

Таргетная терапия колоректального рака: место цетуксимаба (Эрбитукса)

В рамках конференции «Современные технологии в хирургии рака желудочно-кишечного тракта», проходившей 5-6 мая в г. Киеве, состоялся сателлитный симпозиум «Роль ингибиторов EGFR в лечении метастатического колоректального рака», в ходе которого ведущие специалисты рассмотрели возможности таргетных препаратов и обсудили последние доказательные данные.

Колоректальный рак (КРР) является второй по частоте причиной смерти от злокачественных опухолей в развитых странах. Ежегодно в Европе регистрируется более 370 тыс. новых случаев заболевания, что составляет 13% всех случаев онкологической патологии, и около 200 тыс. летальных исходов вследствие данного заболевания. На момент постановки диагноза приблизительно у 25% больных имеются метастазы, а 5-летняя выживаемость пациентов с метастатическим КРР (мКРР) обычно не превышает 5%. Это обуславливает особую актуальность усовершенствования современных подходов к его консервативному лечению, в частности таргетной терапии. Основным принципом таргетной терапии является воздействие на критичные для опухоли мишени (ферменты, рецепторы и т. д.), которые для здоровых клеток организма являются менее значимыми. В лечении мКРР из препаратов таргетной терапии рекомендованы моноклональные антитела против рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) цетуксимаб (Эрбитукс) в комбинации с химиотерапией и в качестве монотерапии, поскольку препарат улучшает результаты лечения и достоверно увеличивает выживаемость пациентов.



Заведующая научно-исследовательской лабораторией экспериментальной онкологии и лучевой патологии Национального института рака МЗ Украины, кандидат биологических наук Наталия Николаевна Храновская представила доклад «Интеграция теста KRAS в клиническую практику». По ее словам, злокачественную опухоль можно рассматривать как особую форму генетического заболевания, характеризующегося накоплением множественных соматических мутаций в геноме клетки. Процесс малигнизации сопровождается активацией протоонкогенов и мутационными изменениями в генах-супрессорах опухолевого роста. При различных нозологических формах рака в опухоли экспрессируются EGFR, относящиеся к семейству ErbB-рецепторов. Наибольшая частота экспрессии EGFR отмечается при КРР (75-89% случаев) и опухолях головы и шеи (36-100%).

Сигнальный путь EGFR является одним из ключевых биохимических путей роста и прогрессирования опухолей. В частности, EGFR ответственны за процесс передачи стимулирующего сигнала к ядру опухолевой клетки и, соответственно, запуска активного деления клетки. Все перечисленные факторы позволили рассматривать этот сигнальный путь как место приложения для таргетной терапии. EGFR – первый рецептор фактора роста, ставший мишенью для разработки препаратов таргетной противоопухолевой терапии.

Цетуксимаб (Эрбитукс, «Мерк Сероно», Германия) представляет собой химерные моноклональные антитела подтипа IgG₁, которые способны специфически связываться с экстрацеллюлярным доменом EGFR. В результате прекращается подача сигналов к ядру клетки и происходит подавление процессов, связанных с функционированием данного сигнального пути (пролиферации, ангиогенеза, опухолевой инвазии, метастазирования). Кроме того, как моноклональное антитело цетуксимаб может активировать иммунную систему и запускать внутренние механизмы антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC). В итоге иммунная система начинает распознавать и уничтожать раковые клетки, экспрессирующие EGFR. Препарат также стимулирует интернализацию EGFR, что приводит к уменьшению количества рецепторов на поверхности опухолевой клетки и ослаблению передачи сигнала от рецептора. Таким образом, цетуксимаб блокирует процесс пролиферации, стимулирует апоптоз, предотвращает образование множественной лекарственной устойчивости, подавляет неоангиогенез и метастазирование, активирует собственную систему ADCC,

в результате чего подавляется рост опухоли и значительно повышается эффективность стандартной лучевой и химиотерапии.

Цетуксимаб официально одобрен к применению в 76 странах мира как препарат 1-ой линии при лечении мКРР. Он проявляет выраженную клиническую эффективность в качестве монотерапии и в сочетании с химиотерапевтическими препаратами и является единственным таргетным препаратом, который доказал клиническую эффективность в 1, 2-й и 3-й линиях ее жизнедеятельности (активные гены, белковые продукты генов, органические вещества, производимые опухолевой клеткой) (J.A. Ludwig, J.N. Weinstein, 2005). К предиктивным биомаркерам относят молекулы, позволяющие с высокой долей вероятности предсказать терапевтический ответ и эффективность терапии у конкретного пациента. Надежный биомаркер должен иметь понятный механизм действия, оказывать существенное влияние на результат лечения, подтвержденное данными крупных клинических исследований с высоким уровнем достоверности. Его определение в материале пациента должно быть реально осуществимо в клинической практике, а применяемые тесты – обладать высокой чувствительностью и специфичностью.

Под биомаркерами в онкологии понимаются молекулярные метки физиологического состояния клетки на тех или иных этапах ее жизнедеятельности (активные гены, белковые продукты генов, органические вещества, производимые опухолевой клеткой) (J.A. Ludwig, J.N. Weinstein, 2005). К предиктивным биомаркерам относят молекулы, позволяющие с высокой долей вероятности предсказать терапевтический ответ и эффективность терапии у конкретного пациента. Надежный биомаркер должен иметь понятный механизм действия, оказывать существенное влияние на результат лечения, подтвержденное данными крупных клинических исследований с высоким уровнем достоверности. Его определение в материале пациента должно быть реально осуществимо в клинической практике, а применяемые тесты – обладать высокой чувствительностью и специфичностью.

Современные данные указывают на то, что экспрессия EGFR не может использоваться как предиктивный маркер. Исследование экспрессии EGFR с помощью метода иммуногистохимии и амплификации гена EGFR методом FISH или RT-PCR не является основанием для назначения таргетной анти-EGFR терапии при КРР (C. Pritchard, W. Grady, 2010). На сегодняшний день надежным биомаркером признан KRAS – важнейший компонент системы EGFR. Ген KRAS кодирует один из белков сигнальной системы EGFR, который участвует в передаче сигнала от EGFR и стоит в начале этого сигнального пути. При физиологическом процессе передачи сигнала по нисходящим путям EGFR активированный белок KRAS самостоятельно выключается. Мутация в кодонах 12-13 гена транслируется в постоянную активацию белка KRAS, что приводит к постоянной передаче сигнала, опосредующего рост и выживание клеток опухоли независимо от наличия или отсутствия сигналов от EGFR. Эрбитукс блокирует связывание лиганда с EGFR, ингибируя активацию рецептора и весь сигнальный путь. Однако в условиях автономной активации гена KRAS блокада EGFR теряет смысл и лечение препаратами, блокирующими EGFR, становится неэффективным.

Мутантный ген KRAS, который кодирует постоянно активный белок, идентифицирован в опухолях человека в 1982 г. и является одним из первых идентифицированных онкогенов. Мутации гена KRAS выявлены у трети пациентов с мКРР. В 1993-1994 гг. продемонстрировано прямое взаимодействие белка KRAS с RAF и PI3K; в 1999 г. открыта ключевая роль KRAS в развитии и поддержании опухоли. Использование биомаркера KRAS для оптимизации терапии изучалось в исследовании CRYSTAL (2006-2011) с участием 1198 пациентов. Исследование CRYSTAL является кооперированным рандомизированным контролируемым исследованием III фазы, в котором оценивалась эффективность и безопасность препарата Эрбитукс в комбинации с химиотерапией FOLFIRI по сравнению с только химиотерапией FOLFIRI в 1-й линии лечения пациентов с мКРР. В результате убедительно показано, что лечение цетуксимабом в группе больных с отсутствием мутации гена KRAS оказывается достоверно более эффективным, чем в общей

популяции. В данном исследовании «дикий» тип гена был идентифицирован у 60% больных, у которых отмечено удлинение средней общей выживаемости (ОВ) до 23,5 мес в противовес 20,0 мес у пациентов, получавших только химиотерапию (коэффициент риска (КР) 0,796; p=0,0093 в общей группе). Отмечено также снижение риска прогрессирования болезни на 30,4% (КР 0,696; p=0,0012) и двукратное повышение вероятности достижения ответа опухоли (КВ 2,0693; общая частота ответа 57,3% в противовес 39,7%; p<0,001) (E. Van Cutsem et al., 2011). По данным ряда исследований, частота ответа на терапию Эрбитуксом у больных КРР с «диким» типом KRAS составляет около 65%.

На конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2009 г. факт открытия роли KRAS как предиктивного фактора эффективности цетуксимаба и сам препарат Эрбитукс признаны одними из ведущих достижений клинической онкологии за 2009 год (E. Winer et al., 2009).

В настоящее время продолжается активное изучение роли KRAS, а также других предиктивных биомаркеров. Так, изучается роль мутаций BRAF как потенциального маркера резистентности к анти-EGFR терапии.

Известно, что белок BRAF является следующим после KRAS участником цепочки передачи сигнала от EGFR к ядру клетки. Мутация гена BRAF встречается приблизительно в 8-9% случаев при КРР, при этом мутации генов KRAS и BRAF не встречаются одновременно. Мутация гена BRAF приводит к его автономной активации и генерации независимого от EGFR и KRAS сигнала к делению.

Результаты анализа данных исследований CRYSTAL и OPUS подтвердили негативное прогностическое значение мутации гена BRAF в опухолевых клетках. На сегодняшний день мутация BRAF считается фактором плохого прогноза при мКРР, но не признана предиктивным маркером ответа на таргетную терапию цетуксимабом (ASCO 2010). Необходимо дальнейшее выяснение роли альтернативных биомаркеров, и понятно, что использование комбинаций биомаркеров создаст больше возможностей для индивидуализации лечения пациентов.

Таким образом, определение статуса гена KRAS у пациентов с КРР является обязательным при планировании лечения таргетными препаратами – ингибиторами EGFR; при этом KRAS не является предиктивным маркером при других типах опухолей (в частности, при раке головы и шеи). В завершение доклада выступающая представила собственные данные относительно частоты встречаемости мутаций KRAS у больных КРР в Украине (n=247) в сравнении с данными зарубежных исследователей (рис.).

Темой доклада старшего научного сотрудника отделения химиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, кандидата медицинских наук Наталии Сергеевны Бесовой (г. Москва, РФ) были роль и значение ингибиторов EGFR в лечении мКРР. Как и автор предыдущего доклада, Н.С. Бесова также акцентировала внимание присутствующих на значимости определения мутаций KRAS. В 96% случаев статус KRAS первичного очага



Рис.

Показателем значимости таргетной терапии в современной онкологии является тот факт, что без обсуждения ее возможностей, успехов и перспектив сегодня не обходится ни один крупный онкологический форум, а индивидуализация лечения на основе биологических характеристик опухолей стала одним из ведущих подходов. Мировые эксперты утверждают, что в сфере применения таргетных препаратов скрыты огромные возможности, многие из которых еще предстоит обнаружить.



воспроизводится и в метастазах, поэтому, определив его в первичной опухоли, можно с большой долей вероятности прогнозировать, что статус в метастазах будет аналогичным. Блокаторы EGFR используются в составе комбинированной терапии только при выявлении гена «дикого» типа в опухоли.

В настоящее время согласно клиническим рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) пациентов с мКРР распределяют на три группы, в каждой из которых тактика лечения будет отличаться (Н.-J. Schmoll, D. Sargent, 2010).

В первую группу входят пациенты, у которых метастазы в печени и легких потенциально подлежат резекции. Основная цель лечения таких больных – быстрое уменьшение размеров опухолевых очагов, а также обеспечение максимально возможной продолжительности жизни. Для этого проводится агрессивная терапия с использованием многокомпонентных лекарственных комбинаций. Лечение также включает хирургическое удаление метастазов в печени. Сокращение размеров опухолевых очагов позволяет произвести резекцию метастазов, способствует облегчению симптоматики.

Ко второй группе относят больных, у которых выявляются множественные метастазы (в печени, легких), которые не подлежат резекции; при этом отмечается агрессивное течение заболевания с высоким риском быстрого прогрессирования и наличием выраженных симптомов. Доля таких пациентов составляет до 85% от всего количества больных КРР. Пациенты данной группы должны получать агрессивную многокомпонентную терапию с целью быстрого обеспечения терапевтического эффекта, уменьшения симптоматики и достижения максимально возможной продолжительности жизни без дополнительного увеличения токсичности. В ряде крупных рандомизированных исследований, в частности CRYSTAL (n=1217), OPUS (n=845), COIN (n=1630), убедительно показано, что у пациентов данной группы при отсутствии мутации KRAS комбинация цетуксимаба с режимами FOLFOX или FOLFIRI в 1-й линии терапии мКРР позволяет добиваться наибольшей частоты объективного эффекта лечения и уменьшения размеров опухоли. Метаанализ, проведенный на основе суммарных данных больных, участвовавших в исследованиях CRYSTAL и OPUS (666 и 179 больных соответственно), показал, что по сравнению

с одной химиотерапией (FOLFIRI, FOLFOX4) включение цетуксимаба в 1-ю линию лечения мКРР при отсутствии мутации KRAS на 34% снижает риск прогрессирования, более чем в 2 раза повышает частоту достижения объективного эффекта и достоверно увеличивает продолжительность жизни.

Третья группа объединяет пациентов, у которых течение мКРР отличается малой агрессивностью, а также больных, которые по тем или иным причинам не смогут перенести агрессивную терапию. В этом случае проводится щадящее лечение, целью которого – улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Среди больных КРР доля пациентов этой группы не превышает 15%.

При отсутствии мутации гена KRAS цетуксимаб высокоэффективен у пациентов с неоперабельным мКРР. Согласно исследованию CELIM, добавление Эрбитукса к химиотерапии по схемам FOLFOX или FOLFIRI обеспечивает высокие показатели частоты ответа и шансы на выполнение резекции печени R0 у пациентов с изначально нерезектабельными изолированными метастазами КРР в печени; при этом частота ответа в схемах с Эрбитуксом составляет 70%, а частота выполнения резекции R0 – 33%. По данным ретроспективного анализа, показатель резектабельности увеличился с 32% перед лечением до 60% после лечения (p<0,0001) в схемах Эрбитукс + химиотерапия FOLFIRI, FOLFOX.

Говоря о стратегии 1-й линии лечения мКРР, докладчик отметила, что согласно рекомендациям ESMO определение статуса мутации гена KRAS позволяет подобрать для пациента подходящую схему лечения. У пациентов, которые нуждаются в агрессивном лечении при мКРР, при отсутствии мутации гена KRAS показано применение в первую очередь цетуксимаба и схем FOLFOX или FOLFIRI с учетом статуса пациента.

Клиническими факторами прогноза эффективности цетуксимаба в 1-й линии терапии являются корреляция раннего (через 6-8 нед) сокращения размеров опухоли с общей эффективностью лечения и функциональный статус больного. В исследовании CRYSTAL доказано, что раннее уменьшение опухоли на ≥20% при терапии Эрбитуксом 6-8 нед в сочетании со стандартной химиотерапией по схеме FOLFIRI способствовало увеличению средней ОБ до 2,4 года (28,3 мес; H. Piessevaux et al., ESMO Congress 2010).

Эти данные подтверждают результаты исследования OPUS, также демонстрирующего взаимосвязь между ранним уменьшением опухоли и увеличением ОБ более чем на 2 года у пациентов с мКРР и «диким» типом гена KRAS, получавших лечение Эрбитукс + стандартная химиотерапия по схеме FOLFOX.

Анализ исследования показывает, что у большинства пациентов (69%) с мКРР и «диким» типом гена KRAS происходит уменьшение опухоли на ≥20% в первые 8 недель терапии с использованием Эрбитукса и схемы FOLFOX в 1-й линии лечения. Средняя ОБ этих пациентов составила 26,2 мес. У пациентов, получавших только химиотерапию по схеме FOLFOX, уменьшение опухоли в размерах составило до 20% либо более в тот же период (46%), а средняя ОБ – только 21,8 мес (H. Piessevaux et al., ASCO GI Congress 2011).

Оптимальными с точки зрения эффективности и токсичности режимами для комбинации с цетуксимабом в 1-й линии терапии мКРР признаны иринотекан или оксалиплатин в комбинации с 5-фторурацилом в режиме инфузионного введения. Говоря о критериях эффективности лечения, докладчик отметила, что цетуксимаб в 1-й линии терапии эффективен у пациентов с хорошим функциональным состоянием; у таких больных препарат дает преимущества по сравнению с химиотерапией.

Цетуксимаб также эффективен и в монотерапии у пациентов с мКРР при отсутствии мутации гена KRAS после безуспешной химиотерапии на основе иринотекана, оксалиплатина и фторпиримидинов. По данным исследования Национального института рака Канады NCICCTGCO.17, Эрбитукс является единственным таргетным препаратом, продемонстрировавшим в испытании III фазы достоверное увеличение безрецидивной и общей выживаемости у пациентов, для которых единственной альтернативой является симптоматическая терапия. В этом исследовании с учетом статуса гена KRAS средняя ОБ у пациентов при применении Эрбитукса достигла 9,5 мес по сравнению с 4,8 мес у пациентов, получавших симптоматическое лечение (p<0,001). Безрецидивная выживаемость составила 3,7 мес у пациентов, получавших Эрбитукс, и 1,9 мес у пациентов, получавших только симптоматическое лечение (p<0,001).

Таким образом, основными принципами терапии цетуксимабом являются назначение по строгим показаниям (отсутствие мутации KRAS) в сочетании с оптимальными с точки зрения токсичности и эффективности режимами химиотерапии (FOLFOX и FOLFIRI), а также адекватная продолжительность лечения. Введение цетуксимаба во всех исследованиях продолжалось исключительно до прогрессирования заболевания, что в настоящее время считается наиболее целесообразным.

Подготовила Катерина Котенко
Фото автора

3

Эффективный метод для скрининга рака шейки матки

Согласно результатам нового исследования, тест на выявление вируса папилломы человека (ВПЧ) является более эффективным диагностическим инструментом в отношении рака шейки матки (РШМ) и цервикальной интраэпителиальной неоплазии по сравнению с PAP-тестом (цитологическим исследованием). Эти данные были обнародованы на последней встрече Американской ассоциации клинических онкологов 2011 (American Society of Clinical Oncology, ASCO).

Исследование также показало, что отрицательный результат тестирования на ВПЧ и нормальные показатели цитологического исследования свидетельствуют о низкой вероятности развития злокачественной патологии соответствующей локализации на протяжении последующих 3 лет. Кроме того, 5-летний риск возникновения РШМ у женщин с отрицательным результатом теста на выявление ВПЧ сопоставим с таковым у пациенток, имеющих негативный ВПЧ-статус и нормальные показатели цитологического исследования (3,8 против 3,2 на 100 тыс. пациенток в год соответственно; p=0,8). В то же время 5-летний риск развития РШМ среди женщин с отрицательным результатом PAP-теста, которым не проводилось исследование на ВПЧ, был вдвое выше (7,5 на 100 тыс. пациенток в год; p=0,3).

Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.
Abstract 1508. To be presented June 6, 2011.

Скрытые метастазы и прогноз при раке молочной железы

Ретроспективный анализ и опыт клиницистов показывают, что скрытые метастазы лимфатических узлов являются важным прогностическим фактором рецидива заболевания и выживаемости среди больных раком молочной железы (РМЖ). Однако данных проспективных исследований о клинических исходах скрытого метастазирования злокачественной патологии груди у женщин недостаточно.

Данное исследование включило 3887 пациенток с РМЖ, которым проводили биопсию лимфатических узлов с диссекцией или без нее, при этом скрытые метастазы выявили у 15,9% женщин. Были выявлены значительные различия общей выживаемости в группах больных со скрытыми метастазами и без них (p=0,03) и выживаемости без прогрессирования заболевания (p=0,02), а относительный риск (ОР) летального исхода составил 1,4 (95% ДИ 1,05-1,86). 5-летняя общая выживаемость среди пациенток со скрытыми метастазами и без них составила 94,6 и 95,8% соответственно.

Donald L. Weaver, Takamaru Ashikaga, David N. Krag et al. Effect of Occult Metastases on Survival in Node-Negative Breast Cancer // N Engl J Med 2011; 364: 412-421.

Употребление кофе снижает риск развития ER-отрицательного РМЖ

Употребление кофе в больших количествах женщинами в периоде постменопаузы связано с уменьшением риска развития ER-отрицательного РМЖ. Такая взаимосвязь была выявлена в крупном популяционном исследовании, включившем 2818 пациенток с РМЖ и 3111 участниц группы контроля. У женщин, употребляющих 5 и более чашек кофе в день, риск развития ER-отрицательного РМЖ был значительно ниже по сравнению с теми, которые выпивали лишь 1 чашку кофе в день (ОР 0,43; 95% ДИ 0,25-0,72; p=0,0003). В то же время риск развития данной злокачественной патологии в целом не зависел от количества выпиваемого кофе.

Jingmei Li, Petra Seibold, Jenny Chang-Claude et al. Coffee consumption modifies risk of estrogen-receptor negative breast cancer // Breast Cancer Research, 11 May 2011.

Определение скрытой крови в кале как предиктор развития рака толстого кишечника

Согласно результатам проспективного когортного исследования, определение скрытой крови в кале является свидетельством повышенного риска развития колоректального рака (КРР). Исследование включило пациентов в возрасте 40-69 лет, у которых в 2001-2007 гг. проводили тестирование на наличие скрытой крови в кале. У 44 324 из них отмечен отрицательный результат, а у 1668 – положительный. На протяжении периода наблюдения, медиана которого составила 4,39 года, частота КРР среди больных с минимальным уровнем гемоглобина в кале (1-19 нг/мл) составила 1,74 на 1000 человек в год, в то время как у пациентов с таковым в пределах 80-99 нг/мл этот показатель находился на уровне 7,08 на 1000 человек в год. По сравнению с первой группой ОР развития КРР при уровне гемоглобина в кале 20-39 нг/мл составил 1,43 случая (95% ДИ 1,08-1,88), 80-99 нг/мл – 3,41 (95% ДИ 2,02-5,75; p=0,0001), при этом риск развития злокачественной патологии был наивысшим среди тех пациентов, которые отказались от проведения колоноскопии.

Li-Sheng Chen, Amy Ming-Fang Yen, Sherry Yueh-Hsia Chiu et al. Baseline faecal occult blood concentration as a predictor of incident colorectal neoplasia: longitudinal follow-up of a Taiwanese population-based colorectal cancer screening cohort // Lancet Oncol. Published online May 17, 2011.

Подготовил Дмитрий Демьяненко

ОНКОДАЙДЖЕСТ