

Новые подходы к лечению колоректального рака

Обзор литературы

Новые методы лечения колоректального рака (КРР), вошедшие в арсенал онкологов за последнее десятилетие, значительно усложнили составление плана лечения больных с запущенными формами КРР. При использовании современных методов терапии доказана возможность полного излечения пациентов с метастазами КРР, ограниченными печенью. Таким образом, в настоящее время необходимо пересмотреть традиционные подходы к лечению КРР и перейти к новой стратегии, в которой локально-региональное лечение неотъемлемо связано с системным.

Недавно завершились несколько исследований III фазы новых таргетных препаратов – ингибиторов ангиогенеза и рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). В настоящем обзоре британские авторы И. Чоу и Д. Каннингхэм обсуждают значение полученных в этих исследованиях результатов для клинической практики, а также другие важные вопросы в лечении КРР: оптимальная длительность терапии; последовательное и комбинированное назначение препаратов; лечение пожилых больных и пациентов с сопутствующими заболеваниями; роль пероральных фторпиримидинов; лечение резектабельных метастазов.

Стоит подчеркнуть, что приведенные в обзоре данные относятся только к запущенным случаям КРР (в англоязычной литературе – advanced colorectal cancer). Под запущенным КРР следует понимать рак червеобразного отростка, прямой или толстой кишки, который при первом обращении пациента или диагностике рецидива является метастатическим или местно-распространенным настолько, что излечение после радикального хирургического лечения маловероятно.

Выбор главной конечной точки в исследованиях КРР

При оценке новых препаратов и методов лечения важнейшей конечной точкой традиционно считается улучшение общей выживаемости (ОВ). Однако использование этой конечной точки может требовать многих лет наблюдения, что, в свою очередь, способно задерживать клиническое применение эффективной терапии. В качестве конечной точки, позволяющей косвенно оценить ОВ, используют промежуточные показатели, в частности выживаемость без прогрессирования (ВБП). Недавно проведенный метаанализ 39 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) первой линии терапии показал наличие мощной корреляции между ВБП и ОВ: снижение риска прогрессирования на 10% под действием нового метода лечения сопровождалось снижением риска смерти на 5,4±1% (Tang et al., 2007). Тем не менее оценка новой терапии по ВБП не лишена недостатков (Panageas et al., 2007). Так, момент прогрессирования часто определяют как дату появления симптомов по данным визуализационных исследований, хотя на самом деле прогрессирование происходит в точке времени, находящейся где-то между предыдущим обследованием и этой датой. В результате предопределенный в протоколе РКИ интервал между обследованиями (например, каждые 6 или 12 нед) может оказывать значительное влияние на ВБП, что затрудняет сравнительную оценку эффективности лечения в разных исследованиях. Кроме того, само определение ВБП в клинических исследованиях III фазы не унифицировано, вследствие чего в разных РКИ со схожими популяциями эффективность одного и того же препарата (например, бевацизумаба при КРР) может быть выражена неодинаково (Hurwitz et al., 2004; Saltz et al., 2008).

Ангиогенез

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) является одним из наиболее важных проангиогенных белков. На его подавление направлено действие бевацизумаба, который представляет собой гуманизованное моноклональное антитело против VEGF. Роль бевацизумаба и антиангиогенной терапии в лечении КРР была установлена в ряде РКИ. Результаты этих исследований приведены в таблице 1.

В рандомизированном исследовании II фазы Kabbinarav и соавт. (2003) впервые оценивали эффект от добавления бевацизумаба (5 и 10 мг/кг каждые 2 нед) к комбинации 5-фторурацила (5-ФУ) болюсно и лейковорина; контрольная группа получала только 5-ФУ/лейковорин. Интересно, что лишь более низкая доза бевацизумаба (5 мг/кг) достоверно улучшила частоту объективного ответа (ЧОО) и время до прогрессирования по сравнению с химиотерапией без бевацизумаба.

В результате эта доза была выбрана для дальнейшего изучения препарата в центральном исследовании III фазы, хотя вопрос оптимальной дозировки бевацизумаба при солидных опухолях продолжает дискутироваться до сих пор.

В центральном исследовании с бевацизумабом было показано значительное улучшение ЧОО, ВБП и ОВ при добавлении бевацизумаба к схеме IFL (иринотекан/5-ФУ болюсно/лейковорин) по сравнению с одной IFL (Hurwitz et al., 2004), хотя на сегодня IFL уже не рассматривается как оптимальная схема химиотерапии при КРР поздних стадий (Fuch et al., 2007). Добавление бевацизумаба к 5-ФУ/лейковорину сопровождалось тенденцией к улучшению выживаемости по сравнению с IFL (Hurwitz et al., 2005). Следует отметить, что в это исследование включали пациентов только с функциональным статусом 0 или 1 по шкале ECOG.

В рандомизированном исследовании Kabbinarav и соавт. (2005) участвовали пациенты, которым первая линия комбинированной терапии на основе иринотекана была не показана. Кроме того, для участия в исследовании пациенты должны были соответствовать по крайней мере одному из следующих условий: возраст ≥65 лет, функциональный статус 1 или 2 по ECOG, альбумин сыворотки ≤3,5 г/дл, полученная ранее лучевая терапия на область живота или таза. Добавление

бевацизумаба к 5-ФУ/лейковорину привело к незначительному увеличению выживаемости.

Для получения более достоверных данных два указанных выше исследования объединили в один анализ (Kabbinarav et al., 2005). Полученные в нем результаты показали преимущество комбинации 5-ФУ/лейковорин/бевацизумаб по сравнению с контролем (5-ФУ/лейковорин или IFL) в отношении ОВ, ВБП и ЧОО.

В 2008 г. было опубликовано масштабное исследование NO16966, выполненное Saltz и соавт. Добавление бевацизумаба к химиотерапии, состоящей из оксалиплатина и фторпиримидина, сопровождалось достоверным улучшением ВБП, однако значимые различия ОВ и ЧОО достигнуты не были. Выраженность благоприятного эффекта бевацизумаба была ниже, чем ожидалось с учетом предыдущих исследований. Одной из предполагаемых причин относительно небольшого увеличения выживаемости при добавлении бевацизумаба является тот факт, что значительное число пациентов (71%) в исследовании NO16966 прервали лечение из-за различных событий, не связанных с прогрессированием КРР. В исследованиях PACCE (Hecht et al., 2009) и German AIO (Reinacher-Schick et al., 2008) таких пациентов было соответственно 71 и 64%.

Продолжение на стр. 36.

Таблица 1. Эффективность антиангиогенной терапии при КРР

Авторы/Название исследования	Группы лечения	n	ЧОО, %	p	Медиана ВБП, мес	p	Медиана ОВ, мес	p
Первая линия терапии								
Kabbinarav et al. (2003)	5-ФУ/лейковорин	36	17	-	5,2	-	13,8	н/с
	5-ФУ/лейковорин/бевацизумаб (5 мг/кг)	35	40	0,029	9	0,005	21,5	н/с
	5-ФУ/ЛВ/бевацизумаб (10 мг/кг)	33	24	0,434	7,2	0,217	16,1	н/с
Hurwitz et al. (2004) AVF 2107	IFL	411	34,8	-	6,2	-	15,6	-
	IFL/бевацизумаб	402	44,8	0,004	10,6	<0,001	20,3	<0,001
Kabbinarav et al. (2005)	5-ФУ/лейковорин/бевацизумаб	110	40	0,66	8,8	0,4192	18,3	0,2521
	5-ФУ/лейковорин	105	15,2	-	5,5	-	12,9	-
Kabbinarav et al. (2005)	5-ФУ/лейковорин/бевацизумаб	104	26	0,055	9,2	0,0002	16,6	0,16
	5-ФУ/лейковорин или IFL	241	24,5	-	5,55	-	14,6	-
Saltz et al. (2008) XELOX-1/NO16966	FOLFOX или CAPOX	701	38	-	8	0,0023	19,9	0,077
	FOLFOX/CAPOX + бевацизумаб	699	38	0,99	9,4	-	21,3	-
Tol et al. (2009) CAIRO-2	CAPOX + бевацизумаб	368	50	-	10,7	-	20,3	-
	CAPOX + бевацизумаб + цетуксимаб	368	52,7	0,49	9,4	0,01	19,4	0,16
Hecht et al. (2009) PACCE	FOLFOX + бевацизумаб	410	48	-	11,4	ОР: 1,27 (95% ДИ: 1,06-1,52)	24,5	ОР: 1,43 (95% ДИ: 1,11-1,83)
	FOLFOX + бевацизумаб + панитумумаб	413	46	н/д	10	-	19,4	-
Hecht et al. (2009) PACCE	FOLFIRI + бевацизумаб	115	40	-	11,7	ОР: 1,19 (95% ДИ: 0,79-1,79)	20,5	ОР: 1,42 (95% ДИ: 0,77-2,62)
	FOLFIRI + бевацизумаб + панитумумаб	115	43	н/д	10,1	-	20,7	-
Reinacher-Schick et al. (2008) AIO 0604	CAPOX + бевацизумаб	127	53	-	10,4	-	26,7	-
	CAPIRI + бевацизумаб	120	55	н/с	12,1	0,27	Не достигнута	0,55
Hecht et al. (2009) CONFIRM-1	FOLFOX	583	46	-	7,7	-	20,5	-
	FOLFOX + РТК/ЗК	585	42	н/д	9,1	0,108	21,4	0,26
Grothey et al. (2008) BriTE	Химиотерапия + бевацизумаб (нерандомизированное исследование)	1953	н/с	н/с	9,9	н/с	25,1	н/с
Berry et al. (2008) BEAT	Химиотерапия + бевацизумаб (нерандомизированное исследование)	1914	н/с	н/с	10,8	н/с	22,7	н/с
Вторая линия терапии								
Giantonio et al. (2007) ECOG E3200	FOLFOX	291	8,6	-	4,7	-	10,8	-
	FOLFOX/бевацизумаб (10 мг/кг)	289	22,7	<0,0001	7,3	<0,0001	12,9	0,0011
	Бевацизумаб (10 мг/кг)	243	3,3	-	2,7	-	10,2	-
Kohne et al. (2007) CONFIRM-2	FOLFOX	429	18	-	4,1	-	11,8	-
	FOLFOX + РТК/ЗК	426	19	н/д	5,6	0,026	12,1	0,511
Cunningham et al. (2008) HORIZON I	А. FOLFOX + бевацизумаб	66	27	-	7,8	-	н/с	-
	В. FOLFOX + цедираниб (низкая доза)	71	18	-	5,8	В vs А 0,29	н/с	-
	С. FOLFOX + цедираниб (высокая доза)	73	19	н/с	7,2	С vs А 0,79	н/с	н/д
Saltz et al. (2007) BOND-2	Иринотекан/цетуксимаб/бевацизумаб	43	37	-	7,3	-	14,5	-
	Цетуксимаб/бевацизумаб	40	20	н/с	4,9	н/с	11,4	н/с

Примечания: FOLFOX – оксалиплатин/5-ФУ инфузионно/лейковорин; CAPOX – капецитабин/оксалиплатин; CAPIRI – капецитабин/иринотекан; IFL – иринотекан/5-ФУ болюсно/лейковорин; н/д – различие между группами статистически не достоверно; н/с – не сообщалось; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал. Первая группа лечения в каждом исследовании является контрольной. Если не указано иначе, бевацизумаб назначали по 2,5 мг/кг в неделю. Все значения p отражают достоверность различий с контрольной группой.

Новые подходы к лечению колоректального рака

Обзор литературы

Продолжение. Начало на стр. 35.

Согласно доклиническим данным Mancuso и соавт. (2006), после отмены VEGF-ингибитора происходит быстрое возобновление роста сосудов опухоли, что свидетельствует в пользу продолжения лечения бевацизумабом в монотерапии (в случае отмены химиопрепаратов из-за цитотоксических побочных эффектов) до появления признаков прогрессирования заболевания. Неоваскуляризация опухоли после отмены бевацизумаба остается VEGF-зависимой, так как возобновление лечения VEGF-ингибитором снижает рост сосудов в такой же степени, как первичная терапия (Mancuso et al., 2006); такое же наблюдение было сделано и в клиническом исследовании (Cacheux et al., 2008).

На сегодня нет прямых доказательств целесообразности продолжения лечения бевацизумабом после отмены химиотерапии из-за ее побочных эффектов. В обсервационном исследовании Grothey и соавт. (2008) непрерывная супрессия VEGF бевацизумабом в составе второй и третьей линий терапии (то есть после прогрессирования заболевания) улучшала выживаемость. В настоящее время эти данные проверяются в исследовании SWOG 0600; до получения результатов этого РКИ лечение бевацизумабом в рамках первой линии терапии рекомендуется отменять при появлении признаков прогрессирования.

В крупном исследовании Giantonio и соавт. (2007) бевацизумаб назначали в составе второй линии терапии. У пациентов, ранее получавших иринотекан и фторпиримидин, добавление бевацизумаба к схеме FOLFOX (оксалиплатин/5-ФУ инфузионно/лейковорин) значительно улучшило ЧОО, ВБП и ОВ. Однако монотерапия бевацизумабом в этой ситуации оказалась неэффективной и поэтому для рутинного использования не рекомендуется.

Недавно было установлено, что ингибиторы тирозинкиназы, частично воздействующие на VEGF, эффективны при других солидных опухолях (Demetri et al., 2006; Escudier et al., 2007; Motzer et al., 2007). Продолжается изучение других ингибиторов ангиогенеза при КРР. В частности, ваталаниб изучался в исследованиях III фазы в первой и второй линиях терапии; в обоих случаях добавление препарата к схеме FOLFOX не увеличивало эффективность химиотерапии (Hecht et al., 2007; Kohne et al., 2007).

Рецепторы эпидермального фактора роста

Передача сигналов посредством EGFR регулирует ангиогенез, дифференциацию, пролиферацию и миграцию клеток. В клетках опухоли все эти процессы претерпевают существенные изменения. Высокой аффинностью к рецепторам эпидермального фактора роста обладает

цетуксимаб – химерное моноклональное антитело против EGFR. После центрального исследования II фазы BOND, продемонстрировавшего способность цетуксимаба снижать резистентность опухоли к химиотерапии (Cunningham et al., 2004), было проведено несколько РКИ II-III фазы с использованием моноклональных антител против EGFR (табл. 2). Во всех этих исследованиях была показана биологическая активность цетуксимаба при КРР.

При добавлении цетуксимаба к схеме FOLFIRI (первая линия терапии) отмечалось относительно небольшое улучшение ВБП, а ОВ практически не изменилась (Van Cutsem et al., 2009). В условиях второй линии терапии комбинация цетуксимаб/иринотекан значительно улучшала ЧОО и ВБП (Sobrero et al., 2008). У пациентов с опухолями, не чувствительными к химиотерапии, цетуксимаб статистически значимо улучшал выживаемость и качество жизни по сравнению с лучшим поддерживающим лечением (ЛПЛ) (Jonker et al., 2007), однако соотношение «стоимость/эффективность» лечения препаратом в таких ситуациях еще предстоит оценить.

Панитумумаб – человеческое моноклональное антитело против EGFR – также сравнивали с ЛПЛ (Van Cutsem et al., 2007). В этом исследовании в группе панитумумаба произошло значительное улучшение ВБП; общая выживаемость достоверно не изменилась, так как значительная часть пациентов (76%) в группе ЛПЛ при появлении признаков прогрессирования начали получать панитумумаб. Полученные результаты стали основанием

для одобрения препарата FDA в сентябре 2006 г. Для выхода панитумумаба на европейский рынок этих данных было недостаточно, однако после получения результатов исследования Amado и соавт. (2008) относительно роли мутации гена K-ras панитумумаб был одобрен в Европейском Союзе для лечения пациентов с метастатическим КРР после неэффективной фторпиримидин-, оксалиплатин- и иринотекансодержащей химиотерапии, опухоли которых имеет немутированный («дикий») тип K-ras.

Учитывая обнадеживающие результаты, полученные при лечении таргетными препаратами против VEGF и EGFR в отдельности, а также доклинические данные Ciardiello и соавт. (2004) и Tonga и соавт. (2006), была предложена концепция двойного подавления ангиогенеза и EGFR. В исследовании BOND-2, как и в исследовании BOND, участвовали пациенты, не чувствительные к иринотекану. Рандомизация проводилась на две группы лечения: цетуксимаб + бевацизумаб vs цетуксимаб + бевацизумаб + иринотекан. Двойное подавление VEGF и EGFR сопровождалось увеличением ЧОО, ВБП и ОВ в 2-3 раза по сравнению с исследованием BOND (Saltz et al., 2007).

Однако после публикации результатов двух исследований III фазы целесообразность двойного подавления VEGF/EGFR в комбинации с химиотерапией была поставлена под сомнение (Hecht et al., 2009; Tol et al., 2009). В исследовании PACCE добавление панитумумаба к химиотерапии на основе оксалиплатина + бевацизумаба не только привело к значительно худшей ВБП и ОВ по сравнению с химиотерапией + бевацизумабом, но и существенно увеличило токсичность лечения (Hecht et al., 2009). В исследовании CAIRO-2 сообщалось о достоверно более низкой ВБП и отсутствии влияния на ЧОО и ОВ при добавлении цетуксимаба к бевацизумабу + оксалиплатин/капецитабин (CAPOX) (Tol et al., 2009). Причины такого негативного эффекта от добавления антител к EGFR к бевацизумабу пока не выяснены; не исключаются фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия между бевацизумабом и цетуксимабом/панитумумабом. В частности, артериальная гипертензия – предполагаемый маркер эффективности бевацизумаба – наблюдалась реже при лечении схемой CAPOX + бевацизумаб/цетуксимаб (исследование CAIRO-2; Tol et al., 2009). В обоих исследованиях – PACCE и CAIRO-2 – не проводили отбор пациентов по типу гена K-ras опухоли. В настоящее время проводится исследование CALGB 80405, в котором мутация K-ras является критерием исключения; его результаты позволят получить окончательный ответ на вопрос, существует ли синергия между цетуксимабом и бевацизумабом у пациентов с немутированным K-ras.

Помимо двойного подавления VEGF и EGFR, существуют и другие стратегии, направленные на повышение эффективности EGFR-таргетной терапии. Finocchiaro и соавт. (2007) установили, что среди пациентов, получавших цетуксимаб по поводу КРР поздних стадий, 23% имели HER2-положительное заболевание (по данным флюоресцентной гибридизации in situ). Такие больные имеют значительно худший прогноз в отношении времени до прогрессирования и ОВ. Уже разработана таргетная терапия, направленная на EGFR и HER2 (Geyer et al., 2006); ее эффективность при запущенном КРР в настоящее время изучается.

Результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что благодаря отличиям в механизме действия моноклональных антител против EGFR и ингибиторов

Таблица 2. Эффективность EGFR-ингибиторов при КРР

Авторы/Название исследования	Группы лечения	n	ЧОО, %	p	Медиана ВБП, мес	p	Медиана ОВ, мес	p
Первая линия терапии								
Van Cutsem et al. (2009) CRYSTAL	FOLFIRI	599	38,7	-	8	-	18,6	-
	FOLFIRI + цетуксимаб	599	46,9	0,004	8,9	0,048	19,9	0,31
Bokemeyer et al. (2009) OPUS	FOLFOX	168	36	-	7,2	-	н/с	н/с
	FOLFOX + цетуксимаб	169	46	0,064	7,2	0,62	н/с	н/с
Borner et al. (2008) SAKK	CAPOX	37	14	-	5,8	-	16,5	-
	CAPOX + цетуксимаб	37	41	н/с	7,2	н/с	20,5	н/с
Heinemann et al. (2008) German AIO	CAPIRI + цетуксимаб	93	47	-	6,7	-	н/с	-
	CAPOX + цетуксимаб	92	48	н/с	7,9	н/с	н/с	н/с
Ciuleanu et al. (2008) CECOГ	FOLFIRI + цетуксимаб	78	45	-	8,3	-	18,9	-
	FOLFOX + цетуксимаб	77	43	н/с	8,6	н/д	17,4	н/с
Hecht et al. (2009) PACCE	FOLFOX + бевацизумаб	410	48	-	11,4	ОР: 1,27 (95% ДИ: 1,06-1,52)	24,5	ОР: 1,43 (95% ДИ: 1,11-1,83)
	FOLFOX + бевацизумаб + панитумумаб	413	46	н/д	10		19,4	
Hecht et al. (2009) PACCE	FOLFIRI + бевацизумаб	115	40	-	11,7	ОР: 1,19 (95% ДИ: 0,79-1,79)	20,5	ОР: 1,42 (95% ДИ: 0,77-2,62)
	FOLFIRI + бевацизумаб + панитумумаб	115	43	н/д	10,1		20,7	
Вторая линия терапии								
Sobrero et al. (2008) EPIC	Иринотекан	650	4,2	<0,0001	2,6	<0,0001	9,99	0,7115
	Иринотекан + цетуксимаб	648	16,4		4		10,71	
Третья и последующие линии терапии								
Jonker et al. (2007) NCIC CO17	ЛПЛ	285	0	<0,001	1,8	<0,001	4,6	0,005
	Цетуксимаб + ЛПЛ	287	8		1,9		6,1	
Van Cutsem et al. (2007)	ЛПЛ	232	0	<0,0001	1,8	<0,0001	н/с	0,81
	Панитумумаб + ЛПЛ	231	10		2		н/с	
Cunningham et al. (2004) BOND	Цетуксимаб	111	10,8	0,0074	1,5	<0,001	6,9	0,48
	Иринотекан + цетуксимаб	218	22,9		4,1		4,8	
Tejpar et al. (2007) EVEREST	Иринотекан + цетуксимаб (стандартная дозировка)	45	16	-	3,9	-	10	-
	Иринотекан + цетуксимаб (эскалация дозы)	44	30	н/с	4,8	н/с	8,6	н/с
Wilke et al. (2008) MABEL	Иринотекан + цетуксимаб	1147	20,1	-	3,2	-	9,2	-

Примечания: FOLFOX – оксалиплатин/5-ФУ инфузионно/лейковорин; FOLFIRI – иринотекан/5-ФУ инфузионно/лейковорин; CAPOX – капецитабин/оксалиплатин; CAPIRI – капецитабин/иринотекан; ЛПЛ – лучшее поддерживающее лечение; н/д – различие между группами статистически не достоверно; н/с – не сообщалось; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал. Первая группа лечения в каждом исследовании является контрольной. Все значения p отражают достоверность различий с контрольной группой.

тирозинкиназы возможен их синергический эффект (Matar et al., 2004). В исследовании I фазы было установлено, что цетуксимаб и гефитиниб могут назначаться в полноразовой комбинации пациентам, не ответившим ранее на химиотерапию (Baselga et al., 2006). Согласно предварительным данным, на такое лечение отвечают 50% больных КРР.

артериальная гипертензия, тромбоэмболия, перфорация кишечника и синдром задней лейкоэнцефалопатии.

Цетуксимаб и панитумумаб увеличивают частоту некоторых побочных эффектов (в частности диареи) цитотоксических препаратов. Очень часто наблюдаются кожные реакции, значительно ухудшающие качество жизни больных, особенно

«по требованию» (то есть после появления кожной сыпи) (Lacouture et al., 2009). У пациентов с немутированным типом К-гас побочные эффекты при лечении цетуксимабом развиваются чаще. Особенно выражена токсичность при комбинировании панитумумаба и бевацизумаба (Hecht et al., 2009). В исследовании CAIRO-2 комбинация цетуксимаб + бевацизумаб не оказала

Таблица 3. Побочные эффекты, о которых сообщалось в исследованиях с применением бевацизумаба у пациентов с КРР

Авторы/Исследование	Группы лечения	n	Артериальная гипертензия 3-4 ст., %	Венозная тромбоэмболия, %	Артериальный тромбоз, %	Кровотечение 3-4 ст., %	Протеинурия 3-4 ст., %	Перфорация кишечника, %
Kabbinar et al. (2003)	5-ФУ/лейковорин	35	0	6	3	0	н/с	н/с
	5-ФУ/лейковорин/бевацизумаб (5 мг/кг)	35	9	26	0	0	н/с	н/с
	5-ФУ/лейковорин/бевацизумаб (10 мг/кг)	32	25	6	6	9	н/с	н/с
Hurwitz et al. (2004)	IFL	397	2	11,4	1	2,5	6,6	0
AVF 2107	IFL/бевацизумаб	393	11	12,5	3,3	3,1	3,9	1,5
	5-ФУ/лейковорин/бевацизумаб	109	6,4	9,2	4,6	6,4	1,8	0
Kabbinar et al. (2005)	5-ФУ/лейковорин	104	3	11	5	3	4	0
	5-ФУ/лейковорин/бевацизумаб	100	16	9	10	5	8	2
Kabbinar et al. (2005)	5-ФУ/лейковорин или IFL	237	3	9	3	2	4	0
	5-ФУ/лейковорин/бевацизумаб	244	16	10	5	5	9	1
Giantonio et al. (2007) ECOG E3200	FOLFOX FOLFOX/бевацизумаб (10 мг/кг)	285	1,8	2,5	0,4	0,4	0	0
	FOLFOX/бевацизумаб (10 мг/кг)	287	6,2	3,4	0,9	3,4	0,7	1
	Бевацизумаб (10 мг/кг)	234	7,3	0,4	0,4	2,1	0	1,3
Saltz et al. (2007) XELOX-1/NO16966	FOLFOX или CAPOX	675	1	5	1	1	н/с	<1
	FOLFOX или CAPOX/бевацизумаб	694	4	8	2	2	<1	<1
Hecht et al. (2009) PACCE	FOLFOX + бевацизумаб	397	5	12	н/с	н/с	н/с	0
	FOLFOX + бевацизумаб + панитумумаб	407	4	13	н/с	н/с	н/с	0
Hecht et al. (2009) PACCE	FOLFIRI + бевацизумаб	113	2	11	н/с	н/с	н/с	н/с
	FOLFIRI + бевацизумаб + панитумумаб	111	3	24	н/с	н/с	н/с	н/с
Tol et al. (2009) CAIRO-2	CAPOX + бевацизумаб	366	14,8	6,8	3,3	1,6	н/с	0,3
	CAPOX + бевацизумаб + цетуксимаб	366	9,3	8,2	2,2	0,5	н/с	1,6
Berry et al. (2008) BEAT	Химиотерапия + бевацизумаб	1914	5,3	н/с	1,5	3,4	1,1	1,8
Grothey et al. (2007) BriTE	Химиотерапия + бевацизумаб	1953	н/с	н/с	1,8	2,4	н/с	1,8

Примечания: FOLFOX – оксалиплатин/5-ФУ инфузионно/лейковорин; CAPOX – капецитабин/оксалиплатин; IFL – иринотекан/5-ФУ болюсно/лейковорин; н/с – не сообщалось.

Таблица 4. Побочные эффекты, о которых сообщалось в исследованиях с применением антител к EGFR у пациентов с КРР

Исследование	Группы лечения	n	Диарея 3-4 ст., %	Тошнота + рвота 3-4 ст., %	Гипомагниемия 3-4 ст., %	Кожные реакции 2-4 ст., %	Инфузионные реакции всех степеней тяжести, %
CRYSTAL	FOLFIRI	602	10,5	5	0,2	0,2	0
	FOLFIRI + цетуксимаб	600	15,7	4,7	1,8	19,7	2,5
OPUS	FOLFOX	168	7	н/с	0	0,6	2
	FOLFOX + цетуксимаб	170	8	н/с	2	18	5
PACCE	FOLFOX/бевацизумаб	397	13	7	0	1	н/с
	FOLFOX/бевацизумаб/панитумумаб	407	24	13	4	36	н/с
PACCE	FOLFIRI/бевацизумаб	113	9	8	1	0	н/с
	FOLFIRI/бевацизумаб/панитумумаб	111	28	13	5	38	н/с
CAIRO-2	CAPOX/бевацизумаб	366	19,1	16,7	н/с	20,8	4,1
	CAPOX/бевацизумаб/цетуксимаб	366	26	12,3	н/с	39,1	4,9
EPIC	Иринотекан	650	16,2	11,6	0,4	0,5	0,8
	Иринотекан + цетуксимаб	648	28,8	11,7	3,3	8,2	1,4
BOND	Цетуксимаб	115	1,7	4,3	н/с	5,2	3,5
	Иринотекан + цетуксимаб	212	21,2	7,1	н/с	9,4	0
NCIC CO 17	ЛПЛ	274	н/с	11	0	0,4	0
	ЛПЛ + цетуксимаб	288	н/с	11,2	5,8	11,8	4,5
PANITUMUMAB	ЛПЛ	234	0	1	0	9	0
	ЛПЛ + панитумумаб	239	1	3	3	90	0
MABEL	Иринотекан + цетуксимаб	1147	19,4	5,3	н/с	13,3	12,7

Примечания: FOLFOX – оксалиплатин/5-ФУ инфузионно/лейковорин; FOLFIRI – иринотекан/5-ФУ инфузионно/лейковорин; ЛПЛ – лучшее поддерживающее лечение; н/с – не сообщалось.

Токсичность таргетной терапии

В таблицах 3 и 4 приведены данные относительно токсичности таргетных препаратов, действующих соответственно на VEGF и EGFR.

Бевацизумаб, как правило, не увеличивает токсичность цитотоксических препаратов, однако он может вызывать собственные побочные эффекты (развиваются редко); среди них наиболее значимые –

про длительном лечении; у части таких пациентов эффективен миноциклин внутрь (Score et al., 2007). Профилактические мероприятия (нанесение на кожу увлажняющих, смягчающих и солнцезащитных средств, топических стероидов; доксициклин внутрь) позволяют уменьшить токсичность в отношении кожных покровов на >50% и значительно улучшить качество жизни по сравнению с лечением

отрицательного воздействия на безопасность лечения и в настоящее время продолжает изучаться.

Продолжение следует.
Список литературы находится в редакции.

I. Chau, D. Cunningham. Treatment of advanced colorectal cancer: what, when and how?
British Journal of Cancer, 2009

Подготовил **Алексей Гладкий**



Кабинет Министров Украины поддержал проект Общегосударственной программы борьбы с онкологическими заболеваниями до 2016 г.

На заседании Кабинета Министров Украины был поддержан проект Общегосударственной программы борьбы с онкологическими заболеваниями на период до 2016 г., предложенный Министерством здравоохранения Украины.

Выполнение программы позволит существенно повысить уровень осведомленности населения и сформировать понимание общества относительно рисков развития онкологических заболеваний; улучшить регистрацию случаев поражения злокачественными новообразованиями для характеристики распространенности онкологических заболеваний в стране. Кроме того, станет возможным снижение уровня запущенности злокачественных новообразований на 7-10%; повышение уровня ранней диагностики злокачественных новообразований I-II стадии некоторых локализаций (молочная железа, шейка матки) на 10%; снижение показателей смертности от злокачественных новообразований на 5-10%.

Проект программы согласован в установленном порядке заинтересованными центральными органами исполнительной власти и Советом министров Автономной Республики Крым, областными, Киевской и Севастопольской городскими государственными администрациями. Замечания, присланные во время визирования программы, были учтены.

По информации пресс-службы МЗ Украины

Клиника «Оберіг» проводит бесплатное обследование женщин-учителей Шевченковского района столицы

Медицинский центр «Универсальная клиника «Оберіг» совместно с Шевченковской в г. Киеве государственной администрацией начали реализацию программы профилактики и ранней диагностики онкологических заболеваний. В рамках проекта проходит бесплатный скрининг рака молочной железы учительниц общеобразовательных школ Шевченковского района столицы возрастом старше 40 лет.

Первый заместитель генерального директора медицинского центра «Универсальная клиника «Оберіг» Олег Петренко рассказал, что социально направленный проект скрининга рака молочной железы женщин Шевченковского района столицы является первым в широкомасштабной программе профилактики и ранней диагностики онкологических заболеваний, реализуемой клиникой. Такие программы планируется проводить ежегодно, вовлекая в них активную часть киевлянок, которые недостаточно часто проходят соответствующие профилактические обследования. В настоящее время рассматривается возможность охвата программой других районов г. Киева.

«Маммография признана единственным эффективным методом скрининга рака груди во всем мире, – отметил Олег Петренко. – Мы хотим обратить внимание общественности на необходимость обязательного регулярного обследования и недопустимости равнодушного отношения к собственному здоровью. По данным ученых, каждые полчаса у одной женщины в Украине впервые диагностируют рак молочной железы. К сожалению, у 2/3 пациенток болезнь находится уже на 4 стадии, когда реально помочь женщине вылечиться практически невозможно».

В универсальной клинике «Оберіг» маммография выполняется на современном высокотехнологичном маммографе MAMMOMAT 3000 Nova (SIEMENS) с возможностью проведения стереотаксической биопсии подозрительных образований в молочной железе. Обследование комфортно и безопасно, с минимальным облучением и высокой точностью цифровой обработки изображений. Кроме того, специалисты клиники предоставляют женщинам полную информацию относительно профилактики заболеваний – от регулярного самообследования молочных желез перед зеркалом, которое может выполнить каждая женщина в домашних условиях, до специальных методов визуальной диагностики.

www.oberigclinic.com