

Панитумумаб (вектибикс) в терапии химиорезистентного метастатического рака толстой кишки. Ретроспективный анализ результатов лечения в отделении химиотерапии

В.В. Бредер, В.А. Горбунова, Н.Ф. Орел, К.В. Орлова, А.Е. Кузьминов, Т.А. Борисова, Ю.В. Бисовская, И.Н. Гагарин, Н.Н. Мазуренко, В.В. Мочальникова, Е.Н. Холявка
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Валерий Владимирович Бредер vbreder@yandex.ru

Представлены результаты лечения панитумумабом (вектибиксом) химиорефрактерного метастатического рака толстой кишки без мутации гена KRAS («дикий» тип) в отделении химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Высокая непосредственная эффективность (24,3 %) панитумумаба сопровождалась продолжительной выживаемостью без прогрессирования (медиана 4,71 мес), общая выживаемость в группе — 11,5 мес. При хорошей и предсказуемой переносимости лечения специфическая кожная токсичность ($\geq$ II степени) препарата — значимый фактор прогноза эффективности вектибикса.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, химиорезистентность, таргетная терапия, панитумумаб

Panitumumab (vectibix) in chemoresistant metastatic colorectal cancer treatment. Retrospective clinical trial of chemotherapy department

V.V. Breder, V.A. Gorbunova, N.F. Orel, K.V. Orlova, A.E. Kuzminov, T.A. Borisova, Yu.V. Bisovskaya, I.N. Gagarin, N.N. Mazurenko, V.V. Mochalnikova, E.N. Khol'yavka
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Results of chemoresistant metastatic KRAS wild-type colorectal cancer treatment with panitumumab are reviewed in this article. High tumor regression rate (24.3 %) after panitumumab treatment was associated with high progression-free survival (median 4.71 months), overall survival was 11.5 months. Skin toxicity grade $\geq$ 2 was a significant prognostic factor for patients, who otherwise tolerated treatment well.

Key words: metastatic colorectal cancer, chemoresistancy, targeted therapy, panitumumab

Рак толстой кишки (РТК) занимает 2-е место среди всех онкологических заболеваний в Российской Федерации (РФ). Из 57 363 впервые выявленных случаев заболевания в 2009 г. более 40 % составляют пациенты с метастатическим опухолевым процессом [1]. Метастатический РТК в России в 2009 г. был причиной смерти 38 343 больных. До начала 90-х годов 5-фторурацил (5-ФУ) оставался единственным препаратом для лечения метастатического РТК. Если ожидаемая медиана продолжительности жизни больных метастатическим РТК, получавших только симптоматическую терапию, не превышала 6 мес, то применение инфузионного режима введения 5-ФУ в сочетании с лейковорином позволило увеличить этот параметр до 1 года, а последовательное использование в режимах химиотерапии (ХТ) иринотекана и оксалиплатина сопровождалось значимым приростом в общей выживаемости (ОВ) (по данным крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ)) до 20 мес [2–4]. Анализ 11 РКИ III фазы (5768 пациентов) показал, что значительный разброс медианы выживаемости (14,8–21,5 мес) во многом зависит от возможности проведе-

ния всех активных вариантов терапии, нежели от выбора «правильной» первой линии лечения [5]. Терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor — VEGF) или блокирующая рецепторы эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor — EGFR), может увеличить продолжительность жизни больного. Для больных с изолированным метастатическим поражением (печени, легкого) возможна операция, 5-летняя выживаемость составляет 25–50 % [6]. В случаях более распространенного заболевания (90 % больных) этот показатель не превышает 7–8 % [7]. К сожалению, даже при неметастатическом РТК, после успешного радикального лечения, болезнь часто прогрессирует: после установления диагноза менее 70 % больных переживают 5 лет [8]. Прогрессирование после стандартных вариантов ХТ свидетельствует о приобретенной химиорезистентности опухолевого процесса. По данным РКИ CORRECT, сравнившего эффективность регорафениба (мультикиназный ингибитор внутриклеточных сигнальных путей) и симптоматического лечения, продолжительность жизни па-

циентов, не получающих противоопухолевого лечения, не превышает 5 мес [9]. Необходим дальнейший поиск новых активных препаратов, особенно для лечения химиорефрактерного опухолевого процесса.

При многих солидных опухолях пролиферация, местно-деструктивные проявления (инвазия), метастазирование, торможение апоптоза и резистентность к ХТ и лучевой терапии (ЛТ) ассоциируются с гиперэкспрессией или наличием активирующих мутаций генов, кодирующих EGFR — известную терапевтическую мишень при некоторых онкологических заболеваниях, включая немелкоклеточный рак легкого, опухоли головы и шеи и РТК. Моноклональные антитела (МкАТ) к EGFR блокируют внешний для опухолевой клетки стимул, передаваемый через взаимодействия лигандов (например, ростовые факторы EGF, TGF- α , амфигулин и эпигулин) и внеклеточного домена рецептора EGF, тем самым блокируя активацию связанных с EGFR внутриклеточных сигнальных путей [10]. Сегодня в лечении метастатического РТК доступны 2 препарата МкАТ, блокирующие EGFR. Оба лекарства достоверно увеличивают непосредственную эффективность терапии и продолжительность жизни больных в различных клинических ситуациях [11].

Панитумумаб (вектибикс) — полностью человеческое МкАТ к EGFR, лиганд к внеклеточному домену EGFR, обладающий очень высокой специфичностью, превосходящий по уровню аффинности естественные лиганды рецептора.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 37 пациентов, получавших терапию панитумумабом (вектибиксом) метастатического РТК в отделении химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Все пациенты страдали диссеминированным РТК, без мутации гена *KRAS* (молекулярно-генетический анализ образцов опухоли/метастазов выполнялся в лаборатории онкогеномики, руководитель профессор Н.Н. Мазуренко). После адекватной ХТ на основе фторпиримидинов в сочетании с иринотеканом и оксалиплатином (одновременно или последовательно) при прогрессировании констатировался химиорезистентный метастатический РТК. Больным в объективном состоянии по шкале ECOG 0–2 с «диким» типом гена *KRAS*, имевшим измеримые проявления заболевания, с прогнозом жизни > 8 нед, без клинически значимых отклонений в функциях органов и систем назначался панитумумаб (вектибикс). В анализ не включались случаи с анамнезом других опухолевых заболеваний или лечением антителами к EGFR, метастазами в головной мозг, неконтролируемой сопутствующей патологией.

Панитумумаб (вектибикс) применяли в стандартном режиме: 6 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 нед. Оценка эффективности лечения проводилась по компьютерной томографии (КТ) (или по магнитно-резонансной томографии) согласно критериям RECIST после каждых

6 нед лечения. При объективной прогрессии заболевания лечение завершалось.

Оценка токсичности проводилась с использованием критериев токсичности NCI CTC (v.2.0). Национального института рака США [12] в течение лечения и далее до 4 нед после финального курса. При возникновении побочных реакций $\geq$ III степени проводилась модификация режима введения препарата согласно рекомендациям производителя.

Статистический анализ. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) определялась как период времени с момента начала лечения до прогрессирования или смерти по любой причине. Продолжительность жизни (или ОВ) — интервал времени с момента начала конкретного вида лечения до смерти по любой причине. Живые пациенты цензурировались по дате последнего визита. Время до химиорезистентности рассчитывалось как период (мес) с момента начала ХТ до прогрессии заболевания на фоне (или после) активной противоопухолевой терапии, включавшей последовательное, сочетанное и/или повторное использование фторпиримидинов, иринотекана и оксалиплатина. Выживаемость рассчитывалась по методу Каплана–Майера. Лог-ранговый критерий применялся для оценки влияния различных факторов на время до прогрессирования и ОВ.

Характеристика больных до начала 1-й линии ХТ

В анализ включены данные 37 пациентов, получавших лечение в отделении химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Мужчин было 14, женщин — 23. Для полного представления клинической ситуации по больным, получавшим лечение вектибиксом, в табл. 1 приведена характеристика пациентов на момент начала 1-й линии ХТ. Более 2/3 случаев заболеваний выявлены на IV стадии заболевания. Первичная опухоль кишки удалена у всех больных, в 2/3 случаев (у 24 пациентов) — уже на фоне метастатического процесса. Одинадцати больным выполнялось оперативное удаление метастазов: в 10 случаях выполнена гемигепатэктомия в объеме R0 (у 1 пациента выполнялась повторная резекция печени), одной больной в связи с метастазом РТК выполнялась резекция доли легкого.

Удобным инструментом прогнозирования продолжительности жизни больного метастатическим РТК служит прогностическая модель, предложенная С.Н. Köhne et al. [13]. На основании объективного статуса по шкале ECOG, распространенности заболевания (числа органов с метастазами), числа лейкоцитов крови и уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) случаи заболевания относятся к одной из 3 групп. В группу низкого риска относятся пациенты с ECOG 0–1 и метастазами в 1 органе, промежуточный прогноз — это пациенты с ECOG 0–1, метастазами в ≥ 2 органах и уровнем ЩФ < 300 Ед/л либо ECOG > 1, числом лейкоцитов < 10×10^9 /л и 1 зоной метастатического поражения. Группа неблагоприятного прогноза (высо-

Таблица 1. Характеристика больных до 1-й линии ХТ

Число больных (м/ж)	37 (23/14)
Средний возраст, лет	57,2 (25–75)
Рак ободочной кишки	25
Рак прямой кишки	14
метахронный	2*
Исходная стадия процесса	
II	6
III (A/B/C)	5 (2/2/1)
IV	26
Оперативное лечение (n = 37)	
<i>первичная опухоль</i>	
радикальное удаление	13
паллиативная операция	24
<i>метастазы</i>	
резекция печени	10
одновременно с удалением первичной опухоли кишки	3
при изолированном поражении печени	8**
резекция легкого	1
Адювантная ХТ (n = 11)	
Капецитабин / режим Мейо	3
XELOX/FOLFOX	7
XELIRI	1
Морфологическая характеристика процесса (n = 37)	
умеренно-, высокодифференцированный	35
в т. ч. муцинозный	2
низкодифференцированный	2
Статус гена KRAS в опухоли “wild”	37
Проявления диссеминации процесса до 1-й линии ХТ	
метастаз в 1 органе	26
в ≥ 2 органах	11
печень, всего	30
только в печени	20
из них солитарные в 1 доле	7
лимфатические узлы	6
легкие	7
брюшина	4
другие	4
Группа прогноза продолжительности жизни	
Низкий риск прогрессии	21
Средний риск прогрессии	11
Высокий риск прогрессии	5

* У 2 пациенток в анамнезе рак ободочной кишки IIIA стадии и в последующем метахронный метастатический рак прямой кишки.

** Один пациент перенес 2 резекции печени.

кого риска прогрессирования) объединяет больных в объективном состоянии ECOG 0–1, с метастазами ≥ 2 органах и уровнем ЩФ > 300 Ед/л, либо ECOG > 1, плюс метастазы ≥ 2 органах и лейкоцитоз > $10 \times 10^9/\text{л}$. На основании этих исходных клинических параметров анализируемые случаи в основном относились к группам благоприятного ($n = 21$) и промежуточного ($n = 11$) прогноза, только 5 пациентов соответствовали критериям высокого риска прогрессии.

В большинстве случаев ($n = 26$) только 1 орган/зона был поражен метастатическим процессом. Только в 4 случаях были выявлены прогностически неблагоприятные (2 – низкодифференцированный и 2 – муцинозный рак) морфологические характеристики опухоли.

В табл. 2 приведены результаты предшествующих линий. Непосредственная эффективность 1-й линии ХТ составила 32,4 %, медиана времени до прогрессирования – 5,7 мес. Хотя на 2-й линии лечения непосредственных объективных эффектов было менее 10 %, контроль роста опухоли составил 67,6 % при медиане времени до прогрессирования 4,3 мес.

Понятие химиорезистентности применительно к данной группе больных означало клиническую ситуацию, когда возможности используемых в ХТ РТК препаратов и режимов лечения исчерпаны, т. е. была зарегистрирована прогрессия заболевания на фоне активной противоопухолевой терапии, включавшей последовательное, сочетанное и/или повторное использование фторпиримидинов, иринотекана и оксалиплатина. Нескольким пациентам с длительным эффектом лечения 1-й и 2-й линий ХТ повторно проводилась ХТ с включением ранее эффективных препаратов/схем. Лишь 3 пациента одновременно с ХТ получали бевацизумаб, еще 3 – афлиберцепт. Несколько пациентов уже в 3–5-й линиях лечения получали митомидин С, томудекс без эффекта. Медиана времени до химиорезистентности составила 13,8 мес (95 % ДИ 12,53–16,91) (рис. 1).

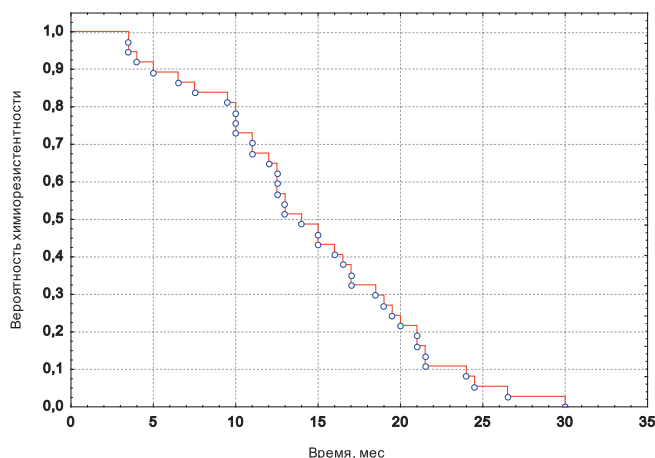


Рис. 1. Время до химиорезистентности при проведении стандартной ХТ

Таблица 2. Характеристика проведенной ХТ: 1-я и 2-я линии

ХТ до МкАТ	1-я линия (n = 37)	2-я линия (n = 34*)
ECOG (0/1/2)	11/25/1	10/24/0
Режимы ХТ		
5-ФУ/капецитабин	4	3
5-ФУ / капецитабин + оксалиплатин	27	3
5-ФУ / капецитабин + иринотекан	6	28
Объективный эффект, n (%)	12 (32,4)	3 (8,8)
а) полный	—	1 (2,9)
б) частичный	12 (32,4)	2 (5,9)
в) стабилизация	15 (40,5)	20 (58,8)
Контроль роста опухоли, n (%)	27 (73)	23 (67,6)
Прогрессирование, n (%)	10 (27)	11 (32,4)
Время до прогрессирования, медиана, мес	5,7 (95 % ДИ 4,8–7,7)	4,3 (95 % ДИ 4,1–6,7)
Время до химиорезистентности, медиана (мес)	13,8 (95 % ДИ 12,53–16,91)	

* Три пациента получали вектибикс после 1-й линии ХТ FOLFIRI при прогрессировании на фоне адъювантной ХТ в режиме XELOX.

На рис. 2 показана динамика ОВ пациентов с момента начала 1-й линии ХТ: медиана ожидаемой продолжительности жизни от начала лечения диссеминированного процесса составила 27,6 мес (95 % ДИ 23,39–29,93). Большая медиана продолжительности жизни подтверждает значимое отличие анализируемой группы пациентов от общей популяции больных, которым ХТ только планируется. Согласно критериям прогностической модели С.Н. Köhne, только 5 пациентов имели плохой прогноз жизни. Более половины случаев (21 пациент) относились к группе благоприятного прогноза. Логистический регрессионный анализ не выявил различий в продолжительности жизни от начала 1-й линии ХТ между группами различного прогноза ($\chi^2 = 2,45326$; $p = 0,29329$). Следовательно, наша группа пациентов характеризуется весьма благоприятным характером течения заболевания, в ней мало больных агрессивным опухолевым процессом, часто не доживающих до 3-й линии лечения.

К моменту развития химиорезистентности к стандартным режимам терапии распространенность опухолевого процесса стала более выраженной. В табл. 3 приведена характеристика больных на момент начала терапии вектибиксом.

Результаты

Лечение вектибиксом проводилось непрерывно до регистрации прогрессирования заболевания или клинического ухудшения вследствие вероятной отрица-

тельной динамики опухолевого процесса или непереносимой токсичности. Всего проведено 404 введения вектибикса (2–71 инфузия). Средняя длительность терапии составила 21,6 нед (медиана 20 нед).

Токсичность. Переносимость лечения вектибиксом была удовлетворительная (табл. 4). Кожная токсичность I степени отмечена у 33 (89,2 %) больных: в 21 (56,8 %) случае – акнеформный дерматит, у 23 (62,2 %) пациентов – эритема, и ксероз – у 7 (18,9 %) больных. Одинаково часто (< 20 %) отмечались признаки ксероза и на

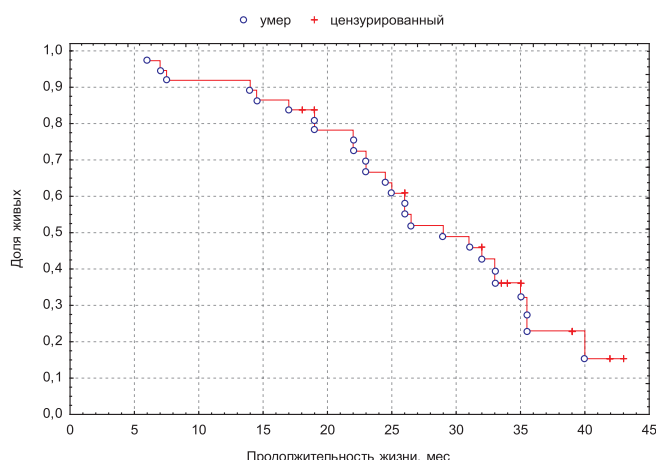


Рис. 2. ОВ больных от начала 1-й линии ХТ

Таблица 3. Характеристика больных к началу лечения вектибиксом

Параметр	Число случаев
Проявления диссеминации процесса	
метастаз в 1 органе	4
в 2 органах	13
в ≥ 3 органах	20
печень	28
ЛУ	29
легкие	25
брюшина	7
кости	7
другие	7
Линия лечения для вектибикса:	
2	3
3	23
4–5	11
ECOG 0	5
ECOG 1	22
ECOG 2	10

его фоне — паронихии. Паронихии (уже, как правило, II степени) выявлялись при продолжительности лечения более 12–14 нед. Усугубление кожной токсичности ≥ 2 степени уже клинически значимо и предполагает

активное лечение и профилактические мероприятия, направленные на уменьшение выраженности побочного эффекта при продолжении лечения. Эпизоды кожной токсичности II степени (чаще всего регистрировался ограниченный акнеформный дерматит на фоне эритемы) отмечены у 7 (18,9 %) пациентов. В лечении осложнения использовались комбинированные мази с глюкокортикоидами и антибиотиками широкого спектра. При недостаточной эффективности назначали доксициклин 100 мг/д внутрь в течение 10–14 дней.

Токсические реакции III степени (в основном комбинированная кожная токсичность) развились у 7 (18,9 %) больных: при первом эпизоде плановое введение препарата пропусклось, суммарный перерыв до следующей инфузии составлял 4 нед. При повторном осложнении III степени (2 пациента) после пропуска 1 дозы вектибикса лечение возобновлялось с редукцией разовой дозы препарата на 20 %. Основной причиной пропуска плановых введений препарата была кожная токсичность.

В 4 случаях не было проявлений специфической токсичности, что, вероятно, объясняется краткостью курса лечения: 3 пациента получили по 2 инфузии и 1 больной — 3 введения вектибикса: лечение прекращено из-за раннего клинического прогрессирования опухолевого процесса.

У 2 пациентов регистрировались эпизоды гипомагниемии III степени. После 4-недельного перерыва (восстановления уровня Mg^{2+} в плазме крови) введение вектибикса возобновлялось в полной дозе.

Аллергические реакции I степени (крапивница), возможно, вызванные вектибиксом, отмечены у 2 па-

Таблица 4. Токсичность панитумумаба (вектибикса)

Вид токсичности	Токсические проявления по максимальной степени выраженности							
	0		I		II		III	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Кожная	4	10,8	19	51,4	7	18,9	7	18,9
акнеформный дерматит	16	43,2	10	27,0	5	13,5	6	16,2
эритема	14	37,8	11	29,7	10	27,0	2	5,4
ксероз	30	81,1	2	5,4	5	13,5	—	—
паронихии	30	81,1	0	0	5	13,5	2	5,4
Гипомагниемия	26	70,3	8	21,6	1	2,7	2	5,4
Диарея	29	78,4	5	13,5	3	8,1	—	—
Астения	29	78,4	4	10,8	4	10,8	—	—
Боли в животе	32	86,5	5	13,5	—	—	—	—
Аллергические реакции	35	94,6	2	5,4	—	—	—	—

циентов. Последующие введения препарата проводились на фоне внутривенной премедикации, включавшей дексаметазон (4 мг) и димедрол (50 мг).

Эффективность. Противоопухолевый эффект оценен у всех 37 пациентов (табл. 5). В 3 случаях (после 3, 4 и 5-й недели лечения) отмечалось клиническое прогрессирование заболевания и резкое ухудшение объективного состояния больных, поэтому контрольная КТ не выполнена. Объективный эффект (частичная регрессия) зарегистрирован у 9 (24,3 %) больных. Стабилизация

Таблица 5. Непосредственные и отдаленные результаты лечения вектибиксом 37 больных химиорефрактерным метастатическим РТК

Параметр эффективности	Вектибикс, результат лечения
Эффект, n (%)	
Частичный эффект	9 (24,3)
Стабилизация	19 (51,4)
Прогрессирование	9 (24,3)
Объективный эффект, n (%)	9 (24,3)
Контроль роста опухоли, n (%)	28 (75,7)
Медиана ВБП _в , мес (95 % ДИ)	4,71 (3,85–6,30)
Медиана ОВ _в , мес (95 % ДИ)	11,5 (8,04–12,23)

Примечание. ВБП_в – ВБП на вектибиксе, ОВ_в – ОВ от начала лечения вектибиксом

процесса длительностью > 6 нед отмечена в 19 (51,4 %) случаях. Отсутствие эффекта (прогрессирование заболевания) при первом контрольном обследовании констатировано у 9 (24,3 %) больных. На момент проведения анализа завершили лечение вектибиксом 35 пациентов,

умерли от прогрессирования болезни 26 пациентов (период наблюдения 7–17 мес). После окончания лечения вектибиксом 18 пациентов получили различные варианты ХТ: объективных эффектов не зарегистрировано.

Медиана ВБП на лечении вектибиксом (ВБП_в) составила 4,71 мес (95 % ДИ 3,85–6,30) (рис. 3а).

График ОВ от начала лечения вектибиксом (ОВ_в) представлен на рис. 3б; медиана ОВ_в составила 11,5 мес (95 % ДИ 8,04–12,23). При проведении анализа выявлена значимая зависимость между ОВ_в и эффективностью лечения вектибиксом (объективный эффект, ВБП_в; $p = 0,007$), а также параметром выживаемости до химиорезистентности ($p = 0,025$), объективным статусом больного ($p = 0,0001$) на момент начала лечения препаратом. Порядковый номер линии лечения вектибиксом ($p = 0,975$), распространенность заболевания к моменту начала лечения ($p = 0,35$) и последующая ХТ после лечения вектибиксом ($p = 0,374$) не коррелировали с ОВ_в.

Выявлено достоверное различие показателей выживаемости в зависимости от объективного эффекта вектибикса: медиана ВБП_в для случаев объективного эффекта составила 6,59 мес, при стабилизации 4,71 мес и при неэффективности препарата – 1,41 мес ($\chi^2 = 22,26444$, $p = 0,00001$). Медиана ОВ_в была достоверно хуже при прогрессировании болезни (3 мес), при частичном эффекте – 12 мес и 13 мес в группе со стабилизацией процесса ($\chi^2 = 17,9114$, $p = 0,00013$).

Выраженность кожной токсичности (акнеформный дерматит) была предиктором ОВ на лечении вектибиксом: медиана продолжительности жизни была выше в группе больных с клинически значимой кожной токсичностью ($\geq$ II степени) – 13,5 мес. Для пациентов без выраженной кожной токсичности ($\leq$ I степени) медиана выживаемости составила 9,5 мес (рис. 4).

После окончания терапии вектибиксом большинство пациентов ($n = 19$), находившихся в удовлетвори-

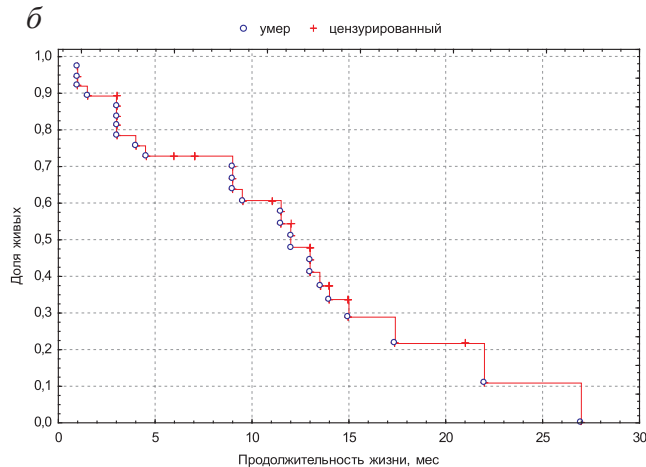
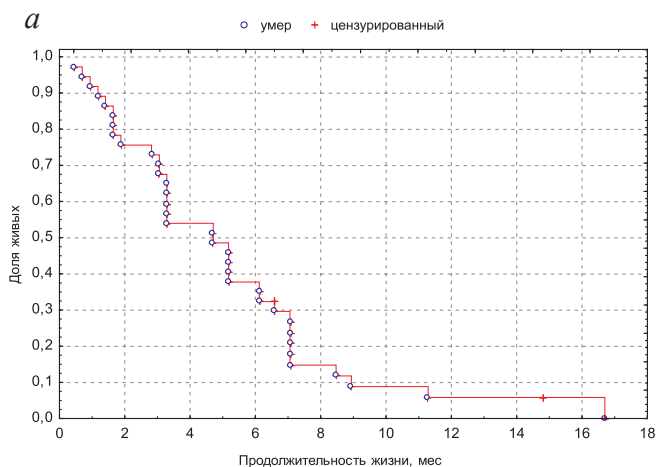


Рис. 3. Выживаемость на лечении вектибиксом: а – ВБП; б – ОВ

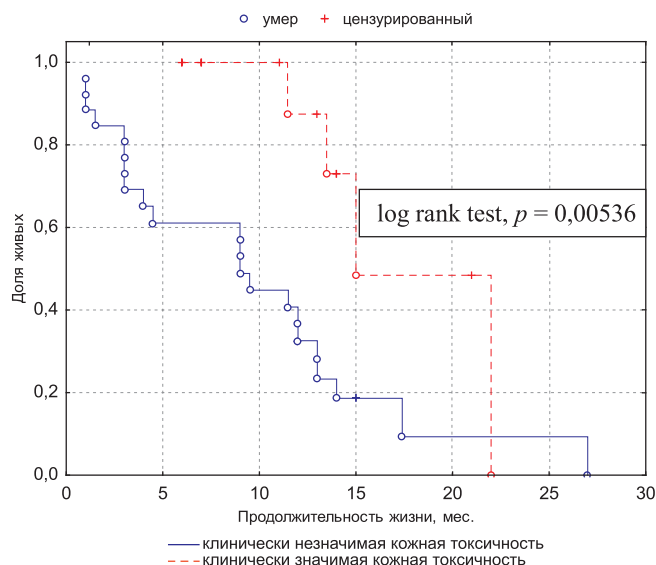


Рис. 4. Выраженность кожной токсичности — предиктор эффективности вектибикса

тельном объективном состоянии, получали различные режимы ХТ: иринотекан — 6 случаев, фторпиримидины (капецитабин, инфузионно ФУ + ЛВ, ралтитрексед) — 3, десять пациентов получали реиндукцию оксалиплатина в сочетании с фторпиримидинами. Хотя случаев объективных эффектов не было, отмечались длительные (3–5 мес) стабилизации на режимах ХТ, включавших бевацизумаб ($n = 4$).

Клинический случай

Пациент Е., 29.07.1959 г. р. Диагноз: рак прямой кишки, pT2N1M0, III стадия (состояние после комплексного лечения в 2010 г.). Гистологическое исследование: аденокарцинома. KRAS — “wild”, мутаций в 12-м и 13-м кодонах 2-го экзона гена KRAS не выявлено.

Анамнез заболевания: с 09.2009 кровь в стуле. В 12.2009 выявлена опухоль прямой кишки. В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН проведена дистанционная гамма-терапия на область малого таза в разовой очаговой дозе 05 Гр, суммарной очаговой дозе 25 Гр, выполнена брюшно-анальная резекция прямой кишки (17.06.2010), 4 курса адъювантной ХТ по схеме XELOX. Прогрессирование в декабре 2010 г.: метастазы в лимфатические узлы корня правого легкого и средостения, метастазы в подвздошные ЛУ справа (позитронно-эмиссионная томография). Первая линия ХТ FOLFIRI (4 курса, 02–04.2011) была неэффективной: зарегистрировано прогрессирование заболевания (17.05.2011) — рост ЛУ в средостении и корне правого легкого. Раково-эмбриональный антиген (РЭА) от 02.06.2011 — 2,06 нг/мл ($N 0-2,5$).

С 06.06.2011 начато лечение вектибиксом в дозе 6 мг/кг (ОД 384 мг) в/в капельно каждые 2 нед. С 22.02.2012 зарегистрирован частичный эффект по критериям RECIST (сокращение контрольных очагов на 33 %). Терапия вектибиксом проводилась без отсрочек

и снижения дозы на фоне акнеформного дерматита II степени (на фоне постоянного применения мази «Три-дерм» местно) до 22.07.2012, когда было отмечено нарастание сыпи до III степени (56-я неделя): одно плановое введение вектибикса было пропущено (+ терапия доксициклином в течение 10 дней). С 13.08.2012 возобновлено лечение вектибиксом без редукции дозы. При обследовании 08.08.2012 — сокращение контрольных очагов достигло 44 %. Лечение продолжается (63 нед) с нарастающим объективным эффектом. Токсичность вектибикса умеренная, легко контролируется.

На рис. 5 представлены результаты КТ до начала терапии вектибиксом (02.06.11). По заключению КТ в средостении определяются множественные увеличенные ЛУ: претрахеально справа $3,8 \times 3$ см, узлы вдоль задне-правой стенки трахеи на уровне яремной вырезки до $1,6 \times 1,2$ см, правые трахеобронхиальные ЛУ $3,2 \times 2,2$ см, в аорто-пульмональном окне до 2 см в диаметре, в области бифуркации трахеи — конгломерат $4,0 \times 2,5$ см; в корнях легких множественные увеличенные ЛУ до $4,0 \times 2,9$ см справа и $3,1 \times 2,2$ см слева. В полости малого таза справа лимфатический узел $3,8 \times 2,5$ см.

Результаты лечения (08.08.12) приведены на рис. 6.

КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза от 08.08.2012. В корне правого легкого выявляются увеличенные ЛУ до $1,8 \times 1,3$ см в диаметре, и до $1,8 \times 1,2$ см слева. Выявляются увеличенные ЛУ в средостении: правые паратрахеальные — до $2,1 \times 2,0$ см, бифуркационные — до $2,3 \times 1,5$ см, узлы вдоль задне-правой стенки трахеи на уровне яремной вырезки до $1,3 \times 0,8$ см, в области правого трахео-бронхиального угла и кпереди от бифуркации трахеи до $2,2 \times 1,3$ см, в аорто-пульмональном окне до 2 см в диаметре. В полости таза справа между правыми наружными подвздошными сосудами и внутренней запирающей мышцей образование $3,2 \times 1,9$ см. Кпереди от общих подвздошных сосудов с обеих сторон сохраняются ЛУ до 1,5 см диаметре. РЭА от 13.08.2012 — 0,37 нг/мл.

Обсуждение

Мы провели ретроспективный анализ лечения вектибиксом 37 больных метастатическим РТК без мутации гена KRAS. Все пациенты получили ранее стандартные режимы ХТ, включающие фторпиримидины, иринотекан и оксалиплатин. Лишь 4 (10,8 %) больных ранее получали бевацизумаб или афлиберцепт в сочетании с ХТ.

Непосредственная эффективность лечения составила 24,3 %, что несколько выше, чем в РКИ, сравнивавших МкАТ к EGFR и симптоматическую терапию: объективный эффект панитумумаба отмечен у 17 % больных, эффективность цетуксимаба составляла 13 % [14, 15]. Медиана ВБП в нашей группе составила 4,71 мес, что несколько лучше результатов, отмеченных в упомянутых исследованиях (панитумумаб — 3,7 мес, цетуксимаб — 2,8 мес). Общая продолжитель-

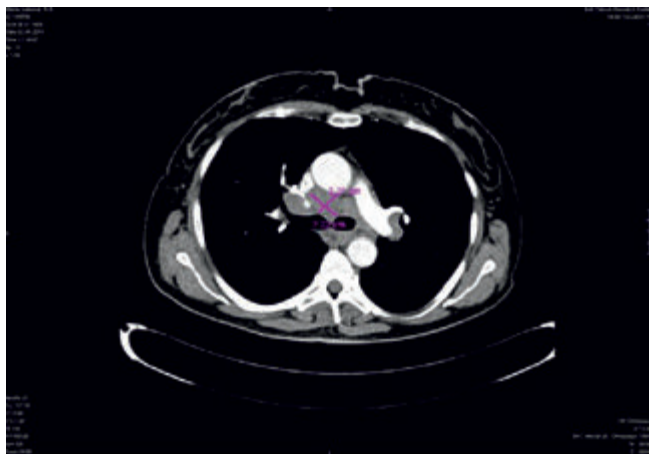


Рис. 5. КТ до терапии вектибиксом (02.06.11)

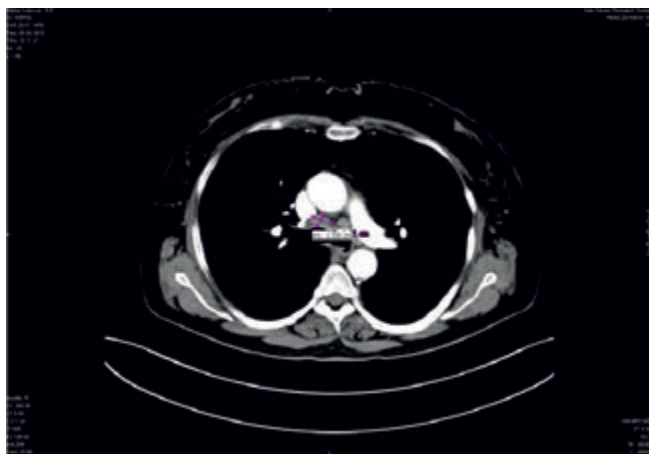
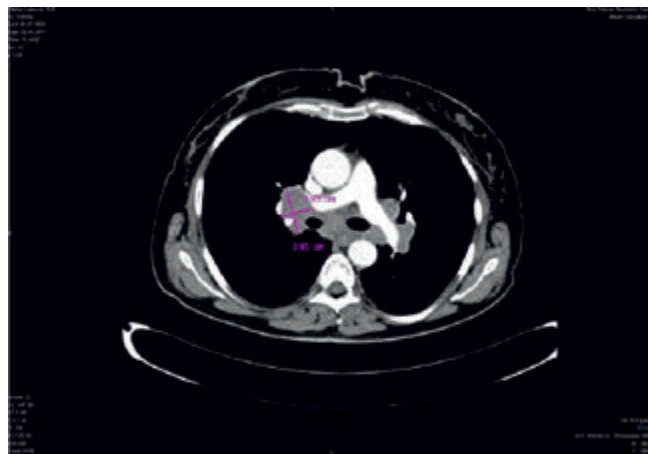
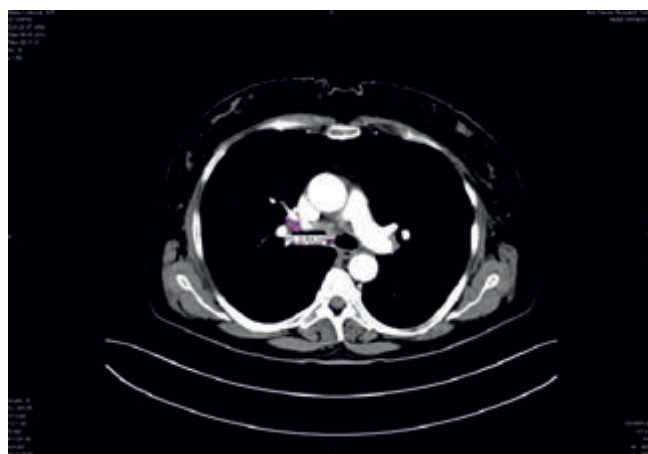


Рис. 6. КТ после терапии вектибиксом (08.08.12)



ность жизни больных в группе от начала лечения вектибиксом составила 11,5 мес (95 % ДИ 8,04–12,23).

Мы считаем, что сравнительно высокая эффективность вектибикса, отмеченная в нашем исследовании, во многом объясняется благоприятным течением заболевания в искусственно созданной выборке больных. Например, в группе были лишь 2 случая муцинозного рака – варианта аденокарциномы (~ 8–15 % общей популяции). Этот гистологический вариант РТК характеризуется неблагоприятным течением. Опухоль, как правило, не чувствительна к ХТ; при этом продолжительность жизни больных составляет 13,2 мес (10,2–17,9) [16, 17]. В муцинозных опухолях часто выявляется мутация гена *BRAF*: по данным анализа исследований CAIRO1 и CAIRO2 она встречается в 22 % случаев. Хотя ретроспективный анализ нескольких исследований относит мутацию *BRAF* к маркерам неэффективности МкАТ к EGFR [18, 19], для назначения МкАТ к EGFR не требуется определения мутации гена *BRAF*. В нашем анализе применение вектибикса в 2 случаях муцинозного рака было неэффектив-

ным – регистрировалась раннее клиническое прогрессирование.

Применение прогностической модели С.Н. Кёһне показало, что в нашей группе преобладали больные с исходно благоприятным прогнозом. Продолжительность жизни от начала 1-й линии ХТ между группами различного прогноза не различалась ($\chi^2 = 2,45326$; $p = 0,29329$), что, вероятно, объясняется малым числом пациентов с плохим прогнозом. Согласно последним данным, продолжительность жизни больных из группы благоприятного прогноза при условии проведения ХТ, включающей фторпиримидины, иринотекан и оксалиплатин, достигает 30 мес [20].

Выживаемость до химиорезистентности в большей мере отражает степень агрессивности опухолевого процесса. При благоприятном течении болезни прогрессирование, как исход активного лечения, регистрируется позднее, чем у больных с плохим прогнозом. Параметр $ОВ_b$ коррелировал с объективным статусом больного ($p = 0,0001$), непосредственной эффективностью препарата ($p = 0,007$) и $В6П_b$ ($p = 0,007$).

Анализ не выявил зависимости $ОВ_v$ от порядкового номера линии лечения вектибиксом ($p = 0,975$), количества органов/зон с метастазами к моменту начала лечения ($p = 0,35$) и фактом последующей ХТ после лечения вектибиксом ($p = 0,374$).

По нашим данным медиана $ОВ_v$ была достоверно выше (log-rank test $p = 0,00536$) у больных с клинически значимой кожной токсичностью ($\geq$ II степени) — 13,5 мес на лечении вектибиксом. Для пациентов с токсичностью $\leq$ I степени медиана $ОВ_v$ составила 9,5 мес. Это соответствует результатам клинических исследований, где было показано предиктивное значение клинически значимой кожной токсичности [21].

Наше клиническое наблюдение длительной и эффективной (63 нед — более 1 года, лечение продолжается) терапии вектибиксом позволяет предположить, что существует категория пациентов с «диким» типом KRAS, когда эффективное лечение МкАТ к EGFR может существенно увеличивать продолжительность жизни (даже при исходной низкой эффективности стандартной ХТ). В этих случаях на первое место выходит проблема профилактики и лечения осложнений МкАТ к EGFR. На фоне продолжительного лечения вектибиксом часто развиваются повторные эпизоды III степени (чаще кожной) токсичности, что требует снижения дозо-интенсивности режима лечения и иногда приводит к прекращению эффективной противоопухолевой терапии. В подобных случаях большое значение имеют мероприятия по профилактике кожной токсичности: местно кремы, содержащие стероиды, и левоцетиризин при выраженном кожном зуде. При выраженном воспалении эффективно системное курсовое лечение доксициклином (100–200 мг/сут 10–14 дней). При трудно контролируемой токсичности возможно возобновление применения препарата после стихания осложнений ($<$ II степени). Согласно современным рекомендациям терапия МкАТ к EGFR прекращается при объективном прогрессировании заболевания.

Сложно оценить влияние последующей ХТ (19 пациентов) на общую продолжительность жизни больных, уже получивших вектибикс. Формально, уже к началу применения МкАТ опухолевый процесс характеризовался как химиорезистентный. Потеря эффекта МкАТ к EGFR (или исходная неэффективность) связаны с прогрессией клонов опухолевых клеток, исходно мутированных, либо с приобретенной мутацией (-ями) генов (в том числе и KRAS), контролирующих внутриклеточные сигнальные пути пролиферации [22]. Возможно, эффективное лечение вектибиксом «выбило» химиорезистентный опухолевый клон. Прогрессирующие на МкАТ клоны опухолевых клеток могут быть чувствительными к ранее применявшимся цитостатикам; возобновление ХТ могло повлиять на продолжительность жизни.

В клинических исследованиях МкАТ к EGFR при метастатическом РТК был отмечен примечательный

факт: противоопухолевый эффект этого класса препаратов не зависит от линии лечения. Положительный эффект (наиболее точно измеряемый отношением рисков параметра ВБП) МкАТ к EGFR выше всего при терапии химиорефрактерного процесса, сравнительно с режимами 1-й и 2-й линий ХТ, включавших МкАТ [23]. Кроме того, в 2 исследованиях III фазы с перекрестным дизайном показано статистически значимое увеличение ВБП без изменения продолжительности жизни [24, 25]. Поэтому возможно и оправданно последовательное применение антител к EGFR без снижения эффективности лечения. Доступность ко всем опциям терапии метастатического РТК важнее максимально активного режима стартового лечения и возможности проведения какого-либо варианта 2-й линии. Эффективная поддерживающая ХТ 2–3-й линии может компенсировать снижение непосредственной эффективности менее агрессивной лечебной тактики в начале лечения диссеминированного процесса при меньшей токсичности и лучшем качестве жизни пациентов [26]. При паллиативном лечении, главной задачей которого является сохранение и продление качества жизни, МкАТ к EGFR могут быть очень важной терапевтической опцией.

При этом важно учитывать несколько обстоятельств. К сожалению, далеко не все пациенты получают не только 2-ю (менее 2/3 больных), но и 3-ю линию лечения. В первую очередь это зависит от агрессивности течения заболевания и доступности лекарственных препаратов. В нашем исследовании практически всем больным статус гена KRAS определялся уже при химиорефрактерном процессе в архивном материале, и при его отсутствии приходилось выполнять кор-биопсию метастазов. Организационные проблемы, связанные с поздним определением молекулярно-генетического анализа и временем на его проведение, откладывали лечение вектибиксом на 3–8 недель. Для больного химиорефрактерным симптомным РТК это может исключить саму возможность активного лечения.

Активная комбинированная ХТ (исследования FOCUS и FFCD2000-05) показана пациентам с симптомным опухолевым процессом и при множественном метастатическом поражении (неблагоприятная прогностическая группа) [27]. Добавление МкАТ к ХТ достоверно увеличивает частоту объективных эффектов при РТК без мутации гена KRAS. В 2 недавно опубликованных клинических исследованиях III фазы показано увеличение непосредственной эффективности ХТ в сочетании с панитумумабом как в 1-й (в комбинации с режимом FOLFOX) [28], так и во 2-й [29] (в комбинации с режимом FOLFIRI) линиях лечения, достоверное увеличение ВБП и тенденция к увеличению продолжительности жизни. В группе больных метастатическим РТК с экспрессией «дикого» типа гена KRAS ХТ (FOLFOX4) + панитумумаб (исследова-

ние PRIME, 1 линия ХТ) отмечен прирост (4,2 мес) ОВ (различие статистически недостоверно) в сравнении с группой только ХТ. Высокая непосредственная эффективность ХТ, включающей вектибикс, особенно важна в случаях условно-резектабельного изолированного метастатического поражения печени [30]. При малосимптомном заболевании и ограниченном метастатическом поражении оправдана стратегия последовательного использования активных опций лекарственного лечения: активная комбинированная ХТ в этой группе больных может ассоциироваться с уменьшением продолжительности жизни [26].

Выводы

Панитумумаб (вектибикс) — полностью человеческое МкАТ к EGFR, лиганд к внеклеточному домену EGFR, обладающий очень высокой специфичностью. Препарат эффективен при лечении метастатического РТК без мутации гена *KRAS* («дикий» тип). Ретроспек-

тивный анализ нашего опыта лечения 37 больных подтвердил высокую непосредственную эффективность (24,3 %) препарата у больных с химиорефрактерным процессом, в группе отмечена продолжительная выживаемость (ВБП и ОВ). Переносимость лечения хорошая: кожная токсичность ($\geq$ II степени) — значимый фактор прогноза эффективности терапии вектибиксом. Кожная токсичность МкАТ к EGFR — специфическое и частое осложнение этой группы препаратов. Профилактические мероприятия уменьшают его выраженность, своевременное активное лечение акнеформного дерматита позволяет избежать перерывов в лечении.

В настоящее время препарат зарегистрирован в США, европейских странах и РФ для лечения метастатического РТК, экспрессирующего «дикий» тип гена *KRAS*, в 1-й и 2-й линиях лечения в сочетании с ХТ, а также в монотерапии химиорефрактерного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22;3(85), прил. 1.
2. Scheithauer W., Rosen H., Kornek G.V. et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993;306:752–5.
3. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1992;10:904–11.
4. Grothey A., Sargent D., Goldberg R.M., Schmoll H.J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:1209–14.
5. Grothey A., Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol* 2005;23:9441–42.
6. Dienstmann R., Vilar E., Tabernero J. et al. Molecular predictors of response to chemotherapy in colorectal cancer. *Cancer J* 2011;17(2):114–26.
7. Weitz J., Koch M., Debus J. et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2005;365:153–65.
8. Gunderson L., Jessup J., Sargent D. et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcome. *J Clin Oncol* 2010;28(2):264–71.
9. Grothey A., Sobrero A.F., Siena S. et al. Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies. *J Clin Oncol* 2012;30(suppl 4; abstr LBA385).
10. Scaltriti M., Baselga J. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. *Clin Cancer Res* 2006;12(8):5268–72.
11. You B., Chen E.X. Anti-EGFR monoclonal antibodies for the treatment of colorectal cancer: development of cetuximab and panitumumab. *Clin Pharmacol* 2012;52(2):128–55.
12. NCI CTC v.2 National Cancer Institute. Common toxicity criteria (ver.2). http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv2nom-4-30-99-fi nal3.pdf (accessed Aug 25, 2011).
13. Köhne C.H., Cunningham D., Di C.F. et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 2002;13:308–17.
14. Amado R.G., Wolf M., Peeters M. et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626–34.
15. Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J. et al. Kras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757–65.
16. Mekenkamp L.J.M., Heesterbeek K.J., Koopman M. et al. Mucinous adenocarcinomas: poor prognosis in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(4):501–9. doi:10.1016/j.ejca.2011.12.004
17. Tol J., Nagtegaal I.D., Punt C.J. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:98–9.
18. Di Nicolantonio F., Martini M., Molinari F. et al. BRAF wild-type is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705–12.
19. Benvenuti S., Sartore-Bianchi A., Di Nicolantonio F. et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res* 2007;67:2643–8.
20. Chibaudel B., Bonnetain F., Tournigand C. et al. Simplified prognostic model in patients with oxaliplatin-based or irinotecan-based first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a GERCOR Study. *The Oncologist* 2011;16:1228–38.
21. Van Cutsem E., Peeters M., Siena S. et al. Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1658–64.

22. Misale S., Yaeger R., Hobor S. et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature* 2012; 486(7404):532–6. doi:10.1038/nature11156.
23. Grothey A. EGFR antibodies in colorectal cancer: where do they belong? *J Clin Oncol* 2010;28(31):4668–70. doi 10.1200/JCO.2010.29.3707.
24. Sobrero A.F., Maurel J., Fehrenbacher L. et al. EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:2311–2319.
25. Van Cutsem E., Peeters M., Siena S. et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658–64.
26. Ducreux M., Malka D., Mendiboure J. et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000–05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:1032–44.
27. Adams R., Meade A., Seymour M. et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:642–53.
28. 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;28:4697–705.
29. Peeters M., Price T.J., Cervantes A. et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4706–13.
30. 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;11:38–47.