



## Оптимизация лечения метастатического колоректального рака: междисциплинарный подход и таргетные препараты

*Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Мультидисциплинарные подходы в онкологии», организованная Научным обществом торако-абдоминальных онкологов, была посвящена различным аспектам диагностики и лечения опухолей легкого, печени и поджелудочной железы, проблемам нейроонкологии. Ведущие специалисты России, стран Европы и Америки обсуждали наиболее актуальные вопросы онкологии, в том числе лечение колоректального рака (КРР), который является одной из ведущих причин смертности от злокачественных новообразований. У многих пациентов с этим заболеванием возникают метастазы, и в конечном итоге именно они становятся непосредственной причиной смерти. Моноклональное антитело цетуксимаб, действие которого направлено на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), улучшает общую выживаемость пациентов при использовании в комбинации со стандартной химиотерапией в лечении метастатического КРР.*

### Новые подходы к лечению метастатического колоректального рака

**В**ыступление профессора Иисуса ГАРСИА-ФОНСИЕСА, руководителя онкологического департамента Университета г. Мадрид (Испания), было посвящено комбинированному лечению метастатических поражений печени при колоректальном раке (КРР).

Прежде всего докладчик обратил внимание слушателей на очевидные успехи лечения КРР, связанные с применением таргетных препаратов. На сегодняшний день общая выживаемость на протяжении четырех и более лет отмечается у 30% больных КРР (рис. 1).

КРР не является однородным заболеванием, выделяют несколько его биологических подтипов; при этом определяющую роль играет наличие (мутированный тип) или отсутствие (дикий тип) мутаций гена KRAS. Мутация KRAS наблюдается более чем в 40% случаев таких опухолей.

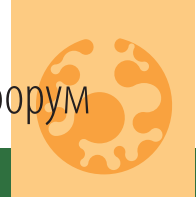
Основные препараты для лечения КРР – фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан, а также таргетные анти-EGFR- и анти-VEGF-препараты.

По мере развития лекарственной терапии зафиксировано увеличение общей выживаемости больных метастатическим КРР. Так, медиана общей выживаемости пациентов при монотерапии 5-фторурацилом (5-ФУ) составляла 11–13 мес., при использовании схемы IFL (иринотекан + 5-ФУ + лейковорин) удалось увеличить этот параметр до 15 мес., при применении FOLFOX (оксалиплатин + 5-ФУ + лейковорин)



Профессор И. Гарсиа-Фонсиес

и FOLFIRI (иринотекан + лейковорин + 5-ФУ) – до 20–21 мес. При использовании режима FOLFOXIRI, включающего оксалиплатин, иринотекан, 5-ФУ и лейковорин, медиана общей выживаемости пациентов достигает 22,6 мес. Сегодня, при применении цетуксимаба, подчеркнул докладчик, наилучший показатель составляет 23,5 мес. (режим FOLFIRI + цетуксимаб для пациентов с диким типом KRAS). Прежде чем остановиться на современных схемах терапии метастатического КРР, профессор И. Гарсиа-Фонсиес обратил внимание слушателей на то, что для



## «Мультидисциплинарные подходы в онкологии»

успешного лечения этого заболевания в первую очередь следует определить стратегию и интенсивность первой линии терапии с использованием оптимальной комбинации таргетных и химиопрепаратов, и первым шагом должно стать определение цели лечения исходя из того, каких успехов можно достичь у данного пациента.

Следующий этап выработки стратегии лечения – исследование биологии опухоли: необходимо понять, является ли она неактивной (медленно прогрессирующей) или агрессивной. Кроме того, необходимо определить KRAS-статус опухоли: дикий тип гена или мутированный.

Еще один важный фактор, определяющий успех лечения, – функциональное состояние пациента. По данному признаку больных можно разделить на три группы. К первой группе относятся пациенты с потенциально резектабельными метастазами, ко второй – больные с нерезектабельными метастазами и большим объемом опухолевого поражения или симптоматикой, связанной с опухолью. Третья группа – пациенты с нерезектабельными метастазами, у которых наблюдается изначально асимптоматичное и менее агрессивное течение заболевания. По словам докладчика, для больных первой и второй групп требуется более интенсивная терапия, тогда как скрытое течение болезни говорит о том, что пациент является кандидатом на менее агрессивное лечение. «Для того чтобы обеспечить высокую частоту ответа на терапию и добиться определенных показателей резектабельности, мы должны строго отбирать больных, – отметил профессор И. Гарсиа-Фонсиес. – Для этого требуется междисциплинарный подход».

Для лечения пациентов первой группы с потенциально резектабельными метастазами KPP в печень определение статуса KRAS очень важно. При терапии с применением цетуксимаба частота ответа на терапию у пациентов с диким типом KRAS намного выше по сравнению с теми, у кого обнаружен мутированный тип KRAS.

Недавно было обнаружено, что не все мутации KRAS являются одинаковыми в отношении исхода лечения, например, мутация G13D более близка к дикому типу по сравнению с другими видами мутаций. В исследовании W. de Roock и соавт.<sup>1</sup> была проверена гипотеза о том, что у пациентов с мутацией KRAS G13D результаты терапии цетуксимабом превосходят результаты лечения больных с другими мутациями KRAS. Были изучены результаты лечения 579 больных, резистентных к химиотерапии KPP, получавших цетуксимаб в 2001–2008 гг. в рамках клинических исследований CO.17, BOND, MABEL, EMR202600, EVEREST, BABEL и SALVAGE или вне исследований. Влияние различных мутаций на результаты терапии изучалось in

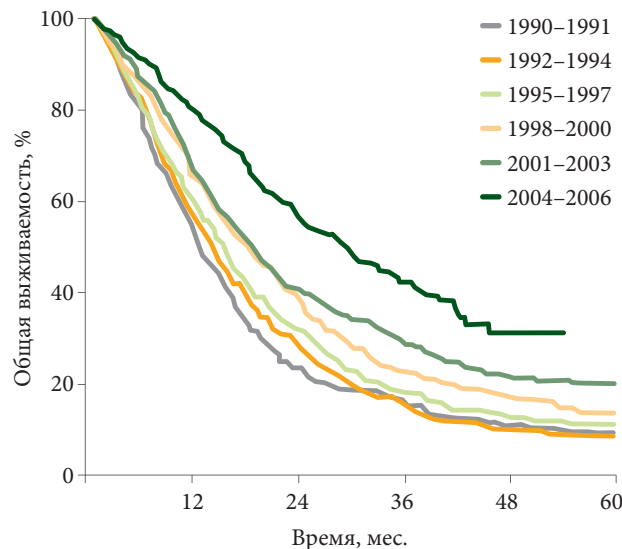


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с метастатическим KPP в разные годы

vitro путем создания изогенных клеточных линий с диким типом KRAS, с мутациями G12V или G13D, которые затем подвергались воздействию цетуксимаба. Основной конечной точкой была общая выживаемость, вторичными конечными точками – частота ответа на терапию и выживаемость без прогрессирования. Было установлено, что медиана общей выживаемости пациентов с мутацией G13D (n = 32) составила 7,6 мес. (95% ДИ 5,7–20,5), что несколько выше, чем медиана общей выживаемости пациентов с другими мутациями (5,7 мес., 95% ДИ 4,9–6,8), отношение рисков (ОР) 0,50 (95% ДИ 0,31–0,81; p = 0,005). Более длительной была у этих пациентов и выживаемость без прогрессирования (медиана 4,0 мес. (95% ДИ 1,9–6,2) против 1,9 мес. (95% ДИ 1,8–2,8)), ОР 0,51 (95% ДИ 0,32–0,81; p = 0,004). Анализ моделей in vitro и мышинной модели показал, что клетки KPP с мутацией G12V были менее чувствительны к цетуксимабу, чем клетки с мутацией G13D и клетки с диким типом KRAS.

Профессор И. Гарсиа-Фонсиес ознакомил собравшихся с результатами сводного анализа данных клинических исследований CRYSTAL (Cetuximab combined with irinotecan in first-line therapy for metastatic colorectal cancer) и OPUS (Oxaliplatin and cetuximab in first-line treatment of mCRC), в ходе которых изучались ответ на лечение цетуксимабом, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость больных с мутацией G13D по сравнению с результатом лечения больных с другими мутациями KRAS или с диким типом

<sup>1</sup> De Roock W, Jonker D.J., Di Nicolantonio F. et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab // JAMA. 2010. Vol. 304. № 16. P. 1812–1820.

Онкология



# Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием

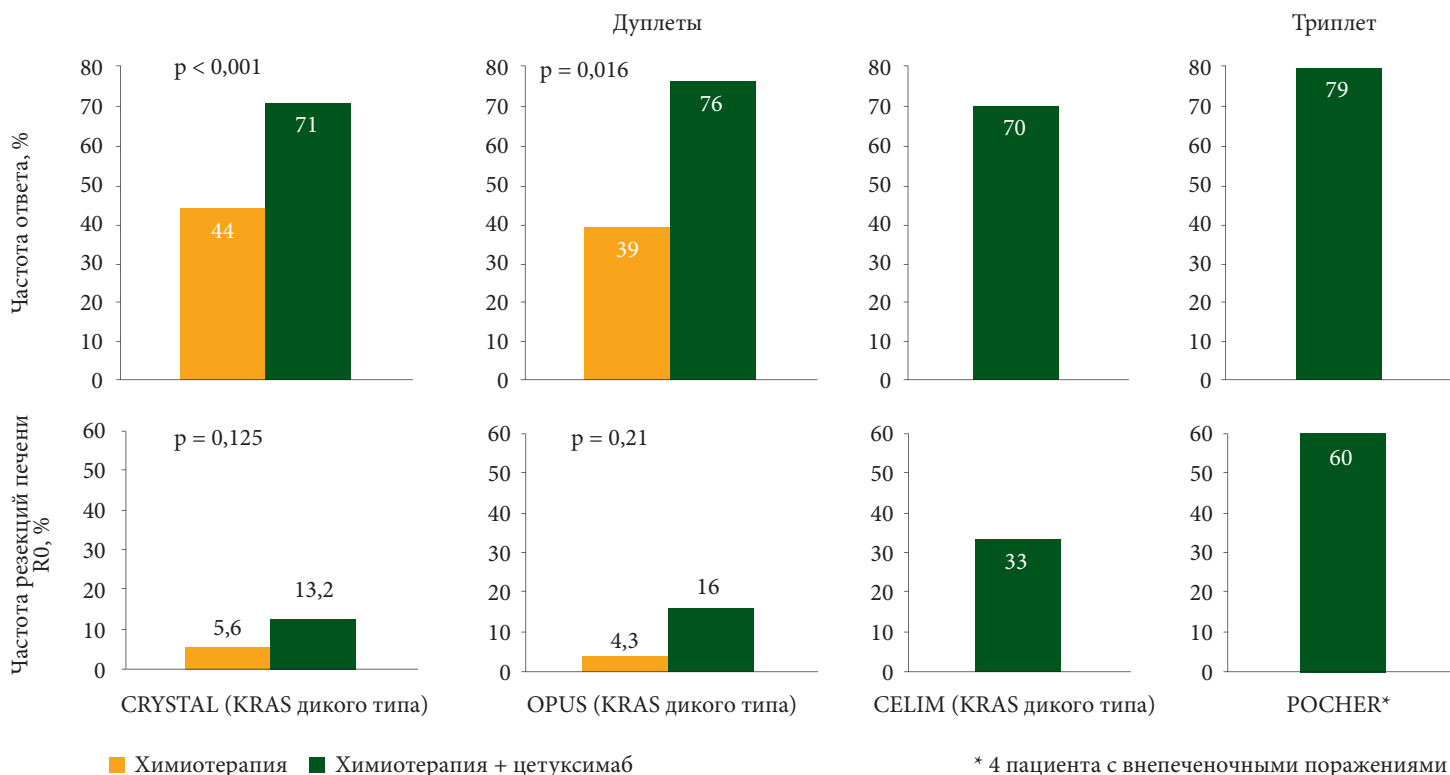


Рис. 2. Применение цетуксимаба повышает частоту ответа на терапию и частоту резекций печени у больных метастатическим КРР<sup>4-7</sup>

KRAS<sup>2</sup>. В анализ вошли данные по 689 пациентам, сравнивались результаты химиотерапии и химиотерапии в комбинации с цетуксимабом: 447 против 398 пациентов с KRAS дикого типа, 41 против 42 пациентов имели мутацию G13D, 201 против 249 пациентов имели другие мутации KRAS. Было показано, что добавление цетуксимаба в первую линию химиотерапии значительно улучшает результаты лечения для больных метастатическим КРР с диким типом KRAS. Как показывает исследование OPUS, 85% больных КРР с метастазами в печень нерезектабельны, но применение цетуксимаба в сочетании с химиотерапией делает от 10 до 30% из них потенциально резектабельными<sup>3</sup>.

В рандомизированном исследовании II фазы CELIM (Cetuximab in neoadjuvant treatment of non-resectable colorectal liver metastases) и исследовании POCHER (Preoperative chemotherapy for hepatic resection) пациенты, являвшиеся технически нерезектабельными, получали неoadъювантную терапию цетуксимабом. После лечения цетуксимабом до 60% этих пациентов достигли уровня резектабельности<sup>4</sup>. Таким образом, частота резекций варьируется от 13,2% в исследовании CRYSTAL до 60% в исследовании POCHER (рис. 2). Отвечая на вопрос, почему частота резекций печени столь сильно отличается в разных исследованиях, докладчик обратил внимание на то, что в исследованиях

<sup>2</sup> Tejpar S., Bokemeyer C., Celik I. et al. Influence of KRAS G13D mutations on outcome in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstract 3511.

<sup>3</sup> 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. Vol. 43. № 14. P. 2037–2045.

<sup>4</sup> Folprecht G., Gruenberger T., Bechstein W.O. et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial // Lancet Oncol. 2010. Vol. 11. № 1. P. 38–47.

<sup>5</sup> Kohne C., Bokemeyer C., Heeger S. et al. Efficacy of chemotherapy plus cetuximab according to metastatic site in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CRYSTAL and OPUS studies // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstract 3576.

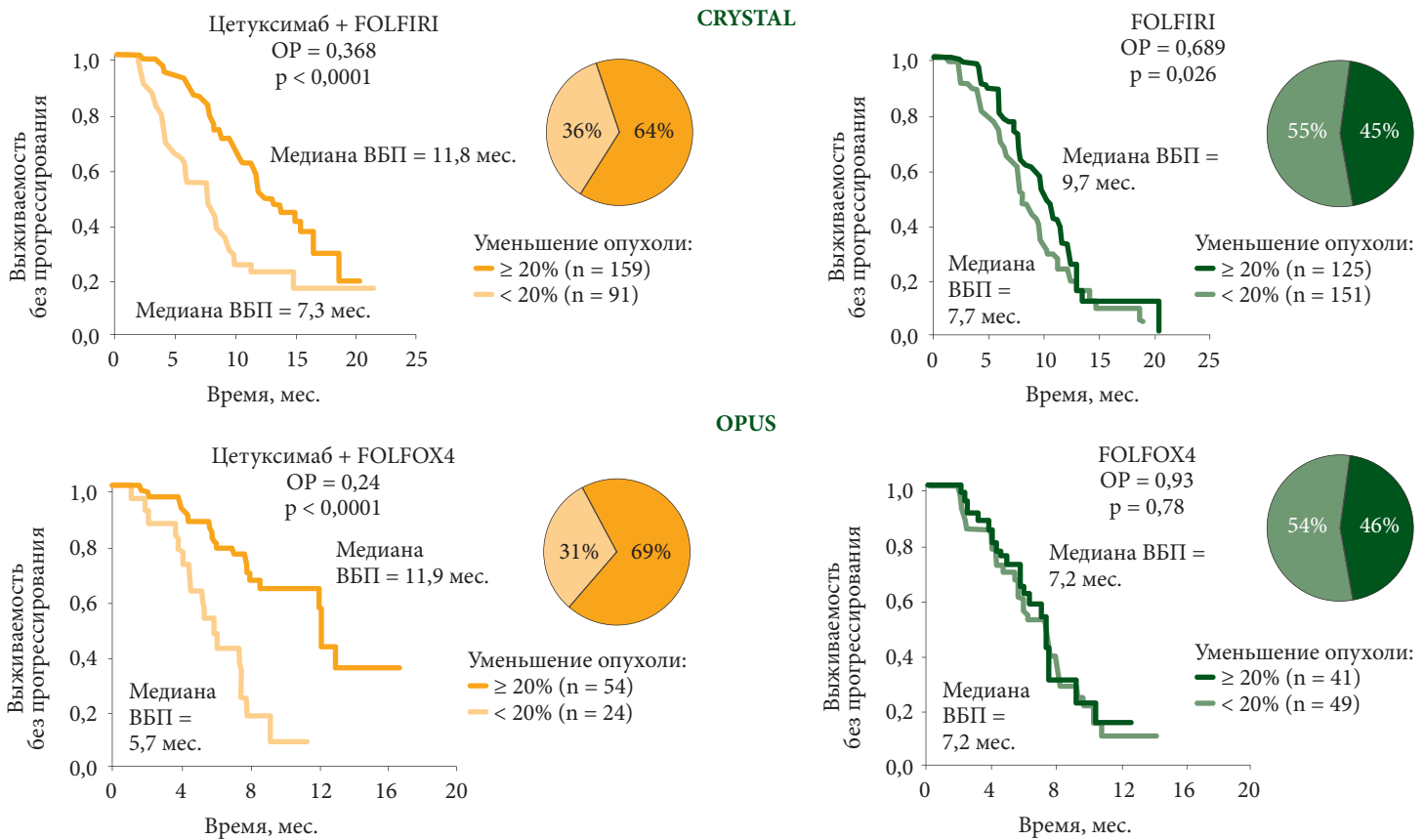
<sup>6</sup> Bechstein W.O., Lang H., Köhne C. et al. Resectability and agreement between surgeons: Review of CT and MR scan of the CELIM study: Multicenter randomized trial of cetuximab/FOLFOX versus cetuximab/FOLFIRI in unresectable liver metastases // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2009. Vol. 27. № 15S. Suppl. Abstract 4091.

<sup>7</sup> Garufi C., Torsello A., Tumolo S. et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial // Br. J. Cancer. 2010. Vol. 103. № 10. P. 1542–1547.

# «Мультидисциплинарные подходы в онкологии»

CRYSTAL и OPUS решение об операции принималось онкологами, а в исследованиях CELIM и POSHER это решение принималось командой, в которую входили химиотерапевты и хирурги-гепатологи. Частота резекций увеличивалась для всех больных, которые получали цетуксимаб, но если решение о резектабельности принималось междисциплинарной командой, то частота резекций оказывалась выше. Таким образом, подчеркнул профессор И. Гарсиа-Фонсиес, междисциплинарный подход, когда процесс принятия решения об операции происходит при тесном сотрудничестве хирургов и химиотерапевтов, эффективен, и его необходимо широко применять.

Что касается неoadъювантной терапии с применением других моноклональных антител, добавление панитумумаба к режимам терапии FOLFOX и FOLFIRI, по словам профессора И. Гарсиа-Фонсиеса, не приводило к повышению частоты ответа на терапию у пациентов<sup>8</sup>. Добавление бевацизумаба к режиму FOLFOX/XELOX (Кселода (капецитабин) + оксалиплатин) также не приводило к достоверному увеличению частоты резекций<sup>9</sup>. В исследовании эффекта добавления бевацизумаба к схеме CAPOX (капецитабин + оксалиплатин) в периоперационном лечении пациентов с метастазами КРР только в печень<sup>10</sup> приняли участие 45 больных, 15 из которых



ВВП – выживаемость без прогрессирования; OP – отношение рисков; n – число пациентов.

Рис. 3. Применение цетуксимаба в комбинации с химиотерапией у больных с нерезектабельными метастазами в печень – сокращение объема опухоли и увеличение выживаемости без прогрессирования<sup>11</sup>

<sup>8</sup> Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J. et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 31. P. 4697–4705.  
<sup>9</sup> Okines A., Puerto O.D., Cunningham D. et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial // Br. J. Cancer. 2009. Vol. 101. № 7. P. 1033–1038.  
<sup>10</sup> Wong R., Cunningham D., Barbachano Y. et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection // Ann. Oncol. 2011. Vol. 22. № 9. P. 2042–2048.  
<sup>11</sup> Piessevaux H., Bokemeyer C., Schlichting M. et al. Impact of early tumor shrinkage on long-term outcome in metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFOX4 with or without cetuximab: Lessons from the OPUS trial // J. Clin. Oncol. Gastrointestinal Cancers Symposium. 2011. Vol. 29. № 4. Suppl. Abstract 398.



## Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием

Таблица 1. Увеличение общей выживаемости пациентов при применении цетуксимаба в составе стандартной химиотерапии<sup>13</sup>

Режим терапии	Медиана ОВ, мес.	ОР (95% ДИ)	p
FOLFIRI/FOLFOX4 (n = 447)	19,5	0,81 (0,69–0,94)	0,0062
Цетуксимаб + FOLFIRI/FOLFOX4 (n = 398)	23,5		

n – число пациентов; ОВ – общая выживаемость; ОР – отношение рисков.

были изначально признаны резектабельными, 30 – нерезектабельными. Из 15 потенциально резектабельных пациентов полная резекция (R0) оказалась возможной только у 9 пациентов (20% от общего числа больных). Из 30 изначально нерезектабельных пациентов после получения терапии CAPOX + бевацизумаб 10 больных стали потенциально резектабельными и 7 были прооперированы. Говоря о безопасности лечения, докладчик отметил повышение частоты возможных кровотечений и осложнений в процессе заживления.

Положительную оценку профессора И. Гарсиа-Фонсиеса получило применение цетуксимаба в комбинации с химиотерапией в периоперационном периоде (2 недели до операции / 2 недели после операции), которое приводит к достоверным изменениям объема опухоли. При данной схеме лечения наблюдается достоверный ответ со стороны опухоли в виде уменьшения ее объема, что приводит к повышению частоты резекций R0. Профессор И. Гарсиа-Фонсиес отметил благоприятный профиль безопасности данной терапии.

Лечение пациентов второй группы (больные с нерезектабельными метастазами в печень, большим объемом опухоли и связанными с опухолью клиническими проявлениями) заключается в том, чтобы добиться в первую очередь сокращения размеров опухоли.

Применение у таких больных в первой линии терапии цетуксимаба в комбинации с химиотерапией (режимы FOLFOX и FOLFIRI) в течение 8 недель вызывало сокращение объема опухоли и повышало показатели выживаемости без прогрессирования (рис. 3).

У пациентов, которые получали только стандартную химиотерапию, без цетуксимаба, таких результатов не обнаружено (рис. 3). Таким образом, применение цетуксимаба у больных с нерезектабельными метастазами КРР в печень открывает перспективу улучшения качества жизни и ее продления.

Установлено, что ответ на химиотерапию FOLFIRI в комбинации с цетуксимабом выше, чем на стандарт-

ную химиотерапию, а выраженность симптомов заболевания значительно уменьшается<sup>12</sup>.

Целью лечения пациентов третьей группы, в которую вошли больные с нерезектабельными метастазами и изначально бессимптомным течением заболевания, явилось замедление прогрессирования и уменьшение системного влияния опухоли на организм. Течение заболевания у таких больных было менее агрессивным, объем опухоли относительно меньше, чем у больных второй группы. Основной задачей терапии и этих пациентов было улучшение качества жизни и повышение выживаемости.

По данным исследований CRYSTAL и OPUS, применение цетуксимаба в комбинации со стандартной химиотерапией статистически увеличивает общую выживаемость таких больных до 23,5 мес. (табл. 1)<sup>13</sup>. По словам докладчика, у пациентов с КРР без поражения печени общая выживаемость увеличивается на 3,5–5 и более месяцев по сравнению с показателями у больных с нерезектабельными метастазами в печень.

### Заключение

Подводя итог выступления, профессор И. Гарсиа-Фонсиес подчеркнул, что сегодня медицина вступает в эру персонализированного подхода к каждому пациенту, включающего использование молекулярно-диагностического тестирования и таргетных препаратов. Применение цетуксимаба в составе первой линии комбинированной лекарственной терапии улучшает общую выживаемость больных метастатическим КРР. Необходимо определять оптимальную стратегию и цели лечения для каждого больного метастатическим КРР с учетом их индивидуальных характеристик. Очень важно развивать более тесное сотрудничество между врачами различных специализаций, принимающих участие в ведении больных, так как внедрение междисциплинарного подхода способствует оптимизации лечения. 🌟

<sup>12</sup> Griebisch I., Lang I., Sartorius U., van Cutsem E. The effect of tumor response on quality of life (QoL) in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis from the CRYSTAL study // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstract 3626.

<sup>13</sup> Bokemeyer C., Kohne C., Rougier P. et al. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2010. Vol. 28. № 15. Suppl. Abstract 3506.