



Цетуксимаб в лечении метастатического колоректального рака

К.м.н. Н.В. ДОБРОВА

Согласно данным многочисленных исследований, применение цетуксимаба в комбинации с противоопухолевыми препаратами в первой и последующих линиях химиотерапии колоректального рака (КРР) достоверно усиливает ответ опухоли на лечение, особенно у больных с диким (немутированным) типом гена KRAS. Эффективность цетуксимаба подтверждена статистически значимым снижением риска прогрессирования заболевания. Применение цетуксимаба в составе неoadъювантной терапии метастатического КРР повышает резектабельность метастазов в печень.

Цетуксимаб – моноклональное антитело (IgG1), связывающееся с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR) и ингибирующее пролиферацию раковых клеток, метастазирование и ангиогенез. Сродство цетуксимаба к EGFR приблизительно в 10 раз больше, чем у естественных лигандов, EGF, TGF-альфа. Так как EGFR-сигнальный каскад тесно связан с фактором роста сосудистого эндотелия (VEGF) и ангиогенезом через ряд ферментов (киназ) и mTOR, цетуксимаб широко блокирует продукцию VEGF и, как следствие, неoангиогенез в опухоли [1].

V. Vincenzi и соавт. [2], измерив уровень циркулирующих VEGF у 45 пациентов с колоректальным раком (КРР), получавших комбинированную терапию цетуксима-

бом и иринотеканом, показали, что медиана уровня VEGF достоверно снижается непосредственно после одного введения цетуксимаба. Такое снижение уровня VEGF сохранялось и через 3 мес. после терапии [2].

Доклинические исследования показали синергизм противоопухолевой активности цетуксимаба в сочетании с цитостатиками и радиотерапией [1].

Цетуксимаб в первой линии химиотерапии КРР

Изучение цетуксимаба в первой линии терапии КРР в комбинации с цитостатиками проводилось в ряде международных исследований.

Рандомизированные исследования применения цетуксимаба и химиотерапии (ХТ) в первой линии терапии показали увеличе-

ние эффективности лечения при добавлении цетуксимаба к ХТ у больных с диким (немутированным) типом гена KRAS (табл. 1). В исследовании OPUS в общей популяции пациентов режим «FOLFOX4 + цетуксимаб» достоверно усиливал ответ опухоли на лечение против режима FOLFOX4 (46% и 36% соответственно). Наибольшее увеличение частоты общего ответа (61%) было достигнуто в популяции больных с диким типом гена KRAS (37% – в популяции с мутацией гена в опухоли) [3, 4].

В исследовании CRYSTAL установлено, что ответ на лечение в общей группе (1198 больных) составил 38,7% против 46,9% для подгрупп FOLFIRI и «FOLFIRI + цетуксимаб» соответственно. Ретроспективный анализ исследования показал эффективность цетуксимаба при опухолях с немутированным типом гена KRAS в кодонах 12 и 13, который был выявлен у 64% всех пациентов с исследованным KRAS-статусом [5]. Эти данные подтверждают полученные ранее результаты нерандомизированных [6–9] и рандомизированных исследований применения цетуксимаба [3, 10]. Эффективность цетуксимаба при лечении больных с немутированным типом гена KRAS была подтверждена статистически значимым снижением риска прогрес-



сирования заболевания (медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) 9,9 мес. против 8,4 мес.; отношение рисков (ОР) 0,696; $p = 0,0012$), повышением общей выживаемости (ОВ) (медиана 23,5 мес. против 20,0 мес.; ОР 0,796; $p = 0,0093$) и увеличением вероятности достижения ответа на лечение (общий ответ 57,3% против 39,7%; отношение шансов (ОШ) 2,069; $p < 0,001$) по сравнению с группой, получавшей только FOLFIRI.

Частота оперативных вмешательств по поводу метастазов и частота полных резекций (R0) были выше у пациентов с диким типом гена KRAS, получавших цетуксимаб + FOLFIRI, по сравнению с больными, получавшими только FOLFIRI (7,9% против 4,6%; $p = 0,0633$ и 5,1% против 2,0%; $p = 0,0265$ соответственно). Статистически значимой оказалась связь между статусом KRAS и ВБП ($p = 0,0028$), ОВ ($p = 0,0463$) и лучшим объективным ответом ($p = 0,0005$). У больных с мутированным типом гена KRAS добавление цетуксимаба к схеме FOLFIRI не увеличивало ВБП, ОВ или частоту объективного ответа.

Совместное использование бевацизумаба и цетуксимаба в исследовании CAIRO2 даже при отсутствии мутации в гене KRAS не улучшало результаты лечения. Не рекомендовано применение двух антител одновременно.

Цетуксимаб во второй и последующих линиях химиотерапии

Цетуксимаб в ряде исследований показал эффективность при резистентности опухоли к химиотерапии, которая была подтверждена результатами рандомизированного исследования NCIC CO.17. Лечение цетуксимабом резистентных к химиотерапии больных достоверно увеличивало продолжительность жизни и выживаемость без прогрессирования болезни ($p < 0,0001$) по сравнению с контрольной группой, получавшей симптоматическую терапию (BSC).

Таблица 1. Эффективность применения цетуксимаба в комбинации с цитостатиками и бевацизумабом у пациентов, страдающих метастатическим КРР, по данным международных исследований

| Исследование | Режим терапии | Объективный ответ, % | Медиана ВБП, мес. | Медиана ОВ, мес. |
|--------------|--|----------------------|-------------------|------------------|
| CRYSTAL | FOLFIRI (n = 350) | 39,7 | 8,4 | 20,0 |
| | FOLFIRI + цетуксимаб (n = 316) | 57,3 | 9,9 | 23,5 |
| OPUS | FOLFOX4 (n = 61) | 37 | 7,2 | – |
| | FOLFOX4 + цетуксимаб (n = 73) | 61 | 7,7 | – |
| CAIRO2 | XELOX + бевацизумаб (n = 152) | – | 10,7 | 23 |
| | XELOX + бевацизумаб + цетуксимаб (n = 153) | – | 10,5 | 22,2 |

ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; n – число пациентов.

В исследовании BOND (329 больных) было показано, что эффективность цетуксимаба выше в комбинации с иринотеканом (22,9% против 10,8%), чем в монотерапии после развития резистентности к иринотекану [11].

В многоцентровом неконтролируемом исследовании MABEL 1147 пациентов получали иринотекан и цетуксимаб после прогрессирования болезни на фоне иринотекана [12]. Пациенты получали различные схемы лечения иринотеканом, 68–72% всех пациентов прежде получали лечение оксалиплатинсодержащими режимами. Около половины больных (43–64%) получали три или более линии химиотерапии. Отсутствии прогрессирования болезни в течение 12 недель отмечалось у 61% больных, 1-летняя выживаемость составила 38%, медиана выживаемости – 9,2 мес.

В рандомизированном исследовании EPIC 1298 больных после лечения оксалиплатинсодержащим режимом получали цетуксимаб + иринотекан или иринотекан 350 мг/м² 1 раз в 3 недели. Добавление цетуксимаба к иринотекану достоверно увеличило ВБП (4,0 мес. против 2,6 мес.) и объективный ответ (16,4% против 4,2% соответственно) [13]. Медианы выживаемости достоверно не различались, так как пациенты из контрольной группы в дальнейшем получали цетуксимаб.

Исследование EVEREST [14] показало увеличение эффективности при увеличении дозы цетуксимаба, доказало наличие корреляции между кожной токсичностью и эффективностью препарата. Тем не менее при увеличении дозы токсичность не усиливалась, но увеличивалась эффективность лечения. Увеличение эффективности лечения при увеличении дозы цетуксимаба без усиления токсичности дает возможность преодолеть резистентность к препарату у части пациентов.

Цетуксимаб в неоадьювантной терапии метастатического КРР

У 80% больных метастатическим КРР (мКРР) диагностируют нерезектабельные метастазы в печень. В настоящее время наилучшие результаты в лечении метастатического КРР достигнуты при использовании химиотерапии и хирургических методов.

По данным двух клиник США (Клиника Майо и Онкологический центр им. М.Д. Андерсона, 1990–2006 гг.), медиана ОВ пациентов с мКРР в 1990–1997 гг. была 14,2 мес. и увеличилась до 18 мес., 18,6 мес. и 29,3 мес. в периоды 1998–2000, 2001–2003 и 2004–2006 гг. соответственно. Увеличение ОВ с 1998 по 2004 г. произошло за счет увеличения числа резекций печени, которые составили 20% от числа пациентов с метастазами.



Таблица 2. Режимы терапии и их эффективность при лечении пациентов с метастазами КРР в печень

| Эффект терапии | Режим терапии (исследование) | | | | | | |
|----------------------------|---|---|---|---------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|--|
| | FOLFIRI + цетуксимаб (E. van Cutsem, 2009)* | FOLFOX4 + цетуксимаб (C. Bokemeyer, 2009)** | FOLFIRI или FOLFOX + цетуксимаб (G. Folprecht, 2010)*** | FOLFOXIRI (A. Falcone, 2007)*** | FOLFOXIRI (R. de la Camara, 2004)*** | FOLFOXIRI (M. Ychou, 2008)# | Chrono-IFLO + цетуксимаб (C. Garufi)## |
| Частота резекций, % | 46,9 | 46 | 85,66 | 66 | 64 | 70 | 79,1 |
| Частота полных резекций, % | 4,8 | 4,7 | 34 | 36 | 43 | 26 | 60 |

Число пациентов: * n = 132; ** n = 169; *** n = 39; # n = 34; ## n = 43.

Таблица 3. Радикальное лечение КРР, выполненное пациентам в исследованиях OPUS и CRYSTAL

| Исследование | Режим терапии | R0 резекции, % | p |
|--------------|-----------------------|----------------|-----------|
| OPUS | FOLFOX6 + цетуксимаб | 4,7 | Незначимо |
| | FOLFOX6 | 2,4 | |
| CRYSTAL | FOLFIRI6 + цетуксимаб | 4,3 | 0,003 |
| | FOLFIRI6 | 1,5 | |

Увеличение ОВ в период с 2004 по 2006 г. связано с приходом в практику современных химиопрепаратов. Пятилетняя выживаемость зарегистрирована у 55,2% пациентов с резекцией метастазов в печень и у 19,5% пациентов без резекции. ОВ составила 65,3 мес. и 26,7 мес. соответственно [15].

R. Adam и соавт. (2007 г.) сообщили о результатах комбинированного лечения больных с метастазами в печень колоректального рака. После проведения химиотерапии резекция метастазов была выполнена у 12,5% больных, 5-летняя выживаемость отмечена у 33% прооперированных пациентов [16].

Применение современных режимов FOLFOX, FOLFIRI позволило прооперировать 9–40% ранее нерезектабельных метастазов печени [17–19]. В других работах сообщается о проведении R0 резекций при использовании различных схем в 5–60% случаев (табл. 2).

В связи с развитием хирургических техник, появлением новых лекарственных препаратов и, как следствие, возможностью излечения больных с метастазами в

печень стали исследоваться режимы с использованием 5-ФУ/ЛВ, иринотекана и оксалиплатина (триплеты), применяться хрономодулированные режимы. Однако токсичность триплетов достаточно высока. Добавление к дуплетам таргетных препаратов, в частности цетуксимаба, позволило значительно повысить эффективность лекарственной терапии у больных с немутированным типом гена KRAS, сохраняя удовлетворительное качество их жизни.

Специальный отбор пациентов осуществлялся во всех исследованиях, кроме первого, второго и четвертого.

В двух рандомизированных исследованиях первой линии терапии OPUS и CRISTAL в группе с цетуксимабом процент радикальных резекций оказался выше по сравнению с контрольной группой [20]. Число радикальных резекций печени в обоих исследованиях оказалось в 2 раза выше в группах, получавших цетуксимаб (табл. 3).

Среди пациентов с немутированным типом гена KRAS частота полных резекций (R0) была выше у пациентов, получавших цетук-

симаб + FOLFIRI, по сравнению с больными, получавшими только FOLFIRI (5,1% против 2,0%; p = 0,0265 соответственно).

В других исследованиях данные о влиянии цетуксимаба в сочетании с химиотерапией на увеличение частоты резекций метастазов подтвердились.

В исследовании ROCHER было включено 43 пациента с нерезектабельными метастазами в печень. У 9 пациентов размеры метастазов превышали 5 см, у 29 больных имели место множественные метастазы (> 4); у 1 пациента метастазы были расположены в воротах печени, у 4 – метастазы в печени и легких. Пациенты получали цетуксимаб 400 мг/м² в 1-й день, далее 250 мг/м² еженедельно. Первые 17 пациентов получали иринотекан 130 мг/м² во 2-й день, оксалиплатин 20 мг/м², 5-ФУ 600 мг/м² и лейковорин 150 мг/м² в 3–6-й дни 14-дневного цикла. В последующем доза иринотекана была снижена до 110 мг/м², оксалиплатина – до 15 мг/м², 5-ФУ – до 550 мг/м². Первая оценка проводилась после 4 курсов. При частичной регрессии или стабилизации проводили еще 4 курса, далее планировали резекцию метастазов или лечение до прогрессирования [21].

Частичная регрессия (ЧР) была достигнута у 34 из 43 (79%) пациентов, стабилизация болезни – у 5 больных. 26 больных радикально прооперированы (R0 резекции), у 2 пациентов была R1 резекция, и у 6 больных после эксплоративной



лапароскопии метастазы признаются нерезектабельными. Зафиксировано два полных патологических эффекта. У 30 из 37 больных определялся немутированный тип гена KRAS. Планировалось не менее 8 предоперационных курсов. Тем не менее медиана числа курсов до операции оказалась меньше – 6 (3–15), что было связано с быстрым уменьшением размеров опухоли. Медиана курсов после операции составила 5 (1–6). 20 больных завершили 14 курсов лечения, как планировалось в исследовании. Редукция доз не оказала влияния на эффект и резектабельность метастазов. Медиана ВВП для всех пациентов составила 14 мес., для прооперированных больных – 15 мес., у больных без операции – 9 мес. При медиане наблюдения 22 мес. у 7 из 43 пациентов признаков рецидива болезни не наблюдалось, у 17 – наблюдались проявления болезни. Предполагаемая ОВ для всех пациентов составила 37 мес., 2-летняя выживаемость составила 68,2% [21].

В рандомизированном исследовании II фазы CELIM оценивали резектабельность метастазов после неoadъювантной терапии с включением цетуксимаба [22]. В исследование были включены 144 больных, получавших лечение в 17 медицинских центрах Германии и Австрии. 141 больной с технически нерезектабельными метастазами или с пятью и более метастазами в печень были рандомизированы в две группы. Все пациенты получали цетуксимаб и один из режимов ХТ: FOLFOX6 (группа А) или FOLFIRI (группа В). Результаты лечения оценивали каждые 8 недель. Повторную оценку резектабельности метастазов проводили через 16 недель и далее каждые 2 мес. до конца лечения. Если метастазы становились операбельными, больным предлагали операцию через 4–6 недель после окончания химиотерапии. Объективный ответ был зафиксирован у 36 из 53 (68%) больных в группе А и у 30 из 53 (57%) в группе В (табл. 3).

Таблица 4. Результаты лечения пациентов, страдающих КРР с метастазами в печень, по данным исследования CELIM

| Режим терапии | Объективный ответ, % | Радикальная резекция, % | Радиочастотная абляция, % |
|-------------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------|
| FOLFOX6 + цетуксимаб (n = 53) | 68 | 38 | 9 |
| FOLFIRI + цетуксимаб (n = 53) | 57 | 30 | 6 |

Медиана курсов химиотерапии перед операцией была равна 8. Анализ томограмм с участием экспертов показал, что перед началом химиотерапии операбельными были признаны 22 пациента из 68 (32%), после химиотерапии резектабельным был признан 41 случай (60%). Таким образом, резектабельность метастазов после проведения химиотерапии увеличилась на 28%. Всего резекции R0 и R1 и радиочастотные абляции были проведены у 49 из 106 человек (46%).

Анализ типа гена KRAS провели в 99 опухолях, немутированный тип гена KRAS был обнаружен в 70 (71%) опухолях, и в 68 опухолях немутированным был и тип гена BRAF (68%). Было показано, что ответ опухоли на лечение у больных с немутированным геном KRAS отмечался чаще (70%), чем с мутированным геном (41%). Еще выше был показатель ответа на лечение в группе больных с немутированными типами генов KRAS и BRAF – 72%.

В другом исследовании 27 пациентов с метастазами КРР в печень, резистентные к первой линии химиотерапии, были пролечены цетуксимабом в комбинации с химиотерапией. У 9 пациентов перед лечением цетуксимабом была проведена одна линия химиотерапии, у 10 больных – две линии и у 7 больных – три линии. 20 больным были назначены иринотекан и цетуксимаб, 4 пациентам – оксалиплатин и цетуксимаб, 1 больному – оба цитостатика и цетуксимаб. Радикальное хирургическое лечение после 4–12 курсов (медиана равна 6) было выполнено 25 больным. Через 16 мес. наблюдения были живы 23 пациента, из них 10 человек –

без проявлений болезни. Медианы ОВ и ВВП составили 20 мес. и 13 мес. соответственно [23].

В исследовании G. Masi и соавт. ответ на лечение бевацизумабом и FOLFOXIRI составил 80%, резекция R0 – 40% [24]. Применение бевацизумаба в ряде исследований показало повышение риска перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [25]. Бевацизумаб улучшал выживаемость и ВВП в комбинации с FOLFOX во второй линии химиотерапии. На фоне терапии бевацизумабом отмечаются специфические побочные эффекты, такие

У 80% больных метастатическим КРР диагностируют нерезектабельные метастазы в печень. В настоящее время наилучшие результаты в лечении достигнуты при использовании химиотерапии и хирургических методов.

как гипертензия, протеинурия, артериальные тромбозы, кровотечение, перфорация органов ЖКТ и проблемы с заживлением ран [26]. Пациенты старше 65 лет с артериальными тромбозами в анамнезе имеют повышенный риск артериального тромбоза при лечении бевацизумабом.

Безопасность применения цетуксимаба

Наиболее частыми побочными эффектами в рандомизированном исследовании OPUS при лечении цетуксимабом были поражения кожи, подкожной клетчатки (90%) и нарушения со стороны желу-



дочно-кишечного тракта (78%) в группе «цетуксимаб + FOLFOX4». В группе пациентов, получавших только FOLFOX4, осложнения со стороны ЖКТ составили 73%, миелотоксичность – 71%. Наиболее частыми побочными явлениями были нейтропения 3–4-й степени (30% против 34%), сыпь (11% против 0,6%), диарея (8% против 7%) в группах с цетуксимабом и без него соответственно. Наиболее частыми причинами прекращения использования цетуксимаба стали

лечением тяжелых нежелательных явлений составила 26% в группе «цетуксимаб/FOLFIRI» и 19,3% в группе FOLFIRI. Связанных с цетуксимабом смертельных исходов отмечено не было.

Предикторы эффективности цетуксимаба

В метаанализ, обобщивший данные о влиянии мутаций генов KRAS и BRAF на эффективность терапии цетуксимабом, были включены данные 22 клинических исследований (2188 пациентов). Восемнадцать исследований были ретроспективными, а 4 – проспективными. В трех исследованиях изучалась эффективность цетуксимаба в первой линии химиотерапии, в девятнадцати – во второй и последующих линиях [27].

Среди больных мКРП с мутированным типом гена KRAS частота объективного ответа (ЧОО) составила 14% (119/829), в то время как ЧОО у больных с диким (немутированным) типом гена KRAS была 39% (529/1359) [27].

О влиянии мутаций KRAS на ВБП сообщалось в 17 исследованиях, объединивших 1981 пациента. Медиана ВБП при мутированном и диком типах гена KRAS составила 3,0 мес. и 5,8 мес. соответственно. Мутации KRAS оказывали негативный эффект на ВБП (ОР = 1,94; 95% ДИ 1,62–2,33; $p < 0,01$).

Данные по ОБ были доступны в 13 исследованиях с общей когортой 1618 пациентов. Медиана ОБ при мутированном и немутированном типах гена KRAS составила 6,9 мес. и 13,5 мес. соответственно. Согласно данным метаанализа, мутации KRAS оказывали негативный эффект на ОБ (ОР = 2,17; 95% ДИ 1,72–2,74; $p < 0,01$).

В обсуждении полученных результатов авторы поясняют, что анализ в различных по дизайну исследованиях (ретроспективное, проспективное) и подгруппах больных (первая, вторая и последующие линии терапии, монотерапия или комбинированный режим с цетуксимабом) принципиально не изменили результаты,

что означает достоверность данных и выводов.

Данные метаанализа подтверждают данные двух рандомизированных исследований, в которых проводился анализ биомаркеров и изучение их влияния на эффективность лечения цетуксимабом. В исследовании CRYSTAL мутации гена KRAS в кодонах 12 и 13 были выявлены у 397 из 1063 пациентов. У больных без мутаций в опухоли гена KRAS, получавших цетуксимаб + FOLFIRI, снижался риск прогрессирования (медиана ВБП составила 9,9 мес. против 8,4 мес.; ОР 0,696; $p = 0,0012$), увеличивалась ОБ (медиана ОБ составила 23,5 мес. против 20,0 мес.; $p = 0,0093$) и вероятность достижения ответа на лечение (ЧОО 57,3% против 39,7%; ОШ 2,069; $p < 0,001$) по сравнению с больными, получавшими только FOLFIRI.

У больных с мутированным типом гена KRAS не было обнаружено каких-либо преимуществ при добавлении цетуксимаба к схеме FOLFIRI в отношении ВБП, ОБ или частоты объективного ответа. ОБ в обеих группах лечения у больных с мутированным типом гена KRAS была ниже, чем у больных с немутированным типом.

В рандомизированном исследовании II фазы OPUS подтверждено прогностическое значение мутационного статуса гена KRAS у больных мКРП, получавших в качестве терапии первой линии цетуксимаб + FOLFOX4. В этой работе проведен анализ 315 образцов опухоли, в 179 (57%) из них выявлен немутированный тип гена KRAS. У 4% пациентов в опухоли выявлены мутации гена BRAF. Наличие немутированного типа гена KRAS в опухоли увеличивало выживаемость без прогрессирования ($p = 0,0064$), общую выживаемость и частоту объективного ответа при лечении режимом «цетуксимаб + FOLFOX4».

Прогностическое и клиническое значение мутаций гена BRAF

Ген BRAF, кодирующий нижележащий эффектор KRAS в пути активации митогензависимых про-

Рандомизированные исследования применения цетуксимаба и химиотерапии (ХТ) в первой линии терапии показали увеличение эффективности лечения при добавлении цетуксимаба к ХТ у больных с диким (немутированным) типом гена KRAS.

реакции гиперчувствительности (4%) и сыпь (4%). Не было отмечено смертельных исходов, связанных с цетуксимабом [3].

Частота нежелательных явлений 3–4-й степени тяжести в исследовании CRYSTAL [5] составила 79,3% в группе «цетуксимаб/FOLFIRI» и 61% в группе FOLFIRI ($p < 0,001$). Частота таких явлений, за вычетом кожных реакций, в группе «цетуксимаб/FOLFIRI» составила 74%. В этой группе частота кожных реакций любого типа и частота угреподобной сыпи была значительно выше, чем в группе FOLFIRI (19,7% против 0,2%; $p < 0,001$ и 16,2% против 0,0%; $p < 0,001$ соответственно). Кожных реакций 4-й степени тяжести не наблюдалось. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе «цетуксимаб/FOLFIRI» повышалась с увеличением тяжести сыпи. В этой группе также была выше частота диареи 3–4-й степени (15,7% против 10,5% в группе только FOLFIRI; $p = 0,008$) и реакций на инфузию (2,5% против 0%; $p < 0,001$), однако эти побочные эффекты поддавались коррекции. Частота связанных с



теинкиназ [23], также подвержен мутациям у ряда больных мКРП [28–30].

Клиническое значение мутаций гена BRAF изучалось в расширенной популяции больных с немутированным типом гена KRAS. В исследовании CRYSTAL мутации BRAF V600E были выявлены в 60 (6%) образцах опухолей, протестированных на наличие мутаций BRAF и KRAS. Только в одном случае мутации BRAF и KRAS присутствовали одновременно. У 625 больных с немутированным геном KRAS и мутацией гена BRAF оценивали эффективность применения цетуксимаба и схемы FOLFIRI. У пациентов без мутаций в обоих генах отмечалось статистически значимое снижение риска прогрессирования (ОР 0,637; $p = 0,0013$) и статистически значимое повышение вероятности достижения ответа (ОШ 2,175; $p < 0,001$) по сравнению с группой больных, получавших только FOLFIRI.

При лечении цетуксимабом больных с немутированным типом гена KRAS и мутированным BRAF повышение ВВП (медиана ВВП составила 8,0 мес. против 5,6 мес.; $p = 0,87$) и ОВ (медиана ОВ составила 14,1 мес. против 10,3 мес.; $p = 0,74$) не было достоверным. Признаков влияния мутации BRAF на эффективность лечения не наблюдалось. Исследование не позволило признать мутацию гена BRAF предиктором эффективности применения цетуксимаба и FOLFIRI. Тем не менее наличие мутации BRAF указывало на плохой прогноз в обеих группах лечения [23, 31]. В рандомизированных исследованиях FOCUS и CAIRO2 проведенный анализ биомаркеров также выделил мутации гена BRAF как неблагоприятный прогностический фактор для ОВ больных мКРП [23, 28].

В исследовании OPUS небольшое количество опухолей, несущих мутацию гена BRAF (4%), не позволило сделать выводы о прогностическом значении мутации.

В работе F. Di Nicolantonio были проанализированы образцы опухолей 113 больных. Мутации гена KRAS сопровождалась резистентностью к панитумумабу и цетуксимабу. При наличии мутации гена BRAF все пациенты были резистентны к лечению моноклональными антителами (МКА), имели худший прогноз [32].

В ряде работ обсуждается прогностическое значение высокого уровня экспрессии лигандов, активирующих EGFR, амфигулина и эпирегулина [33–35], а также мутационный статус гена PIK3CA [36, 37].

Кожная токсичность

Во многих исследованиях была установлена связь между выраженностью кожной реакции и эффективностью лечения (частотой объективного ответа, общей выживаемостью). У пациентов с выраженной кожной сыпью (3-й степени) показатели выживаемости и ответа опухоли на лечение выше по сравнению с пациентами с менее выраженной степенью сыпи или ее отсутствием. У пациентов с немутированным KRAS в группе «цетуксимаб + FOLFIRI», у которых развилась ранняя угреподобная сыпь ($n = 207$), медиана ОВ была более длительной (26,4 мес. против 19,1 мес.) по сравнению с больными, у которых ранней угреподобной сыпи не отмечалось ($n = 101$) [5].

Быстрое снижение уровня магния как предиктор ответа на лечение цетуксимабом

Статус гена KRAS является необходимым, но недостаточным предиктором эффективности лечения. Ряд авторов указывают статус гена BRAF, с наличием мутации в котором связывают не только плохой прогноз болезни, но и резистентность опухоли к моноклональным антителам. В связи с тем что ни один из известных биомаркеров не является полностью надежным, поиск маркеров резистентности продолжается. В настоящее время опубликованы работы, в которых

уровень магния в плазме крови рассматривается как предиктивный маркер эффективности лечения цетуксимабом.

В исследовании B. Vincenzi и соавт. изучены скорость снижения уровня магния и влияние уровня магния на ЧОО, ВВП и ОВ. У 143 пациентов, получавших лечение в третьей линии химиотерапии иринотеканом и цетуксимабом, резистентных к оксалиплатину и иринотекану, измеряли уровень магния в плазме крови в 1, 7, 14, 21 и 28-й дни после инфузии препаратов. Медиана уровня магния в плазме крови после начала лечения статистически достоверно снижалась. Пациенты с быстрым снижением уровня магния до величины более 50% от начального уровня имели более высокую частоту ответа опухоли на лечение (55,8% против 16,7%; $p < 0,0001$), выше ВВП (6,3 мес.

Лечение цетуксимабом резистентных к химиотерапии больных достоверно увеличивало продолжительность жизни и выживаемость без прогрессирования болезни ($p < 0,0001$) по сравнению с контрольной группой, получавшей симптоматическую терапию.

против 3,6 мес.; $p < 0,0001$) и ОВ (11,0 мес. против 8,1 мес.; $p = 0,002$). Возможно, раннее снижение уровня магния служит предиктором эффективности уже проводимого лечения МКА [38]. В продолжающихся исследованиях по применению антител к EGFR запланировано дальнейшее изучение биомаркеров в образцах опухоли и определение их прогностической значимости. Возможно, знания о новых прогностических и предсказывающих молекулярных маркерах позволят выделить группу больных, получающих наибольшую пользу от лечения цетуксимабом. 🌱

Литература
→ С. 56–58