

НАЦЕЛИВАЯСЬ НА РАК



Цетуксимаб: новый стандарт после безуспешной терапии иринотеканом

Метастатический колоректальный рак: цетуксимаб в лечении первой линии – частота ответа до 81%

Цетуксимаб и метастазы в печень: облегчение радикальной резекции печени

Профессор Рене
Адам, Виллежуф,
Франция



Расширяя спектр подходов
к лечению пациентов с
колоректальным раком

Дорогие коллеги

Моноклональное антитело цетуксимаб (препарат Эрбитукс), представляющее собой первое моноклональное антитело против рецептора эпидермального фактора роста (РЭФР), официально одобренное для использования при колоректальном раке*, оказывает значительное влияние на современные стандарты лечения пациентов с третьим по частоте злокачественным новообразованием в мире.

В данном номере под названием «Нацеливаясь на рак» представлены ключевые вопросы симпозиума «Нацеливаясь на РЭФР – новые методы лечения метастатического колоректального рака с использованием препарата Эрбитукс», проводившегося во время ежегодной конференции Международного общества гастроинтестинальной онкологии во Франции (Париж).

В связи с многообещающими результатами исследований II фазы в настоящее время продолжают интенсивные клинические исследования III фазы с целью изучения эффективности цетуксимаба в лечении первой линии при метастатическом колоректальном раке.

Особый интерес на симпозиуме вызвали весьма обнадеживающие результаты неoadъювантного использования цетуксимаба в комбинации со стандартной химиотерапией с целью уменьшения размеров первично нерезектабельных метастазов в печень. Возможно, это позволит выполнять радикальные хирургические операции у некоторых больных метастатическим колоректальным раком.

Рене Адам, Виллежуф, Франция.

Введение в колоректальный рак

В соответствии с базой данных GLOBOCAN Международного агентства по исследованию рака, колоректальный рак занимает третье место среди всех злокачественных новообразований по числу диагностируемых случаев во всем мире (1 миллион; 9,4% от общего числа всех злокачественных опухолей) после рака легких (1,35 миллиона) и рака молочной железы (1,15 миллиона) [1]. Учитывая распространенность данного заболевания, колоректальный рак, как отмечает Филипп Ружье (Philippe Rougier) из Франции, представляет большую проблему для системы здравоохранения.

В целом, заболеваемость повышается довольно быстро в тех странах, где общий риск ранее был низким, тогда как в странах с высоким риском наблюдается тенденция к стабилизации заболеваемости (Северная и Западная Европа) или ее снижению (Северная Америка) [1].

Ежегодно в Европе регистрируется около 376 000 новых случаев (13%) колоректального рака [2] (таблица 1). По частоте данное заболевание занимает третье место среди злокачественных опухолей после рака легких и предстательной железы у мужчин и рака молочной железы у женщин [2]. Колоректальный рак (КРР) остается ведущей причиной смерти от рака среди мужчин и женщин, следуя за раком легких и раком молочной железы примерно с 103 300 случаями смерти среди мужчин (10,7%) и 100 400 случаями смерти среди женщин (13,4%) [2].

Выживаемость зависит от стадии болезни на момент постановки диагноза

Выживаемость пациентов с колоректальным раком зависит от клинической и патологической стадии болезни на момент постановки диагноза. В соответствии с самой последней (6-й) версией классификации по стадиям Американского объединенного комитета по раку (AJCC), 5-летняя выживаемость составляет 93% при раке толстой кишки I стадии, 84% при стадии IIa, 72% при стадии IIb, 83% при стадии IIIa, 64% при стадии IIIb, 44% при стадии IIIc и 8% при IV стадии [3]. Как сообщает Ружье, клинически явные метастазы имеются у около 25% пациентов на момент постановки диагноза, тогда как в половине впервые выявленных случаев отдаленные метастазы обнаружатся позже, и такие больные погибнут от данного заболевания [4].

Таблица 1
Приблизительная частота и количество случаев заболевания и смерти от рака в Европе в 2004 году для обоих полов (в тысячах)

Случаи заболевания раком			Случаи смерти от рака		
Локализация	К-ство	%	Локализация	К-ство	%
Все локализации за исключением рака кожи (кроме меланомы)	2886,8	100,0	Все локализации за исключением рака кожи (кроме меланомы)	1711,0	100,0
Легкие	381,5	13,2	Легкие	341,8	20,0
Ободочная и прямая кишка	376,4	13,0	Ободочная и прямая кишка	203,7	11,9
Молочная железа	370,1	12,8	Желудок	137,9	8,1
Предстательная железа	237,8	8,2	Молочная железа	129,9	7,6
Желудок	171,0	5,9	Предстательная железа	85,2	5,0
Матка	133,8	4,6	Лимфомы	65,2	3,8
Лимфомы	121,2	4,2	Лейкоз	52,6	3,1
Ротовая полость и глотка	97,8	3,4	Матка	49,3	2,9
Лейкоз	75,6	2,6	Ротовая полость и глотка	40,1	2,3
Гортань	46,1	1,6	Пищевод	39,5	2,3
Пищевод	43,7	1,5	Гортань	24,5	1,4

Модифицировано из [2].

На протяжении последних трех лет комбинированные схемы химиотерапии на основе иринотекана или оксалиплатина в сочетании с фторурацилом и фолином кальция (ФК) практически вытеснили схемы химиотерапии одним препаратом (фторурацил с модуляцией лейковорином) в лечении метастатического КРР первой линии.

На сегодня комбинированные схемы химиотерапии с 5-ФУ, ФК и оксалиплатином (FOLFOX) или с 5-ФУ, ФК и иринотеканом (FOLFIRI) представляют собой стандартное лечение первой линии для пациентов с метастатическим КРР.

Стандартная химиотерапия не удовлетворяет потребности пациентов

Схемы на основе иринотекана или оксалиплатина часто являются лечением

второй линии, обеспечивая частоту ответа на уровне около 10% и общую выживаемость не более 10 месяцев [5]. Данный факт подчеркивает ощутимую медицинскую потребность в более эффективных методах лечения, которые позволили бы продлить выживаемость пациентов при низкой частоте побочных эффектов.

Литература

1. Parkin DM et al. (2005) CA Cancer J Clin 55:74-108
2. Boyle P, Ferlay J (2005) Ann Oncol 16:481-488
3. O'Connell JB et al. (2004) J Natl Cancer Inst 96: 1420-1425
4. Van Cutsem E et al. (2006) Targ Oncol 1:2-12
5. Rothenberg ML et al. (2003) J Clin Oncol 21: 2059-2069

Акцент на блокаду сигнальной системы РЭФР с помощью моноклональных антител

Несмотря на прогресс в области системной химиотерапии, даже, казалось бы, оптимальная современная химиотерапия метастатического колоректального рака все еще остается неудовлетворительной. Моноклональное антитело цетуксимаб является первым примером клинически выраженного преодоления резистентности к химиотерапии, что доказано Альберто Соберо (Alberto Sobrero) из Генуи, Италия.

Рецептор эпидермального фактора роста (РЭФР) представляет собой трансмембранный гликопротеин из семейства факторов роста тирозинкиназы. РЭФР состоит из внеклеточного домена, связывающего лиганды, и внутриклеточного домена тирозинкиназы. Связывание с его естественными лигандами, такими как трансформирующий фактор роста альфа (ТФР- α) или эпидермальный фактор роста, приводит к димеризации РЭФР, после которой следует процесс аутофосфорилирования тирозинкиназы. Это запускает каскад внутриклеточных сигнальных реакций, что в конечном итоге активирует экспрессию гена в ядре и формирует клеточный ответ, например деление клетки, миграции и дифференциации. РЭФР экспрессируется в здоровых клетках, где он играет ключевую роль в функционировании клетки и ее жизнеспособности [1]. В ряде исследований был засвидетельствован высокий уровень экспрессии РЭФР и/или амплификации гена в различных опухолях, в том числе при метастатическом колоректальном раке (КРР), который составлял от 72% до 82% из всех образцов опухолевой ткани [1–3]. Экспрессия РЭФР сопряжена с неблагоприятным прогнозом болезни и повышенным риском инвазии и метастазирования у пациентов с КРР [4]. Приведенные данные стали обоснованием для использования цетуксимаба.

Мишень цетуксимаба — РЭФР

Цетуксимаб является первым представителем моноклональных антител класса IgG1, влияющим на РЭФР. Цетуксимаб характеризуется более высокой специфичностью связывания и аффинностью к РЭФР по сравнению с двумя другими основными активирующими факторами роста — ЭФР и ТФР- α [5]. Наступающая при этом блокада угнетает лиганд-индуцированную активацию РЭФР, димеризацию,

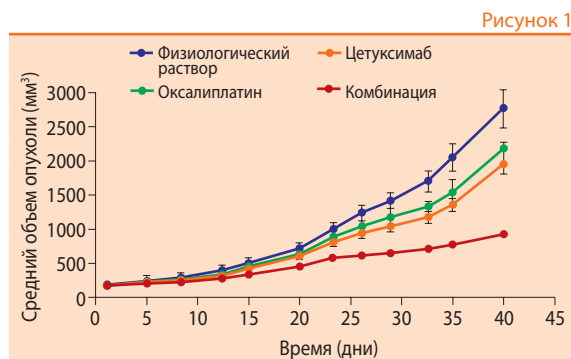


Рисунок 1. Цетуксимаб повышает эффективность оксалиплатина в ксенотрансплантатах рака ободочной кишки человека и позволяет преодолевать резистентность к оксалиплатину (модифицировано из [10]).

аутофосфорилирование тирозинкиназы и передачу сигнала, обеспечивая широкий спектр противоопухолевой активности, например подавление клеточного роста, индукцию апоптоза, снижение синтеза матричных металлопротеиназ (ММП), подавление роста метастазов и снижение продукции сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), а следовательно, угнетение ангиогенеза [6, 7].

Как моноклональное антитело класса IgG1, цетуксимаб продемонстрировал способность к регуляции антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) в лабораторных условиях [8]. Таким образом, помимо его ингибирующего влияния на сигнальную систему рецептора, у пациентов с опухолями с экспрессией РЭФР может наблюдаться положительный эффект от такого иммуностимулирующего свойства цетуксимаба. Цетуксимаб также блокирует продукцию поглотителей радикалов, таких как глутатион [9].

Имеется большой объем доклинических данных по использованию цетуксимаба на материале различных клеточных линий и опухолевых моделей *in vivo*, которые свидетельствуют о противоопухолевом эффекте препарата при его сочетании с химиотерапией и лучевым лечением, при этом также имеет место синергизм. Кроме того, «ингибирующее влияние цетуксимаба на рецептор ЭФР является уникальным

примером преодоления резистентности», — отмечает Соберо. Добавление цетуксимаба к иринотекану позволило преодолеть резистентность к химиотерапии иринотеканом у «голых» мышей с привитым человеческим раком ободочной кишки линии HT29 [9]. Соберо представил новые данные по использованию цетуксимаба в комбинации с оксалиплатином при той же модели опухоли, демонстрируя существенное замедление опухолевого роста, а также преодоление резистентности к оксалиплатину (рисунок 1) [10]. «Таким образом, у нас имеется два свидетельства того, что цетуксимаб способен преодолевать резистентность к иринотекану и оксалиплатину», — делает вывод Соберо, напоминая о том, что науке известно мало примеров комбинаций лекарственных средств, способных преодолевать резистентность к химиопрепаратам. ■

Литература

1. Van Cutsem E et al. (2006) *Targ Oncol* 1:2-12
2. Saltz LB et al. (2004) *J Clin Oncol* 22:1201-1208
3. Cunningham D et al. (2004) *N Engl J Med* 351: 337-345
4. Hemming AW et al. (1992) *J Surg Oncol* 51:147-152
5. Sato JD et al. (1983) *Mol Biol Med* 1:511-529
6. Ciardiello F et al. (2001) *Clin Cancer Res* 7:2958-2970
7. Baselga J (2001) *Eur J Cancer* 37, Suppl 4:S16-S22
8. Naramura M et al. (1993) *Cancer Immunol Immunother* 37:343-349
9. Prewett M et al. (2002) *Clin Cancer Res* 8: 994-1003
10. Prewett M et al. (2005) *AACR-NCI-EOERTC Conference*; PA Page 143, Poster Session B68

Новый стандарт после неудачи иринотекана

Цетуксимаб является единственным препаратом таргетной терапии, одобренным для использования у пациентов с метастатическим колоректальным раком (КРР) после безуспешных попыток химиотерапии иринотеканом. Моноклональное антитело продемонстрировало клинически выраженную монотерапевтическую активность и высокую эффективность в сочетании с химиотерапией и другими биологическими препаратами. Доказательства эффективности цетуксимаба при лечении пациентов с метастатическим КРР с экспрессией РЭФР после безуспешной терапии иринотеканом были представлены Альберто Соберо (Alberto Sobrero) из Генуи (Италия).

Эффективность цетуксимаба как препарата монотерапии или компонента комбинированных схем с другими химиотерапевтическими препаратами была засвидетельствована у больных метастатическим колоректальным раком (КРР) с прогрессированием болезни во время или после лечения схемами на основе иринотекана.

Цетуксимаб в качестве монотерапии

После публикации результатов первого исследования под руководством Зальтца (Saltz), продемонстрировавшего общую частоту ответа на уровне 13% при использовании цетуксимаба с иринотеканом [1], в ряде других исследований изучалась эффективность моноклонального антитела в качестве монотерапии [2–4].

При использовании в качестве монотерапии цетуксимаб обеспечивал стабильную частоту ответа в пределах 9–12% при средней выживаемости от 6,4 до 6,9 месяца у пациентов, получавших агрессивное лечение с использованием до пяти линий химиотерапии, сообщает Соберо (таблица 1). «Мой собственный опыт доказывает, что у некоторых пациентов, особенно у тех, которым предыдущие схемы химиотерапии принесли пользу, монотерапия цетуксимабом действительно эффективна», — утверждает Соберо.

Цетуксимаб в схемах комбинированной терапии

Приведенные данные стали поводом для начала исследования BOND (сокр. англ.: онкология кишечника с антителом цетуксимабом) [3]. В исследовании BOND было включено 329 больных метастатическим КРР с экспрессией РЭФР (рецептора эпидермального фактора роста), с опухолья-

ми, нечувствительными к иринотекану. 218 пациентов по принципу рандомизации были определены в группу лечения моноклональным антителом в комбинации с иринотеканом и 11 — в группу монотерапии цетуксимабом (доза цетуксимаба: стартовая доза 400 мг/м² в первую неделю, в дальнейшем — по 250 мг/м² в неделю).

Анализ по принципу лечебного намерения продемонстрировал более высокие показатели частоты ответа (23% в противовес 11%; $p = 0,007$), контроля заболевания (56% в противовес 32%; $p < 0,001$) и времени до прогрессирования болезни (ВПБ) (4,1 месяца в противовес 1,5 месяца; $p < 0,001$) для комбинированной схемы по сравнению с монотерапией цетук-

симабом (таблица 2). Разность по всем перечисленным показателям достигла статистической значимости. Подобные показатели частоты ответа также были получены в меньших исследованиях цетуксимаба у пациентов после безуспешной химиотерапии на основе оксалиплатина или иринотекана [5, 6].

В исследовании BOND II изучалась эффективность цетуксимаба при одновременном использовании с моноклональным антителом бевацизумабом, воздействующим на рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), у пациентов с нечувствительным к иринотекану метастатическим колоректальным раком [7]. Пациенты распределялись в две группы по принципу рандомизации:

Таблица 1

Эффективность цетуксимаба как препарата монотерапии у пациентов с метастатическим колоректальным раком после безуспешного лечения иринотеканом				
Автор	Число пациентов	Частота ответа	Время до прогрессирования (месяцы)	Средняя выживаемость (месяцы)
Saltz, 2004 [2]	57	9%	1,4	6,4
Cunningham, 2004 [3]	111	11%	1,5	6,9
Lenz, 2005 [4]	346	12%	4,2	6,6

Таблица 2

Эффективность цетуксимаба в сочетании с различными препаратами у пациентов с метастатическим колоректальным раком после безуспешного лечения иринотеканом					
Автор	Цетуксимаб +	n	Частота ответа	Время до прогрессирования (месяцы)	Средняя выживаемость (месяцы)
Cunningham, 2004 [3]	Иринотекан	218	23%	4,1	8,6
Saltz, 2005 [7]	Бевацизумаб	40	20%	5,6	–
Saltz, 2005 [7]	Иринотекан + бевацизумаб	41	37%	7,9	–

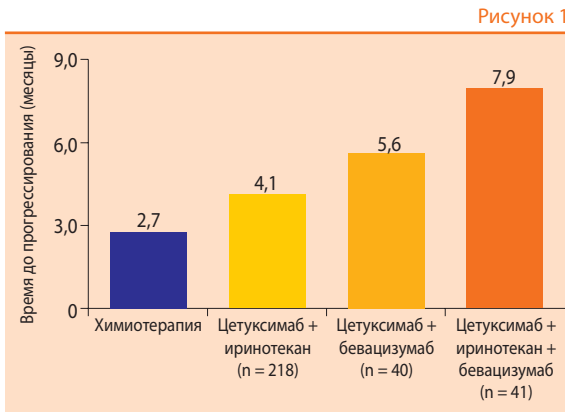


Рисунок 1. Время до прогрессирования при высокорезистентном метастатическом колоректальном раке (представлено А. Собреро и соавт., 2006).

маба в комбинации с иринотеканом по сравнению с монотерапией иринотеканом у пациентов с метастатическим КРР с экспрессией РЭФР после безуспешных попыток химиотерапии первой линии оксалиплатин/5-ФУ [8]. Включение пациентов началось в июне 2003 года, планируется набрать 1300 пациентов в 250 медицинских центрах. Первые результаты безопасности были представлены на симпозиуме ASCO в 2005 году [8].

Кожные реакции: прогностические факторы ответа, чувствительность кожных превосходит статус РЭФР

Имеется достаточно доказательств, свидетельствующих об отсутствии взаимосвязи между экспрессией РЭФР опухоли по результатам современного иммуногистохимического исследования (ИГХ) и ответом на таргетную терапию препаратами, направленными на РЭФР, например цетуксимабом. Учитывая приведенные результаты, выявление экспрессии РЭФР методом ИГХ не обладает прогностической ценностью при подборе пациентов для лечения цетуксимабом. «Однако у нас есть мощнейший клинический параметр, позволяющий предсказать клиническую эффективность цетуксимаба, — это кожная сыпь», — подчеркивает Собреро (**таблица 3**) [9].

Данный эффект наблюдается не только у больных КРР, но также и у пациентов с различными солидными опухолями, включая рак поджелудочной железы и плоскоклеточный рак головы и шеи (ПКРГШ).

Таблица 3

Взаимосвязь между степенью тяжести угревидной сыпи и клиническим результатом у пациентов с метастатическим колоректальным раком, получавших монотерапию цетуксимабом			
Угревидная сыпь	N	Частота ответа (%)	Средняя общая выживаемость (месяцы)
Нет	35	0,0	1,7
1 степень	138	7,2	4,9
2 степень	153	17,0	8,9
3 степень	20	20	11,5

Модифицировано из [9].

- группа А (ЦБИ, n = 41)
 - цетуксимаб в стартовой дозе 400 мг/м² на первой неделе с дальнейшим использованием в дозе 250 мг/м² еженедельно
 - бевацизумаб в дозе 5 мг/кг раз в две недели
 - иринотекан в той же дозе и по той же схеме, что и до включения в исследование
 - группа Б (ЦБ, n = 40)
 - цетуксимаб в стартовой дозе 400 мг/м² в первую неделю с дальнейшим использованием в дозе 250 мг/м² еженедельно
 - бевацизумаб в дозе 5 мг/кг раз в две недели
- Критериями включения являлись рост опухоли на фоне предыдущей схемы монотерапии иринотеканом или комбинированной схемы химиотерапии на основе иринотекана, а также отсутствие в прошлом лечения, направленного против РЭФР и РСЭФР. Для включения в исследование не требовалось определения экспрессии РЭФР. Токсичность оценивалась по критериям общей терминологии для побочных эффектов (СТСАЕ) версии 3,0, а эффективность — и по данным КТ или МРТ-сканирования (магнитно-резонансной томографии) каждые 6 недель. Предварительный анализ засвидетельствовал, что комбинированное ле-

чение с цетуксимабом и бевацизумабом не сопровождалось непредвиденными и/или синергическими побочными эффектами. При комбинировании цетуксимаба и бевацизумаба без химиотерапии (группа Б) у пациентов удалось достичь частоты ответа 20% и «очень длительного времени до прогрессирования болезни — 5,6 месяца», — отмечает Собреро (**таблица 2**). Эффективность двух биологических препаратов была еще более выраженной при их комбинации с иринотеканом: «Это действительно превосходный результат: частота ответа 37% и удвоение среднего времени до прогрессирования болезни до 8 месяцев у пациентов после безуспешных попыток применения нескольких линий терапии», — подводит итог Собреро. Принимая во внимание время до прогрессирования болезни (ВПБ), Собреро подчеркивает клиническую пользу цетуксимаба в комбинации с различными препаратами, которая выражается в удлинении ВПБ с 2,7 месяца при использовании исключительно химиотерапии до 7,9 месяца при использовании тройной комбинации с бевацизумабом и иринотеканом (**рисунок 1**).

В рандомизированном исследовании III фазы EPIC (сокр. англ.: европейское проспективное исследование рака и питания) изучается польза цетукси-

Литература

1. Saltz LB et al. (2001) Proc Am Soc Clin Oncol 20: Abstract 7
2. Saltz LB et al. (2004) J Clin Oncol 22: 1201-1208
3. Conningham D et al. (2004) N Engl J Med 351: 337-345
4. Lenz HJ et al. (2005) J Clin Oncol 23, 16S: Abstract 3536
5. Grothe W et al. (2005) J Clin Oncol 23, Suppl 16S: Abstract 3669
6. Herrero A et al. (2005) J Clin Oncol 23, Suppl 16S: Abstract 3726
7. Saltz LB et al. (2005) J Clin Oncol 23, 16S: Abstract 3508
8. Sobrero A et al. (2005) J Clin Oncol 23, 16S: Abstract 3580
9. Pippas AW et al. (2005) J Clin Oncol 23, 16S: Abstract 3595

Частота ответа достигает 81%

Положительные результаты использования цетуксимаба у пациентов после безуспешного предыдущего лечения открыло путь для применения антитела в комбинации с химиотерапией в качестве лечения первой линии. Как продемонстрировал Тимоти Моган (Timothy Maugan) из Кардиффа, Великобритания, цетуксимаб значительно повышает эффективность схем химиотерапии с иринотеканом или оксалиплатином с частотой ответа до 81% и средней выживаемостью до 33 месяцев в данной клинической ситуации. Продолжающиеся крупномасштабные рандомизированные исследования III фазы CRYSTAL, COIN и CAIRO-2 были спланированы для подтверждения клинической эффективности цетуксимаба в лечении первой линии у пациентов с метастатическим колоректальным раком.

Эффективность и безопасность цетуксимаба у больных метастатическим колоректальным раком (КРР) с экспрессией РЭФР (рецептора эпидермального фактора роста) в комбинации со стандартной терапией первой линии по схемам FOLFOX (5-ФУ/ФК/оксалиплатин)/FOLFIRI (иринотекан/5-ФУ/ФК) изучались в ряде исследований I-II фазы. Моноклональное антитело во всех указанных исследованиях вводилось в стартовой дозе 400 мг/м² внутривенно с дальнейшим использованием раз в неделю в дозе 250 мг/м² внутривенно.

Цетуксимаб с химиотерапией на основе оксалиплатина

Международное кооперированное исследование II фазы ACROBAT было спланировано для оценки эффективности и безопасности цетуксимаба в комбинации со схемой FOLFOX-4 в лечении первой линии [1]. Как сообщает Тимоти Моган (Timothy Maugan) из Кардиффа, Великобритания, в целом 43 пациента с метастатическим КРР и экспрессией РЭФР,

не получавшие ранее химиотерапию по поводу метастатического рака, получили цетуксимаб в стандартной дозе плюс химиотерапию по схеме FOLFOX-4 (каждые 2 недели: оксалиплатин в дозе 85 мг/м², день 1; ФК в дозе 200 мг/м² два часа и 5-ФУ в дозе 400 мг/м² внутривенно болюсно с дальнейшим введением препарата в дозе 600 мг/м² внутривенно на протяжении 22 часов, дни 1 и 2) до прогрессирования болезни или развития недопустимых токсических эффектов.

Обновленные предварительные результаты анализа эффективности на материале 42 пациентов продемонстрировали «поразительные результаты с частотой ответа на уровне 81%, включая полный регресс у 10% пациентов, необыкновенно высоким показателем контроля болезни на уровне 98% и выживаемостью без прогрессирования болезни 12,3 месяца», — резюмирует Моган (таблица 1). Комбинированное лечение сопровождалось хорошей переносимостью и известными побочными эффектами, поддававшимися лечению.

Цетуксимаб с химиотерапией на основе иринотекана

Цетуксимаб также продемонстрировал выраженную противоопухолевую эффективность в качестве препарата первой линии в комбинации с химиотерапией по схеме FOLFIRI. Анализ французского открытого исследования I-II фаз на материале 42 пациентов продемонстрировал общую частоту ответа на уровне 45% с показателем контроля болезни 83% и средней выживаемостью 23 месяца, что Моган прокомментировал как «впечатляющие данные» [2].

«Цетуксимаб в комбинации с АЮ продемонстрировал очень высокий показатель контроля болезни на уровне 96% и поразительную среднюю выживаемость 33 месяца, — отметил Моган.»

У десяти пациентов не удалось провести оценку ответа, поскольку они перенесли вторичную резекцию метастазов.

Данные из немецкого исследования с использованием цетуксимаба в комбинации с еженедельным введением ири-

Таблица 1

Резюме эффективности: цетуксимаб в комбинации с химиотерапией в лечении первой линии у пациентов с метастатическим колоректальным раком					
Угневидная сыпь	Цетуксимаб + IFL ¹	Цетуксимаб + FOLFIRI ²	Цетуксимаб + АЮ/иринотекан ³	Цетуксимаб + FOLFOX-4 ⁴	Цетуксимаб + FUFOX ⁵
Число пациентов	29	42	21	42	49
Частота ответа (ПО + ЧО)	48%	45%*	67% (10% ПО)	81% (10% ПО)	55% (2% ПО)
Стабилизация болезни (СБ)	10%	38%	29%	17%	24%
Показатель контроля болезни (ПО + ЧО + МО + СБ)	90%	83%	96%	98%	79%
Средняя выживаемость (месяцы)	НД	23	ОВ: 33	ВБП: 12,3	НД

* У десяти пациентов не удалось провести оценку ответа, поскольку они подверглись вторичной резекции метастазов.
ПО = полный ответ; ЧО = частичный ответ; МО = минимальный ответ; ОВ = общая выживаемость; ВБП = выживаемость без прогрессирования.

Адаптировано из 1: [4], 2: [2]; 3: [3]; 4: [1]; 5: [5].

Рисунок 1

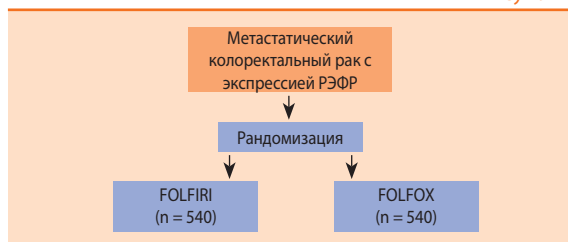


Схема исследования III фазы CRYSTAL лечения первой линии (представлена Т. Моганом, 2006).

или без него (или FOLFOX на протяжении 12 недель с дальнейшим мониторингом и повторным лечением при прогрессировании болезни) (рисунок 2). «Данное исследование началось в марте 2005 года и в настоящее время продолжается активный набор пациентов в 54 центрах-участниках в Великобритании», — сообщает Моган.

Рисунок 2

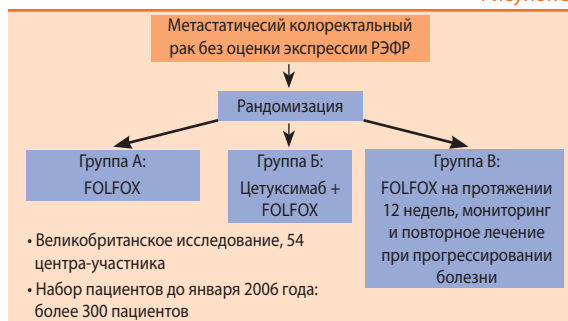


Схема исследования III фазы COIN лечения первой линии (представлена Т. Моганом, 2006).

Исследование CAIRO-2

В голландском исследовании CAIRO-2 изучается эффективность лечения по схеме XELOX (капецитабин плюс оксалиплатин) в комбинации с бевацизумабом ± цетуксимаб (рисунок 3). Исследование началось в июне 2005 года в 15-ти центрах.

Рисунок 3

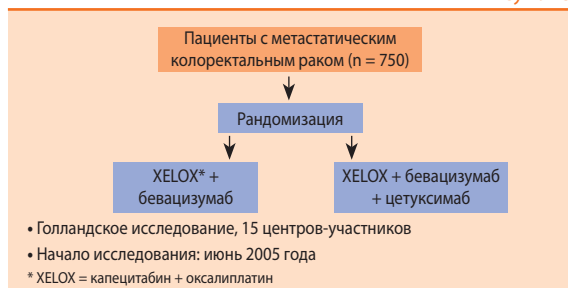


Схема исследования III фазы CAIRO-2 лечения первой линии (представлена Т. Моганом, 2006).

нотекана/инфузии 5-ФУ/ЛВ (схема AIO, n = 21) продемонстрировали общую частоту ответа на уровне 67%, включая полную регрессию у двоих пациентов (10%), «очень высокий показатель контроля болезни на уровне 96% и поразительные показатели средней выживаемости 33 месяца», сообщает Моган [3] (таблица 1). Пять пациентов (24%) стали кандидатами для вторичной хирургической резекции метастазов.

Продолжающиеся исследования III фазы

Для подтверждения результатов исследований II фазы на материале большей популяции пациентов в Европе в настоящее время продолжаются три исследования III фазы у пациентов с метастатическим КРР.

Исследование CRYSTAL

Рандомизированное исследование CRYSTAL (цетуксимаб в комбинации с ири-

нотеканом в лечении метастатического колоректального рака первой линии) стало первым исследованием III фазы, инициированным в данной клинической ситуации, целью которого стала оценка клинической пользы цетуксимаба в комбинации с химиотерапией по схеме FOLFIRI у пациентов с метастатическим КРР и экспрессией РЭФР (рисунок 1). Первичным конечным результатом стала выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП), и включение 1200 пациентов проводилось и уже завершилось в 180 медицинских центрах Европейского Союза, Австралии, Южной Африки, Латинской Америки и Азии.

Исследование COIN

Другим продолжающимся исследованием является британское исследование COIN. Для включения пациентов оценка экспрессии РЭФР не требуется. Пациенты получают необходимое лечение по схеме FOLFOX с цетуксимабом

Литература

1. Cervantes A et al. (2005) Eur J Cancer Suppl 3: 181, Abstract 642
2. Peeters M et al. (2005) Eur J Cancer Suppl 3: 188, Abstract 664
3. Folprecht G et al. (2006) Ann Oncol 17: 450-456
4. Rosenberg et al. (2002) Proc Am Soc Clin Oncol 20: Abstract 536
5. Seufferlein T et al. (2005) J Clin Oncol 23 (Suppl 16s):281, Abstract 3644

Резекции метастазов колоректального рака в печень

Приблизительно у 50% пациентов с колоректальным раком во время заболевания появляются метастазы в печени. Поскольку в области хирургии печени на протяжении последних лет наблюдается значительный прогресс, хирургическое удаление новообразований печени заняло свое важное место в клинической практике. Уменьшение размеров метастазов с помощью предоперационной химиотерапии все чаще становится онкохирургической стратегией лечения пациентов, как сообщает Рене Адам из Виллежуфа во Франции.

До начала 90-х годов предыдущего столетия метастазы колоректального рака (КРР) в печени, как правило, не оперировались, что приводило к стремительному необратимому прогрессированию болезни с 5-летней выживаемостью на уровне от 2% до 8% [1]. Возрастающая популярность хирургической резекции с целью удаления метастазов колоректального рака в печень объясняется улучшением качества техники вмешательства на протяжении двух последних десятилетий [1].

Отдаленная выживаемость только при полном удалении метастазов

«Хирургическое вмешательство является единственным методом, позволяющим достичь 5-летней выживаемости на уровне 40% и выживанию четверти пациентов по истечению 10 лет», - утверждает Рене Адам из Виллежуфа во Франции (рисунок 1). Однако, примерно у 20% пациентов с метастатическим КРР метастазы в печени на момент постановки диагноза являются резектабельными. Резектабельность зависит от наличия или отсутствия метастазов в других органах, вовлечения нерезектабельных структур самой печени, или недостаточной массы печеночной ткани, которая останется после операции [2]. До недавнего времени пациенты с первичной нерезектабельностью получали химиотерапию, что позволяло достичь крайне низких показателей 5-летней выживаемости – ниже 5% [2].

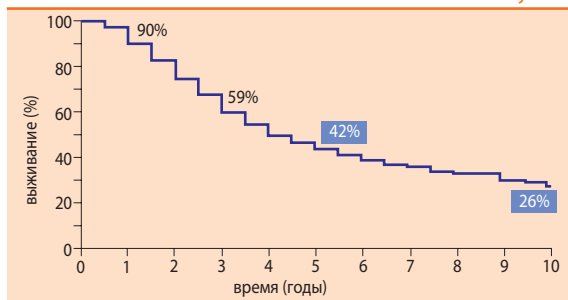
Схемы первой линии химиотерапии метастатического КРР совершенствовались на протяжении последнего десятилетия, что позволило достичь частоты ответа 50% и средней выживаемости 18-20 месяцев при использовании схем FOLFOX или FOLFIRI [2]. Однако остаются актуальными две проблемы:

- У пациентов, получавших даже высокоэффективную химиотерапию, но без хирургической резекции, долгосрочный прогноз крайне неблагоприятный.
- Кроме того, «на протяжении многих лет существовал барьер между небольшим меньшинством пациентов с резектабельными метастазами, получавшими исключительно хирургическое лечение, и подавляющим большинством пациентов, получавших только химиотерапию», - указывает Адам.

Уменьшение размеров опухолей с помощью химиотерапии: до 30% пациентов могут стать кандидатами для хирургического лечения

Уменьшение размеров опухолей с помощью эффективной предоперационной химиотерапии, позволяющей превратить нерезектабельные метастазы в резектабельные, стало успешным и все более распространенным методом изменения данной ситуации. Это было описано в ряде исследований и подтверждено собственным 15-летним опытом Адама на материале 1439 пациентов, перенесших

Рисунок 1



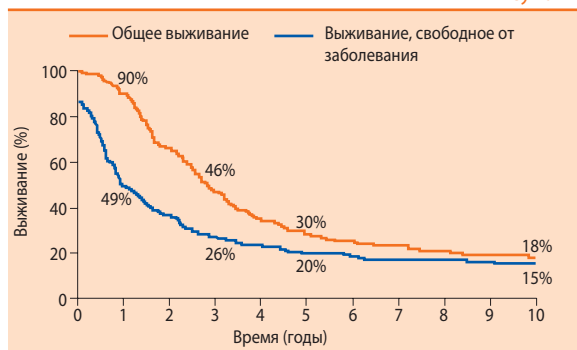
Выживание после резекции печени по поводу метастазов колоректального рака: Данные из исследования Liver-Metsurvey, в которое были включены 1897 пациентов (с января 1994 по август 2004 года; www.livermetsurvey.org; данные представлены Р. Адам, 2006)

Рисунок 2



Метастазы колоректального рака в печень: причины первичной нерезектабельности (представлены Р. Адам, 2006)

Рисунок 1



Выживание после резекции печени, которая была выполнена после системной химиотерапии, по поводу ранее нерезектабельных метастазов колоректального рака: Данные из госпиталя Paul Brousse Hospital, Villejuif, Франция (n=205, с апреля 1988 по декабрь 2003 года; представлены Р. Адам, 2006)

Таблица 1

Выживание после резекции печени, которая была выполнена после системной химиотерапии, по поводу ранее нерезектабельных метастазов колоректального рака

Многофакторный анализ – Модель Кокса – 189 пациентов

Факторы	Показатель p	Относительный риск [ДИ 95%]
Первичная опухоль прямой кишки	0,007	1,69 [1,16-2,48]
Не ≥ 3 метастазов при операции	0,0001	2,20 [1,49-3,26]
Дооперационный уровень СА 19-9 >100 МО/л	0,02	1,77 [1,08-2,88]
Дооперационный размер опухоли >10 см	0,09	1,90 [0,25-1,10]
Отсутствие колоректальной патологии	0,002	9,43 [2,30-38,46]
≤ 2 гепатектомий	0,01	1,99 [1,17-3,40]

Модифицировано из [2].

хирургическое вмешательство по поводу первично нерезектабельных метастазов колоректального рака в печень [2]. Из них, только у 335 пациентов была проведена первичная хирургическая резекция, а у 77% изначально был констатирован факт нерезектабельности в связи с очень большими размерами опухолей в печени (7%), множественными узлами (56%) опасной локализации метастазов (15%) или наличием метастатических опухолей в других органах (рисунок 2). Данные пациенты получали системную химиотерапию (FO-LFOX, FOLFIRI), за ними проводилось наблюдение каждые четыре курса лечения одной и той же мультидисциплинарной группой врачей.

«Новостью стало то, что у 205 пациентов (14%) с первично нерезектабельными метастазами после химиотерапии появилась возможность проведения хирургического вмешательства, они составили 28% всех пациентов, перенесших операцию по удалению метастазов», - сообщает Адам. Отдаленная общая и безрецидивная выживаемость пациентов с первично нерезектабельными метастазами, перенесших хирургическую резекцию после уменьшения размеров опухолей с помощью химиотерапии, оставалась в пределах, характерных для пациентов с первично резектабельными метастазами

(рисунок 3). Эти предварительные данные подтвердили другие исследовательские группы по всему миру, утверждает Адам [3,4].

Каким пациентам показана хирургическая резекция?

Согласно Адаму, резектабельными должны считаться метастазы в печень, которые можно полностью удалить хирургическим путем, оставляя при этом, как минимум, 30% здоровой паренхимы печени. Резектабельность у каждого отдельного пациента должна определяться междисциплинарной онкохирургической группой врачей. Адам и соавторы идентифицировали четыре предоперационных фактора, независимо связанные с неблагоприятным прогнозом и снижением выживаемости (таблица 1). Путем комбинации четырех указанных предоперационных прогностических параметров Адам разработал прогностическую модель выживаемости после резекции печени со средними показателями 5-летней выживаемости при наличии 0, 1, 2 и 3 факторов соответственно на уровне 59%, 23%-41%, 2%-14% и 0%-1%. «Если у пациента имеется более 2 прогностических факторов, вероятность выживаемости очень низкая. Я не утверждаю, что такому пациенту не следует предлагать хирургическое лече-

ние, но работая с данной популяцией, следует соблюдать особую осторожность», - подытожил Адам.

Хирургическое лечение как можно скорее

Что касается оптимального времени проведения операции после химиотерапии, Адам рекомендует хирургическое вмешательство «как можно скорее после достижения резектабельности метастазов». Важно не упустить оптимальное терапевтическое окно: при прогрессировании болезни, даже если операция носит потенциально радикальный характер, результаты, как правило, неудовлетворительные. И наоборот, не следует слишком интенсивно лечить пациентов до достижения полной ремиссии, поскольку «в данном случае хирург вынужден будет проводить операцию вслепую». Клиническое значение перечисленных результатов, резюмировал, Адам, можно отразить в четырех пунктах:

- Обязателен многодисциплинарный подход к пациенту с участием хирурга, онколога и радиолога;
- Химиотерапевты не должны ожидать прогрессирования опухоли для направления пациента к хирургу;
- Хирургам не следует фокусироваться только на технических аспектах резекции, необходимо также учитывать и эволюцию опухоли
- У пациентов с первично нерезектабельными множественными метастазами в печень и предоперационной химиотерапией следует проводить хирургическую резекцию только после достижения регрессии или стабилизации опухолей. В случае прогрессирования болезни следует повторно оценить ситуацию совместно с химиотерапевтом с целью подбора другой схемы химиотерапии до применения хирургического вмешательства.

Литература

1. Fong Y (1999) CA Cancer J Clin 49:231-255
2. Adam R et al. (2004) Ann Surg 240:644-657
3. Giachetti S et al. (1999) Ann Oncol 10:663-669
4. Folprecht G et al. (2005) Ann Oncol 16:1311-1319

Облегчая радикальные резекции печени

Обнаделяющие предварительные результаты исследований II фазы свидетельствуют, что цетуксимаб значительно повышает эффективность предоперационной химиотерапии с иринотеканом или оксалиплатином в лечении первой линии, что позволяет достичь высокой частоты радикальных резекций печени по поводу метастазов у 24% случайных пациентов с метастатическим колоректальным раком. Отсутствие пери- и послеоперационных осложнений делает цетуксимаб отличным компонентом лечения в данной клинической ситуации.

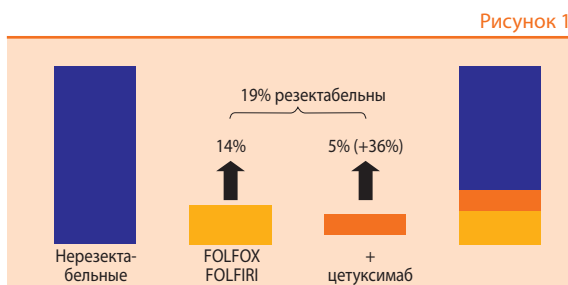
Целью является ощутимое повышение эффективности стандартных предоперационных схем химиотерапии FOLFOX и FOLFIRI с целью улучшения ответа на лечение и облегчения вмешательства по поводу резекции метастазов колоректального рака в печень, и цетуксимаб, по всей видимости, является идеальным препаратом с данной точки зрения.

Частота резекции до 24%

Как продемонстрировал Рене Адам из Виллежуфа во Франции, опираясь на собственный клинический опыт, 6 из 131 пациентов с метастазами колоректального рака в печень в дальнейшем удалось выполнить резекцию печени после лечения цетуксимабом даже после прогрессирования болезни на фоне предшествующей химиотерапии 3 или 4 линий. Учитывая влияние цетуксимаба на вторичную резектабельность, Адам делает вывод: «Нам удалось достичь 14-процентной частоты вторичной резекции печени после химиотерапии по схемам FOLFOX и FOLFIRI, однако добавление цетуксимаба позволяет увеличить частоту резектабельности на 5%, а, следовательно, возможность выполнить резекцию появляется у 19% пациентов, что соответствует увеличению резектабельности на 36% по сравнению с исходной. (Рисунок 1).

Комбинирование схемы FOLFOX с цетуксимабом в исследовании ACROBAT позволило достичь резектабельности у 24% пациентов с первично нерезектабельными метастазами в печень (обновленные данные из [1]). Десяти пациентам (24%) удалось выполнить вторичную резекцию, из них 9 (21%) подверглись полной радикальной резекции (R0), и 2% - микроскопически неполной резекции (R1). Следует подчеркнуть, что данные пациенты не отбирались специально, а, следовательно, метастазы могли присутствовать не только в печени.

Приведенные данные подтверди-



Операция «спасения» при метастазах колоректального рака в печень: по данным больницы Пола Брюне из Виллежуфа, Франция (2178 пациентов, представлено Адамом в 2006 году).



Схема исследования EMR 604-CELIM: пациенты с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печень (данные представлены Кохном в 2006 году).

лись результатами исследований I/II фаз, представленными Клаусом-Хеннинг Кохне из Олденбурга в Германии. Группа немецких исследователей использовала цетуксимаб в комбинации с еженедельной схемой, включающей иринотекан/инфузионный 5-ФУ/лейковорин (схема AIO, n = 21): у пяти пациентов появилась возможность проведения вторичной резекции метастазов [2].

Помимо высокой противоопухолевой активности в данном клиническом случае, цетуксимаб характеризуется еще одним значимым преимуществом – препарат не повышает риск хирургических или послеоперационных осложнений, таких как кровотечение или проблемы с заживлением ран, как сообщает Кохне. Данный факт имеет очень большое значение при использовании препарата с моноклональными антителами против СЭФР, такими как бевацизумаб, направленными

на процесс ангиогенеза – неотъемлемого компонента заживления ран. Таким образом, использование бевацизумаба связано с кровотечениями и периоперационными осложнениями, касающимися заживления ран, у пациентов с метастатическим колоректальным раком (КРР) [3].

Приведенные результаты послужили поводом для начала ряда клинических исследований неоадьювантной терапии. В исследовании EMR 604-CELIM под руководством Кохне будут сравниваться схемы FOLFOX и FOLFIRI с добавлением цетуксимаба (схемы ERFLOX и ERFILIRI) у пациентов с первично нерезектабельными метастазами в печень при отсутствии метастазов КРР в других органах (рисунок 2).

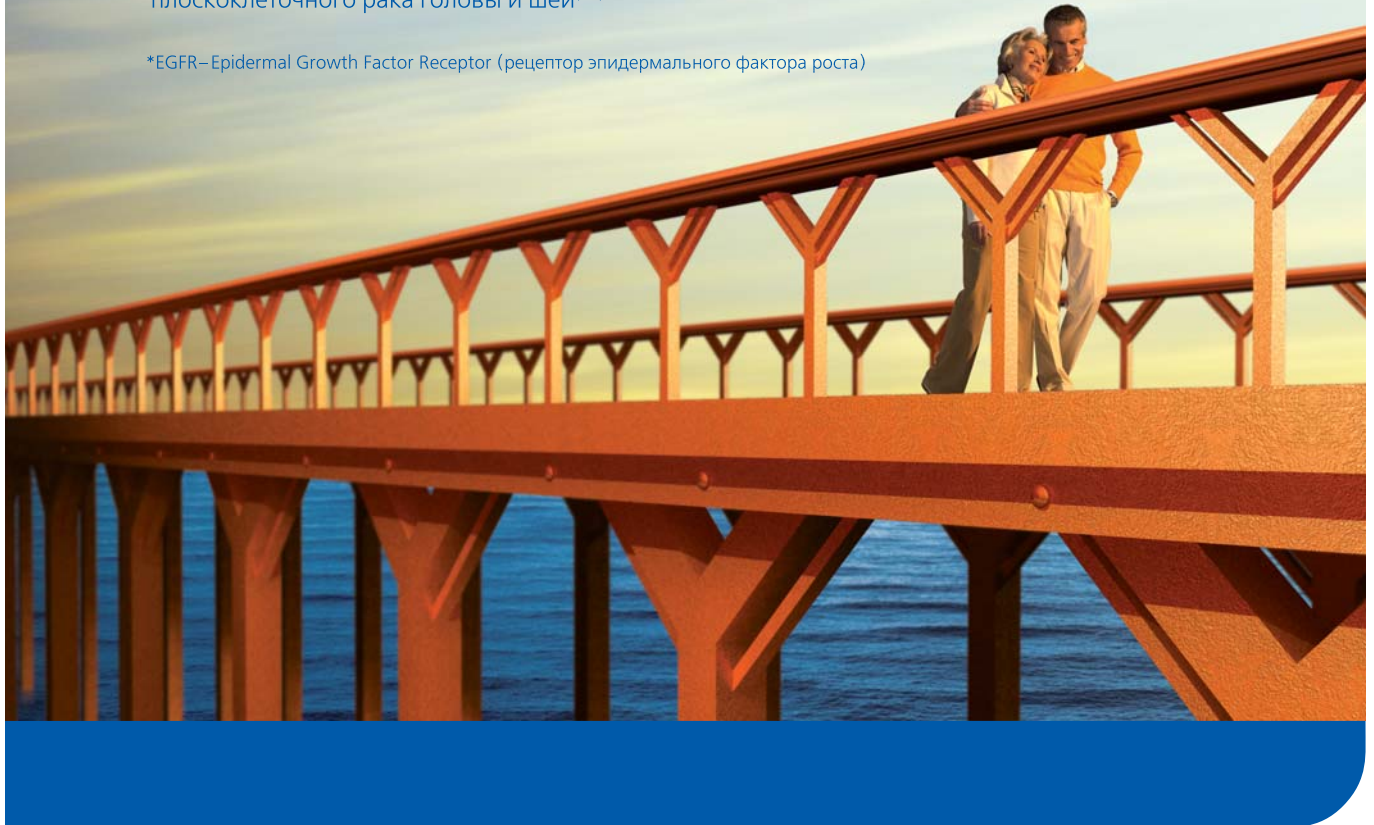
Литература

1. Cervantes A et al. (2005) Eur J Cancer Suppl 3: 181, Abstract 642
2. Folprecht G et al. (2006) Ann Oncol 17:450-456
3. Hurwitz H et al. (2004) ESMO: Abstract 324P

Блокируя рост опухоли, продлевает жизнь

- Первое моноклональное антитело IgG1, блокирующее рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR)*⁽¹⁾
- Значительно повышает эффективность современных стандартных схем всех линий терапии метастатического колоректального рака⁽²⁻⁴⁾
- Новый стандарт лечения рецидивирующего и/или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи⁽⁵⁻⁷⁾

*EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor (рецептор эпидермального фактора роста)



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эрбитукс (цетуксимаб) (информация для специалистов)

Форма выпуска: раствор для инфузий по 100 мг/50 мл во флаконах. **Фармакологические свойства:** Эрбитукс представляет собой химерное моноклональное антитело IgG₁, направленное против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), экспрессия которых наблюдается во многих солидных опухолях. Блокируя связывание эндогенных лигандов EGFR, Эрбитукс приводит к ингибированию функций рецепторов, подавляя их активацию и последующие пути передачи сигналов, что ингибирует пролиферацию, индуцирует апоптоз опухолевых клеток, уменьшает их инвазию в здоровые ткани и их распространение в организме. Препарат также унетает способность опухолевых клеток восстанавливать повреждения, вызванные воздействием химиотерапевтических агентов и облучения, и сенситивизирует цитотоксические иммунные эффекторные клетки в отношении опухолевых клеток, экспрессирующих EGFR. Эрбитукс ингибирует продукцию ангиогенных факторов в опухолевых клетках и снижает активность ангиогенеза и метастазирования опухоли. Фармакокинетические характеристики Эрбитукса не зависят от расы, пола, возраста, функции почек и печени. **Показания к применению:** Эрбитукс показан для лечения: – метастатического колоректального рака в комбинации с иринотеканом или в виде монотерапии в случае неэффективности предшествующей химиотерапии с включением иринотекана; – местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи в комбинации с лучевой терапией; – рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи в случае неэффективности предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины. **Противопоказания:** выраженная гиперчувствительность к цетуксимабу, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность применения не установлены). **Способ применения и дозы:** Эрбитукс вводится внутривенно через внутренний линейный фильтр с использованием инфузионного насоса, гравитационной капельной системы или шприцевого насоса, со скоростью не более чем 10 мг/мин (5 мл/мин). **Перед инфузией необходимо проведение премедикации антигистаминными препаратами.** При всех показаниях препарат вводится один раз в неделю в начальной дозе 400 мг/м² поверхности тела (первая инфузия) в виде 120-минутной инфузии и далее в дозе 250 мг/м² поверхности тела в виде 60-минутной инфузии. Эрбитукс нельзя смешивать с другими лекарственными средствами. **Колоректальный рак** При комбинированной терапии иринотеканом обычно назначается в той же дозе, которая применялась при последнем курсе предшествующей иринотеканосодержащей химиотерапии. Однако следует придерживаться рекомендаций по модификации доз иринотекана, изложенных в информации о данном лекарственном препарате. Иринотекан вводится не ранее чем через 1 час после окончания инфузии Эрбитукса. Терапию Эрбитуксом рекомендуется продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания. **Плоскоклеточный рак головы и шеи.** При применении Эрбитукса в сочетании с лучевой терапией лечение Эрбитуксом рекомендуется начинать за 7 дней до начала лучевой терапии и продолжать еженедельные введения препарата до окончания лучевой терапии. **Рекомендации по корректровке дозового режима.** При развитии кожных реакций 3 степени токсичности согласно классификации National Cancer Institute (NCI-CTC) применение Эрбитукса необходимо прервать. Возобновление терапии допускается только в случае разрешения реакции до 2 степени. Если тяжелые кожные реакции возникают впервые, лечение можно возобновить без изменения уровня дозы. При вторичном или третичном развитии тяжелых кожных реакций применение Эрбитукса снова необходимо прервать. Терапию можно возобновить на более низком дозовом уровне (200 мг/м² поверхности тела после второго возникновения реакции и 150 мг/м² – после третьего), если реакция разрешилась до 2 степени. Если тяжелые кожные реакции развиваются в четвертый раз или не разрешаются до 2 степени выраженности во время отмены препарата, терапию Эрбитуксом следует прекратить. **Побочные действия. Инфузионные реакции:** очень часто – слабо или умеренно выраженные лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, одышка; часто – выраженные инфузионные реакции, такие как обструкция дыхательных путей (бронхоспазм, стридор, охриплость, затруднение речи), крапивница, снижение артериального давления, потеря сознания, стенокардия. Возможно, некоторые из них могут носить анафилактический/анафилактический характер. **Со стороны кожи и кожных придатков:** очень часто – акнеподобная сыпь и/или кожный зуд, сухость кожи, шелушение, гипертрихоз, нарушение ногтей (например паронихия). В 15% случаев кожные реакции носят выраженный характер, в единичных случаях развивается некроз кожи. Большинство кожных реакций развиваются в первые 3 недели лечения и обычно проходят без последствий после прерывания лечения, при соблюдении рекомендаций по корректровке дозового режима. Нарушение целостности кожного покрова в отдельных случаях может привести к развитию суперинфекции, приводящих к развитию воспаления подкожной жировой клетчатки, рожевому воспалению или к потенциально опасным осложнениям, таким как стафилококковой эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) или сепсис. **Со стороны дыхательной системы:** очень часто – одышка. **Со стороны органов зрения:** часто – конъюнктивит. **Со стороны печеночно-билиарной системы:** очень часто – незначительное или умеренное повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы). **Прочие:** гипомегниемия; при комбинации с иринотеканом развиваются характерные для иринотекана побочные реакции (профиль безопасности иринотекана и Эрбитукса при их совместном применении не меняется); в комбинации с лучевой терапией дополнительно отмечаются нежелательные эффекты, связанные с лучевой терапией, при этом мукозиты и лучевые дерматиты развиваются несколько чаще, чем при проведении одной лучевой терапии. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C, в местах, недоступных для детей. Не замораживать. **Срок годности:** 2 года. Не применять по истечении срока годности. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

Производитель:

Мерк КГаА 64293 Дармштадт Франкфуртерштрассе 250, Германия.

Представительство в Украине: ФАРМОНКС ЛИМИТЕД, 01054 Киев, ул. Тургеневская, 15. Тел. +380444927616. Факс +380444927617