

ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

В течение многих лет колоректальный рак является одним из наиболее распространенных видов злокачественных опухолей в мире. При этом результаты лечения больных метастатическим колоректальным раком на протяжении длительного времени оставались неудовлетворительными. Существенное влияние на улучшение отдаленных результатов лечения больных с метастазами колоректального рака оказало развитие таргетной терапии. В статье изложены основные рекомендации по использованию таргетных препаратов во второй линии терапии диссеминированного колоректального рака, описан механизм действия, эффективность, токсичность, особенности применения. Приведены данные по новым таргетным препаратам, проходящим этап изучения в рамках клинических исследований.

Ключевые слова:

диссеминированный колоректальный рак
вторая линия, таргетная терапия
бевацизумаб, афлиберцепт
цетуксимаб, панитумумаб

На протяжении десятилетий рак толстой кишки занимает одну из лидирующих позиций в мире в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Долгие годы для лечения метастатического колоректального рака (мКРР) в арсенале химиотерапевтов основным препаратом был 5-фторурацил. На рубеже XX–XXI вв. появление современных эффективных цитостатиков сделало возможным проведение нескольких линий терапии у больных с метастазами колоректального рака, что позволило увеличить продолжительность жизни пациентов. Наиболее существенное влияние на улучшение отдаленных результатов лечения оказало развитие таргетной терапии (*target* – мишень). Препараты этой группы имеют принципиально отличный механизм действия от стандартных цитостатиков за счет их непосредственного воздействия на строго определенные рецепторы или сигнальные пути. Обобщенно таргетные препараты, применяемые в настоящее время для лечения больных с мКРР, можно разделить на две основные группы: ингибиторы неоангиогенеза и моноклональные антитела к рецептору эпидермального фактора роста (МКА к EGFR). На сегодняшний день для лечения колоректального рака во второй линии зарегистрированы такие таргетные препараты, как бевацизумаб, афлиберцепт, цетуксимаб и панитумумаб. Несколько препаратов проходят этап изучения в рамках рандомизированных исследований.

ИНГИБИТОРЫ НЕОАНГИОГЕНЕЗА

Ангиогенез играет ключевую роль в формировании первичной опухоли и дальнейшем метастазировании при колоректальном раке. При этом новообразование сосу-

дов является сложным процессом, состоящим из многих звеньев. Основными факторами в развитии опухолевого ангиогенеза при колоректальном раке являются: сосудистый эндотелиальный фактор (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста-альфа (TGF- α), эпидермальный фактор роста (EGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [1, 2].

Бевацизумаб – первый препарат из группы ингибиторов неоангиогенеза, рекомендованный к применению при мКРР. Механизм его действия основан на блокировании сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A). Специфичной токсичностью бевацизумаба являются тромбозы, артериальная гипертензия, перфорация полых органов, медленное заживление ран, протеинурия.

В исследовании III фазы (The ECOG E3200) получены данные об эффективности бевацизумаба во второй линии терапии в комбинации с режимом FOLFOX после прогрессирования на иринотекан-содержащих режимах. 822 пациента были рандомизированы в три группы: FOLFOX, бевацизумаб, FOLFOX + бевацизумаб. В последней группе были получены достоверно лучшие показатели эффективности и выживаемости. Набор в группу бевацизумаба был досрочно прекращен в связи с доказанным снижением времени до прогрессирования (2,7 мес.). Медиана времени до прогрессирования составила в группе FOLFOX + бевацизумаб 7,3 мес. (против 4,7 мес. в группе FOLFOX; $p = 0,0001$), медиана общей выживаемости достигла 12,9 мес. (против 10,8 мес.; $p = 0,001$). Объективный ответ составил 22,7 против 8,6% в группах FOLFOX + бевацизумаб и FOLFOX соответственно. В группе FOLFOX + бевацизумаб отмечено более частое развитие побочных эффектов III–IV степени (75 против 61%). Бевацизумаб-ассоциированной токсичностью были артериальная гипертензия, кровотечение (преимущественно из желудочно-кишечного тракта) и рвота [3].

Применение бевацизумаба в комбинации с FOLFIRI во второй линии терапии мКРР было изучено в исследовании AVASIRI. Общий эффект составил 32% (90% ДИ: 17,0–50,4%), у 8 пациентов достигнут частичный ответ, у 15 – стабилизация заболевания. Медиана времени до прогрессирования составила 11,6 мес. (95% ДИ: 6,9–16,4),

медиана общей выживаемости – 21,4 мес. (95% ДИ: 12,0–30,8). Из побочных эффектов III–IV степени следует отметить нейтропению (64%), диарею (8%), анорексию (8%) и фебрильную нейтропению (8%). Бевацизумаб-связанной токсичностью III–IV степени была артериальная гипертензия, которая отмечалась у 12% пациентов [4].

В 2013 г. были опубликованы данные, показавшие эффективность длительного применения бевацизумаба и сохраняющуюся пользу от терапии данным препаратом при смене стандартных режимов лечения в связи с прогрессированием заболевания. При этом бевацизумаб показал свою эффективность в сочетании с любыми вариантами режимов химиотерапии, как оксалиплатин-содержащих, так и иринотекан-содержащих. В исследовании участвовало 820 пациентов. Больные после прогрессирования на первой линии лечения с включением бевацизумаба были разделены на 2 группы: *бевацизумаб + химиотерапия* и только *химиотерапия* (выбор оксалиплатин- или иринотекан-содержащего режима зависел от терапии первой линии). Медиана общей выживаемости оказалась достоверно выше в группе *бевацизумаб + химиотерапия* – 11,2 мес. (95% ДИ: 10,4–12,2) против 9,8 мес. (8,9–10,7); $p = 0,0062$ [5, 6].

Принимая во внимание результаты предыдущего исследования (ML18147), был преждевременно остановлен набор в рандомизированное исследование ВЕВУР, целью которого было аналогичное изучение эффективности при продолжении или возврате к терапии бевацизумабом после прогрессирования на первой линии лечения. Медиана наблюдения составила 45,3 мес. Медиана времени до прогрессирования – 5 мес. в группе химиотерапии против 6,8 мес. в группе с включением бевацизумаба (HR = 0,70; 95% CI 0,52–0,95; $p = 0,010$). Частота объективных эффектов была схожа в обеих группах (17 и 21%; $p = 0,573$). Таким образом, данное исследование также подтвердило пользу от продолжения или возобновления терапии бевацизумабом во второй линии лечения [7].

Другим препаратом из группы ингибиторов неоангиогенеза, рекомендованным к применению в комбинированной терапии у больных с мКРП во второй линии лечения, является афлиберцепт. Этот препарат представляет собой полностью человеческий рекомбинантный белок, полученный путем слияния надмембранной части рецептора VEGF и IgG. Афлиберцепт связывает VEGF-A и VEGF-B, а также фактор роста плаценты, что приводит к подавлению ангиогенеза в опухоли [8].

Аналогично бевацизумабу афлиберцепт не показал достаточной эффективности в монотерапии у больных мКРП во второй линии лечения, что было проанализировано Patricia A. Tang et al. (2012) в исследовании II фазы. Характерными побочными эффектами при терапии афлиберцептом являлись тошнота (78%), артериальная гипертензия (55%), протеинурия (49%) и головная боль (43%) [9, 10].

Эффективность и безопасность афлиберцепта в сочетании с FOLFIRI были изучены в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы VELOUR с участием 1 226 больных метастатическим колоректальным раком, которые ранее получали химиотерапию с оксали-

платином. 30,4% пациентов получали в первой линии бевацизумаб. Они были рандомизированы в группы *FOLFIRI + афлиберцепт* и *FOLFIRI + плацебо* в соотношении 1 : 1. Первые результаты исследования были опубликованы при медиане наблюдения 22,28 мес. Общий эффект в группе с афлиберцептом составил 19,8 против 11,1% в группе плацебо ($p = 0,0001$). Медиана времени до прогрессирования также оказалась достоверно выше в группе *FOLFIRI + афлиберцепт* – 6,9 против 4,67 мес. (HR 0,758, $p = 0,00007$). Было отмечено и увеличение медианы общей выживаемости в изучаемой группе – 13,5 против 12,6 мес. [11, 12]. Дальнейшее наблюдение продемонстрировало достоверное преимущество афлиберцепта в сравнении с плацебо при оценке общей выживаемости. К 18 мес. этот показатель составил 38,5 против 30,9%, к 24 мес. – 28,0 против 18,7%, к 30 мес. – 22,3 против 12,0%. Таким образом, 30-месячная выживаемость в группе *FOLFIRI + афлиберцепт* оказалась в 2 раза выше, чем в группе *FOLFIRI + плацебо*. Токсичность III–IV степени, связанная как с афлиберцептом, так и с химиотерапией, отмечалась относительно редко, не носила кумулятивный характер и была обратимой. Следует отметить, что большинство выраженных побочных эффектов, связанных с афлиберцептом, встречались преимущественно на первых четырех курсах терапии. При дальнейшем лечении отмечался регресс [13].

Проведен дополнительный анализ токсичности режима *FOLFIRI + афлиберцепт* в рамках двух международных проектов ASQoP (900 пациентов в 150 странах) и AFEQT (200 пациентов во Франции). Результаты промежуточных анализов показывают хорошую переносимость режима *FOLFIRI + афлиберцепт*. Явных различий при оценке токсичности в исследовании VELOUR и ASQoP/AFEQT выявлено не было. При отдельном изучении группы больных ≥ 65 лет не получено данных об ухудшении качества жизни в сравнении с общей группой. Также опубликованы предварительные данные анализа категории больных, получавших в первой линии терапии режимы с включением бевацизумаба. В этой группе пациентов не было выявлено тенденций к увеличению токсичности на фоне терапии афлиберцептом [14, 15].

В рандомизированном исследовании RAISE (2015) оценена эффективность терапии FOLFIRI с антиангиогенным препаратом рамуцирумаб у больных мКРП, получивших в первой линии лечения бевацизумаб, оксалиплатин и фторпиримидины. Рамуцирумаб – человеческое моноклональное антитело, мишенью которого является внеклеточный домен рецептора-2 сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR-2). Больные были распределены в равные группы по 536 пациентов. Первая группа получала рамуцирумаб 8 мг/кг внутривенно каждые 2 нед. + FOLFIRI (RAM), вторая – плацебо + FOLFIRI (PBO). Относительный риск смерти составил 0,84 (95% ДИ: 0,73–0,98; $p = 0,0219$). Медиана общей выживаемости в группе рамуцирумаба была достоверно больше, чем в группе плацебо, – 13,3 против 11,7 мес. Относительный риск прогрессирования составил 0,79 (95% ДИ: 0,70–0,90; $p = 0,0005$). Медиана времени до прогрессирования также была выше в группе рамуцирумаба – 5,7 против 4,5 мес.

Частота общих ответов составила 13,4 и 12,5% в группах *рамуцирумаб/платцебо* соответственно ($p = 0,6336$). Побочными эффектами III–IV степени, встречавшимися более чем у 5% больных, были нейтропения (38,4% в группе *FOLFIRI + рамуцирумаб* против 23,3% в группе *FOLFIRI + платцебо*), артериальная гипертензия (11,2 против 2,8% соответственно), диарея (10,8 против 9,7%) и слабость (11,5 против 7,8%) [16].

В 2010 г. начат набор в рандомизированное исследование II фазы, целью которого было сравнить режимы *иринотекан + рамуцирумаб* и *иринотекан + цетуксимаб* во второй линии терапии мКРП у больных с «диким» типом KRAS после прогрессирования на оксалиплатин- и бевацизумаб-содержащих режимах. После включения в исследование первых 35 пациентов произведен анализ токсичности и выявлено увеличение числа побочных эффектов III степени, в т.ч. нейтропении, диареи, мукозитов и перфорации полых органов, в группе с рамуцирумабом. В результате включение в исследование было приостановлено, режимы лечения были модифицированы: иринотекан 150 мг/м² (был 180 мг/м²), цетуксимаб 400 мг/м² (был 500 мг/м²), рамуцирумаб 6 мг/кг (был 8 мг/кг); все препараты вводятся каждые 2 нед. С 2014 г. исследование продолжено, результаты ожидаются [17].

При изучении в рамках рандомизированного исследования II фазы не показал своей эффективности в комбинации с FOLFIRI во второй линии терапии мКРП еще один препарат из группы ингибиторов неоангиогенеза – требананиб. Этот препарат представляет собой белок, нейтрализующий взаимодействие ангиопоэтина-1 и ангиопоэтина-2 с Tie2-рецепторами. Медиана времени до прогрессирования в группах *FOLFIRI + требананиб* и *FOLFIRI + платцебо* составила 3,5 и 5,3 мес. (ОР 1,23; 95% ДИ 0,81–1,86; $p = 0,33$), медиана времени до прогрессирования – 11,9 и 8,8 мес. (ОР 0,90; 95% ДИ 0,53–1,54; $p = 0,70$) соответственно [18].

Добавление сорафениба (пероральный мультикиназный ингибитор неоангиогенеза) к стандартным режимам химиотерапии второй линии мКРП не привело к увеличению времени до прогрессирования и даже оказало отрицательное влияние на показатели общей выживаемости у больных, леченных ранее бевацизумабом [19].

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К ЭПИДЕРМАЛЬНОМУ ФАКТОРУ РОСТА (МКА К EGFR)

Цетуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело класса G (IgG1), которое связывается с внеклеточным доменом рецептора эпидермального фактора роста EGFR, обладает высокой специфичностью к нему и почти десятикратно более высоким сродством, чем его естественные лиганды: EGF и TGF- α . Конкурентное связывание цетуксимаба с EGFR предотвращает лиганд-индуцированное фосфорилирование внутриклеточных тирозинкиназных доменов и, таким образом, нарушает дальнейшую передачу сигнала [20]. Каскад реакций, вызываемый воздействием на EGFR, близко связан с фактором роста эндотелия VEGF и ангиогенезом через фосфатидилинозитол-3-киназу, протеин-серин/треонин-

киназу и mTOR. Соответственно, одним из важнейших противоопухолевых эффектов цетуксимаба является блокирование повышенной продукции VEGF и последующего неоангиогенеза в опухоли [21].

Основным побочным эффектом при применении цетуксимаба является угреподобная пустулезная сыпь, локализующаяся преимущественно на лице и верхней половине туловища почти у 80% пациентов [22]. Наличие кожной сыпи, по данным большинства исследований, явилось важным фактором, предсказывающим эффективность лечения с включением цетуксимаба [23]. К другим характерным проявлениям токсичности цетуксимаба относятся паронихий, нарушение электролитного баланса, а также аллергические реакции при введении препарата [24, 25].

Изначально применение цетуксимаба у больных метастатическим колоректальным раком было одобрено в сочетании с иринотеканом при сформировавшейся устойчивости к последнему. Поводом для этого послужило проведенное европейское многоцентровое исследование BOND, в котором сравнивалась эффективность комбинации *цетуксимаб + иринотекан* и монотерапии цетуксимабом. В исследование были включены 329 пациентов, рандомизированных в вышеуказанные группы в соотношении 2 : 1. Полный эффект не был достигнут ни в одной из групп. В то же время частичный эффект наблюдался в 22,9% случаев в 1-й группе против 10,8% в группе монотерапии цетуксимабом. Медианы времени до прогрессирования и общей выживаемости составили для группы *цетуксимаб + иринотекан* 4,1 и 8,6 и 1,5 и 6,9 мес. для группы *цетуксимаб в монорежиме* соответственно [26].

В многоцентровом исследовании III фазы EPIC изучалась эффективность комбинации цетуксимаба с иринотеканом против иринотекана в монорежиме у больных метастатическим колоректальным раком с гиперэкспрессией EGFR, получавших фторпиримидины или оксалиплатин в первой линии химиотерапии. Исследование не показало достоверно значимого увеличения медианы общей выживаемости в группе комбинированного лечения (10,7 против 10,0 мес.), что, по всей вероятности, объясняется тем, что около половины больных из контрольной группы (46,9%) после прогрессирования получали цетуксимаб. В то же время комбинация *иринотекан + цетуксимаб* показала достоверно значимое увеличение медианы времени до прогрессирования (4,0 против 2,6 мес.) и значительно большую частоту общих ответов (16,4 против 4,2%) [27].

Поиск предиктивных факторов эффективности цетуксимаба привел к изучению статуса гена KRAS, который кодирует белок, ответственный за передачу сигналов от мембранных рецепторов тирозинкиназ (TGFR, VEGFR, EGFR, HER-2) к цитоплазматическим киназам. Большинство мутаций затрагивают кодон 12, мутации кодонов 13 и 61 являются редкими. Пациенты с KRAS мутацией имеют более короткую выживаемость по сравнению с пациентами с «диким» типом гена KRAS.

На ESMO-2008 были представлены данные, показавшие ключевую роль влияния статуса гена KRAS на предполагаемую эффективность режима *иринотекан + цетуксимаб* у больных метастатическим колоректальным раком.

В данном исследовании был проанализирован 281 случай из ранее опубликованных материалов по 7 проведенным исследованиям с 2005 по 2008 г. После лечения в режиме *иринотекан* + *цетуксимаб* эффект был достигнут у 77 (27,4%) пациентов (полный эффект – 3, частичный эффект – 74), стабилизация болезни отмечалась у 107 (38,1%) пациентов и прогрессирование заболевания выявлено у 97 (34,5%) пациентов. Мутации гена KRAS были выявлены у 98 пациентов, в т. ч. у 40 (37,4%) отмечалась стабилизация болезни и у 58 (59,8%) – прогрессирование заболевания. Эффект был достигнут только у пациентов, не имеющих мутации в гене KRAS. Медианы времени до прогрессирования и общей выживаемости были значительно ниже у пациентов с мутацией гена KRAS – 12 нед. против 24, 36 нед. против 44 соответственно [28].

В связи с тем, что ответ на лечение при наличии «дикого» типа гена KRAS составляет лишь 40%, был продолжен поиск дополнительных маркеров эффективности терапии МКА к EGFR. Известно, что мутации гена NRAS, встречающиеся в 2–2,5% случаев КРР, и мутации в 20-м экзоне гена PI3K (2,5–3% случаев) достоверно ассоциируются с плохим ответом на лечение МКА к EGFR [29]. По данным исследования De Roock et al., количество больных с объективным ответом на терапию среди пациентов с мутациями NRAS составляло 7,7 против 38,1% среди пациентов с «диким» типом генов KRAS и NRAS. Больные, в опухолях которых обнаруживалась мутация в 20-м экзоне гена PI3K, вовсе не ответили на лечение (у пациентов с «диким» типом KRAS и PI3K ответ составил 36,8%) [30].

При сравнении эффективности во второй линии терапии комбинаций *имгатузумаб* + *FOLFIRI* с *цетуксимаб* + *FOLFIRI* в случае «дикого» типа KRAS и только *FOLFIRI* в случае мутированного типа KRAS не было получено улучшения показателей эффективности

В рандомизированном исследовании III фазы CRYSTAL из 430 пациентов с отсутствием мутации во 2-м экзоне гена KRAS у 63 больных (14,7%) выявлено наличие мутаций в других генах RAS. В результате показано достоверное увеличение эффективности терапии *цетуксимабом* при отсутствии мутации в группе генов RAS [31].

Частота встречаемости мутации гена BRAF при КРР составляет 5–11%. Более чем 90% этих нарушений представлены точечной мутацией в 600-м кодоне 15-го экзона, ведущей к замене валина на глутаминовую кислоту (V600E). Наличие данной мутации характеризуется отсутствием ответа на терапию антителами к рецептору эпидермального фактора роста. При ретроспективном анализе DiNicolantonio et al. было отмечено, что ни один из пациентов с «диким» типом гена KRAS не ответил на лечение МКА к EGFR при наличии мутации V600E в гене BRAF [32].

В настоящий момент проводится набор в исследование II фазы применения комбинации *иринотекан* + *цетуксимаб* ± *вемурафиниб* у больных мКРР с мутацией V600E в гене BRAF и «диким» типом генов RAS. Блокируя

мутированный ген BRAF, *вемурафиниб* может позволить получить объективный ответ при применении *цетуксимаба* у данной группы пациентов, что было показано в исследовании I фазы [33].

В отличие от *цетуксимаба панитумумаб* представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело к рецептору эпидермального фактора роста. В исследовании III фазы продемонстрирована не меньшая эффективность *панитумумаба* в сравнении с *цетуксимабом* у больных с мКРР, рефрактерным к химиотерапии. Так, медиана общей выживаемости составила 10,4 мес. в группе *панитумумаба* и 10,0 мес. в группе *цетуксимаба* (ОР 0,97; 95% ДИ 0,84–1,11). Частота встречаемости побочных эффектов разных степеней также оказалась сравнимой в обеих группах. При этом инфузионные реакции III–IV степени встречались реже в группе *панитумумаба* (<0,5 против 2%), а гипوماгнемия, напротив, в группе *цетуксимаба* (7 против 3%) [34]. Аналогично *цетуксимабу панитумумаб* демонстрирует свою эффективность при отсутствии мутации в генах RAS, BRAF, а выраженность сыпи коррелирует с эффективностью лечения [32, 35–37].

Во второй линии терапии мКРР *панитумумаб* показал свою эффективность в комбинации с режимом FOLFIRI. В проведенном исследовании III фазы пациенты, получившие ранее одну линию терапии, были рандомизированы в две группы. Больные в первой группе получали *панитумумаб* 6 мг/кг внутривенно каждые 2 нед. + FOLFIRI. Во второй группе пациенты получали только FOLFIRI. У пациентов с «диким» типом KRAS было достигнуто значительное увеличение времени до прогрессирования в группе FOLFIRI + *панитумумаб*: 6,7 против 4,9 мес. (ОР 0,82; 95% ДИ 0,69, 0,97; p = 0,023). В этой группе также отмечена тенденция к увеличению медианы общей выживаемости: 14,5 против 12,5 мес. (ОР 0,92; 95% ДИ 0,78, 1,10; p = 0,37). Общий эффект достиг 36% в группе FOLFIRI + *панитумумаб* против 10% в группе FOLFIRI (p < 0,0001). При ретроспективном анализе было выявлено увеличение медианы времени до прогрессирования в группе FOLFIRI + *панитумумаб* у больных, получивших в первой линии оксалиплатин и бевацизумаб: 6,4 против 3,7 мес. (ОР 0,58; 95% ДИ 0,37, 0,90; p = 0,014). Также было отмечено улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости при более выраженной степени кожной токсичности в сравнении с токсичностью 0–1-й степени или режимом FOLFIRI [38].

В исследовании II фазы у больных с диссеминированным КРР изучалась эффективность комбинации *иринотекан* + S-1 (*пероральный фторпиримидин*) + *цетуксимаб* во второй линии лечения. Всем пациентам *иринотекан* назначался внутривенно каждые 2 нед. в дозе 100 мг/м², S-1 – перорально 80–120 мг в день в течение 2 нед. с последующим двухнедельным перерывом (режим IRIS). *Цетуксимаб* вводился еженедельно 34 больным (400 мг/м² 1 введение, далее 250 мг/м²) и каждые 2 нед. 23 больным (500 мг/м²). Комбинация IRIS + *цетуксимаб* показала свою высокую эффективность в обеих группах. Объективный эффект достиг 34,4% в группе с еженедельным введением *цетуксимаба* и 31,8% в группе с введением *цетуксимаба* каждые 2 нед. Медиана времени до прогрессирования составила

4,2 (95% ДИ 3,5–4,9) и 6,1 мес. (4,1–8,1) соответственно (ОР 0,752, 95% ДИ 0,413–1,372, $p = 0,350$). Негематологическая токсичность 3 и более высокой степени встречалась достоверно более часто в группе введения цетуксимаба каждые 2 нед. (диарея – 23,5 против 52,2%, $p = 0,005$; стоматит – 2,9 против 30,4%, $p = 0,046$). Таким образом, в сочетании с химиотерапией IRIS рекомендован еженедельный режим введения цетуксимаба [39].

Также проведено изучение комбинации *иринотекан + S-1 с панитумумабом* во второй линии терапии КРР у 37 больных с «диким» типом KRAS в исследовании II фазы. Пациенты получали панитумумаб 6 мг/кг и иринотекан 100 мг/м² каждые 2 нед. и S-1 40–60 мг дважды в день в течение 2 нед. с последующим двухнедельным перерывом. Наиболее часто отмечено развитие токсичности 3–4-й степени в виде сыпи (24%), диареи (16%), потери аппетита (11%). Общий эффект составил 32,4%, медиана времени до прогрессирования – 9,5 мес. (95% ДИ: 3,5–15,4 мес.), медиана общей выживаемости – 20,1 мес. (95% ДИ 16,7–23,2 мес.) [40].

В Голландии проведено ретроспективное исследование использования панитумумаба в монорежиме у пациентов с мКРР во второй линии лечения. Участвовали 31 пациент с «диким» типом KRAS, получавших ранее первую линию терапии на основе фторпиримидинов с возможным включением оксалиплатина и бевацизумаба, которым не была показана стандартная химиотерапия второй линии (иринотекан). В результате медиана времени до прогрессирования составила 3,4 мес., медиана общей выживаемости – 11,4 мес. от начала терапии панитумумабом. У 10 пациентов была достигнута частичная регрессия (32,3%), контроль над болезнью зафиксирован у 15 больных (48,4%) [41].

Обещающие результаты исследования I фазы нового МКА к EGFR имгатузумаба у больных мКРР как с мутированным, так и «диким» типом гена KRAS спровоцировали начало исследования II фазы. Однако при сравнении эффективности во второй линии терапии комбинаций *имгатузумаб + FOLFIRI* с *цетуксимаб + FOLFIRI* в случае «дикого» типа KRAS и только FOLFIRI в случае мутированного типа KRAS не было получено улучшения показателей эффективности [42].

КОМБИНАЦИИ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Попытки повысить эффективность существующей терапии мКРР привели к изучению комбинаций таргетных препаратов. К настоящему времени подобные режимы не показали ожидаемой эффективности, увеличив при этом токсичность [43].

Оценена эффективность бевацизумаба, панитумумаба и FOLFIRI во второй линии терапии мКРР у 173 больных. Пациенты получали бевацизумаб 3 мг/кг, панитумумаб 3 мг/кг и FOLFIRI. Частичный эффект был достигнут у 42,3% больных, контроль над болезнью составил 65,7%. Медиана времени до прогрессирования 6,5 мес., медиана общей выживаемости 15,4 мес. Токсичность III–IV степени отмечена в 64,5% случаев [44].

В рандомизированном исследовании II фазы изучалась эффективность комбинации *цетуксимаб + бевацизумаб + иринотекан* в сравнении с комбинацией *цетуксимаб + бевацизумаб* у больных мКРР со сформировавшейся рефрактерностью к иринотекану. 43 человека получали цетуксимаб, бевацизумаб и иринотекан, 40 человек – только цетуксимаб и бевацизумаб. В 1-й группе медиана времени до прогрессирования и общая выживаемость составили 7,3 и 14,5 мес. соответственно. Общий ответ был получен в 37% случаев. Эффективность в группе *цетуксимаб + бевацизумаб* была достоверно ниже. Так, медианы времени до прогрессирования и общей выживаемости составили 4,9 и 11,4 мес., общая эффективность – 20%. Токсичность была ожидаемой, характерной для терапии таргетными препаратами в монорежиме [45].

В исследовании по Ib/II фазе Poseidon добавление во второй линии терапии мКРР к иринотекану и цетуксимабу МКА к αv -субъединице интегриновых рецепторов абитузумаба не показало увеличения времени до прогрессирования (5,4 мес. в группе абитузумаба 500 мг, 5,6 мес. в группе абитузумаба 1 000 мг и в группе плацебо). Однако было показано достоверное увеличение общей выживаемости и удвоение показателя объективного эффекта у больных, в опухолях которых отмечалась повышенная экспрессия $\alpha v\beta 6$ [46].

В исследовании Ib/II фазы изучена комбинация *эверолимус (ингибитор протеинкиназ) + иринотекан + панитумумаб* у больных с немутированным геном KRAS с метастазами КРР во второй линии терапии. Объективный эффект достигнут у 33% пациентов, стабилизация – у 50%. Медиана времени до прогрессирования составила 6,7 мес. Режим показал приемлемую токсичность. Среди побочных эффектов 4-й степени зафиксировано только развитие гипомagneзиемии в 4% случаев. Токсичность 3-й степени представлена мукозитами (7%), слабостью (7%), диареей (26%), сыпью (19%), нейтропенией (33%), фебрильной нейтропенией (7%), гипомagneзиемией (22%) и анемией (11%). Изучение данного режима продолжается [47].

В 2015 г. опубликованы результаты исследования I фазы комбинации *эверолимус + иринотекан + цетуксимаб* у больных с мКРР во второй линии терапии. На основании предварительных данных возможные дозы эверолимуса и иринотекана в данной комбинации – 30 мг/нед и 250 мг/м² каждые 3 нед. соответственно [48].

НОВЫЕ ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Необходимость расширения спектра таргетных препаратов для больных мКРР с мутированным геном KRAS спровоцировала изучение конатумумаба (МКА – агонист человеческих смертельных рецепторов 5) и ганитумаба (МКА к рецептору инсулиноподобного фактора роста типа 1) в комбинации с FOLFIRI у данной группы больных во второй линии терапии. Обе комбинации показали приемлемую токсичность, однако тенденция к увеличению

времени до прогрессирования отмечена лишь в группе с конатумумабом – 6,5 против 4,6 мес. в группе с плацебо ($p = 0,147$) [49].

В небольшом исследовании с участием 31 пациента изучалось применение MEK-ингибитора селуметиниба у больных мКРП с мутированным типом генов KRAS или BRAF. Объективный эффект достигнут у 10% пациентов, время до прогрессирования составило 3,4 мес. Применение MEK-ингибиторов при мутированном KRAS требует дальнейшего изучения [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени сформулированы основные тезисы, на основании которых может быть выбрана схема лечения больных мКРП с включением таргетных препаратов во второй линии терапии:

- комбинация FOLFOX с бевацизумабом показывает преимущество в сравнении с FOLFOX после терапии первой линии с включением иринотекана и 5-ФУ;
- комбинация FOLFIRI с афлиберцептом демонстрирует большую эффективность в сравнении с FOLFIRI после прогрессирования на режиме FOLFOX;

■ бевацизумаб сохраняет свою эффективность при смене стандартных режимов лечения в связи с прогрессированием заболевания;

■ афлиберцепт в комбинации с FOLFIRI имеет доказанную эффективность после применения бевацизумаба в первой линии;

■ у пациентов с «диким» типом генов RAS, не получавших ранее МКА к EGFR, эффективность показывают цетуксимаб и панитумумаб в монорежимах, а также – что является более предпочтительным – комбинации *иринотекан + цетуксимаб* и *FOLFIRI + панитумумаб*.

Несмотря на достигнутые за последние годы успехи в лечении КРП и продолжающееся активное изучение новых препаратов, актуальной и наиболее значимой остается проблема поиска основных предиктивных факторов эффективности противоопухолевой терапии. Возможность четко определять группы больных, у которых вероятность ответа на предполагаемый вид терапии выше, чем в общей популяции, может значительно увеличить показатели эффективности терапии 1-й, 2-й и последующих линий, помочь избежать нецелесообразного применения определенных препаратов и улучшить отдаленные результаты лечения больных с метастазами колоректального рака.



ЛИТЕРАТУРА

1. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in the tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol.*, 2005; 23: 1011–27.
2. Shibuya M, Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp Cell Res*, 2006; 312: 549–60.
3. Giantonio B, Catalano P, Meropol N et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.*, 2007. 20. 1539–1544.
4. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.*, 2003. 21. 60.
5. Jaafar Bennouna, Javier Sastre, Dirk Arnold et al., on behalf of the ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *The LANCET Oncology*, 2013, 14, 1: 29–37.
6. Österlund P, Alonso-Orduña V, Schlichting C et al. Bevacizumab plus chemotherapy beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with first-line bevacizumab plus chemotherapy (ML18147): Efficacy and safety analyses by oxaliplatin vs irinotecan-based CT. *Ann Oncol.*, 2012; 23(Suppl 9): ix195.
7. Masi G, Salvatore L, Boni L et al, on behalf of the BEBYP Study Investigators. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol.*, 2015 Jan 18. pii: mdv012.
8. Holash J, Davis S, Papadopoulos N et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Aug 20;99(17):11393–8. Epub 2002 Aug 12.
9. Patricia A Tang, Steven J Cohen, Christian Kollmannsberger et al. Phase II Clinical and Pharmacokinetic Study of Afibercept in Patients with Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*, November 1, 2012, 18: 6023.
10. Tang SJ, Cohen GA, Bjarnason et al. Phase II trial of aflibercept (VEGF Trap) in previously treated patients with metastatic colorectal cancer (MCR): A PMH phase II consortium trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* May 2008, 26, 15 4027.
11. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R. Intravenous aflibercept versus placebo in combination with irinotecan/5-FU (FOLFIRI) for second-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCR): results of a multinational Phase III trial (EFC10262-VELOUR). *Ann Oncol.* 2011; 22.
12. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30(28): 3499–506.
13. Paul Ruff, David R Ferry, Radek Lakomy et al. Time course of safety and efficacy of aflibercept in combination with FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer who progressed on previous oxaliplatin-based therapy. *European Journal of Cancer* (2015) 51, 18–26.
14. David Raymond Ferry, Alberto F. Sobrero, Roberto Bordonaro et al. Ziv-aflibercept (Z) in combination with FOLFIRI for second-line treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Interim safety data from the global aflibercept safety and quality-of-life program in pts pretreated with bevacizumab (B). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* January 2014 32 3, 556.
15. Roberto Bordonaro, Alberto F. Sobrero, Luca Frassinetti et al. Ziv-aflibercept in combination with FOLFIRI for second-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Interim safety data from the global aflibercept safety and quality-of-life program (ASQoP and AFEQT studies) in patients ≥65. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* January 2014 32 3, 545.
16. Josep Tabernero, Allen Lee Cohn, Radka Obermannova et al. and The RAISE Study Investigators. RAISE: A randomized, double-blind, multicenter phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab (RAM) or placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic colorectal carcinoma (CRC) progressive during or following first-line combination therapy with bevacizumab (bev), oxaliplatin (ox), and a fluoropyrimidine (fp). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* January 2015 33 3, 512.
17. Howard S Hochster, Paul J Catalano, Edith P Mitchell et al. E7208: A randomized phase II trial of irinotecan and cetuximab (IC) versus IC plus ramucirumab (ICR) in second line therapy of KRAS wild type colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* January 2015 33 3 TPS793.
18. Peeters M, Strickland AH, Lichinitser M et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of trebananib (AMG 386) in combination with FOLFIRI in patients with previously treated metastatic colorectal carcinoma. *Br J Cancer.* 2013 Feb 19; 108(3): 503–511.
19. Thomas Hoehler, Thomas Decker, Christoph Schimanski et al. Final results of the AIO 0307 study: A controlled, randomized, double-blind phase II study of FOLFOX6 or FOLFIRI combined with sorafenib (S) versus placebo (P) in second-line metastatic colorectal carcinoma (mCRC) treatment. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* May 2013 31 15 suppl 3586.
20. Goldstein Ni, Prewett M, Zuklys K et al. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin. Cancer Res.* 1995, 1: 1311–1318.
21. Vallbohmer D, Zhang W, Gordon M et al. Molecular determinants of cetuximab efficacy. *J Clin Oncol.* 2005, 23: 3536: 3544.
22. Segaut S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann. Oncol.* 2005, 16: 1425–1433.
23. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* (2004) 351(4):337–345.
24. Robert C, Soria JC, Spatz A et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol.* 2005, 6: 491–500.
25. Schrag D, Chung KY, Flombaum C et al. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *J. Natl. Cancer Inst.* (2005) 97(16): 1221–1810.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.