

УДК 616.348/35-006.04-08

Т.Б.Качмар¹, Я.В.Шпарик¹, Н.І.Кіцера², Ю.П.Милян¹**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ЦЕТУКСИМАБУ ПРИ ЛІКУВАННІ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ В ДОСЛІДЖЕННЯХ ДРУГОЇ ТА ТРЕТЬОЇ ФАЗИ**

1 – Львівський онкологічний державний регіонально-діагностичний центр
2 – Державна установа «Інститут спадкової патології АМН України», м. Львів

Резюме. При першій лінії хіміотерапії поєднання цитостатиків із цетуксимабом давало від 43 % до 81 % регресії і помірні показники токсичності 3-го і 4-го ступенів. При застосуванні цетуксимабу в другій лінії терапії загальна регресія серед пацієнтів, які отримували іринотекан у поєднанні із цетуксимабом, спостеріга-

лася у 22,9 %, а серед пацієнтів, які лікувалися лише цетуксимабом – 10,8 %.

Ключові слова: колоректальний рак, хіміотерапія, цетуксимаб.

Вступ. Взаємозв'язок між чинниками росту, рецепторами на поверхні клітин та ролі в передачі сигналів, пов'язаних з розвитком та прогресією злоякісних клітин не є новою концепцією. Проте останні досягнення в молекулярній та клітинній біології технологіях призвели до швидкого прогресу в створенні специфічних медикаментів та цільових засобів для лікування злоякісних пухлин [6, 11]. Серед останніх досягнень у лікуванні колоректального раку є медикаменти, які впливають на такі клітинні структури як епідермальний та судинний ендотеліальний фактори росту [5, 15, 20]. Застосування лікарських засобів саме на ці молекулярні структури при колоректальному раку покращує результати лікування названої онкопатології [3, 12, 14, 16].

Колоректальний рак. За даними національного канцер-реєстру України колоректальний рак є п'ятим серед найпоширеніших видів раку в Україні, у 2005 році виявлено 19129 нових випадків цього захворювання [2]. П'ятирічне виживання пацієнтів з раком ободової кишки в Україні та колоректального раку в США [4, 8, 17] згідно зі стадією захворювання представлено в таблиці 1. Упродовж останніх десятиріч основним методом лікування метастатичного колоректального раку залишалася монотерапія фторурацилом. Grothey A. et al. [12] стверджують, що медіана виживання при такому способі лікування становить 10-12 місяців. За останніх п'ять років суттєво змінився арсенал хіміотерапевтичних засобів, ефективних при колоректальному раку. Застосування комбінації фторурацилу з іринотеканом або оксаліплатином дозволяє продовжити медіану виживання до 14-16 місяців, а поєднання цитостатиків з цільовою терапією до 20 місяців.

Епідермальний фактор росту. За даними Lobbzeo M.W. et al. [15] злоякісні клітини отримують сигнали зі свого оточення, які стимулюють їх до росту і проліферації. Названі сигнали передаються через автокринні, паракринні та ендокринні фактори росту, і активують рецептори, розташовані на поверхні клітин. Щоб перетворити активацію рецептора на мембрані в біологічну відповідь, сигнал генерований активацією рецептора повинен попасти в ядро клітини і призвести в дію синтез білка. Це досягається че-

рез активацію каскаду внутрішньоклітинних біохімічних реакцій, так званих, шляхів передачі сигналу. У злоякісних клітинах елементи шляхів передачі сигналу часто зазнають мутації і чисельно збільшуються порівняно з нормальними клітинами. Онкогенні мутації часто призводять до активації елементів шляхів передачі сигналу, таких, як тирозинкінази рецепторів фактору росту, створюючи ситуацію постійної активації названих рецепторів навіть при відсутності факторів росту.

Фактори росту та їх рецептори є природними компонентами нормального розвитку клітини, оскільки вони регулюють ріст клітини, проліферацію, диференціацію, міграцію, ангиогенез та її смерть. Виділено шість субкласів рецепторів тирозинкінази. Це рецептори до наступних лігандів: інсулін, тромбоцитарний, епідермальний та фібробластний фактори росту, ефрин, гормон росту.

Рецептор епідермального фактору росту належить до групи ErbB, з якої широко відомо чотири рецептори: HER-1 (EGFR або c-erb B-1), HER-2 (neu або c-erbB-2), HER-3 (c-erbB-3) та HER-4 (c-erbB-4). Рецептор епідермального фактору росту кодує HER-1 (c-erbB-1) протоонкоген, який експресується на нормальних та злоякісних клітинах, переважно епітеліального походження.

За даними Wells A. [21], рецептор епідермального фактору росту є мономерним трансмембранним глікопротеїном, що складається з екстрацелюлярного домену, до якого приєднуються ліганди, трансмембранного сегменту і внутрішньоклітинного тирозинкіназного домену. Коли ліганда приєднується до екстрацелюлярної частини рецептора епідермального фактору росту, відбувається димеризація. Включення в клітину рецептора та ліганди викликає автофосфорилізацію та відповідну активацію тирозинкінази. Внаслідок чого активується один із шляхів передачі сигналу, які регулюють транскрипцію генів, що відповідають за проліферацію, диференціацію, ангиогенез, міграцію, адгезію (елементи метастазування) і апоптоз.

Експресія рецептора епідермального фактору росту відрізняється в різних типах пухлин: недрібноклітинний рак легень – 40-80 %, рак товстої кишки – 25-77 %, рак шлунка – 33 %, рак яєчників – 35-70 %, рак грудної залози 15-30 %, рак простати – 40 % [1, 10].

Загальна характеристика цетуксимабу. Цетуксимаб – це рекомбінантне химерне моноклональне антитіло, яке було створено Mendelsohn J. і є мишачим антитілом M225 [1]. Він функціонує як конкурентний антагоніст, який приєднується до екстрацелюлярного ендogenous зв'язуючого домену рецептора епідермального фактора росту з афінністю більшою в 5-10 разів, ніж природні ліганди, такі як епідермальний фактор росту та трансформуючий фактор росту альфа. Цетуксимаб знижує експресію рецептора епідермального фактора росту і, тим самим, обмежує ряд шляхів внутрішньоклітинної передачі інформації. Це призводить до зупинки клітини у фазі G1, пригнічення ангиогенезу та здатності метастазувати. Доклінічні моделі продемонстрували помірну *in vitro* та *in vivo* активність цетуксимабу зі значним підвищенням ефективності при комбінації із цитотоксичною хіміотерапією.

Цетуксимаб як перша лінія лікування (дослідження другої фази). Diaz Rubio E.D. et al. [8] провели 43 пацієнтам з неоперабельним метастатичним колоректальним раком хіміотерапію за схемою FOLFOX-4 в комбінації з цетуксимабом. Біологічний матеріал з цих пухлин експресував рецептори епідермального фактора росту. У пацієнтів спостерігалися такі ускладнення III – IV ступеня: акнеподібна висипка 30,2 %, діарея

25,6 %, нейротоксичність 25,6 %, нейтропенія 20,9 %, стоматит 16,3 %. Вченим вдалося досягти 72 % загальної регресії (часткова 63 %, повна 9 %). Десятьом пацієнтам вдалося прооперувати метастази (вісьмом у печінці, одному в легенях та ще одному в наднирнику).

Ki Young Chung та Leonard B.Saltz [13] повідомляють про низку досліджень першої лінії хіміотерапії метастатичного колоректального раку другої фази. У цих дослідженнях наводяться дані про досягнення 44 % загальної регресії в пацієнтів при використанні комбінації цетуксимабу з іринтеканом, фторурацилом та лейковорином. Vadrinath S. et al. [10], застосовували цетуксимаб у поєднанні з схемою FOLFOX-4, вдалось отримати 81 % загальної регресії без значних ускладнень (діарея та нейтропенія) порівняно з контролем. За даними Grothey A. et al. [12], застосування цетуксимабу, фторурацилу, лейковорину в комбінації з щотижневим введенням оксаліплатину (FUFOX) дало можливість досягти 55 % загальної регресії і помірними показниками токсичності 3-4 ступенів (діарея – 24 %, шкірна токсичність – 17 %, нейротоксичність – 4 %). Поєднання схеми FOLFIRI з цетуксимабом дало 43 % загальної регресії та низькі показники токсичності 3-го та 4-го ступенів. (лейкопенія - 17 %, діарея – 14 %, нудота та блювання – 11 %, астения – 7 % та шкірні реакції – 7 %).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика п'ятирічного виживання хворих на рак ободової кишки в Україні та США залежно від стадії

Стадія	Україна	США
I	56,6 %	93,2 %
II	51,1 %	82,5 %
III	46,6 %	59,5 %
IV	7,7 %	8,1 %
Загальне виживання	26,5 %	65,2 %

Таблиця 2

Порівняння ефективності лікування колоректального раку цетуксимабом та в поєднанні з іринотеканом

	Цетуксимаб+іринотекан	Цетуксимаб
Загальна регресія	22,9 %	10,8 %
Медіана до прогресування	4,1 міс.	1,5 міс.
Медіана виживання	8,6 міс.	6,9 міс.
Загальне однорічне виживання	29 %	32 %

Таблиця 3

Частота виникнення шкірної реакції на цетуксимаб у пацієнтів з колоректальним раком при комбінованому лікуванні та монотерапії

Шкірна токсичність	Наявна	Відсутня
Загальна регресія		
Комбіноване лікування	25,8%	6,3 %
Монотерапія	13%	0%
Медіана виживання		
Комбіноване лікування	9,1 міс.	3,0 міс.
Монотерапія	8,1 міс.	2,5 міс.

Цетуксимаб як друга лінія лікування (дослідження другої фази). L.B.Saltz et al. [18] відібрали 57 пацієнтів з колоректальним раком, медикаментозне лікування яких із застосуванням іринотекану неефективне, у т.ч. за комбінованого його призначення з іншими цитостатиками. Тканина пухлини усіх пацієнтів мала експресію рецептора епідермального фактора росту, що підтверджено імуногістохімічно. Цетуксимаб застосовували доведено. Перша доза 400 мг/м² вводилась упродовж двох годин, наступні – по 250 мг/м² упродовж години. Найчастіше ускладнення – акнеподібна висипка, переважно на обличчі та верхній частині тулуба, яка виникала у 86 % пацієнтів, з них третього ступеня – лише у 18 %, та комбінація астеної, слабкості або летаргії – 56 % пацієнтів, з них третього ступеня – у 9 %. У двох пацієнтів (3,5%) розвинулась алергічна реакція третього ступеня, що призвела до припинення лікування. Третина пацієнтів мала алергічні реакції третього ступеня, які вдалося подолати і продовжити лікування. У п'яти пацієнтів (9 %) зафіксовано часткову регресію пухлини. Крім цього, двадцять один пацієнт мав стабілізацію хвороби або мінімальну регресію. Медіана виживання серед попередньо пролікованих пацієнтів, які були рефрактерними до хіміотерапії, становила 6,4 місяця. Lee J.J. et al. [18] дійшли висновку, що цетуксимаб має помірну протипухлинну активність, добре переноситься в монотерапії пацієнтами з рефрактерним до хіміотерапії колоректальним раком.

Cunningham D. et al. [9] у рамках дослідження BOND рандомізували 329 пацієнтів із четвертою стадією колоректальної карциноми, яка експресувала рецептор епідермального фактора росту. Пацієнти мали радіологічно доведене прогресування пухлини після терапії іринотеканом, 206 із них (63 %) отримували раніше терапію оксаліплатином. Пацієнти розподілені на дві підгрупи за типом лікування – цетуксимаб або комбінація цетуксимабу з іринотеканом (таблиця 2). Іринотекан вводився за схемою аналогічної до попереднього лікування (щотижнево, що 21 день). Загальна регресія серед 218 пацієнтів, що отримували іринотекан з цетуксимабом становила 22,9 %, серед 111 пацієнтів, які отримували лише цетуксимаб – 10,8 %. Медіана часу до прогресування в першій групі становила 4,1 місяця, а в другій – 1,5 місяця. Медіана виживання становила 8,6 місяця для групи з комбінованим лікуванням та 6,9 місяця для групи з монотерапією. Загальне однорічне виживання становило 29 % та 32 % відповідно.

Ступінь загальної регресії пухлини в пацієнтів з типовою шкірною реакцією (таблиця 3) на цетуксимаб вищий, ніж у пацієнтів, які не мали шкірної реакції (25,8 % проти 6,3 % в групі з комбінованим лікуванням та 13 % проти 0 в групі з монотерапією цетуксимабом). У 4 із 329 пацієнтів (1,2 %) розвинулась анафілактична реакція на цетуксимаб. Акнеподібна висипка виникала у 80 % пацієнтів у кожній групі, але шкірні ускладнення 3-го та 4-го ступеня були лише у 9,4 % в групі з комбінованим лікуванням та 5,2 % в групі

з монотерапією. Діарея та нейтропенія частіше виникали серед пацієнтів з комбінованим лікуванням, проте частота не більша, ніж можна очікувати від монотерапії іринотеканом.

Cunningham D. et al. [9] вважають, що індукція апоптозу, ураження ДНК та редукція елімінації іринотекану є механізмами, через які цетуксимаб, інгібуючи рецептор епідермального росту, покращує ефективність цитостатика та може подолати резистентність до іринотекану. На противагу блокади HER2 рецепторів трастузумабом (герцептином) при раку грудної залози, автори не виявили залежності ефективності лікування цетуксимабом від ступеня експресії рецепторів. Cunningham D. et al. дійшли висновку, що цетуксимаб має суттєву клінічну ефективність при застосуванні як у монотерапії, так і в комбінації з іринотеканом, у пацієнтів із колоректальним раком рефрактерним до іринотекану.

Jonker D.J. et al., пролікувавши 572 пацієнти, які спогресували після застосування фторпіримідинів, іринотекану та оксаліплатину, довели факт покращання загального виживання та якості життя при застосуванні монотерапії цетуксимабу в другій лінії терапії [7].

Цетуксимаб як друга лінія лікування (дослідження третьої фази). Ki Young Chung та Leonard B. Saltz [13] повідомляють про розпочаті рандомізовані дослідження III фази. Дослідження EPIC (CA225-006) має на меті порівняти іринотекан з комбінацією цетуксимаб плюс іринотекан як другою лінією хіміотерапії в пацієнтів з колоректальним раком та позитивними рецепторами епідермального фактора росту, які спогресували після застосування оксаліплатину з фторурацилом. Badrinath S. et al. [10] повідомляють про дослідження EXPLORE, яке рандомізувало 1100 пацієнтів, порівнюючи лише схему FOLFOX4 (фторурацил, лейковорин, оксаліплатин) зі схемою FOLFOX4 плюс цетуксимаб.

Цетуксимаб як друга лінія лікування (дослідження третьої фази). E. Van Custem et al. [19] повідомили результати дослідження III фази під назвою CRYSTAL, яке мало на меті порівняти застосування першої лінії хіміотерапії FOLFIRI з цетуксимабом або без нього. Рандомізовано 1217 пацієнтів з метастатичним колоректальним раком. Застосування цетуксимабу дозволило підвищити ступінь загальної регресії від 39 % (лише FOLFIRI) до 47 % та зменшити відносний ризик прогресування на 15 %. У групі, яка отримувала FOLFIRI з цетуксимабом, після досягнення повної ремісії частіше проводилося радикальне оперативне втручання 6 %, ніж у групі, яка отримувала лише FOLFIRI – 2,5 % (P<0,05) та вірогідно частіше не знаходили резидуальної пухлини у гістологічному препараті – 4,3 % та 1,5 % (P<0,05).

Висновок

Доцільність застосування цетуксимабу в хіміотерапії колоректального раку вимагає подальших рандомізованих контрольованих досліджень.

Література

1. Носов Д.А. Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста /www. gosoncoweb.ru/
2. Рак в Україні, 2005 – 2006. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / С.О.Шалімов, З.П.Федоренко, Л.О.Гулак [та ін.] // Бюлетень національного канцер-реєстру України, видання № 8, Київ. – 2007. – С. 19-21.
3. Alekshun T. Targeted therapies in the treatment of colorectal cancers / T.Alekshun, C.Garrett // Cancer Control. – 2005. – V. 12, № 2. – P. 105-110.
4. Benson A.B. Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectal cancer / A.B.Benson // J. Manag. Care Pharm. – 2007. – V. 13, № 6 (Suppl C). – P. 18.
5. Cetuximab and irinotecan as third-line therapy in advanced colorectal cancer patients: a single centre phase II trial / B.Vincenzi, D.Santini, C.Rabitti [et al.] // Br. J. Cancer. – 2006. – V. 94, № 6. – P. 792-797.
6. Cetuximab: appraisal of a novel drug against colorectal cancer/ B.Hilderbrandt, P.le Coutre, A.Nicolaou [et al.] // Recent Results Cancer Res. – 2007. – V. 176. – P. 135-143.
7. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer / Jonker D.J. [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – V. 357. – P. 2040.
8. Cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer: an international phase II study / E.D.Diaz Rubio, J.Tabernero, E. van Cutsem [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2005. – № 23. – P. 254s.
9. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer / D.Cunningham, Y.Humblet, S.Siena [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – V. 351, № 7. – P. 337-345.
10. Cetuximab plus FOLFOX for colorectal cancer: preliminary safety analysis of a randomized phase III trial / S.Badrinath, E.P.Mitchell, A.Jennis [et al.] // Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol. – 2004. – V. 22, № 14S. – P:A3531.
11. Fakin M.G. Cetuximab-induced hypomagnesemia in patients with colorectal cancer / M.G.Fakin, G.Wilding, J.Lombardo // Clin. Colorectal Cancer. – 2006. – V. 6, № 2. – P. 152-156.
12. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment / A.Grothey, D.Sargent, R.M.Goldberg [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2004. – V. 22, № 7. – P. 1209-1214.
13. Ki Young Chung. Antibody-Based therapies for colorectal cancer / Ki Young Chung, Leonard B. Saltz. // Oncologist. – 2005. – V. 10, № 9. – P. 701-709.
14. Lee J.J. An update on treatment advances for the first-line therapy of metastatic colorectal cancer / J.J.Lee, E.Chu // Cancer J. – 2007. – V. 13, № 5. – P. 276-281.
15. Lobbezoo M.W. Signal transduction modulators for cancer therapy: from promise to practice? / M.W.Lobbezoo, Giaccone Giuseppe, van Kalken Coenraad // Oncologist. – 2003. – V. 8, № 2. – P. 210-213.
16. Norum J. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer: a model-based cost-effectiveness analysis / J.Norum // J. Chemother. – 2006. – V. 18, № 5. – P. 532-537.
17. O'Connell J.B. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer Sixth Edition Staging / J.B.O'Connell, A.M.Melinda, Y.Ko.Clifford // J. National Cancer Institute. – 2004. – V. 96, № 19. – P. 1420-1425.
18. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor/ L.B.Saltz, N.J.Meropol, P.J.Loehrer [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2004. – V. 22, № 7. – P. 1201-1208.
19. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial / E.Van Cutsem, M.Nowacki, I.Lang [et al.] // ASCO. – 2007. – V. 25. – A. 4000.
20. Vincenzi B. Cetuximab: from biology to the care of colorectal cancer patients / B.Vincenzi, D.Santini, G.Tonini // Future Oncol. – 2007. – V. 3, № 5. – P. 497-499.
21. Wells A. EGF receptor / A.Wells // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 1999. – V. 31, № 6. – P. 637-643.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕТУКСИМАБА ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ИССЛЕДОВАНИЯХ ВТОРОЙ И ТРЕТЬЕЙ ФАЗЫ

Т.Б.Качмарь, Я.В.Шпарык, Н.И.Кицера, Ю.П.Мылян

Резюме. При первой линии химиотерапии сочетание цитостатиков с цетуксимабом давало от 43 % до 81 % регрессии и умеренные показатели токсичности 3-й и 4-й степени. При применении цетуксимаба во второй линии терапии наблюдалась общая регрессия среди пациентов, которые получали иринотекан в сочетании с цетуксимабом составляла 22,9 %, а среди пациентов, которые лечились только цетуксимабом – 10,8 %.

Ключевые слова: колоректальный рак, химиотерапия, цетуксимаб.

EFFICACY OF USING CETUXIMAB FOR COLORECTAL CANCER TREATMENT IN PHASES II AND III STUDIES

T.Kachmar, Y.Shparyk, N.Kitsera, Yu.Mylian

Abstract. A combination of cytostatics with cetuximab with the first line of chemotherapy yielded from 43 % to 81 % of regression and moderate parameters of toxicity (degrees 3 and 4). When using cetuximab in the second line of therapy,

general regression among patients taking irinotecam combined with cetuximab, was observed in 22,9 %, whereas among patients, taking only cetuximab – in 10,8 %.

Key words: colorectal cancer, chemotherapy, cetuximab.

Oncological State Regional – Diagnostic Centre (Lviv)
State Institution – „Institute of Hereditary Pathology of Ukraine’s AMS” (Lviv)

Рецензент – проф. Р.В.Сенютович

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol.12, №2.–P.122-126

Надійшла до редакції 11.02.2008 року
