеканом (при соответствующем снижении его дозы по сравнению с начальной фазой исследования), снижения качества жизни не наблюдалось.

В настоящее время отсутствуют доказательства негативного эффекта на выживаемость перерыва в лечении после завершения курса определенной длительности (не менее 6 мес) по сравнению с продолжением терапии до прогрессирования заболевания. Пролонгированная постоянная терапия может ассоциироваться с рядом побочных эффектов, таких как венозная тромбоземболия.

### Лечение пожилых, физически ослабленных и бессимптомных пациентов

Лечение пожилого больного с КРР поздних стадий представляет сложную клиническую задачу. Снижение функционального резерва внутренних органов может увеличивать риск развития ХТ-индуцированных побочных эффектов и ухудшать их переносимость. Тем не менее недавно выполненный совокупный анализ среди пожилых пациентов (в возрасте 70 лет и старше), получавших ХТ на основе оксалиплатина или иринотекана, показал, что в этой популяции больных ХТ обладает такой же эффективностью в отношении ЧОО, ВБП и ОВ, как и у пациентов в возрасте <70 лет (Goldberg et al., 2006; Folprecht et al., 2008). При использовании схем с иринотеканом токсичность в разных возрастных группах не различалась, однако у пожилых больных, получавших FOLFOX, чаще развивалась нейтропения и тромбоцитопения. Экстраполировать эти данные на клиническую практику следует с осторожностью, так как пожилые пациенты, участвовавшие в РКИ, были в относительно хорошей физической форме, и только 0,9-2% были в возрасте старше 80 лет. Эффективность и токсичность бевацизумаба в разных возрастных группах (<70 и ≥70 лет) не различается (Kabbinnavag et al., 2009).

Определенные трудности возникают при принятии решения о том, назначать ли лечение больным с плохим функциональным статусом (ФС). В другом совокупном анализе 9 РКИ (Sargent et al., 2009) показатели ВБП и ОВ у пациентов с плохим ФС (2 по шкале ECOG) после 1-й линии терапии были значительно хуже по сравнению с больными с оценкой 0 или 1 по ECOG. Однако вероятность получения пользы от исследуемого лечения не зависела от ФС, при этом у пациентов с ФС 2 комбинированная терапия была эффективнее монотерапии настолько, насколько у больных с ФС 0 или 1. У пациентов с ФС 2 чаще наблюдались тошнота и рвота, но частота других побочных эффектов не повышалась. Различия в токсичности между опытной и контрольной группами не зависели от ФС. Однако и в этом случае полученные данные не правомочно экстраполировать на клиническую практику, так как в проанализированных РКИ не участвовали пациенты с ФС 3 и 4. У таких больных рутинное назначение ХТ не рекомендуется.

С учетом приведенных выше результатов исследования FOCUS-2, в котором принимали участие пациенты в возрасте ≥70 и с плохим функциональным статусом, можно утверждать, что последовательная и комбинированная

стратегия у таких больных характеризуются одинаковой эффективностью и токсичностью, причем эффективность не уменьшается, а токсичность не увеличивается по сравнению с более молодыми пациентами.

Пока не выработано единой тактики у пациентов с нерезектабельными, но небольшими по размеру и бессимптомными опухолевыми очагами. В исследовании Nordic (1992) было установлено, что раннее начало лечения бессимптомных больных с КРР поздних стадий увеличивает выживаемость, бессимптомный период и время до прогрессирования. Метаанализ двух последующих исследований, проведенных в Канаде и Австралии, не показал каких-либо преимуществ в плане выживаемости и улучшения качества жизни в случае раннего начала терапии у бессимптомных пациентов (Ackland et al., 2005). Других исследований, в которых бы изучалась данная проблема, не проводилось и в ближайшее время не планируется. Следует отметить, что таргетные препараты в монотерапии благодаря их относительно низкой токсичности по сравнению с традиционной ХТ можно успешно назначать с целью стабилизации заболевания (Pessino et al., 2008), а также для отсрочивания необходимости в назначении комбинированной цитотоксической терапии.

### Резекция метастазов КРР

В настоящее время наблюдается тенденция к более широкому использованию агрессивных подходов в лечении метастазов КРР и увеличению выживаемости пациентов, подвергшихся такому лечению. Показатели 5-летней выживаемости после резекции печеночных метастазов составляют 30-40% (Fernandez et al., 2004). Появление новых препаратов, в частности оксалиплатина и моноклональных антител, позволило эффективно уменьшать размеры метастатических очагов в печени и переводить их из нерезектабельного состояния в резектабельное.

У пациентов с резектабельными метастазами в печени роль периоперационной ХТ остается противоречивой. В исследовании EORTC 40983 пациентов (n=364) рандомизировали для получения периоперационной FOLFOX или операции без ХТ (Nordlinger et al., 2008). 92% больных имели 1-3 печеночных метастаза, у 75% с момента установления первичного диагноза КРР до развития метастазов в печени прошло более 2 лет. Различия в 3-летней ВБП при анализе всех рандомизированных пациентов не достигли статистической значимости (абсолютное различие 7,2% в пользу FOLFOX; p=0,058), однако периоперационная ХТ достоверно увеличивала этот показатель у пациентов, которым она была показана (абсолютное различие 8,1%; p=0,041), и у больных, подвергшихся успешной резекции (абсолютное различие 9,2%; p=0,025).

У некоторых пациентов с нерезектабельными метастазами в печени неадьювантная ХТ позволяет уменьшить размеры очагов и сделать возможным проведение резекции печени. В исследовании Adam и соавт. (2004) таких больных было 13%. Показатель ОВ в этой группе был значительно хуже по сравнению с изначально операбельными пациентами, однако все равно оставался очень высоким — 5-летняя общая выживаемость составила 33%.

Частота выполнения резекции печени достоверно коррелирует с ЧОО на неадьювантную ХТ (Folprecht et al., 2005). Использование схемы FOLFOXIRI (5-фторурацил/лейковорин/оксалиплатин/иринотекан) позволяет достичь значительно более высокой частоты ответа по сравнению с FOLFIRI (60 vs 34% соответственно; p<0,0001) (Falcone et al., 2007). Увеличение ЧОО сопровождалось повышением частоты проведения резекции метастазов. Радикальную резекцию (R0) удалось выполнить у большего числа пациентов, получивших FOLFOXIRI. Добавление цетуксимаба к FOLFIRI также значительно увеличивает ЧОО и показатель R0-резекции метастазов (4,7 vs 1,7% при FOLFIRI без цетуксимаба; p=0,002) (Van Cutsem et al., 2009). Улучшение ЧОО при добавлении цетуксимаба выражено еще больше у пациентов с немутированным статусом K-ras (Van Cutsem et al., 2009). У больных с метастазами, ограниченными печенью, добавление цетуксимаба к FOLFIRI значительно увеличивало частоту выполнения R0-резекций

и ВБП. Бевацизумаб в исследовании NO16966 не оказывал значительного влияния на ЧОО при добавлении к оксалиплатину/фторпиримидину по сравнению с этой же комбинацией, но без бевацизумаба, однако в группе бевацизумаба наблюдалось увеличение числа успешных хирургических излечений (19,2 vs 12,9%; по данным post hoc-анализа). Согласно Adams и соавт. (2007), даже у пациентов, резистентных к 1-й линии ХТ, добавление к ХТ цетуксимаба сопровождалось ответом опухоли и позволило провести хирургическое лечение у 12% пациентов с медианой ОВ 20 мес без увеличения периоперационной летальности. Единая точка зрения относительно оптимальной ХТ до резекции метастазов в печени пока не выработана. Наиболее перспективными считаются схема FOLFOXIRI и (у пациентов с немутированным K-ras) комбинация ХТ с цетуксимабом.

В настоящее время все больше внимания уделяется поражению печени вследствие лечения химиопрепаратами. Поражения сосудов печени и, соответственно, необходимость в переливании крови или эритроцитарной массы чаще возникали у пациентов, получавших неадьювантную ХТ на основе оксалиплатина (Aloia et al., 2006). При этом более длительная неадьювантная ХТ чаще требовала повторных хирургических вмешательств и сопровождалась более продолжительным периодом госпитализации. Предоперационное назначение иринотекана ассоциировалось с развитием стеатогепатита, причем у пациентов с этим поражением печени 90-дневная летальность была выше (Vaunthey et al., 2006). Неадьювантная терапия цетуксимабом не приводила к специфическим поражениям печени (Adam et al., 2007). Проведенные исследования подчеркивают значение ХТ-индуцированного повреждения не пораженной метастазами печени — осложнения, требующего тщательного изучения в будущих исследованиях.

Метастазирование в легкие встречается значительно реже по сравнению с печенью, однако отдаленная выживаемость при этой локализации метастазов такая же (при условии их полной резекции). В недавно проведенном ретроспективном обзоре 20 исследований 5-летняя выживаемость составила 48% (Pannschmidt et al., 2007). Подходы к неадьювантной терапии при легочных метастазах КРР такие же, как и при печеночных.

### Выводы

Добавление бевацизумаба к ХТ улучшает ее эффективность как в 1-й, так и во 2-й линии терапии, хотя польза от этого препарата может быть менее выраженной при использовании оптимальных схем ХТ. Данных о целесообразности назначения бевацизумаба в последующих линиях терапии недостаточно. Антиангиогенные ингибиторы тирозинкиназы пока не показали преимуществ при добавлении к ХТ. Для отбора пациентов, которым показан цетуксимаб, необходимо определять мутационный статус K-ras. Особую осторожность следует проявлять при комбинированном назначении анти-VEGFR- и анти-EGFR-препаратов. Капецитабин в комбинациях с оксалиплатином не уступает по эффективности 5-фторурацилу, а в комбинации с иринотеканом (в дозировках, использованных в РКИ) — увеличивает токсичность лечения. У больных с обширными нерезектабельными метастазами рациональной альтернативой комбинированной терапии в качестве 1-й линии терапии является стратегия назначения одного препарата, а затем (при прогрессировании заболевания) — перевод на комбинированное лечение. Больным с резектабельными метастазами необходимо сразу назначать комбинированную терапию для достижения более качественного ответа. Последовательная и комбинированная стратегии могут использоваться с одинаковыми результатами, в том числе у пожилых и физически ослабленных больных. Оптимальная продолжительность терапии на сегодня пока не определена, однако после завершения не менее чем 6-месячного курса лечения его отмена не ухудшает показатели выживаемости.

I. Chau, D. Cunningham. Treatment of advanced colorectal cancer: what, when and how? British Journal of Cancer, 2009

Список литературы находится в редакции. Статья напечатана в сокращении.

Подготовил Алексей Гладкий

