



# Эволюция лекарственной терапии диссеминированного колоректального рака. Таргетная терапия\*

К. м. н. Н.С. БЕСОВА

*В статье представлен обзор исследований, посвященных эффективности таргетных препаратов (бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб) при метастатическом колоректальном раке. Показано, что применение современных таргетных препаратов позволяет персонализировать лечение, повысить частоту радикальных резекций метастазов в печени и увеличить продолжительность жизни больных.*

Колоректальный рак (КРР) является одной из важнейших проблем современной онкологии в связи с ростом заболеваемости населения опухолями прямой кишки, трудностью своевременной диагностики, сложностью и высокой стоимостью лечения, высоким уровнем инвалидизации. Современное развитие лекарственной терапии диссеминированного КРР позволяет определить оптимальную стратегию лечения каждого больного и обеспечить достойную продолжительность и качество жизни пациентов. Получение новых знаний о закономерностях опухолевой трансформации привело к развитию

таргетной терапии, воздействующей на два различных механизма формирования и прогрессирования опухоли: ангиогенез (бевацизумаб) и рецепторы эпидермального фактора роста (цетуксимаб и панитумумаб).

Результаты изучения эффективности моноклонального антитела к фактору роста эндотелия сосудов бевацизумаба (БВ) при колоректальном раке (КРР), резистентном к иринотекану, продемонстрировали целесообразность его включения во вторую линию химиотерапии (ХТ) в комбинации с режимом FOLFOX4 (табл. 1) при развитии резистентности к ирино-

ткану [1]. Частота объективного эффекта БВ в составе комбинированной терапии первой линии колебалась в диапазоне 24–44% в зависимости от активности схемы ХТ (табл. 2).

Результаты исследований F. Kabbinavar [2,3] и Н. I. Hurwitz [4], показавшие достоверное повышение эффективности ЛВ/5-ФУ и режима IFL в комбинации с БВ (табл. 2), дали основание рекомендовать БВ для включения в ХТ первой линии.

К сожалению, последующие клинические исследования показали, что режим IFL уступает по эффективности комбинации FOLFOX [7, 8]. Результаты изучения БВ в комбинации с наиболее активными режимами ХТ первой линии FOLFOX и XELOX оказались менее впечатляющими.

Данные по улучшению выживаемости больных при добавлении БВ к комбинациям оксалиплатина с фторпиримидинами были получены в исследованиях US TREE 1 и 2 (табл. 2). Однако ценность полученных результатов

\* Окончание. Начало см. в № 3, 2011 г. С. 22–27.

Таблица 1. БВ в комбинированной терапии второй линии КРР

Автор исследования	Режим	n	ОЭ, %	МВДП, мес.	МОВ, мес.
B.J. Giantonio, 2005 [1]	БВ + FOLFOX4	290	21,8 (p < 0,0001)	7,2 (p = 0,0024)	12,8 (p < 0,0001)
	FOLFOX4	289	9,2	4,8	10,8
	БВ	243	3,0	2,7	10,2

FOLFOX4 – оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно и 600 мг/м<sup>2</sup> × 22 часа в 1-й и 2-й дни каждые 2 недели.  
n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВДП – медиана времени до прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости.



Таблица 2. БВ в комбинированной терапии первой линии КРР

Автор исследования	Режим	n	ОЭ, %	МВДП, мес.	МОВ, мес.
F. Kabbinavar, 2003 [2]	5-ФУ//ЛВ + БВ (10 мг/кг × 2 нед.)	33	24	7,2	16,1
	5-ФУ//ЛВ + БВ (5 мг/кг × 2 нед.)	35	40 (p = 0,029)	9,0 (p = 0,005)	21,5 (p = 0,137)
	5-ФУ//ЛВ	36	17	5,2	13,8
F. Kabbinavar, 2004 [3]	5-ФУ//ЛВ + БВ	105	26 (p = 0,0552)	9,2 (p = 0,0002)	16,6 (p = 0,159)
	5-ФУ//ЛВ	104	15	5,5	12,9
H.I. Hurwitz, 2004 [4]	IFL + БВ	110	44,8 (p = 0,004)	10,6 (p < 0,001)	20,3 (p < 0,001) 1 год – 74,3% (p < 0,001)
	IFL	100	34,8	6,2	15,6 1 год – 63,4%
H.S. Hochster, 2006 [5] US TREE-1, TREE-2	XELOX + БВ (7,5 мг/кг × 3 нед.)	72	48	10,3	27
	XELOX	48	27	5,9	17,2
	bFOL + БВ (5 мг/кг × 2 нед.)	70	41	8,3	20,7
	bFOL	50	20	6,9	17,9
	mFOLFOX + БВ (5 мг/кг × 2 нед.)	71	53	9,9	26
	mFOLFOX	49	41	8,7	17,6
L.B. Saltz, 2008 [6] NO16966	XELOX/FOLFOX4 + БВ	699	38	9,4 (p = 0,0023)	21,3 (p = 0,0769)
	XELOX/FOLFOX4	701	38	8,0	19,9
	XELOX + БВ (7,5 мг/кг × 3 нед.)	350	37	9,3 (p = 0,0026)	–
	XELOX	350	39	7,4	–
	FOLFOX4 + БВ (5 мг/кг × 2 нед.)	349	38	9,4 (p = 0,1871)	–
	FOLFOX4	351	36	8,6	–

5-ФУ – 5-фторурацил; ЛВ – лейковорин; IFL – иринотекан 125 мг/м<sup>2</sup> × 90 мин. + ЛВ 20 мг/м<sup>2</sup> + 5-ФУ 500 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно 1 р/нед × 4 недели, повтор через 2 недели; XELOX – капецитабин по 1000 мг/м<sup>2</sup> × 2 р/сут в 1–14-й дни + оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 недели; bFOL – оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни каждые 2 недели; mFOLFOX – оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 350 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно и 2400 мг/м<sup>2</sup> × 48 часов каждые 2 недели; FOLFOX4 – оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно и 600 мг/м<sup>2</sup> × 22 часа в 1-й и 2-й дни каждые 2 недели.

n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВДП – медиана времени до прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости.

снижалась в связи с тем, что исследования не были рандомизированными.

NO16966 – единственное рандомизированное исследование III фазы, которое показало, что комбинация БВ с режимами FOLFOX или XELOX привела к увеличению медианы выживаемости без прогрессирования, однако увеличения частоты достижения объективного эффекта и увеличения медианы продолжительности жизни больных получено не было (табл. 1). Важным результатом исследования стало определение оптимальной продолжительности лечения БВ. Анализ полученных данных показал, что БВ необходимо вводить непрерывно вплоть до констатации прогрессирования болезни. Только в этом случае достигается максимальная продолжительность контроля болезни, вне за-

висимости от режима ХТ (табл. 3). В случае преждевременного прекращения лечения БВ эффективность лекарственной терапии снижается.

В исследовании NO16966 не получено также данных о положительном влиянии БВ на частоту выполнения радикальных резекций печени при ее изолированном метастатическом поражении: радикальные резекции были выполнены 11,6% больных контрольной группы и 12,3% пациентов, получавших ХТ в комбинации с БВ [6, 9].

Этот факт требует подтверждения, но в настоящее время может являться ограничением для применения БВ при потенциально резектабельном изолированном метастатическом поражении печени, поскольку частота выполнения резекций печени прямо пропорциональна частоте до-

стижения объективного эффекта лечения.

Результаты двух крупных пост-регистрационных исследований, проведенных в Европе (BEAT) [9, 10] и США (BRiTE) [11], в которых изучались эффективность и переносимость БВ в первой линии лечения в комбинации с режимами ХТ, назначенными по выбору лечащего врача (табл. 4), подтверждают данные рандомизированных исследований.

В исследовании BEAT 16% больных был назначен БВ в комбинации с фторпиримидинами в монотерапии, 50% – с комбинированными режимами ХТ, включающими оксалиплатин, 34% – с комбинированными режимами ХТ, включающими иринотекан. Резекция печеночных метастазов была произведена у 145 пациентов (7,6% общей популяции), из них 114 пациентам (6%) удалось вы-



Таблица 3. Результаты исследования NO16966

Параметр	ХТ + плацебо	ХТ + БВ	FOLFOX + плацебо	FOLFOX + БВ	XELOX + плацебо	XELOX + БВ
ОЭ (по данным исследователей)	49%	47%	50%	47%	48%	46%
	p = 0,90		p = 0,88		p = 0,91	
ОЭ (по данным экспертов)	38%	38%	36%	38%	39%	37%
	p = 0,99		p = 0,49		p = 0,48	
МВБП, мес. (при БВ × 6 мес.)	8,0	9,4	8,6	9,4	7,4	9,3
	p = 0,0023		p = 0,1871		p = 0,0026	
МВБП, мес. (при БВ до ПБ)	7,9	10,4	8,4	10,6	7,0	9,5
	p < 0,0001		HR = 0,65; p = 0,0002		HR = 0,61; p ≤ 0,0001	
МОВ, мес.	19,9	21,3	XELOX – капецитабин по 1000 мг/м <sup>2</sup> × 2 р/сут в 1–14-й дни + оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 недели; FOLFOX – оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м <sup>2</sup> , 5-фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> струйно и 600 мг/м <sup>2</sup> × 22 часа в 1-й и 2-й дни каждые 2 недели. ОЭ – объективный эффект; МВБП – медиана времени без прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости.			
	p = 0,0769					
Частота резекции R0 у всех больных	6,3%	4,9%				
Частота резекции R0 при метастазах только в печени	12,3%	11,5%				

полнить радикальную (R0) резекцию. Общая частота резекции метастазов в печени для комбинированных режимов с оксалиплатином составила 10,4% (99 из 949 больных), с иринотеканом – 6,5% (43 из 662 пациентов); частота резекций R0 – 8,0 и 5,1% соответственно.

При изолированном метастатическом поражении печени на этапе включения в исследование (n = 704) общая частота удаления метастазов и резекций R0 в результате лечения достигала

соответственно 15,2% (n = 107) и 12,1% (n = 85). Для комбинаций с оксалиплатином общая частота метастазэктомии составила 20,3% (71 из 350 пациентов), для комбинаций с иринотеканом – 14,3% (33 из 230 пациентов); при этом частота резекции R0 составила 15,4% (n = 54) и 11,7% (n = 27) соответственно.

Двухгодичная выживаемость больных, которым была выполнена резекция метастазов в печени, составила 89% (при R0 резекции – 94%) против 54% в общей

группе больных с поражением печени.

Побочные эффекты бевацизумаба III–V степени тяжести были редкими и включали кровотечения (3%), гастроинтестинальные перфорации (2%), артериальные тромбоэмболии (1%), гипертензию (5,3%), протеинурию (1%) и осложнения при заживлении ран (1%). 60-дневная летальность составила 3%.

Эффективность и переносимость БВ, по данным исследования BRiTE, была схожей. Наиболее

Таблица 4. Результаты проспективных пострегистрационных обсервационных когортных исследований БВ в комбинации с ХТ в первой линии лечения диссеминированного КРР

Исследование	Режим	Количество больных, %	МВБП, мес.	МОВ, мес.	Частота оперативных вмешательств, %			
					все больные		метастазы только в печени	
					метастазэктомия	R0	метастазэктомия	R0
BEAT (Европа), n = 1914 [9, 10]	БВ + FOLFIRI	26	11,6	23,7	6,5	5,1	14,3	11,7
	БВ + FOLFOX	29	11,3	25,9	10,4	8,0	20,3	15,4
	БВ + XELOX	18	10,8	23,0				
	БВ + монотерапия фторпиримидинами	16	8,6	14,0				
BRiTE (США), n = 1953 [11]	БВ + ХТ		10,8	22,7	7,6	6	15,2	12,1
	БВ + ХТ		10,0	25,1	FOLFIRI – иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> , лейковорин 400 мг/м <sup>2</sup> , 5-фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> струйно, 2400 мг/м <sup>2</sup> × 46 часов каждые 2 недели; XELOX – капецитабин по 1000 мг/м <sup>2</sup> × 2 р/сут в 1–14-й дни + оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 недели; FOLFOX – оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м <sup>2</sup> , 5-фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> струйно и 600 мг/м <sup>2</sup> × 22 часа в 1-й и 2-й дни каждые 2 недели. n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВДП – медиана времени до прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости.			
	<b>Лечение после прогрессирования болезни</b>							
	не проводилось			12,6				
	ХТ			19,9				
ХТ + БВ			31,8					



Таблица 5. Вторая фаза исследования цетуксимаба при EGFR-позитивном рефрактерном раке толстой кишки

Автор*	Лечение	n	Рефрактерность к	ЧР, %	МВДП, мес.	МОВ, мес.
Saltz, 2004	Цет	57	Ири	10,5	1,4	6,4
Lenz, 2006	Цет	346	Ири, Окса и 5-ФУ	11,6	1,4	6,6
Saltz, 2001	Цет + Ири	121	Ири	17,4	–	–
Cunningham, 2004 (BOND)	Цет	111	Ири	10,8	1,5	6,9
	Цет + Ири	218	Ири	22,9 p = 0,0074	4,1 p < 0,001	8,6 p = 0,48
Siena, 2007 (MABEL)	Цет + Ири	1147	Ири	20	–	9,2
Souglakos, 2007	Цет + Капецитабин + Окса	40	Ири и Окса	20	2,9	10,7

\* Указанные исследования проанализированы в обзоре [13].

Цет – цетуксимаб; Ири – иринотекан; Окса – оксалиплатин.

n – число больных; ЧР – частичная регрессия; МВДП – медиана времени до прогрессирования болезни; МОВ – медиана общей выживаемости.

интересным аспектом этого исследования является определение рациональной продолжительности терапии БВ. Медиана общей выживаемости больных зависела от лечебной тактики после констатации прогрессирования болезни (табл. 4) и составила 12,6 мес. при отсутствии последующего лекарственного лечения, 19,9 мес. при назначении в дальнейшем ХТ и 31,8 мес. при последующем назначении ХТ на фоне продолжения БВ. При многофакторном анализе была выявлена четкая и независимая взаимосвязь применения БВ после констатации прогрессирования процесса с более высокой выживаемостью (HR 0,48; p < 0,001).

Комбинация БВ с режимом ХТ FOLFOXIRI (5-ФУ/лейковорин/оксалиплатин/иринотекан), по данным исследования II фазы, позволила добиться объективно-го эффекта у 75% больных и кон-

троля роста опухоли у 100% [12]. Таким образом, комбинация БВ с режимом FOLFOX повышает эффективность второй линии лечения иринотекан-резистентного диссеминированного КРР. Применение БВ в комбинации с различными режимами ХТ в первой линии лечения при условии его непрерывного введения до прогрессирования процесса приводит к стойкому увеличению продолжительности контроля болезни вне зависимости от режима химиотерапии. Продолжение введения БВ на фоне изменения режима ХТ после констатации прогрессирования болезни достоверно увеличивает продолжительность жизни больных.

Было проведено клиническое изучение моноклонального антитела к рецепторам эпидермального фактора роста (EGFR) цетуксимаба (Эрбитукс) при ре-

зистентном или рефрактерном к ХТ КРР с экспрессией EGFR. Итогом исследований явились следующие результаты [13].

1. Была доказана самостоятельная противоопухолевая активность цетуксимаба при КРР, резистентном к ХТ иринотеканом, оксалиплатином и 5-ФУ, как в исследованиях II фазы (табл. 5), так и в исследовании III фазы NCIC C0.17 (табл. 6) при сравнении с оптимальной симптоматической терапией (BSC).

2. Доказано, что комбинация цетуксимаба с иринотеканом при иринотекан-резистентном КРР повышает эффективность второй и третьей линий лекарственной терапии, приводя к достоверному улучшению результатов лечения (исследования BOND и EPIC в табл. 5 и 6).

3. Определен спектр токсичности цетуксимаба, способы ее преодоления и профилактики побочных

Таблица 6. Эффективность цетуксимаба при резистентном к химиотерапии КРР. Исследования III фазы

Параметр	NCIC C0.17. D.J. Jonker, 2007* (при резистентности к Ири, Окса, 5-ФУ. 82% пациентов ранее получили как минимум 3 режима ХТ)			EPIC. A. Sobrero, 2007* (при резистентности к оксалиплатину)		
	Цет + BSC (n = 287)	BSC (n = 285)	p	Цет + Ири (n = 648)	Ири (n = 650)	p
ОЭ, %	6,6	0	0,005	16,4	4,2	< 0,0001
МВБП, мес.	1,9	1,8	< 0,0001 (log-rank)	4,0	2,6	< 0,0001 (log-rank)
МОВ, мес.	6,1	4,6	< 0,0001 (log-rank)	10,7	10,0**	0,71 (log-rank)

\* Указанные исследования проанализированы в обзоре [13].

\*\* 47% больных в третьей линии получали цетуксимаб. МОВ больных, не получавших в последующем цетуксимаб, составила 6,2 мес.

Цет – цетуксимаб; Ири – иринотекан; Окса – оксалиплатин; 5-ФУ – 5-фторурацил.

n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования болезни; BSC – оптимальная симптоматическая терапия.



Таблица 7. Исследование CRYSTAL: результаты лечения

Параметр	Цетуксимаб + FOLFIRI (n = 599)	FOLFIRI (n = 599)	p
ОЭ, %	46,9	38,7	0,0038
МВБП, мес.	8,9	8,0	0,048
МОВ, мес.	19,9	18,6	0,30
1-годовая выживаемость, %	34	23	
ОЭ при метастазировании в печень, %	46,9	38,7	
Частота радикальных резекций (R0) печени, %	4,3	1,5	
<b>Локализация метастазов только в печени</b>			
	<b>n = 122</b>	<b>n = 134</b>	
ОЭ, %	57,4	43,3	
МВБП, мес.	11,4	9,2	0,023
Частота радикальных резекций (R0) печени, %	9,8	4,5	0,0265

FOLFIRI – иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно, 2400 мг/м<sup>2</sup> × 46 часов каждые 2 недели.

n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости.

явлений. Наиболее частым побочным эффектом цетуксимаба являются кожные реакции, наблюдавшиеся у 73,4% больных, при этом у 68,6% кожные реакции представлены угревидной сыпью различной степени тяжести. Усталость на фоне цетуксимаба отмечена у 29,9% больных, тошнота/рвота – у 24,4%, лихорадка/озноб – у 22,6%, мукозиты/стоматиты – у 15,0%, диарея – у 14,3%, изменение ногтей по типу паронихии – у 8,4%, аллергические реакции гиперчувствительности – у 4,7%, гипомagnesия – у 2% больных. По данным исследования NCIC C0.17 на фоне лечения цетуксимабом побочные эффекты ≥ III степени тяжести зафиксированы: кожная сыпь – у 12%, инфекции без сопутствующей нейтропении –

у 13%, болевые ощущения – у 15%, гипомagnesия – у 6%, инфузионные реакции – у 5%, помрачение сознания – у 6% больных.

4. Показано отсутствие корреляции между иммуногистохимической (ИГХ) экспрессией EGFR и эффективностью цетуксимаба.

5. При экспрессии EGFR в опухоли, определяемой методом ИГХ, найден суррогатный клинический предиктор эффективности цетуксимаба – тяжесть кожной сыпи.

6. Установлен биологический фактор, предсказывающий чувствительность или резистентность опухоли к препаратам, блокирующим EGFR. Им оказался ген KRAS.

Белок KRAS участвует в передаче сигнала от EGFR, регулируя другие белки, находящиеся ниже по

цепи сигнального каскада EGFR. Ген, кодирующий белок KRAS, активируется на ранних стадиях канцерогенеза. Мутация гена KRAS определяется у 40–45% больных КРР. Статус KRAS – дикий или мутированный тип – в 98% случаев одинаков в первичной опухоли и ее метастазах. Мутация в 12–13 кодонах гена приводит к постоянной активации белка KRAS, что вызывает рост и выживание клеток опухоли через RAF-МЕК-ERK и PI3K-AKT пути, независимо от EGFR. В условиях автономной активации гена KRAS воздействие на опухоль блокаторами EGFR становится неэффективным.

Таким образом, была доказана самостоятельная противоопухолевая активность цетуксимаба при резистентном к химиотера-

Таблица 8. Исследование OPUS: результаты лечения

Параметр	Цетуксимаб + FOLFOX4 (n = 169)	FOLFOX4 (n = 168)	p
ОЭ, %	45,6 (ПР = 1,2%)	35,7 (ПР = 0,6%)	0,064*
СБ, %	40	45	
КРО, %	85,2	81,0	
МВБП, мес.	7,2	7,2	**
<b>Объективный эффект: анализ по подгруппам</b>			
ECOG 0-1	49,0%	36,8%	0,032
Локализация метастазов только в печени	54%	36%	0,094
Только один метастатический очаг	55%	39%	0,045

\* HR = 1,516.

\*\* HR = 0,931.

FOLFOX4 – оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно и 600 мг/м<sup>2</sup> × 22 часа в 1-й и 2-й дни каждые 2 недели.

n – число больных; ОЭ – объективный эффект; ПР – полная ремиссия; СБ – стабилизация болезни; КРО – контроль роста опухоли; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; HR – относительный риск.



Таблица 9. Тип гена KRAS и эффективность первой линии лечения

Параметр	CRYSTAL [16]				OPUS [17]			
	KRAS дикий		KRAS мутированный		KRAS дикий		KRAS мутированный	
	Ц + FLFR (n = 316)	FLFR (n = 350)	Ц + FLFR (n = 214)	FLFR (n = 183)	Ц + FLFX (n = 82)	FLFX (n = 97)	Ц + FLF (n = 77)	FLFX (n = 59)
ОЭ, %	57,3	39,7	31,3	36,1	57	34	34	53
OR* (95% ДИ)	2,07 (1,52–2,83)		0,82 (0,54–1,24)		2,55 (1,38–4,72)		0,46 (0,23–0,92)	
p	< 0,0001		0,3475		0,0027		0,0290	
МВБП, мес.	9,9	8,4	7,4	7,7	8,3	7,2	5,5	8,6
HR (95% ДИ)	0,70 (0,56–0,87)		1,17 (0,89–1,54)		0,57 (0,38–0,86)		1,72 (1,10–2,68)	
p	0,0012		0,2661		0,0064		0,0153	
МОВ, мес.	23,5	20,0	16,2	16,7	22,8	18,5	13,4	17,5
HR (95% ДИ)	0,8 (0,67–0,95)		1,04 (0,83–1,28)		0,85 (0,60–1,22)		1,29 (0,87–1,91)	
p	0,0094		0,85		0,39		0,20	
<b>Изолированное метастатическое поражение печени</b>								
ОЭ, %	77,1	50	Ц – цетуксимаб; FLFR – FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> , лейковорин 400 мг/м <sup>2</sup> , 5-фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> струйно, 2400 мг/м <sup>2</sup> × 46 часов каждые 2 недели); FLFX – FOLFOX4 (оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м <sup>2</sup> , 5-фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> струйно и 600 мг/м <sup>2</sup> × 22 часа в 1-й и 2-й дни каждые 2 недели). n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости; OR – отношение шансов.					
p	0,023							
МВБП, мес.	14,6	9,5						
p	0,437							

пии KPP без мутации гена KRAS. Наиболее эффективной оказалась его комбинация с иринотеканом даже при развитии резистентности к последнему. Следующим этапом явилось изучение эффективности цетуксимаба в составе первой линии лечения метастатического KPP. Крупными рандомизированными исследованиями III и II фазы по определению роли цетуксимаба в первой линии лечения диссеминированного рака толстой кишки являются исследования CRYSTAL [14] и OPUS [15]. Исследование CRYSTAL посвящено изучению эффективности комбинации цетуксимаба с режимом FOLFIRI (группа А) в сравнении с эффективностью режима FOLFIRI (группа В) в первой линии лечения метастатического KPP с экспрессией EGFR.

В исследовании II фазы OPUS проведено изучение эффективности цетуксимаба в комбинации с режимом FOLFOX4 в сравнении с режимом FOLFOX4 также в первой линии лечения метастатического KPP с экспрессией EGFR. Применение комбинации цетуксимаба с режимом FOLFIRI (табл. 7) привело к достоверному повышению непосредственной эффективности лечения с 38,7% до 46,9%, увеличению выживаемости больных без прогрессирования процесса, снижению риска прогрессирования на 15% (HR = 0,851), следствием чего явилось увеличение одногодичной выживаемости. Эффективность комбинации оказалась выше при изолированном метастатическом поражении печени (57,4% против 43,3%), что привело к достоверному повышению частоты

радикальных резекций у данной подгруппы пациентов (9,8% против 4,5%) и увеличению медианы выживаемости без прогрессирования болезни (11,4 мес. против 9,2 мес.).

Комбинация цетуксимаба с режимом FOLFOX4 (табл. 8) повышала частоту достижения объективного эффекта, хотя статистической достоверности в различии не получено. Не получено также достоверных различий между медианами выживаемости без прогрессирования болезни. Однако при локализации метастазов только в печени отмечено увеличение общей частоты резекций (с 3,6% до 6,5%) и увеличение частоты радикальных (с 2,4% до 4,7%) хирургических вмешательств на фоне комбинированного режима.

Комбинация цетуксимаба с ре-

Таблица 10. Данные метаанализа по сравнению эффективности комбинации «цетуксимаб + ХТ» и ХТ в первой линии лечения KPP при диком KRAS [18]

Параметр	HR/OR	95% ДИ	p	p гетерогенности
МОВ	0,81	0,69–0,94	0,0062	0,6696
МВБП	0,66	0,55–0,80	< 0,0001	0,3332
ОЭ	2,16	1,64–2,86	< 0,0001	0,5568

МОВ – медиана общей выживаемости; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; ОЭ – объективный эффект; OR – отношение шансов; HR – относительный риск.



Таблица 11. Исследование CRYSTAL. Эффективность цетуксимаба в зависимости от типа BRAF [19]

Параметр	KRAS дикий		KRAS дикий / BRAF дикий		KRAS дикий / BRAF мутированный	
	FOLFIRI (n = 350)	Ц + FOLFIRI (n = 316)	FOLFIRI (n = 289)	Ц + FOLFIRI (n = 277)	FOLFIRI (n = 33)	Ц + FOLFIRI (n = 26)
МОВ, мес.	20	23,5	21,6	25,1	10,3	14,1
HR (95% ДИ)	0,796 (0,670–0,946)		0,830 (0,687–1,004)		0,908 (0,507–1,624)	
p	0,0093		0,0549		0,7440	
МВБП, мес.	8,4	9,9	8,8	10,9	5,6	8,0
HR (95% ДИ)	0,696 (0,558–0,867)		0,679 (0,533–0,864)		0,934 (0,425–2,056)	
p	0,0012		0,0016		0,8656	
ОЭ, %	39,7	57,3	42,6	61,0	15,2	19,2
OR (95% ДИ)	2,0693 (1,5154–2,8258)		2,1750 (1,5505–3,0511)		1,0842 (0,2644–4,4456)	
p	< 0,0001		< 0,0001		0,9136	

Ц – цетуксимаб; FOLFIRI – иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно, 2400 мг/м<sup>2</sup> × 46 часов каждые 2 недели.

n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости; OR – отношение шансов; HR – относительный риск.

жимом FOLFOX4 позволяет повысить непосредственный эффект лечения у больных с функциональным статусом по шкале ECOG 0–1 и при локализации метастазов только в печени. Повышение эффективности сопровождается увеличением частоты радикальных хирургических вмешательств по сравнению с ХТ в режиме FOLFOX4.

Ретроспективный анализ результатов исследований CRYSTAL и OPUS в зависимости от статуса KRAS (табл. 9 и 10) продемонстрировал его значение как предиктора чувствительности к цетуксимабу и в первой линии лечения КРР, подтвердив тем самым данные, полученные при

исследовании форм рака, резистентных к химиотерапии.

Важность определения статуса KRAS опухоли до начала лечения цетуксимабом подчеркивают данные исследования OPUS, свидетельствующие об ухудшении результатов лечения (ОЭ и выживаемость без прогрессирования (ВБП)) при использовании цетуксимаба в комбинации с режимом FOLFOX4 для лечения метастатического КРР с мутированным геном KRAS.

Результаты метаанализа, проведенного на основе суммарных индивидуальных данных пациентов, участвовавших в двух исследованиях: CRYSTAL (666 больных) и OPUS (179 больных),

показали, что включение цетуксимаба в первую линию лечения КРР при отсутствии мутации KRAS по сравнению с химиотерапией снижает риск прогрессирования болезни на 34%, более чем в 2 раза повышает частоту достижения объективного эффекта и достоверно увеличивает продолжительность жизни больных (табл. 10).

Таким образом, были получены неоспоримые доказательства целесообразности применения цетуксимаба в комбинации с режимами FOLFIRI и FOLFOX в первой линии лечения диссеминированного КРР при отсутствии мутации гена KRAS. Цетуксимаб стал первым таргетным препа-

Таблица 12. Исследование OPUS. Эффективность цетуксимаба в соответствии с типом BRAF [20]

Параметр	KRAS дикий		KRAS дикий / BRAF дикий		KRAS дикий / BRAF мутированный	
	FOLFOX4 (n = 97)	Ц + FOLFOX4 (n = 82)	FOLFOX4 (n = 92)	Ц + FOLFOX4 (n = 72)	FOLFOX4 (n = 5)	Ц + FOLFOX4 (n = 6)
МОВ, мес.	18,5	22,8	19,5	22,8	4,4	20,7
HR (95% ДИ)	0,855 (0,599–1,219)		0,894 (0,615–1,301)		0,104 (0,011–0,964)	
p	0,3854		0,5582		0,0167	
МВБП, мес.	7,2	8,3	7,2	8,3	1,7	7,1
HR (95% ДИ)	0,567 (0,375–0,856)		0,556 (0,358–0,864)		0,449 (0,087–2,303)	
p	0,0064		0,0083		0,3255	
ОЭ, %	34,0	57,3	35,9	59,7	0	33,3
OR (95% ДИ)	2,5512 (1,3799–4,7169)		2,6491 (1,3901–5,0483)		нет данных	
p	0,0027		0,0029		0,2207	

Ц – цетуксимаб; FOLFOX4 – оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно и 600 мг/м<sup>2</sup> × 22 часа в 1-й и 2-й дни каждые 2 недели.

n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости; OR – отношение шансов; HR – относительный риск.



Таблица 13. Эффективность цетуксимаба в зависимости от типа BRAF по суммарным данным исследований CRYSTAL и OPUS [18]

Параметр	KRAS дикий (n = 845)		KRAS дикий / BRAF дикий (n = 730)		KRAS дикий / BRAF мутированный (n = 70)	
	ХТ (n = 447)	Ц + ХТ (n = 398)	ХТ (n = 381)	Ц + ХТ (n = 349)	ХТ (n = 38)	Ц + ХТ (n = 32)
МОВ, мес.	19,5	23,5	21,1	24,8	9,9	14,1
HR (95% ДИ)	0,81 (0,69–0,94)		0,84 (0,71–1,0)		0,62 (0,36–1,06)	
p	0,0062		0,0479		0,0764	
p гетерогенности	0,6996		0,6980		0,0478	
МВБП, мес.	7,6	9,6	7,7	10,9	3,7	7,1
HR (95% ДИ)	0,66 (0,55–0,80)		0,64 (0,52–0,79)		0,67 (0,34–1,29)	
p	< 0,0001		< 0,0001		0,2301	
p гетерогенности	0,3332		0,3362		0,3778	
ОЭ, %	38,5	57,3	40,9	60,7	13,2	21,9
OR (95% ДИ)	2,16 (1,64–2,87)		2,27 (1,68–3,07)		1,60 (0,45–5,67)	
p	< 0,0001		< 0,0001		0,4606	
p гетерогенности	0,5568		0,5891		0,1727	

Ц – цетуксимаб.

n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости; OR – отношение шансов; HR – относительный риск.

ратом, повышающим эффективность наиболее активных режимов: FOLFIRI и FOLFOX.

В настоящее время цетуксимаб в комбинации с режимами FOLFIRI и FOLFOX рекомендован в качестве первой линии лечения КРП при KRAS дикого типа.

Следующим после KRAS участником сигнального пути EGFR является белок BRAF. Мутация гена BRAF при КРП встречается приблизительно в 8–9% случаев. При этом одновременная мутация генов KRAS и BRAF не встречается. Мутация гена BRAF приво-

дит к его автономной активации и генерации сигнала к делению клеток независимо от EGFR.

Результаты анализа данных исследования CRYSTAL подтвердили негативное прогностическое значение мутации BRAF в опухолевых клетках для первой линии лечения КРП. Однако, согласно представленным данным (табл. 11), определение статуса BRAF не внесло дополнительного вклада в прогнозирование чувствительности опухоли к цетуксимабу и не повлияло на результаты лечения. Возможно, это

связано с малочисленностью выборки.

В исследовании OPUS число больных с наличием мутации BRAF в опухоли было еще меньше (табл. 12). Результаты анализа оказались неожиданными: несмотря на то что эффективность лечения была ниже, чем при диком типе BRAF, добавление цетуксимаба явно улучшало результаты лечения. Аналогичная тенденция просматривается и в результатах объединенного анализа двух исследований (табл. 13).

Таблица 14. Рандомизированные исследования по изучению эффективности панитумумаба при метастатическом КРП (KRAS дикого типа)

Характеристика исследования	Режим лечения	МОВ, мес.		МВБП, мес.		ОЭ, %	
Рефрактерный к ХТ КРП [21, 22], n = 243	BSC	7,6	HR = 0,99; не достоверно	1,7	HR = 0,45; p < 0,001	0	p < 0,0001
	Пан	8,1		2,8		17	
Вторая линия лечения, n = 597 [23]	FOLFIRI	12,5	HR = 0,85; p = 0,12	3,9	HR = 0,73; p = 0,004	10	p < 0,0001
	FOLFIRI + Пан	14,5		5,9		35	
Первая линия лечения (исследование PRIME) [24], n = 656	FOLFOX	19,7	HR = 0,83; p = 0,072	8,0	HR = 0,80; p = 0,02	48	p = 0,068
	FOLFOX + Пан	23,9		9,6		55	

Пан – панитумумаб; FOLFIRI – иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно, 2400 мг/м<sup>2</sup> × 46 часов каждые 2 недели; FOLFOX – оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно и 600 мг/м<sup>2</sup> × 22 часа в 1-й и 2-й дни каждые 2 недели.

n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости; HR – относительный риск.



Таблица 15. Эффективность цетуксимаба в комбинации с ХТ при исходно нерезектабельных изолированных метастазах КРР в печень

Параметр	CELIM (G. Folprecht и соавт. [25], W.O. Bechstein и соавт. [26])		POCHER (C. Garufi и соавт. [27])	E. Samalin и соавт. [28]
Режим	Ц + FOLFOX6 n = 53	Ц + FOLFIRI n = 53	все больные	Ц + FOLFOXIRI n = 42
ОЭ, %	68	57	62 KRAS дикий – 70%, KRAS мутир. – 40%, KRAS дикий + BRAF дикий – 72%	79 2-годовалая выживаемость – 63%
	p = 0,23			80,9 ПР = 11,9 МВБП – 10,0 мес. МОВ – 27,2 мес. 1-годовалая выживаемость – 79%
R0	38%	30%	34% R0 + R1 + РЧА – 46%	58%
				–

Ц-цетуксимаб; FOLFIRI – иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струино, 2400 мг/м<sup>2</sup> × 46 часов каждые 2 недели; FOLFOX6 – оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> × 2 часа в 1-й день + 5-ФУ/ЛВ, как в режиме FOLFIRI; FOLFOXIRI – иринотекан 165 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + L-лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + 5-ФУ 3200 мг/м<sup>2</sup> × 48 часов в 1-й день, каждые 2 недели.

ОЭ – объективный эффект; ПР – полная регрессия; РЧА – радиочастотная абляция.

Для определения предиктивного значения статуса гена BRAF при лечении ингибиторами EGFR необходимо дальнейшее накопление материала и новые клинические исследования.

Вторым представителем блокаторов EGFR является панитумумаб (Вектибикс). Препарат также обладает самостоятельной активностью при резистентном к химиотерапии КРР с диким типом KRAS, его комбинация с режимом FOLFIRI позволяет повысить эффективность второй линии лечения (табл. 14).

При отсутствии мутации KRAS в опухоли дополнение панитумумабом комбинации FOLFOX позволяет достоверно увеличить продолжительность контроля болезни, а также, с тенденцией к достоверности различий, увеличить частоту объективных эффектов и общую выживаемость. В настоящее время показанием для назначения цетуксимаба и других блокаторов EGFR при КРР является отсутствие мутации гена KRAS, а абсолютным противопоказанием – ее наличие. Назначение цетуксимаба без

определения статуса гена KRAS в опухоли недопустимо.

Оптимальным партнером блокаторов EGFR, по всей вероятности, является иринотекан в монорежиме или в составе комбинированных режимов. Сочетание цетуксимаба с капецитабином является неблагоприятным, причины этого пока не изучены. Данные о повышении непосредственной эффективности лечения при комбинации цетуксимаба с химиотерапией при EGFR-позитивном диссеминированном КРР, а также последую-

Таблица 16. Стратегия первой линии лекарственной терапии диссеминированного КРР

Клиническая картина	Параметры	Стратегия/цель	Оптимальный режим
Метастазы в печень (± легкие)	Уменьшение размеров и числа метастазов	Наиболее активное лечение / максимальная регрессия опухоли	Дикий тип KRAS: – Ц + ХТ двумя препаратами. Мутированный тип KRAS: – ХТ тремя препаратами; – БВ + ХТ двумя препаратами
Потенциально резектабельные метастазы			
Множественные метастазы	Максимально быстрое достижение ОЭ без дополнительной токсичности	Наиболее активное лечение / регрессия опухоли, в крайнем случае контроль болезни	Дикий тип KRAS: – Ц + ХТ двумя препаратами. Мутированный тип KRAS: – БВ + ХТ двумя препаратами; – ХТ тремя препаратами
Быстрое прогрессирование			
Наличие симптомов опухоли			
Угроза быстрого ухудшения здоровья (например, вследствие сдавления окружающих тканей и органов)			
Большой объем опухоли	ВБП при минимизации токсичности	Последовательный подход к лечению / длительная стабилизация, контроль хронического заболевания	– 5-ФУ или капецитабин ± БВ; – ХТ двумя препаратами
Множественные метастазы			
Нет возможности резекции			
Нет симптомов болезни и угрозы ухудшения здоровья			
Нет тяжелых сопутствующих заболеваний			

Ц – цетуксимаб; БВ – бевацизумаб.

ВБП – выживаемость без прогрессирования.



щие данные о предиктивном значении статуса гена KRAS явились основанием для изучения эффективности цетуксимаба в комбинации с современными режимами химиотерапии у больных с исходно нерезектабельным изолированным метастатическим поражением печени. Полученные данные (табл. 15) свидетельствуют о перспективности подобного подхода.

Расширение спектра противоопухолевых препаратов, активных при КРР, и повышение эффективности противоопухолевой терапии позволяют в настоящее время в большей степени индивидуализировать лечение. Первый шаг на пути персонализации лечения – определение статуса KRAS, при отсутствии мутации которого показано назначение блокаторов эпидермального фактора роста.

Накопленный научно-практический опыт дает возможность дифференцировать стратегию первой линии лечения с учетом различий в целях и требованиях к лекарственной терапии для различных категорий больных диссеминированным КРР (табл. 16).

В первую группу объединены пациенты с КРР, имеющие метастазы только в печени. При КРР печень является наиболее частой мишенью метастазирования. При наличии солитарных метастазов наиболее эффективным является хирургическое лечение, обеспечивающее показатель пятилетней выживаемости больных в пределах 25–40%.

Внедрение эффективных при диссеминированном КРР режимов ХТ FOLFOX, FOLFIRI и FOLFIRINOX (FOLFOXIRI) позволяет выполнить радикальную операцию еще 10–30% больных. Современная ХТ, проведенная перед операцией, даже при наличии резектабельных метастазов в печени, позволяет увеличить частоту радикальных резекций, сокращает объем резекции печени, воздействует на микрометастазы, выявляет агрессивно протекающие опухоли, увеличивает безрецидивную выживаемость.

Подтверждением тому являются результаты исследования EORTC 40983, согласно которым применение режима FOLFOX в пред- и послеоперационном периодах при резектабельных метастазах КРР в печень по сравнению с только хирургическим лечением увеличивает частоту трехлетней безрецидивной выживаемости на 9,2% (HR = 0,73; p = 0,025) [29]. Применение периоперационной ХТ при исходно резектабельных метастазах КРР в печени рекомендуется при наличии более одного неблагоприятного прогностического фактора: наличие множественных метастазов, диаметр самого крупного метастаза больше 5 см, наличие синхронных метастазов в легких, наличие пораженных лимфоузлов, высокий уровень опухолевых маркеров [29].

Согласно данным ретроспективного анализа, частота резекций печени при исходно нерезектабельных метастазах прямо пропорциональна частоте достижения объективного эффекта ХТ: чем выше объективный эффект лекарственной терапии, тем выше частота радикальных резекций печени.

Следовательно, для достижения максимального лечебного эффекта при наличии потенциально резектабельного поражения печени уже в первой линии лечения необходимо использовать наиболее агрессивные лечебные режимы. При отсутствии мутации KRAS в опухоли наиболее эффективны комбинированные режимы ХТ в сочетании с цетуксимабом.

Аналогичная тактика рекомендуется для больных второй категории, когда проявления опухоли могут сопровождаться развитием осложнений или тяжелыми симптомами и важно быстро уменьшить размеры опухолевых очагов.

Для третьей категории пациентов, в которую включены больные с медленно прогрессирующим и практически бессимптомным опухолевым процессом, а также с различными сопутствующими заболеваниями, препятствующими назначению комбинированной химиотерапии, на первое место выходит задача увеличения продолжительности контроля заболевания и общей продолжительности жизни больных без снижения ее качества. В этом случае может быть рекомендована последовательная монокимиотерапия в комбинации с таргетными препаратами. При отсутствии мутации гена KRAS лидирующие позиции занимают блокаторы EGFR, которые обладают самостоятельной активностью, способны преодолевать резистентность к иринотекану и могут быть использованы на любом этапе лечения: в первой линии – для увеличения продолжительности контроля роста опухоли, во второй линии и далее – для увеличения общей продолжительности жизни.

При наличии мутации KRAS или развитии резистентности к блокаторам EGFR рекомендуется применение БВ, важным достоинством которого, по данным всех исследований, является увеличение длительности контроля роста опухоли. БВ повышает эффективность фторпиримидинов, комбинация максимальной продолжительности эффекта необходимо непрерывное введение препарата до прогрессирования болезни, преждевременная отмена БВ, как правило, сопровождается быстрым ростом опухоли. Есть основания (исследование BRiTE) рекомендовать продолжение введения бевацизумаба после первой констатации прогрессирования болезни на фоне смены режима ХТ. Препарат в комбинации с режимом FOLFOX эффективен при развитии резистентности к иринотекану.

Таким образом, широкий спектр активных лекарственных препаратов позволяет в настоящее время в большей степени персонализировать лечение, а рациональный выбор лечебной тактики – существенно увеличить продолжительность жизни больных и сохранить ее качество. ☺

Таким образом, широкий спектр активных лекарственных препаратов позволяет в настоящее время в большей степени персонализировать лечение, а рациональный выбор лечебной тактики – существенно увеличить продолжительность жизни больных и сохранить ее качество. ☺

Онкология