



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО  
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ  
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва  
2010**

# Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при распространенном колоректальном раке

*E. Van Cutsem<sup>1</sup>, B. Nordlinger<sup>2</sup> & A. Cervantes<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*Digestive Oncology Unit, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium;*

<sup>2</sup>*Ambroise Paré, Hospital, Boulogne, France;*

<sup>3</sup>*Department of Hematology and Medical Oncology, INCLIVA, University of Valencia, Valencia, Spain*

## **Заболеваемость**

- В 2006 году в Европе было зарегистрировано 412900 новых случаев рака толстой и прямой кишки, что составило 12,9% в структуре злокачественных заболеваний. В этом же году в Европе от рака толстой и ободочной кишки умерло 217400 человек, что составило 12,2% в структуре смертности от злокачественных новообразований. Примерно у 25% больных уже при первичном диагнозе обнаруживаются отдаленные метастазы, а у половины пациентов они разовьются в дальнейшем.

## **Диагноз**

- При подозрении на метастазирование всегда необходимо выполнить адекватное радиологическое обследование (обычно компьютерная томография) и/или ультразвуковое исследование печени, рентгенографию органов грудной клетки.
- Впервые выявленные отдаленные метастазы требуют цитологической или гистологической верификации. Лишь в случае типичного метастазирования (не вызывающего сомнения метастазы в легкие или печень), исходного высокого риска метастазирования, интервала после удаления первичной опухоли до 3 лет, морфологическую верификацию можно не проводить. Оценка общего состояния, сопутствующей патологии, состояния органов и систем помогает определить дальнейшую тактику лечения.

## **Стадирование и оценка прогноза**

- Для выявления потенциально хирургически курабельных больных обследование должно в себя включать физикальный осмотр, общий и биохимический анализы крови с оценкой функции почек и печени, определение РЭА, КТ органов грудной клетки и брюшной полости. Исходное общее состояние является важнейшим прогностическим фактором. Другими прогностическими факторами являются число лейкоцитов в крови, уровни щелочной фосфатазы, лактата дегидрогеназы, билирубина и альбумина в сыворотке крови.
- Дополнительные необходимые исследования выполняются перед потенциально курабельным оперативным вмешательством. ПЭТ с 18-фтордеокси-глюкозой может дать дополнительную информацию в дифференциальной диагностике выявленных очагов неясного генеза или выявить новые очаги в случае планируемого хирургического вмешательства.

## **План лечения**

- План лечения должен быть обсужден мультидисциплинарной группой, особенно если имеют место потенциально резектабельные метастазы.
- Перед началом терапии важно определить, является ли пациент потенциально курабельным. К последним относятся не только больные с исходно операбель-

ными метастазами в печень, но и с ее массивным поражением, единичными метастазами в легкие. В случае хорошего ответа на лекарственную терапию некоторые из этих пациентов также может быть радикально прооперирована.

### **Паллиативная терапия.**

- Задачами паллиативной терапии являются продление жизни и устранение болезненных симптомов заболевания, но без существенного ущерба качества жизни.
- Паллиативная химиотерапия должна начинаться незамедлительно с включением 5-фторурацила в различных вариантах. Инфузионные режимы лейковорина/5-фторурацила менее токсичны, чем болюсные. Альтернативой инфузиям 5-фторурацила/лейковорина являются капецитабин или UFT.
- Комбинированные режимы 5-фторурацил/лейковорин/оксалиплатин (комбинация FOLFOX) или 5-фторурацил/лейковорин/иринотекан (комбинация FOLFIRI) повышают частоту объективных ответов, улучшают безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с 5-фторурацилом/лейковорином. Эффективность режимов FOLFOX и FOLFIRI одинакова, различается их токсичность: больше алопеций и фебрильных нейтропений с иринотеканом, больше полинейропатий с оксалиплатином [I,B]. В двух исследованиях («CAIRO» и «FOCUS») было показано, что последовательное назначение химиотерапии (начиная с монотерапии фторпиримидинами в первой линии) не уступает комбинированной химиотерапии по показателям общей выживаемости. Таким образом, применение монотерапии фторпиримидинами в первой линии лечения возможно в отдельных случаях или у ослабленных больных [I,B]. Если же достижение объективного ответа важно (в свете потенциальной резекции метастазов), то лечение следует начинать с комбинированной химиотерапии [IV]. Было показано, что наибольшая продолжительность жизни достигается у больных, получивших все три активных химиопрепарата (оксалиплатин, иринотекан, 5-фторурацил), не важно в какой последовательности.
- Комбинация оксалиплатина с капецитабином (CAPOX или XELOX) является равнозначной альтернативой режиму FOLFOX [I,A]. Комбинация иринотекана (250 мг/м<sup>2</sup>) с капецитабином (2000 мг/м<sup>2</sup> 1-14 дни) обладает большей токсичностью по сравнению с FOLFIRI. По этой причине данный режим редко применяется в оригинальных дозах. Снижение доз препаратов (иринотекана до 200 мг/м<sup>2</sup>, капецитабина до 1600 мг/м<sup>2</sup>) позволяют снизить токсичность без ущерба эффективности.
- Оптимальная продолжительность химиотерапии при метастатическом колоректальном раке остается неясной. Могут быть предусмотрены перерывы в терапии или менее интенсивное поддерживающее лечение, особенно при достижении кумулятивной токсичности и контроля болезни. Поддерживающее лечение фторпиримидинами после завершения этапа комбинированной химиотерапии увеличивает безрецидивную выживаемость по сравнению с полной отменой лечения [I,B]. Возобновление комбинированной химиотерапии обычно применяется при прогрессировании.
- Вторая линия химиотерапии показана больным в удовлетворительном общем состоянии. При прогрессировании после монотерапии фторпиримидинами обычно назначаются режимы с включением оксалиплатина или иринотекана. У больных с прогрессированием на FOLFOX возможно проведение химиотерапии на основе иринотекана и наоборот.
- Бевацизумаб увеличивает время до прогрессирования и продолжительность жизни в комбинации с химиотерапией первой линии 5-фторурацил/лейковорин и 5-фторурацил/лейковорин/иринотекан (IFL) [I,B]. Добавление бевацизумаба к FOLFOX увеличивает безрецидивную и общую выживаемость

в качестве второй линии терапии [I,B]. Добавление бевацизумаба к FOLFOX или XELOX в первой линии терапии увеличивает безрецидивную выживаемость [I,B]. Бевацизумаб обладает специфичной для своего класса препаратов токсичностью: артериальная гипертензия, протеинурия, артериальные тромбозы, перфорации полых внутренних органов, нарушение заживления ран. Пациенты старше 65 лет, перенесшие ранее артериальные тромбозы, имеют существенно повышенный риск их повторения во время терапии бевацизумабом. Нет молекулярных маркеров, позволяющих предсказывать эффект на бевацизумаб.

- Моноклональные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста (EGFR) — цетуксимаб и панитумумаб — демонстрируют эффективность в монотерапии при резистентном к химиотерапии процессе. Монотерапия цетуксимабом достоверно увеличивает продолжительность жизни больных, рефрактерных к химиотерапии, по сравнению с одним поддерживающим лечением (BSC) [I,B]. Монотерапия панитумумабом достоверно увеличивает время до прогрессирования больных по сравнению с одним поддерживающим лечением (BSC). В исследовании с панитумумабом улучшение продолжительности жизни не было достигнуто, так как больные после прогрессирования на поддерживающем лечении переводились на терапию панитумумабом (cross-over). Показана большая активность от добавления цетуксимаба к иринотекану у диссеминированных больных, чем при терапии одним цетуксимабом. Нет достаточных данных, позволяющих сделать аналогичный вывод для панитумумаба. Активность цетуксимаба и панитумумаба ограничена популяцией больных с отсутствием мутации гена K-RAS (так называемый, «дикий тип»). Анти-EGFR антитела не должны применяться у больных с наличием мутации K-RAS. Комбинация цетуксимаба и иринотекана у резистентных к химиотерапии больных с диким типом K-RAS стала стандартом лечения.
- Добавление цетуксимаба к комбинации FOLFIRI в первой линии терапии достоверно увеличивает частоту объективных ответов, выживаемость до прогрессирования и продолжительность жизни у больных с отсутствием мутации K-RAS [I,B]. Добавление панитумумаба к режимам FOLFOX и FOLFIRI в I и II линиях терапии приводит к увеличению выживаемости до прогрессирования и тенденции к пролонгации продолжительности жизни.
- Совместное одновременное назначение анти-EGFR антител и бевацизумаба ухудшает результаты лечения и не должно применяться вне рамок исследований.
- Антитела к EGFR у большинства приводят к возникновению у большинства больных акнеформной сыпи. Другими класс-специфическими побочными эффектами является диарея и гипомагнеземия. Цетуксимаб, как химерное моноклональное антитело, несколько чаще вызывает аллергические реакции, по сравнению с полностью гуманизированным антителом — панитумумабом.

### **Потенциально резектабельный метастатический колоректальный рак.**

- При солитарных или локализованных рядом метастазах в печень или легкое необходимо рассмотреть вопрос о возможности их хирургического удаления.
- В настоящее время критериями резектабельности печени являются остаточный объем печени свыше 30%, не менее двух прилежащих друг к другу сегмента печени, сохранение адекватного кровоснабжения и желчеотведения.
- После радикального (R0) удаления метастазов в печени или легких 5-летняя общая выживаемость составляет 25-35% [II,A]. Удаление части метастазов с паллиативной целью не показано. Изучается значение радиочастотной абляции в сочетании с системной терапией как альтернативы хирургическому лечению или в дополнении к нему в случаях, где невозможно выполнить радикальную резекцию.

- При резектабельных метастазах в печень проведение периоперационной химиотерапии комбинацией FOLFOX (оксалиплатин, инфузионный 5-фторурацил, лейковорин) приводит к улучшению 3-летней безрецидивной выживаемости на 7-8% [I,B]. Периоперационная химиотерапия включает в себя 3 месяца (6 курсов) лечения до операции и 3 месяца после резекции метастазов.
- Исходно резектабельные метастазы в печень могут стать операбельными в случае успеха химиотерапии. В случае полного исчезновения части метастазов следует, по-возможности, выполнять их резекцию, так как в большинстве случаев в них находят микроскопическую опухоль. У больных с потенциально резектабельными метастазами должна назначаться комбинированная химиотерапия. Имеются некоторые данные, свидетельствующие о повышении частоты радикальных резекций печени в результате применения трехкомпонентной комбинации (режим FOLFOXIRI). Однако высокая токсичность этого режима ограничивает его широкое применение. Комбинация двух цитотоксических препаратов с цетуксимабом или панитумумабом (при отсутствии мутации гена K-RAS) увеличивает частоту радикальных резекций печени у больных с исходно нерезектабельными метастазами.
- Хирургическое лечение может выполняться через 3-4 недели после завершения химиотерапии и не ранее, чем через 6-8 недель от последнего назначения бевацизумаба. Резекция печени должна выполняться сразу же, как процесс стал резектабельным, т.к. увеличение числа курсов химиотерапии приводит к росту частоты послеоперационных осложнений.

## Оценка эффекта

- Жалобы, физикальный осмотр, РЭА (если он был исходно повышен), КТ пораженных областей выполняются через 2-3 месяца после начала паллиативной химиотерапии [IV].

### ЛИТЕРАТУРА

1. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047.
2. 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; 18: 2938–2947.
3. Tournigand C, Andre 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; 22: 229–237.
4. Grothey A, Sargent D, Goldberg R, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil, leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1209–1214.
5. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised phase III trials. *Brit J Cancer* 2004; 90: 1190–1197.
6. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407–1412.
7. Seymour M, Maughan T, Ledermann J et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 143–152.
8. Koopman M, Antonini NF, Douma J et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 135–142.
9. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMO2 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5727–5733.
10. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2212–2221.
11. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007–1016.

12. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–2342.
13. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013–2019.
14. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–345.
15. Jonker D, OCallaghan C, Karapetis C et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040–2048.
16. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658–1664.
17. Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626–1634.
18. Wong SL, Mangu PB, Choti MA et al. Clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 493–508[Oct 19 2009 Epub ahead of print].
19. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757–1765.
20. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013–2019.
21. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006–2012.
22. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663–671.
23. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408–1417.
24. Tol J, Koopman M, Cats A et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 563–572.
25. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2037–2045.
26. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T et al. European Colorectal Metastases Treatment Group; Sixth International Colorectal Liver Metastases Workshop. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009; 20: 985–992.
27. Schmoll HJ, Sargent D. Single agent fluorouracil for first-line treatment of advanced colorectal cancer as standard? *Lancet* 2007; 370: 105–107.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: апрель 2002 г.

Обновленная версия: март 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. А. А. Трякин