

В последние годы благодаря достижениям в области молекулярной онкологии удалось расшифровать некоторые механизмы канцерогенеза и определить признаки злокачественного фенотипа (Hanahan, 2000). Определенный успех в понимании ключевых событий неопластической трансформации позволил идентифицировать ряд молекулярных мишеней (targets), которые можно ингибировать с помощью новых препаратов. Среди этих мишеней важную патогенетическую роль играют рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), в частности HER1 (ErbB1), HER2/neu (ErbB2), HER3 (ErbB3) и HER4 (ErbB4). В нормальных (физиологических) условиях они регулируют межклеточное и клеточно-стромальное взаимодействие через сигнальную трансдукционную систему, контролируют клеточную выживаемость и пролиферацию, ангиогенез, адгезию. Эти протеины состоят из трех мембранных порций: внутренняя тирозинкиназа для трансдукции; короткая трансмембранная часть и внеклеточный (экстраклеточный) рецепторный домен (ECD). Внеклеточный домен EGFR, ErbB3 и ErbB4 взаимодействуют со специфическими растворимыми лигандами, но не идентифицированы лиганды для HER2-рецепторов. Присоединение лигандов к EGFR, ErbB3 и ErbB4 приводит к образованию гомодимерных или гетеродимерных рецепторных комплексов, а ErbB2 (HER2/neu) действует как «коррецептор», облегчая сигнальную трансдукцию. ErbB1 и ErbB2 вовлечены в патогенез нескольких опухолей, включая рак молочной железы.

Разработка таргетных препаратов, ингибирующих или блокирующих патогенетический стимулирующий эффект EGF и некоторых представителей семейства рецепторов EGFR, позволила усовершенствовать лечебные подходы при ряде форм злокачественных опухолей. Среди перспективных средств таргетной терапии находится препарат Эрбитукс® (цетуксимаб).

Эрбитукс® — первый в своем классе препарат, представляющий собой высокоактивное химерическое моноклональное антитело IgG1, нацеленное на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, HER1). Результатом связывания EGFR является подавление активации рецептора и последующих путей передачи сигналов, что уменьшает инвазию опухолевых клеток в здоровые ткани и распространение опухоли в организме. Также считается, что препарат угнетает способность опухолевых клеток восстанавливать повреждения, вызванные воздействием химиотерапевтических агентов и облучения, и подавляет образование в опухоли новых кровеносных сосудов, что приводит к общему подавлению опухолевого роста.

Экспрессия EGFR наблюдается с высокой частотой во многих злокачественных опухолях, что делает цетуксимаб перспективным препаратом для широкого применения в онкологии для лечения солидных опухолей.

Показаниями к назначению Эрбитукса® являются: лечение метастатического колоректального рака в комбинации с иринотеканом или в виде монотерапии в случае неэффективности предшествующей химиотерапии с включением иринотекана; лечение местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи в комбинации с лучевой терапией; лечение рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи в случае неэффективности предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины.

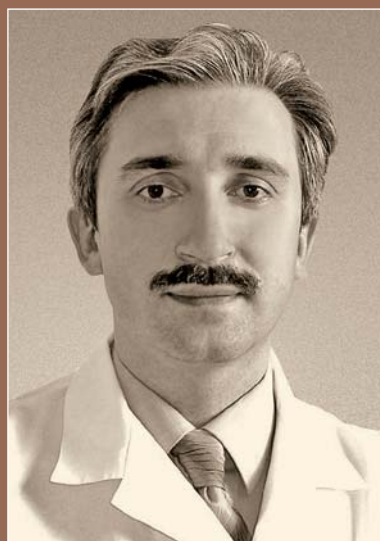
При всех показаниях препарат вводят 1 раз в неделю в/в в начальной дозе 400 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела (первая инфузия) в виде двухчасовой инфузии и далее в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> в виде 60-минутной инфузии.

В масштабном рандомизированном исследовании III фазы CRYSTAL принимали участие 1217 больных метастатическим колоректальным раком с экспрессирующим действием на EGFR (Van Cutsem, 2007). Больные по рандомизации 1:1 были распределены в группу А — 608 пациентов, получивших стандартный режим FOLFIRI (5-фторурацил + лейковорин +

## Применение Эрбитукса® в комплексном лечении злокачественных опухолей



**В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,**  
директор ФГУ НИИ онкологии  
им. проф. Н.Н. Петрова  
Росмедтехнологий,  
член-корреспондент РАМН,  
профессор



**В.В. СЕМИГЛАЗОВ,**  
заведующий кафедрой онкологии  
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,  
профессор,  
доктор медицинских наук

**Г.А. ДАШЯН,**  
старший научный сотрудник ФГУ НИИ онкологии  
им. проф. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий,  
кандидат медицинских наук

Санкт-Петербург

Таблица 1. Исследование II фазы совместного применения бевацизумаба и цетуксимаба

	Группа А (n=40)	Группа В (n=35)
Частичный ответ	14 (35%)	8 (23%)
Стабилизация	17 (43%)	19 (54%)
Прогрессирование	7 (18%)	6 (17%)

Таблица 2. Эффективность терапии Эрбитуксом® через 24 недели

	Группа А (n=45)	Группа В (n=44)	Группа С (n=44)
Полный ответ	0	0	0
Частичный ответ	6 (13%)	13 (30%)	15 (34%)
Стабилизация заболевания	25 (56%)	19 (43%)	22 (50%)
Прогрессирование заболевания	10 (22%)	12 (27%)	7 (16%)
Неоцененные	4 (9%)	0	0
Частота ответа (95% CI)	13 (5%; 27%)	30 (17%; 45%)	34 (19%; 48%)

иринотекан), и группу В — 609 пациентов, получивших FOLFIRI с препаратом Эрбитукс® (400 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 день, затем 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно). Основной целью исследования была оценка выживаемости без прогрессирования. Также исследовались общий уровень чувствительности к терапии, контроль заболевания, общая выживаемость, качество жизни пациентов и переносимость лечения. Результаты оказались обнадеживающими. Было уста-

новлено, что применение Эрбитукса® позволяет снизить общий риск прогрессирования заболевания на 15% по сравнению с группой FOLFIRI (p=0,0479). Медиана выживаемости до прогрессии была статистически лучше в группе А (8,9 мес [8,0—9,5] в группе А vs 8 мес [7,6—9,0] в группе В; p=0,036). Также частота ответа была статистически выше в группе Эрбитукса® (46,9% vs 38,7%; p=0,005). Данные по безопасности препа-

рата показали, что присоединение цетуксимаба не усилило токсический профиль.

Также заслуживает внимания исследование Эрбитукса® у пациентов с местнораспространенным, рецидивирующим и метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи. Так, в рандомизированном исследовании EXTREME принимали участие пациенты после неудачного первичного лечения, в т.ч. химиолучевой терапии (Vermorken, 2007). Исследовались эффективность и безопасность Эрбитукса®. Больные рандомизированы в 2 группы. В группе А 222 больных получили цетуксимаб (400 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 день, затем 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно) в комбинации с трехнедельными курсами химиотерапии цисплатином (максимум 6 циклов в дозировке 100 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 день) или карбоплатином (AUC5, 1 день) + 5-фторурацил (1000 мг/м<sup>2</sup> в день) в течение четырех первых дней каждого цикла. В группе В 220 больных получали цисплатин или карбоплатин в сочетании с 5-фторурацилом в вышеперечисленных дозах. Главной целью исследования была оценка общей выживаемости. Также оценивались время до прогрессии заболевания, частота ответа, безопасность и качество жизни. Медиана выживаемости в группе А составила 10,1 мес в сравнении с 7,4 мес в группе В (p=0,036). Данное исследование подтвердило, что подключение Эрбитукса® к стандартной схеме химиотерапии достоверно улучшает показатели выживаемости.

На примере лечения колоректального рака продемонстрирована возможность комбинаций новых таргетных препаратов. В рандомизированном исследовании II фазы совместного применения бевацизумаба и цетуксимаба у 76 больных, имеющих прогрессирование болезни после лечения иринотеканом, продемонстрирована возможность моноклональных антител преодолевать резистентность опухоли к иринотекану (Saltz, 2005). Больные в группе А, несмотря на прогрессирование болезни, получали иринотекан в прежнем режиме, на фоне которого осуществлялось введение цетуксимаба в начальной дозе 400 мг/м<sup>2</sup>, затем 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно и бевацизумаба по 5 мг/кг еженедельно. Больные в группе В получали только бевацизумаб и цетуксимаб в аналогичном режиме.

Медиана времени до прогрессирования в группе А составила 5,8 мес, в группе В — 4 мес.

Наиболее частым побочным эффектом препарата Эрбитукс® является угреподобная сыпь, причем есть данные, указывающие на корреляцию этого эффекта с хорошим ответом на лечение. Перед инфузией необходимо проведение премедикации антигистаминными препаратами.

В исследовании EVEREST изучали эффект наращивания дозы Эрбитукса® у пациентов с метастатическим колоректальным раком на фоне химиотерапии иринотеканом (Van Cutsem, 2007). Через 3 нед после проведения стандартного курса Эрбитукса® (400 мг/м<sup>2</sup>) + иринотекана (180 мг/м<sup>2</sup> раз в 2 нед) при отсутствии значимых негативных явлений больные были рандомизированы: группа А — лечение Эрбитуксом® в стандартной дозировке (250 мг/м<sup>2</sup>), группа В — постепенная эскалация дозы Эрбитукса® до 500 мг/м<sup>2</sup> в нед и группа С — нерандомизированные больные, с кожными проявлениями G>1 и/или другими цетуксимаб-связанными нежелательными явлениями G>2, продолжившие лечение Эрбитуксом® в стандартной дозе.

Как показывают результаты лечения в группах А и В, возможно добиться ответа опухоли у пациентов, не отвечавших на лечение стандартной дозой.

По результатам исследования также подтверждается корреляция между частотой кожных реакций при лечении Эрбитуксом® и ответом на лечение, о чем свидетельствуют результаты лечения больных группы С.

Опыт применения других препаратов таргетной терапии (трастузумаб, бевацизумаб) свидетельствует о ее большей эффективности при относительно ранних (операбельных) формах рака. По аналогии следует ожидать в перспективе включение Эрбитукса® в клинические испытания предоперационного (неоадьювантного) и адьювантного лечения основных форм злокачественных опухолей.