

ЛЕЧЕНИЕ

УДК: 616.34-006.6

И.М.Омарова, О.С.Омарова, Ж.О.Нуркетаева
Карагандинский областной онкологический диспансер
Карагандинский государственный медицинский университет

ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕТУКСИМАБА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Аннотация. Проведенное клиническое исследование по применению в рутинной практике таргетного препарата цетуксимаб (моноклональное антитело, относящееся к классу иммуноглобулинов IgG1, специфично связывающееся с рецептором эпидермального фактора роста, EGFR), в комбинации со стандартными режимами химиотерапии FOLFIRI или FOLFOX 4 во II-III линиях терапии у пациентов метастатическим колоректальным раком показало хорошие результаты и приемлемый профиль безопасности. Частота общего ответа составила 34,5%. Непредвиденных побочных явлений не наблюдалось, нейтропения III – IV степени отмечена у 26,9%, кожная токсичность зарегистрирована у 15,4% пациентов и нейротоксичность – у 3,8%.

Полученные результаты сопоставимы с литературными данными по эффективности и токсичности данных режимов в клинических исследованиях III фазы.

Ключевые слова: колоректальный рак, таргетный препарат, цетуксимаб.

До настоящего времени проблема лечения пациентов с колоректальным раком остается актуальной, так как на момент установления первичного диагноза у 15-30% пациентов с колоректальным раком выявляются отдаленные метастазы в печени. В дальнейшем несмотря на проводимое лечение более чем у 60% пациентов отмечается прогрессирование заболевания. В тоже время по темпам прироста заболеваемости в развитых странах мира эта патология занимает 2 место [1,2]. Появление современных таргетных препаратов (бевацизумаб, цетуксимаб, панитумаб и т.д.) с принципиально новым механизмом действия позволило значительно расширить возможности лекарственной терапии и улучшить результаты лечения метастатического колоректального рака [3,4,5].

Результаты двух крупных рандомизированных исследований CRYSTAL и OPUS, подтвердили эффективность цетуксимаба в сочетании с двумя стандартными режимами химиотерапии в I линии терапии метастатического колоректального рака (МКРР). Так частота объективного ответа в группе цетуксимаб + FOLFIRI составила 68%, тогда как в группе FOLFIRI только 39% [6]. Аналогично частота общего ответа в группе цетуксимаб + FOLFOX составила 58% в сравнении с 29% в группе FOLFOX [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – Изучение эффективности цетуксимаба в комбинации режимами FOLFIRI и FOLFOX 4 во II-III третьей линиях лекарственной терапии у пациентов МКРР в рутинной практике отделения химиотерапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ:

В рамках открытого нерандомизированного исследования с января 2013 года по август 2016 г. в отделении химиотерапии Карагандинского областного онкологического диспансера химиотаргетная терапия (цетуксимаб + FOLFIRI или FOLFOX 4) проведена 26 пациентам в возрасте от 35 до 68 лет. Все пациентов ранее оперативное или комбинированное лечение по поводу данного заболевания, с выявленными в течение времени отдаленными метастазами.

Пациенты включены в исследование по следующим критериям: метастатический колоректальный рак, морфологически подтвержденный диагноз и дикий тип KRAS, возраст старше 18 лет; ожидаемая продолжительность жизни более 3 месяцев; сохранная функция костного мозга, печени и почек; ранее проведено не более II линий лекарственной терапии, статус по шкале ECOG не менее 2 баллов.

Характеристика пациентов представлена в таблице 1

Всем пациентам, проводилась II-III линия химиотаргетной терапии цетуксимаб + FOLFIRI или FOLFOX 4 с использованием стандартного дозового режима. Эффективность оценивалась по критериями RECIST, токсичность – по критериям ВОЗ [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ:

Полученные результаты представлены в таблице 2.

Изучение показателей непосредственной эффективности показало, что частота общего ответа (34,5%) была ниже, чем в соответствующих литературных источниках (70%, 68% и 58% соответственно) [5,6,7]. Это несоответствие связано с тем, что в перечисленных исследованиях (CELIM, CRYSTAL, OPUS) цетуксимаб в комбинации со стандартными режимами химиотерапии назначался в I линии терапии. Более того, многие исследователи отмечают, что эффективность терапии снижается с каждой последующей линией терапии [9-18]. Тем не менее следует отметить, что общий эффект был довольно высоким учитывая, что в исследование включены пациенты с диссеминированным процессом, ранее получившие массивную лекарственную терапию I – II линии.

По обобщенным литературным данным глубокая нейтропения III – IV степени наблюдается у 29% пациентов, кожные реакции – у 15%, нейротоксичность у 6% [5,6,7].

По данным проведенного нами исследования непредвиденных побочных явлений не наблюдалось. Нейтропе-

Таблица 1 – Характеристика пациентов

Параметры	Количество
Всего пациентов	26
Возрастная медиана	35 -68
Средний возраст	57 лет
Мужчин/Женщин	14/12
Рак прямой кишки	5
Рак ободочной кишки	21
II стадия	9
III стадия	17
Ранее получили оперативное лечение	9
Ранее получили комбинированную терапию	17
Метастазы в печень	23
Синхронные метастазы в легкие	7
Канцероматоз брюшины	4
Цетуксимаб+ FOLFIRI	17
Цетуксимаб+ FOLFOX 4	9
2-я линия /3 линия химиотаргетной терапии	19/7

Таблица 2 - Эффективность химиотаргетной терапии II - III линии у пациентов с диссеминированным колоректальным раком

Число больных	полная регрессия	Частичный регресс	Стабилизация процесса	Прогрессирование заболевания
26 (100%)	3 (11,5±6,2) %	6 (23,0±8,2) %	8 (30,8±9,1)	9 (34,7±9,3)

ния III – IV степени отмечена у 26,9 % (7 пациентов), нейтропения не сопровождалась подъемом температуры и продолжалась не более 5 дней.

Негематологическая токсичность в основном была представлена кожными реакциями и зарегистрирована у 15,4% (4 пациентов). Другим проявлением негематологической токсичности являлась нейротоксичность которая была у 3,8% (1 пациент).

Проведенное клиническое исследование по применению в рутинной практике химиотаргетной терапии цетуксимабом в комбинации со стандартными режимами химиотерапии FOLFIRI или FOLFOX 4 во II- III линии у паци-

ентов МКРР показало хорошие результаты и приемлемый профиль безопасности у данной категории больных. Полученные результаты сопоставимы с литературными данными по эффективности и токсичности данных режимов.

Заключение. Данные полученные в этом исследовании указывают, что химиотаргетная терапия цетуксимабом в комбинации со стандартными режимами химиотерапии FOLFIRI или FOLFOX 4 во II- III линии у пациентов МКРР обладает хорошей активностью – объективный эффект у 34,5 % пациентов, и хорошей переносимостью – частота побочных явлений 26,9% и может широко применяться в рутинной практике.

Список литературы

1. Cancer statistics, 2009 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2009. – Vol. 59. – № 4. – P. 225-249.
2. Keighley M.R.B. Surgery of the anus, rectum and colon / M.R.B. Keighley, N.S. Williams. – 2nd ed. – London : WB Saunder.
3. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study / E. Van Cutsem, F. Rivera, S. Berry [et al.] // Annals of Oncology. – 2009. – Vol. 20. – P. 1842-1847.
4. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer / H.I. Hurwitz, J. Yi, W.

Ince [et al.] // The Oncologist. – 2009. – Vol. 14. – P. 22-28.

5. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial / G. Folprecht, T. Gruenberger, W.O. Bechstein [et al.] // Lancet Oncol. – 2010. – Vol. 11. – № 1. – P. 38-47.

6. –Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под редакцией Н.И. Переводчиковой. – 2-е изд., доп. – М.: Практическая медицина, 2005. – 705 с.

7. Maughan TS, et al. Lancet 2011;377:2103–2114;

8. Saltz LB, et al. J ClinOncol 2008;26:2013–2019;

9. Bokemeyer C, et al. Ann Oncol 2011;22:1535–1546

10. Hurwitz H, et al. New Engl J Med 2004;350:2335–2342;

11. Langer C, et al. ESMO 2008 (Abstract No. 385P);

12. Peeters M, et al. J ClinOncol 2010;28:4706–4713

13. Giantonio BJ, et al. J ClinOncol 2007;25:1539 1544;

14. Grothey A, et al. Lancet 2013;38:303–312;

15. Karapetis CS, et al. N Engl J Med 2008;359:1757 1765;

16. Amado RG, et al. J ClinOncol 2008;26:1626–1634

Тұжырым

И.М.Омарова, О.С.Омарова, Ж.О.Нуркетаева.
Қарағандылық облыстық онкологиялық диспансер
Қарағандылық мемлекеттік медициналық
университет

Summary

I.M.Omarova, O.S.Omarova, Zh.O. Nurketayeva
Karaganda Regional Oncology Center
Karaganda State Medical University.

Метастатикалық колоректальды қатерлі ісік кезіндегі **цетуксимабты қолдану.**

The application of the Cetuximab in metastatic **colorectal cancer**

Жүргізілген клиникалық зерттеу метастатикалық колоректальды қатерлі ісігі бар науқастарда, қалыптасқан тәжірибеде химиотаргетті терапия цетуксимабпен қоса стандартты тәртіптегі 2-3-ші қатардағы FOLFIRI немесе FOLFOX химиотерапияны қолданғанда жақсы нәтижелер, сондай-ақ қауіпсіз екенін көрсетті. Жалпы тиімділіктің жиілігі – 34,5%-ды құрды. Болжамсыз жағымсыз әсерлер байқалған жоқ, III-IV дәрежеді нейтропения – 26,9%, терілік токсикалық әсер – 15,4% науқастарда, және де – 3,8% нейротоксикалық әсер байқалды.

Алынған нәтижелер клиникалық зерттеудің III фаза-сында, тиімділігі мен токсикалық әсерімен әдебиеттік мәліметтермен салыстырмалы.

Түйінді сөздер: Метастатикалық колоректальды қатерлі ісік, метастаз, химиотерапия, цетуксимаб, нейротоксикалық әсер.

The clinical study on the application of the routine practice химиотаргетной therapy цетуксимабом in combination with standard modes of chemotherapy FOLFIRI or FOLFOX 4 in II -III line of patients lung colorectal cancer showed good results and acceptable security profile from this category of patients. The frequency of general effect amounted to 34.5%. Unexpected spin-off the phenomenon has not been observed, neutropenia 3-4 degree marked the 26.9%, Skin toxicity registered to 15.4% of the patients and neurotoxicity - from 3.8%.

The results obtained are comparable with the literary data on the effectiveness and toxicity data regimes in clinical studies 3 phase.

Key words: metastatic people aged over 40 years have polipuses found cancer, cancer, chemotherapy, cetuximab, neurotoxicity.