

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Химиотерапия в последние годы добилась впечатляющих успехов при лечении злокачественных опухолей. Можно отметить значительное улучшение результатов лечения при раке молочной железы, легкого, колоректального рака, и других опухолей.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак молочной железы является одним из самых распространенных в мире. В структуре заболеваемости в настоящее время рак молочной железы занимает первое место среди женщин.

Различные виды терапии — такие как лечение гормональными, химиотерапевтическими и биологическими препаратами, могут повысить частоту излечения на ранних стадиях болезни, а использование некоторых видов терапии может улучшить выживаемость и качество жизни при распространенном раке молочной железы.

Прогресс в молекулярной биологии и биотехнологии открыл огромные возможности для лечения больных раком молочной железы. В результате многолетних исследований удалось установить механизмы контроля клеточного деления и клеточной смерти. Показано, что белки, участвующие в канцерогенезе, могут обеспечивать дополнительную информацию о поведении опухоли, включая скорость ее роста, способность к инвазии и метастазированию, устойчивость к химиопрепаратам. Блокирование активности различных рецепторов и белков, участвующих в канцерогенезе, приводит к уменьшению опухоли и продлению жизни больных, а в некоторых случаях к полному выздоровлению. Появились новые возможности прогнозирования течения болезни и выбора обоснованной, индивидуализированной терапии.

Новые подходы к адъювантной эндокринотерапии рака молочной железы

Представление о раке молочной железы как о системном заболевании, при котором уже на ранних стадиях имеются отдаленные микрометастазы, является основанием для проведения системной послеоперационной (адъювантной) химио- и/или эндокринотерапии.

Показанием для назначения эндокринотерапии является наличие рецепторов эстрогена⁺ и/или прогестерона⁺ в опухоли. Целью эндокринотерапии является уменьшение стимулирующего влияния эстрогенов на опухолевые клетки.

Стандартным препаратом, используемым для эндокринотерапии, является **тамоксифен** (препарат группы антиэстрогенов), который назначается в дозе 20 мг в сутки, в течение 5 лет 5 лет. По имеющимся данным это снижает риск рецидива заболевания на 47%, а связанной с ним смерти на 26%.

Однако, такие осложнения как рак тела матки, а так же повышенный риск развития тромбозов, возникающие при длительном использовании тамоксифена, побуждают исследователей к изучению и поиску других средств, которые могут быть использованы для адъювантной эндокринотерапии.

В настоящее время большое значение придается новым препаратам, блокирующим активность фермента ароматазы в опухоли. В менопаузе эстрогены образуются только из андрогенов, продукция которых происходит в основном в надпочечниках. Под действием фермента ароматазы андрогены преобразуются в эстрогены. Высокая активность ароматазы обнаружена в жировой и мышечной ткани, печени, мозге, а также в ткани рака

молочной железы. Это означает, что опухоль в значительной степени самостоятельно обеспечивает образование эстрогенов, столь необходимых для ее роста. Ингибиторы (*анастрозол, летрозол*) и инактиваторы (*экземестан*) ароматазы, вызывая блокирование или инактивацию фермента, снижают синтез эстрогенов, что приводит к торможению роста опухоли и ее регрессии.

Результаты рандомизированного исследования АТАС свидетельствуют об эффективности ингибиторов ароматазы в адъювантной гормонотерапии. В это исследование были включены 9366 женщин ранними стадиями рака молочной железы с положительными рецепторами эстрогена и/или прогестерона в менопаузе. Все больные были разделены на три группы. Больные первой группы получали *анастрозол* (Аримидекс) 1 мг, второй — *тамоксифен* 20 мг, а третьей группы – комбинацию этих препаратов. Анализ показал статистически значимое уменьшение частоты местных рецидивов и отдаленных метастазов, а так же контралатерального рака молочной железы при приеме анастрозола по сравнению с тамоксифеном. Анастрозол снижает риск прогрессирования по сравнению с тамоксифеном на 22%. Комбинация анастрозола и тамоксифена не имела преимуществ. В результате применения анастрозола удалось не только улучшить результаты лечения, но и преодолеть риск развития осложнений при эндокринотерапии. Крайне редко наблюдались осложнения, многократно описанные при применении тамоксифена (маточные кровотечения, тромбозы и тромбоэмболии, рак эндометрия и др.).

На ASCO были доложены предварительные результаты исследования ITA. В нем приняли участие 448 женщин в постменопаузе, получающие *тамоксифен* в течение 2-3 лет после выполнения радикальной операции +/- химиотерапии. Далее проводилась рандомизация на получение *анастрозола* в течение 2-3 лет (общий срок лечения 5 лет) или продолжение лечения тамоксифеном до 5 лет. Было установлено, что в группе *тамоксифен* → *анастрозол* частота развития побочных эффектов была значительно ниже, также было отмечено увеличение безрецидивной выживаемости.

Эффективность другого ингибитора ароматазы – *летрозола* (Фемара) была оценена в крупном рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании. В этом исследовании *летрозол*/плацебо назначался женщинам в постменопаузе, оперированным по поводу ранних стадий рака молочной железы и завершившим 5-летний курс стандартной адъювантной эндокринотерапии тамоксифеном 20 мг. В исследование было включено 5187 больных. 4-летняя выживаемость составила 93% при приеме летрозола и 87% в группе плацебо. У больных раком молочной железы с положительными гормональными рецепторами, получившим адъювантную эндокринотерапию тамоксифеном в течение 5 лет, дополнительное назначение летрозола в дозе 2,5 мг ежедневно в течение последующих 4-5 лет повышает выживаемость и достоверно снижает риск рецидива болезни или развитие рака второй молочной железы.

Важное место в современной эндокринотерапии занимает инактиватор ароматазы — *экземестан* (*Аромазин*). Эффективность *экземестана* была продемонстрирована в двойном слепом исследовании IES. В исследование было включено 4700 женщин в постменопаузе. После 2-3 лет адъювантного применения тамоксифена пациенток рандомизировали на 2 группы. Первая группа получала в дальнейшем экземестан (25 мг в сутки), общий срок лечения 5 лет, вторая группа продолжала прием тамоксифена до 5 лет. У пациенток, получавших экземестан, к 5-летнему анализу риск рецидива и метастазирования опухоли, а так же развития рака в контралатеральной железе был ниже на 32%, чем у больных продолжавших принимать тамоксифен в течение 5 лет. Терапия *экземестаном*, проводимая через 2-3 года лечения тамоксифеном, достоверно улучшала безрецидивную выживаемость.

Приведенные выше данные позволяют говорить о том, что современные стандарты эндокринотерапии рака молочной железы у больных в постменопаузальном периоде получили новое развитие.

Новые лекарства в химиотерапии местнораспространенного и диссеминированного рака молочной железы

Лечение рака молочной железы, несмотря на значительный прогресс, представляет сложную задачу. Неуклонный рост заболеваемости в связи с недостаточной активностью в нашей стране программ раннего выявления сопровождается увеличением числа больных с местнораспространенными и диссеминированными формами, требующими, прежде всего, системного лечения (химио-, гормоно- и иммунотерапия). К сожалению, на сегодняшний день рак молочной железы на стадии диссеминации по-прежнему остается неизлечимым заболеванием. Средняя продолжительность жизни с момента выявления метастазов варьирует от 2 до 3,5 лет, 25-35% пациенток живут более 5 лет и только 10% — свыше 10 лет. По этой причине основной задачей лечения диссеминированных форм рака молочной железы является продление жизни с удовлетворительным уровнем качества жизни.

Нередко сложно принять решение по приоритетности назначения препаратов при диссеминированном раке молочной железы. Европейской организацией по исследованиям рака была предложена схема приоритетов при лечении генерализованного рака молочной железы. Необходимой информацией для принятия решения является знание об использовании антрациклинов в адьювантном режиме. Если антрациклины не использовались, то до недавнего времени лечение диссеминированных больных начинали с антрациклинсодержащих режимов химиотерапии.

Однако использование антрациклинов в первой линии лечения сочетается с достаточно высоким риском развития кардиотоксичности, а так же с развитием резистентности к химиопрепаратам.

Тенденцией последних лет стало изучение эффективности комбинаций, не содержащих антрациклины в качестве I линии терапии рака молочной железы.

Такие препараты как *гемцитабин (Гемзар)*, *капецитабин (Кселода)*, *винорельбин (Навельбин)* привлекают особое внимание исследователей в связи с более благоприятным токсическим профилем.

Гемцитабин является новым химиотерапевтическим средством с уникальным механизмом действия, который включает терминацию цепей ДНК и механизмы, результатом которых является самопотенцирование. У больных распространенным раком молочной железы *гемцитабин* как монотерапевтическое средство позволяет получить ремиссии с частотой от 23 до 42% при использовании его даже в качестве II-III линии лечения. Хорошая переносимость *гемцитабина* делает этот препарат привлекательным для изучения в комбинации с другими цитостатическими агентами. Первые результаты, полученные при изучении комбинации *гемцитабина* с *паклитакселом*, *доцетакселом*, *винорельбином*, *капецитабином* дали основу для проведения осуществляющихся в настоящее время больших многоцентровых рандомизированных исследований при диссеминированном раке молочной железы в первой линии лечения.

Капецитабин — первый пероральный фторпиримидин, отличающийся высокой эффективностью и безопасностью применения. *Капецитабин* представляет собой пролекарство, которое в результате химических реакций, под действием тимидин фосфорилазы (ТФ), превращается в активный метаболит — *5-фторурацил*, непосредственно в опухолевой клетке. Известно, что активность тимидин фосфорилазы в клетках рака молочной железы значительно выше, чем в нормальных клетках молочной железы.

Сопоставление эффективности *капецитабина* с «золотым стандартом» II линии лечения метастатического рака молочной железы резистентного к антрациклинам паклитакселом, показало преимущество *капецитабина*.

В предклинических исследованиях было показано, что *доцетаксел* повышает активность тимидин фосфорилазы в опухолевых клетках, следовательно, способен повысить эффективность *капецитабина*. Эффективность комбинации *доцетаксела* с *капецитабином* во II линии лечения составляет 42%, против 30% для монотерапии

доцетакселом. Комбинация капецитабина с доцетакселом рекомендована в качестве стандарта II линии лечения больных распространенным раком молочной железы (при резистентности к антрациклинам).

В настоящее время **капецитабин** также разрешен для самостоятельного применения у пациентов с диссеминированным раком молочной железы при развитии резистентности к антрациклинам и таксанам (III линия лечения).

Интересным представляется исследование у пожилых пациентов распространенным раком молочной железы (средний возраст 70 лет), в котором проведено сравнение капецитабина и комбинации **циклофосфан + метотрексат+5-фторурацил** в I линии химиотерапии. Частота лечебного эффекта составила 30 и 16% , соответственно.

Эффективность винорельбина при химиотерапии первой линии рака молочной железы составляет от 41% до 60 %. Особый интерес представляет навельбин для лечения пожилых пациентов с метастатическим раком молочной железы в I линии. Эффективность винорельбина в монорежиме составила от 60,5 до 83,5 %.

Комбинация капецитабина и винорельбина в I линии лечения метастатического рака молочной железы показала свою эффективность в 68% случаев.

Сочетание капецитабина и винорельбина во II линии химиотерапии распространенного рака молочной железы у резистентных к антрациклинам больных оказалось эффективным у 52%.

Данная комбинация представляет дополнительный интерес в связи с тем, что в ближайшее время будет зарегистрирована пероральная форма винорельбина, что дает возможность проведения полностью пероральной химиотерапии.

Таргетная биотерапия при раке молочной железы (значение Герцептина)

В 20-30% случаев рака молочной железы выявляется гиперэкспрессия HER-2/neu. HER-2/neu относится к рецепторам эпидермального фактора роста и играет огромную роль в канцерогенезе рака молочной железы. Гиперэкспрессия HER-2/neu в опухоли (HER-2/neu⁺ опухоль) сопровождается резким снижением апоптоза и уровня рецепторов эстрогенов в опухоли, усилением пролиферации. В результате опухоли с HER-2/neu⁺ статусом имеют более агрессивное течение и более высокую резистентность к проводимой терапии.

В предклинических исследованиях было замечено, что тамоксифен не обладает ингибирующим действием на клетки линии MCF 7 в связи с гиперэкспрессией HER-2/neu. Ингибиторы ароматазы показали свое преимущество по сравнению с тамоксифеном у больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER-2/neu при распространенном раке молочной железы, а так же при операбельном раке молочной железы до выполнения оперативного лечения.

В исследовании IMPACT эффективность анастрозола у больных с гиперэкспрессией HER-2/neu составила 58% по сравнению с 22% для тамоксифена.

Гиперэкспрессия HER-2/neu в ткани рака молочной железы сочетается с более частой резистентностью к химиотерапии и эндокринотерапии, снижением выживаемости.

Значительный прогресс в улучшении результатов лечения больных с гиперэкспрессией HER-2/neu является создание Герцептина.

Герцептин (Трастузумаб) — моноклональные антитела, которые с высокой степенью избирательности связываются с внеклеточной частью рецептора HER-2/neu, при этом подавляется пролиферация опухолевых клеток человека, гиперэкспрессирующих HER-2/neu. Кроме прямого антипролиферативного действия, Герцептин способен вызывать выраженную реакцию антител-зависимой клеточной цитотоксичности.

Герцептин эффективен как в монотерапии при метастатическом раке молочной железы (эффективность — в I линии лечения 26%, во II линии – 22%), так и в комбинации с цитостатическими агентами. Использование **герцептина** позволяет увеличить время до

прогрессирования и общую выживаемость больных с гиперэкспрессией HER-2/neu, а также преодолеть резистентность опухоли к цитостатическим препаратам.

При сопоставлении эффективности герцептина с паклитакселом во II линии лечения метастатического рака молочной железы отмечена равноценная непосредственная эффективность (17 и 18% соответственно), однако продолжительность ремиссии при использовании *герцептина* в 2 раза превышает продолжительность ремиссии по сравнению с паклитакселом (9 мес. против 4,5 мес.).

С учетом высокой эффективности комбинации герцептина с паклитакселом (59%) она рекомендована в качестве I линии лечения больных с диссеминированным раком молочной железы.

Результаты проведенного рандомизированного исследования M77001 показали высокую эффективность комбинации доцетаксела с *герцептином* (общий ответ 61%) по сравнению с доцетакселом в монотерапии (общий ответ 36%) в качестве I линии лечения метастатического рака молочной железы. Время до прогрессирования в первой группе составило 10,6 мес. по сравнению с 6,1 месяцами во второй группе. Медиана общей выживаемости в группе Герцептин + доцетаксел составила 27,7 мес., а в группе монотерапии доцетакселом — 18,3 мес. Комбинация герцептина с доцетакселом рекомендована для использования в Европе в качестве I линии терапии метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией HER-2/neu.

Высокоэффективна комбинация герцептина с винорельбином: во II линии лечения, непосредственный эффект составил 75%, в I линии — 84%.

Герцептин является первым препаратом целенаправленного действия, который проходит клинические испытания в адьювантном режиме.

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ХИМИОТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Значение современной химиотерапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) возрастает в последние годы в связи с низкими результатами хирургического лечения, появлением новых эффективных противоопухолевых препаратов и достижениями клинических молекулярно-биологических исследований.

Сегодня 5-летняя выживаемость при НМРЛ после операции при IA стадии составляет 72%, но при IB — только 32,9%, II AB — только 30-34%, IIIAB — 10-23%. Это означает, что существующая классификация TNM является недостаточной для предсказания прогноза. Даже при ранних стадиях рака легкого часто имеет место метастазирование.

В ближайшее время обязательным компонентом обследования больных до операции станет ПЭТ. При этом число больных с реально начальной стадией значительно уменьшится. Очень удачно прокомментировал такую ситуацию выдающийся хирург, академик М.И. Давыдов: «Когда мы будем иметь данные ПЭТ у всех хирургических больных НМРЛ, нам некого будет оперировать!». Конечно, роль хирургии остается значительной, но реальные надежды связаны с развитием современно химиотерапии и биотерапии.

Лучшие режимы I линии химиотерапии при метастатическом НМРЛ включают комбинации Цисплатин (Карбоплатин) + Паклитаксел (или Доцетаксел), Цисплатин (Карбоплатин) + Гемцитабин, Цисплатин (Карбоплатин) + Винорельбин.

1-летняя выживаемость при применении этих режимов составила 31-46%, а 2-летняя выживаемость остается очень низкой — 11-12%. В эффективных случаях (полная + частичная ремиссия) выживаемость не увеличивается. Нет различий в результатах применения указанных комбинаций противоопухолевых препаратов. Между тем, в результате мета-анализа установлено, что некоторое преимущество по времени до

прогрессирования и выживаемости имеет режим Гемцитабин + Цисплатин (Карбоплатин) (Chevalier, 2003).

Главным итогом многочисленных клинических исследований является заключение о том, что применение платиносодержащих режимов сегодня не обеспечивает дальнейший прогресс в лечении метастатического НМРЛ.

Принципиально важно отметить, что эффективность современных режимов химиотерапии несопоставимо выше при более ранних стадиях болезни. Это подтверждается при неoadъювантной химиотерапии немелкоклеточного рака легкого (I-III стадии). Частота полной и частичной ремиссии (ПР + ЧР) составляет для комбинации Карбоплатин + Паклитаксел 45-70%, Цисплатин + Гемцитабин 40-70%, Цисплатин + Иринотекан — 70%.

Например, существует различие частоты эффекта: для комбинации Цисплатин + Гемцитабин (25-40% при метастазах и 60-75% при локализованном операбельном раке легкого). Имеется много подобных примеров.

Большие надежды связаны с новыми режимами без Цисплатина (Карбоплатина), которые показали высокую частоту эффекта (50-70%). Среди них, Гемцитабин + Винорельбин + Паклитаксел, Иринотекан + Капецитабин, Доцетаксел + Капецитабин, и др. В ближайшее время будут получены данные о времени до прогрессирования и выживаемости для этих лечебных режимов.

Значительный прогресс в лечении больных с локализованным раком легкого (III стадия) достигнут при сочетании неoadъювантной химиотерапии и лучевой терапии с последующей операцией.

Лучшие режимы лечения, изученные в последние годы:

- ◆ Доцетаксел 30 мг/м² + Карбоплатин АУСЗ еженедельно с лучевой терапией (2 Гр/день, 60 Гр). При IIIB стадии полная + частичная ремиссия получена у 91% больных. 1-летняя выживаемость — 76%, 2-летняя выживаемость — 61%.
- ◆ Цисплатин 80 мг/м² в дни 1; 22; 43; 64 + Гемцитабин 1250 мг/м² в дни 1, 8, 22, 29; затем 600 мг/м² в дни 43, 50, 64, 71 в сочетании с лучевой терапией. Частота полной и частичной ремиссии 74% (ПР — 40%), 1-летняя выживаемость 68%, 2-летняя — 37%, 3-летняя 28%.
- ◆ Паклитаксел 225 мг/м², день 1; 135 мг/м² в дни 43, 64 + Цисплатин 80 мг/м² в дни 1, 22, 43, 64 в сочетании с лучевой терапией. Частота полной и частичной ремиссии 67% (ПР — 33%). 1-летняя выживаемость 62%, 2-летняя — 29%, 3-летняя — 19%.
- ◆ Винорельбин 25 мг/м² в дни 1; 8; 15; 22; 29; 15 мг/м² в дни 43; 50; 64; 71 + Цисплатин 80 мг/м² в дни 1; 22; 43; 64 в сочетании с лучевой терапией. Частота полной и частичной ремиссии 73% (ПР — 44%). 1-летняя выживаемость 65%, 2-летняя — 40%, 3-летняя — 23%.

Достижения фундаментальной науки улучшили понимание биологической характеристики НМРЛ. Не только при раке легкого сегодня очевидно, что очень скоро классификация TNM будет дополнена знанием о молекулярно-биологических маркерах (био-TNM).

На рис. 1 и 2 показаны результаты исследований под руководством академика М.И. Давыдова по изучению экспрессии *p53*, *Bcl-2*, *Bax* при I стадии немелкоклеточного рака легкого в поиске понимания, почему прогноз жизни у некоторых больных с ранней стадией болезни столь неблагоприятный.

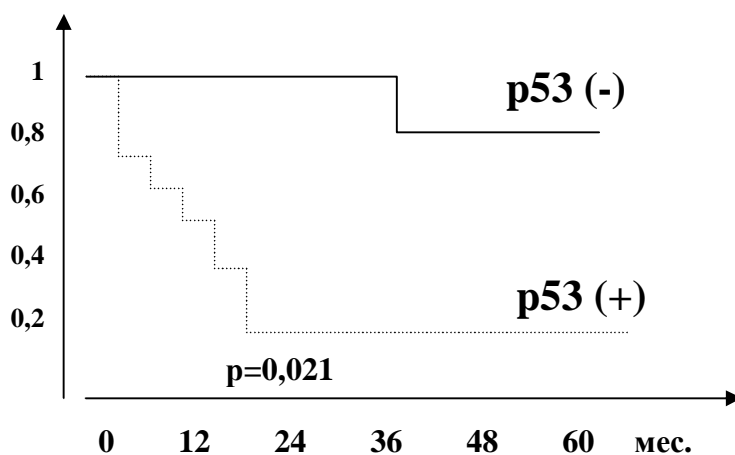


Рис. 1.

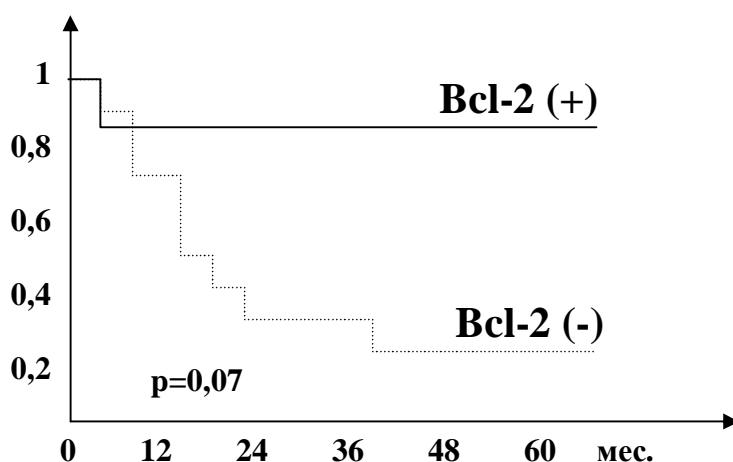


Рис. 2.

Рис. 1 и 2. Отсутствие экспрессии p53 и высокая экспрессия Bcl-2 предсказывают высокий лечебный результат после операции.

Больные *p53+*, *Bcl-2-* являются кандидатами для неоадьювантной терапии. Новые данные получены при изучении экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста I и II типов (EGFR и HER-2). К настоящему времени установлено, что гиперэкспрессия EGFR в первичной опухоли предсказывает уменьшение выживаемости после операции. Гиперэкспрессия EGFR обнаружена в 80% случаев при плоскоклеточном раке, 50% случаев при аденокарциноме и крупноклеточном раке. Частота гиперэкспрессии различается при I-II стадии (20-25%) и при III стадии (50%). Медиана выживаемости больных при EGFR⁺ составила 18 мес, 2-летняя выживаемость 43%, а при EGFR⁻ — 50 мес. и 70%, соответственно.

Значительные перспективы связаны с использованием новых лекарств, которые ингибируют EGFR (Цетуксимаб, Гефитиниб (Иресса), Эрлотиниб (Тарцева)). Эти препараты потенцируют эффекты химиотерапии и лучевой терапии при немелкоклеточном раке легкого. Они обладают самостоятельной противоопухолевой активностью.

Например, Гефитиниб (Иресса) в I линии лечения аденокарциномы с бронхоальвеолярным компонентом эффективен в 38% случаев.

Обнаружение гиперэкспрессии HER-2 при НМРЛ привлекает внимание с прогностической и лечебной позиции. Гиперэкспрессия 2⁺ и 3⁺ (иммуногистохимический метод) наблюдается в 16% случаев (аденокарцинома — 35%, крупноклеточный рак —

20%, плоскоклеточный рак — 1%). Для предсказания плохого прогноза важен только результат 3⁺, что имеет место в 3-4% случаев.

Для таких случаев полезно применение Герцептина в комбинации с химиотерапией (Цисплатин + Гемцитабин). Частота полной и частичной ремиссии при неоперабельном плоскоклеточном раке легкого составила 83%, среднее время до прогрессирования 8 мес.

При многих злокачественных опухолях усиленный ангиогенез предсказывает плохой прогноз. Это доказано и при немелкоклеточном раке легкого, особенно в сочетании гиперэкспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) с гиперэкспрессией p53 (рис 3).

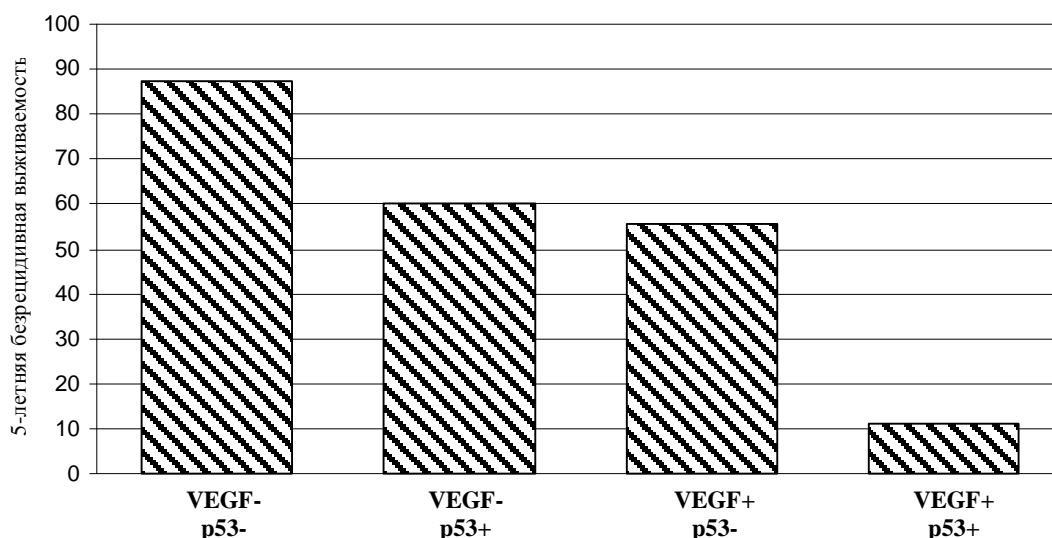


Рис 3. Совместная экспрессия VEGF и p53 предсказывает прогноз при немелкоклеточном раке легкого I стадии

В заключение следует отметить, что существующий кризис в лечении немелкоклеточного рака легкого может быть преодолен совместными усилиями ученых в области фундаментальных наук, химиотерапевтов, радиологов и хирургов.

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ХИМИОТЕРАПИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Химиотерапия рака толстой и прямой кишки за последние 5-7 лет добилась впечатляющих успехов после введения в практику таких препаратов как **Оксалиплатин** и **Иринотекан**. Новые и вполне обоснованные надежды связаны с использованием в лечении препаратов «таргетной» терапии.

Применение **Оксалиплатина** в сочетании с различными режимами введения 5-фторурацила (струйно, длительные инфузии, хрономодулированный режим) эффективность химиотерапии достигала 50-60%. Потенцирующее действие препаратов можно объяснить способностью Оксалиплатина уменьшать уровень тимидилат синтетазы в опухоли, что усиливает противоопухолевый эффект 5-фторурацила.

Высокая эффективность позволила проводить т.н. «неoadьювантную терапию» больным с метастазами колоректального рака в печень, которые могут быть в случае эффекта оперированы.

Оперативное вмешательство после проведения эффективной химиотерапии **Оксалиплатин/Лейковорин/5-фторурацил** у больных, с неоперабельными метастазами в печень стало возможным у 32-51%. При этом 5-летняя выживаемость оперированных

пациентов составила 39-50%. Известно, что при метастазах колоректального рака 5-летняя выживаемость не превышает 5%.

Применение пероральных фторпиримидинов (Капецитабин, УФТ) было эффективно в I линии у 44-50% больных, во II линии у 22% больных (после терапии 5-фторурацилом). Сочетание Оксалиплатина с УФТ позволило достигнуть лечебного эффекта в 35-45% случаев.

Комбинация Оксалиплатина 130 мг/м² и Томудекса 3 мг/м² каждые 3 недели в I линии химиотерапии была эффективна в 41-67,5% случаев.

В рандомизированном исследовании III фазы Tournigand C. et al., 2001, у 226 пациентов сравнивалась эффективность комбинации Иринотекан +5-фторурацил + Лейковорин и Оксалиплатин + 5-фторурацил + Лейковорин в I линии химиотерапии. Затем во II линии, пациенты, получавшие комбинацию с Иринотеканом, получали комбинацию с Оксалиплатином, и наоборот. Все пациенты получили Лейковорин 200 мг/м² инфузия 2 часа в 1 день, 5-фторурацил 400 мг/м² струйно в 1 день и 2400 мг/м² 46-часовая инфузия, дни 2-3, каждые 2 недели. В первой группе больные дополнительно получали Иринотекан 180 мг/м² каждые 2 недели, во второй группе — Оксалиплатин 100 мг/м² каждые 2 недели. При оценке эффективности общий эффект I линии комбинации с Иринотеканом составил 57,5%, время до прогрессирования — 8,4 мес., а комбинации с Оксалиплатином — 56%, время до прогрессирования — 8,9 мес. Во II линии эффективность комбинации с Иринотеканом (после Оксалиплатина) составила 7%, комбинации с Оксалиплатином (после Иринотекана) — 21,5%.

Оценена эффективность комбинации Иринотекана и Оксалиплатина. Оксалиплатин вводили в дозе 85 мг/м² и Иринотекан в дозе 175 мг/м² каждые 2 недели. Частота лечебного эффекта в I линии химиотерапии составила 42%. Во II линии химиотерапии (после 5-фторурацила) эффективность этой комбинации составила 37,5%.

Комбинация Оксалиплатина, Иринотекана, 5-фторурацила, Лейковорина в I линии была изучена в нескольких работах. Общая эффективность составила от 57% до 78%. Показано преимущество данной комбинации в сравнении с режимом Иринотекан, 5-фторурацил, Лейковорин (без Оксалиплатина). Частота лечебного эффекта составила 57% и 38% больных, соответственно.

Эффективным оказалось сочетание Оксалиплатина, Иринотекана и Томудекса в I линии. Эффективность режима составила 60%. Таким образом, применение Томудекса вместо 5-фторурацила и Лейковорина оправданно.

A. Grothey et al. опубликовали результаты исследования Капецитабин 2000 г/м²/день в дни 1- 14 + Оксалиплатин 70 мг/м² в дни 1 и 8 (XELOX) против Капецитабина 2000 мг/м²/день в дни 1- 14 + Иринотекан 100 мг/м² в 1 и 8 дни (XELIRI) у 161 больного в I линии химиотерапии колоректального рака. Эффективность режимов составила 49,3% и 37,5%, соответственно, время до прогрессирования 6,6 мес. и 8,2 мес. Общая выживаемость больных в обеих группах была схожей: 17,7 мес. и 17,8 мес.

Интерес представляет сравнительное изучение комбинации Оксалиплатин 85 мг/м² и Иринотекан 200 мг/м² каждые 3 недели против Иринотекана 350 мг/м² каждые 3 недели во II линии после 5-фторурацил-содержащих режимов. В результате получено значительное увеличение частоты общего эффекта (21,3% против 7%), времени до прогрессирования (5,3 мес. против 2,8 мес.), общей выживаемости (13,4 мес. против 11,1 мес.) у 628 больных.

Кампто за последнее десятилетие утвердился в качестве одного из препаратов выбора при лечении колоректального рака. Исследования L. Saltz, J.Y. Douillard и С.-Н. Köhne показали высокую активность комбинации Кампто и 5-фторурацила в различных режимах введения (струйные введения, комбинация струйного введения с длительными инфузиями, только длительные инфузии).

В комбинациях с новыми лекарствами — ингибиторами тимидилат синтетазы (Капецитабин, Томудекс), Кампто также показал высокую эффективность при распространенном колоректальном раке.

В сочетании с Капецитабином Кампто исследовался в I линии несколькими авторами.

Т а б л и ц а 1

Автор	Режим	Число больных	Выживаемость (медиана, мес.)	Время до прогрессирования (медиана, мес.)	Эффективность (%)
L. Saltz (5-ФУ болюс)	Кампто + 5-ФУ/ЛВ	231	14,8	7,0	39
	5-ФУ/ЛВ	226	12,6	4,3	21
J.Y. Douillard 5-ФУ инфузия (режим De Gramont)	Кампто + 5-ФУ/ЛВ	198	17,4	6,7	35
	5-ФУ/ЛВ	187	14,1	4,4	22
С.-Н. Köhne 5-ФУ инфузия (режим АЮ)	Кампто + 5-ФУ/ЛВ	90	20,1	8,8	—
	5-ФУ/ЛВ	93	16,8	6,3	—

Т а б л и ц а 2

Автор	Режим	Эффективность	Время до прогрессирования
E. Bajetta et al.	Кампто 240 мг/м ² , день 1 Капецитабин 2000 мг/м ² /день в 2-15	47%	8,3 мес.
	Кампто 120 мг/м ² , в дни 1 и 8 Капецитабин 2000 мг/м ² /день в 2-15	44%	7,6 мес.
Y. Patt et al	Кампто 250 мг/м ² в день 1 Капецитабин 2000 мг/м ² /день в 1-14 дни	57%	7,8 мес.
M.M. Borner et al	Кампто 70 мг/м ² , дни 1,8,15,22,29 Капецитабин 2000 мг/м ² /день 1-14, 22-35	34%	6,9 мес.
	Кампто 240 мг/м ² , в день 1 Капецитабин 2000 мг/м ² /день в 1-14	35%	9,2 мес.
T.W. Kim et al.	Капецитабином (2000 мг/м ² /день, дни 2-15) в 1,5 раза более низкую дозу Кампто (100 мг/м ² , в дни 1 и 8)	49%	7,5 мес.
P.Garcia-Alfonso et al.	Кампто 175 мг/м ² каждые 2 недели и Капецитабин 2000 мг/м ² /день, дни 2-8, 1 неделя перерыв	50%	—
D.W. Rea et al	Кампто 250 мг/м ² , в день 1 Капецитабин 2000 мг/м ² /день в 1-14	42%	8,3 мес.

В сочетании с Томудексом Кампто также показал свою высокую эффективность. A. Milla et al. оценил эффективность комбинации Томудекс 3 мг/м² и Кампто 350 мг/м² каждые 3 недели у 72 больных. Общий эффект составил 40%. C. Carnaghi et al. исследовали активность комбинации Иринотекан 350 мг/м² в день 1 и Томудекс 2,6 мг/м² в день 2, каждые 3 недели у 46 пациентов распространенным колоректальным раком. Общий эффект составил 46%, время до прогрессирования 5,3 мес.

Комбинацию Кампто 100 мг/м² в дни 1 и 15 и S-1 в дозе 80 мг/м²/день перорально в дни 1-14, 2 недели перерыв оценили Y. Komatsu et al у 20 больных. Общая эффективность составила 60%, при весьма умеренной токсичности (диарея III-IV ст. у 2 больных и нейтропения 4 ст. у 1 больного).

M. Mendez et al. оценили эффективность сочетания Кампто 125 мг/м² в дни 1, 8 и 15 с другим пероральным фторпиримидином УФТ 200 мг/м²/день + Лейковорин 45 мг/м²/день, в дни 1-21 у 53 больных. Было отмечено 3 полных эффекта и 8 частичных при 19 длительных (более 4 мес.) стабилизациях (эффект 57%). Время до прогрессирования составило 7,9 мес., а общая продолжительность жизни 18, 2 мес.

Большие успехи достигнуты в химиолучевом лечении местнораспространенного рака прямой кишки, позволившие увеличить число сфинктерсохраняющих операций.

Еженедельное введение Оксалиплатина, Лейковорина и постоянной инфузией 5-фторурацила с одновременной лучевой терапией при T₃₋₄N+ рака прямой кишки позволило у всех пациентов значительно уменьшить стадию болезни с полной морфологической ремиссией у 11 (29%) из 38 больных.

В другой работе с применением комбинации Оксалиплатина, Лейковорина и струйного 5-фторурацила при T₃₋₄ полная морфологическая ремиссия была достигнута у 14% больных, при отсутствии опухолевых клеток в краях резекции у 79% больных.

Иринотекан в комбинации с лучевой терапией также активно изучается при местно-распространенном раке прямой кишки.

Иринотекан 18 мг/м², Лейковорин 20 мг/м² + 5-фторурацил 350 мг/м² в 1-5 и 22-29 дни, одновременно с лучевой терапией 45 Гр. (разовая доза 1,8 Гр) привели к морф.ПР у 24% больных и дополнительно у 9% отмечен патоморфоз III ст. (единичные опухолевые клетки), морф.Т₀₋₂ у 41% больных. R₀ резекция выполнена у 85% больных.

F. Willeke et al. оценили эффективность Кампто, Капецитабина и лучевой терапии у 28 больных местно-распространенным раком прямой кишки (T₃₋₄, N⁺, нижняя граница опухоли от ануса в среднем 5 см). Больные получали Кампто 50 мг/м² еженедельно, Капецитабин 1000 мг/м²/день в дни 1-38 и лучевую терапию 50,4 Гр. морф.ПР отмечен у 18% больных и у 32% отмечен патоморфоз III ст. (единичные опухолевые клетки). R₀ резекция выполнена 100% больных.

A. Schalhorn et al оценили в рандомизированном исследовании эффективность FOLFIRI (Кампто 80 мг/м², Лейковорин 500 мг/м² и 5-фторурацил 2000 мг/м² 24 час инфузия, еженедельно 6 недель, 2 недели перерыв) и IROX (Кампто 80 мг/м², еженедельно 6 недель + Оксалиплатин 85 мг/м² каждые 2 недели). Всего было оценено 299 больных с метастазами рака толстой и прямой кишки. Общая эффективность составила 46% и 50%, соответственно. Медиана времени до прогрессирования составила 8,7 мес. и 7,3 мес. (p=0,15). Общая выживаемость 21,1 мес. и 18,6 мес. (p=0,23).

В настоящее время нет стандартной третьей линии химиотерапии колоректального рака, и новые надежды связаны с комбинациями химиопрепаратов и препаратов «таргетной терапии».

VEGF экспрессируется приблизительно в 50% случаев колоректального рака. Показана также высокая плотность микрососудов в опухоли, что имеет несомненное прогностическое значение с точки зрения общей выживаемости. Среди различных факторов стимулирующих рост сосудов, VEGF считается наиболее благоприятной мишенью «таргетной терапии», направленной на подавление неоангиогенеза при колоректальном раке.

Первым исследованием **Бевасизумаба** при распространенном колоректальном раке было исследование Kabbinar F et al, опубликованное в 2003 году, включавшее в себя 104 больных, рандомизированных в 3 группы: **5-фторурацил + Лейковорин** в еженедельном режиме, тот же режим + **Бевасизумаб** 10 мг/кг или тот же режим химиотерапии + Бевасизумаб 5 мг/кг. Результаты исследования представлены в табл. 3

Т а б л и ц а 3

Общая эффективность и выживаемость при химиотерапии 5-фторурацил/лейковорин + Бевацизумаб

Показатели	5ФУ/ЛВ n=36	5ФУ/ЛВ + Бевацизумаб 5 мг/кг, n=35	5ФУ/ЛВ + Бевацизумаб 10 мг/кг, n=33
Общая эффективность (%)	17	40	24
Время до прогрессирования (мес.)	5,2	9,0	7,2
Общая выживаемость (мес.)	13,8	21,5	16,1

Результаты впечатляют, с учетом использования не самого оптимального режима современной химиотерапии, в отношении значимого удвоения времени до прогрессирования и общей выживаемости.

В дополнение, 2 из 22 больных, которым было продолжено лечение **Бевацизумабом** в монотерапии после прогрессирования, имели частичную ремиссию и у 7 больных достигнута длительная стабилизация.

Группа исследователей, во главе с Hurwitz Н опубликовали в 2004 г. результаты исследования I линии лечения колоректального рака у 813 больных, получавших лечение IFL (Иринотекан 125 мг/м² + 5-Фторурацил 500 мг/м² струйно + Лейковорин 20 мг/м² струйно, еженедельно, 4 недели, 2 недели перерыв) с или без **Бевацизумаба**.

Результаты исследования представлены в табл. 4.

Т а б л и ц а 4

Общая эффективность и выживаемость при химиотерапии IFL + Бевацизумаб

Показатели	IFL n=411	IFL + Бевацизумаб 5 мг/кг n=402	p
Общая эффективность (%)	34,8	44,8	0,004
Время до прогрессирования (мес.)	6,2	10,6	<0,001
Общая выживаемость (мес.)	15,6	20,3	<0,001

Это, несомненно, более современные данные, и они подтверждают громадный шаг вперед в лечении распространенного колоректального рака с точки зрения увеличения общей выживаемости и времени до прогрессирования при добавлении к лечению Бевацизумаба.

Это стимулирует дальнейшие исследования эффективности Бевацизумаба по различным показателям. В частности наш центр участвует в определении эффективности химиотерапии фторпиримидинами и Оксалиплатина (FOLFOX или XELOX) с или без Бевацизумабом в I линии лечения колоректального рака.

В настоящее время проводятся дальнейшие исследования Бевацизумаба в сочетании с различными режимами химиотерапии одновременно или после химиотерапии, оценка эффективности Бевацизумаба и Цетуксимаба (антитела к рецепторам эпидермального фактора роста). Планируются исследования Бевацизумаба при адьювантной химиотерапии рака толстой кишки, и др.

L.V. Saltz et al. оценили у 76 больных в III-IV линии лечения (после Оксалиплатина и Кампто) сочетание Бевасизумаба (анти VEGF) и Цетуксимаба (анти EGFR) с или без Кампто. В группе с Кампто общая эффективность (частичная ремиссия + длительная стабилизация) составила 78%, время до прогрессирования — 5,8 мес. В группе, получавшей только «таргетные» препараты общая эффективность составила также 78%, но время до прогрессирования было значительно меньше — 4 мес.

У 22 EGFR позитивных больных, имевших ранее прогрессирование на Оксалиплатине и Кампто A. Herero et al. провели исследование Цетуксимаб 250 мг/м² еженедельно (нагрузочная доза 400 мг/м²) и Кампто 180 мг/м² каждые 2 недели. Частичный эффект был отмечен у 27% больных и длительная стабилизация еще у 18% (общая эффективность 45%).

В настоящее время активно исследуются комбинации препаратов т.н. «таргетной терапии» Цетуксимаб (Эрбитукс) — ингибитор рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), Бевацизумаб (Авастин) — ингибитор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в сочетании с лучшими режимами химиотерапии.

E. van Cutsem et al. на ESMO 2004 представили выдающиеся результаты химиотерапии FOLFOX-4 в сочетании с Цетуксимабом 250 мг/м² еженедельно (первая доза 400 мг/м²). При лечении 43 больных с гиперэкспрессией EGFR полный и частичный ответ достигнут в 81% случаев (5% полная ремиссия и 76% частичная ремиссия). 7 больным была выполнена радикальная резекция метастазов в печень, остальные продолжают лечение. 17% имели длительную стабилизацию болезни.

J. A. Meyerhardt et al. исследовали комбинацию XELOX в сочетании с Эрлотинибом (Тарцева), низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы рецепторов эндотелиального фактора роста (EGFR). У 20 больных с распространенным колоректальным раком, ранее получавших химиотерапию, общая эффективность составила 20% со стабилизацией болезни более 4 месяцев еще у 64%. В другом исследовании комбинация FOLFOX-4 с ингибитором ангиогенеза РТК/ЗК (в дозе 1250 мг/день, постоянно) у 35 больных общая эффективность составила 53%, время до прогрессирования 11,2 мес., общая выживаемость 18,6 мес.

Начиная с конца 1980-х гг. единственным эффективным и принятым в качестве стандарта режимом адъювантной химиотерапии колоректального рака являлась комбинация 5-Фторурацил + Лейковорин. Только в 2004 году были опубликованы данные об эффективном добавлении в эту схему Оксалиплатина (FOLFOX-4 против LV5FU2, исследование MOSAIC). В результате было получено статистически значимое снижение риска рецидива (для всех стадий на 24%, для II стадии на 21%, для III стадии на 25%), а также улучшение показателей трехлетней безрецидивной выживаемости. Полученные данные позволили рекомендовать в качестве стандарта адъювантной химиотерапии комбинацию Оксалиплатин/Лейковорин/5-фторурацил (FOLFOX-4) при раке толстой кишки в стадии Dukes C. Продолжаются активные исследования схем с включением Оксалиплатина в сочетании с препаратами таргетной терапии в адъювантном лечении и при распространенной болезни