

Лазарев А.Ф.¹, Мамонтов К.Г.¹, Котельников А.Г.², Хайс С.Л.¹, Лубенников В.А.¹

РОЛЬ ПРЕОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ С ОТСУТСТВИЕМ RAS-МУТАЦИЙ

¹ Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», 656049, г. Барнаул, Россия;

² ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», 115478, г. Москва, Россия

Лекарственные методы лечения метастатического колоректального рака (МКРР) имеют большое значение и позволили за последнее десятилетие значительно улучшить показатели продолжительности жизни больных. Медиана общей выживаемости составляет 35–40 мес.

Одним из последних достижений современной лекарственной терапии метастатического КРР стало появление препарата цетуксимаб. Блокирование гена KRAS является ключевой составляющей сигнальных путей, передающих внеклеточные сигналы роста от поверхности клетки к ядру. Далее сигналы каскадно передаются в ядро клетки, регулируя клеточный рост, пролиферацию, ангиогенез, инвазию и метастазирование. Результаты исследований PRIME, PEAK и FIRE-3 подтверждают преимущество добавления панитумумаба или цетуксимаба к режимам химиотерапии FOLFOX или FOLFIRI у больных с RAS дикого типа.

Ключевые слова: колоректальный рак; химиотерапия; таргетная терапия; цетуксимаб; панитумумаб; бевацизумаб.

Для цитирования: Лазарев А.Ф., Мамонтов К.Г., Котельников А.Г., Хайс С.Л., Лубенников В.А. Роль предоперационной химиотерапии при метастазах колоректального рака в печени с отсутствием RAS-мутаций. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (5): 238–243. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-238-243>

Для корреспонденции: Хайс Сергей Львович, научный сотрудник отделения хирургии печени и поджелудочной железы; 656049, г.Барнаул, ул. Никитина, д. 77, E-mail: khayss@mail.ru.

Lazarev A.F.¹, Mamontov K.G.¹, Kotelnikov A.G.², Khays S.L.¹, Lubennikov V.A.¹

THE ROLE OF PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY FOR COLORECTAL CANCER METASTASES IN THE LIVER WITH THE LACK OF RAS MUTATIONS

¹ Altai Branch of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Barnaul, 656049, Russian Federation;

² N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Russian Federation

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignancies, occupying the third place in the world among malignant tumors morbidity rate and the 4th place on the causes of death. Every year in the world there are diagnosed more than 1.3 millions of new cases of the disease. The mortality rate continues to be one of the most common causes in the structure of cancer incidence. In Russia, each year there are diagnosed more than 60 thousands of new cases of colorectal cancer. For the last time the incidence increased by 11%, out of them more than 17 thousands patients show newly diagnosed distant metastases. In the absolute majority of cases metastases in the liver are firstly detected in 2–3 years. Liver is the organ- the most commonly affected by metastases. Methods of medicinal treatment of CRC metastases are of great importance and allowed to greatly improve the life expectancy of patients. Median overall survival (OS) is 35–40 months. The one of the last achievement of the modern drug therapy of metastatic CRC was the appearance of the preparation Cetuximab. Blocking of the KRAS gene is a key compartment of the signaling pathways that transmit extracellular growth signals from the surface of the cell to the nucleus. Further signals are transmitted via the cascade into the cellular nucleus, regulating cell growth, proliferation, angiogenesis, invasion and metastasis. Results of the research of PRIME, PEAK and FIRE-3 confirm the advantage of supplement of panitumumab or cetuximab to chemotherapy regimens FOLFOX or FOLFIRI in patients with wild-type Ras.

Key words: colorectal cancer; chemotherapy; targeted therapy; cetuximab; panitumumab; bevacizumab.

For citation: Lazarev A.F., Mamontov K.G., Kotelnikov A.G., Khays S.L., Lubennikov V.A. The role of preoperative chemotherapy for colorectal cancer metastases in the liver with the lack of RAS mutations. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21 (5): 238–243. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-238-243>

For correspondence: Sergey L. Khays, MD, senior researcher of the Department of the Surgery of Liver and Pancreas; Barnaul, 656049, Russian Federation, E-mail: khayss@mail.ru.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Received 25 May 2016

Accepted 23 June 2016

Колоректальный рак является одним из наиболее распространенных и занимает 3-е место в мире среди злокачественных опухолей по заболеваемости и 4-е место среди причин смерти. Ежегодно в мире диагностируют более 1,3 млн новых случаев заболевания. Смертность от него продолжает оставаться одной из

самых частых причин в структуре онкологической заболеваемости [1]. В России ежегодно диагностируется более 60 тыс. новых случаев колоректального рака, из них с впервые выявленными отдаленными метастазами более 17 тыс. Заболеваемость за последние 10 лет выросла на 11%. У абсолютного большинства

больных метастазы в печени выявляют одновременно с впервые выявленным заболеванием или позже, через 2–3 года. Печень – наиболее часто поражаемый метастазами орган [2].

Более 30 лет назад единственным препаратом для лечения метастатического колоректального рака (МКРР) был 5-фторурацил (5-ФУ), а средняя продолжительность жизни больных МКРР составляла 12 мес. Новые химиотерапевтические режимы FOLFOX и FOLFIRI позволили увеличить общую выживаемость до 20 мес и более.

Внедрение в клиническую практику новых эффективных лекарств и режимов улучшило лечебные результаты, в частности медиана общей выживаемости (ОВ), по последним данным, составляет 35–40 мес [3–12] (рис. 1, см. вклейку).

Ключевым моментом, значимо влияющим на общую выживаемость, является возможность хирургического удаления метастазов в объеме R0-резекции. XXI век – это век молекулярно-направленной таргетной терапии, кардинально изменившей сущность и возможности лекарственного лечения МКРР.

Молекулярно-генетические исследования при КРР приобретают все большее значение и на современном этапе являются основой для использования моноклональных антител (МКА). В настоящее время для лечения МКРР применяют преимущественно две группы данных препаратов: угнетающие опухолевый неоангиогенез и блокирующие рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) в схемах химиотерапии 1-й или последующих линий. Моноклональное антитело к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF) бевацизумаб при включении в режим химиотерапии увеличивает время до прогрессирования процесса и продолжительность жизни по сравнению только с химиотерапией (ХТ). Ретроспективные оценки мутации генов *RAS*, включающих 2, 3, 4-й экзоны *KRAS*, 2, 3, 4-й экзоны *NRAS*, в ряде клинических исследований позволили выделить более узкую группу больных без мутации (дикий тип *RAS*), наиболее чувствительных к ингибиторам рецептора эпидермального фактора роста EGFR [9, 12, 13]. Если группа больных с диким типом *KRAS* составляла 60%, то опухоли без мутации гена *RAS* встречаются у 50% больных, оцениваемых для 1-й линии лекарственной терапии. Но эффективность лечения в этой группе выше. Следует помнить, что больным с мутацией *RAS* анти-EGFR-антитела не показаны, так как они могут ухудшить результаты лечения [11].

EGFR входит в состав семейства трансмембранных рецепторов HER, в которое также входят *her-2/neu*, EGFR3 и EGFR4. Факторами (лигандами), активирующими EGFR, являются трансформирующий фактор роста- α , эпидермальный фактор роста, амфирегулин и эпирегулин. После взаимодействия лиганда с EGFR происходит его гомо- или гетеродимеризация, что приводит к аутофосфорилированию ряда тирозинкиназ. Далее сигналы каскадно передаются в ядро клетки, регулируя клеточный рост, пролиферацию, ангиогенез, инвазию и метастазирование.

В настоящее время для использования в клинической практике разрешены: среди анти-EGFR – цетуксимаб (эрбитукс) и панитумумаб (вектибикс). Анализ результатов разных исследований показал, что анти-EGFR-МКА не должны назначаться одновременно с пероральными фторпиримидинами или схемами на основе струйного введения 5-ФУ [14–16]. Таким об-

разом, в настоящее время эрбитукс прочно интегрирован в химиотерапию МКРР, однако оптимальная продолжительность его применения до настоящего времени не определена.

В данной статье рассмотрены эффективность и переносимость цетуксимаба при лечении больных МКРР.

Факторы, предсказывающие эффективность терапии цетуксимабом

Использование биологических маркеров, как прогнозирующих (предикторных) показателей, становится все более важным инструментом во многих сферах медицины и может стать основным при определении наиболее оптимальных схем и режимов ХТ для каждого больного. Однако для того чтобы биомаркер использовался в клинической практике, он должен иметь постоянное, клинически значимое влияние на исход лечения, а анализ материала пациента должен проводиться с высокой чувствительностью и специфичностью. Роль этого биомаркера должна основываться на научных доказательствах, которые воспроизведены и перепроверены при разных условиях, а механизм действия понятен.

С целью предсказания эффективности цетуксимаба использовали разные молекулярные факторы. На ранних этапах казалось, что наиболее подходящим кандидатом на эту роль является определение экспрессии EGFR на поверхности опухолевых клеток, как это широко используется для определения чувствительности к трастузумабу и гормонотерапии при раке молочной железы. Однако во II фазе исследования не выявлено зависимости между эффективностью цетуксимаба и уровнем экспрессии EGFR. Приблизительно в 35% колоректальных опухолей мутации гена *KRAS* удерживают протеин *KRAS* в активном для передачи сигналов состоянии, невзирая на сигналы EGFR, что приводит к росту опухоли. На заседании Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2008 г. эта теория не была доказана, предполагалось, что пациенты с мутированным *KRAS* имеют меньший эффект от ХТ с добавлением эрбитукса, тогда как пациенты без мутации *KRAS* (65%) демонстрируют больший эффект от ХТ с эрбитуксом. Результаты сравнительного исследования, представленные в 2008 г. на ежегодном гастроэнтерологическом конгрессе ESMO в Барселоне, показали, что добавление эрбитукса к терапии в режиме FOLFIRI вызвало улучшение общего ответа на проводимую ХТ и выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с немутированным геном *KRAS* по сравнению с пациентами, имеющими мутацию в гене *KRAS*, в терапии первой линии [17]. Эти результаты подтверждаются данными, которые были представленными на заседании ASCO [18]. Анализ данных, полученных в результате проведенных рандомизированных исследований CRYSTAL и OPUS, включавших 540 и 337 пациентов, получавших цетуксимаб соответственно, демонстрируют предикторную способность статуса *KRAS* у пациентов, принимающих эрбитукс плюс FOLFOX или FOLFIRI в терапии 1-й линии.

В исследовании CRYSTAL (III фаза) были рандомизированы и пролечены эрбитуксом 1198 пациентов с неоперабельными метастазами КРР и установленной экспрессией EGFR в комбинации с режимом FOLFIRI или только FOLFIRI [19, 20].

В исследовании показано, что добавление эрбитукса к режиму FOLFIRI значительно улучшает показате-

Результаты исследований PRIME и FIRE-3 при *RAS* дикого типа

Показатель	PRIME		PEAK		FIRE-3	
	панитумумаб + FOLFOX-4	FOLFOX-4	панитумумаб + FOLFOX-6	бевацизумаб + FOLFOX-6	цетуксимаб + FOLFIRI	бевацизумаб + FOLFIRI
Объективный ответ, %	57	48	63,6	60,5	65,5	59,6
Медиана ВБП, мес	10,0	8,6	13,0	9,5	10,4	10,2
ОР	0,80		0,65		0,93	
<i>p</i>	0,01		0,029		0,54	
Медиана ОБ, мес	23,8	19,4	41,3	28,9	33,1	25,6
ОР	0,83		0,63		0,70	
<i>p</i>	0,03		0,058		0,011	

Примечание: ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОБ – общая выживаемость, ОР – относительный риск.

ли ОБ у всех больных по сравнению только с режимом FOLFIRI. В группе больных, которые принимали эрбитукс, риск прогрессирования заболевания уменьшился на 15% по сравнению с пациентами, получавшими исключительно ХТ в режиме FOLFIRI.

Добавление эрбитукса к FOLFIRI значительно увеличивает ответ опухоли на ХТ – с 39 до 47% и дает трехкратное увеличение числа пациентов с переведенным в резектабельное состояние процессом, которым выполнена R(0) резекция печени (4,8% по сравнению с 1,7% соответственно).

Анализ эффективности исследования CRYSTAL проведен повторно для выявления связи между мутационным статусом *KRAS* и ответом на лечение эрбитуксом в терапии 1-й линии. В анализ включено 540 (45%) пациентов, из них 64% без мутации гена *KRAS*. В группе пациентов с немутировавшим геном добавление эрбитукса к режиму FOLFIRI уменьшило риск прогрессирования на 32% и увеличило безрецидивную выживаемость пациентов, принимавших эрбитукс, по сравнению с группой пациентов, проходивших лечение в монорежиме FOLFIRI. Что касается пациентов с мутированным геном *KRAS*, то разница в показателях безрецидивной выживаемости для обеих групп лечения отсутствовала. Более того, медиана общей выживаемости пациентов в группе с эрбитуксом составила 24,9 мес, а в монорежиме FOLFIRI – только 21 мес.

Не отмечено также разницы показателей медианы общей выживаемости у пациентов с мутированным геном *KRAS*, получавших разное лечение (17,5 и 17,7 мес соответственно). Более того, при добавлении эрбитукса к режиму FOLFIRI у пациентов с немутировавшим геном *KRAS* ответ опухоли увеличился на 16% – с 43 до 59%. Таким образом, результаты исследования CRYSTAL III фазы показали, что включение эрбитукса с немутировавшим геном *KRAS* в режим лечения FOLFIRI привело к уменьшению риска прогрессирования процесса на 32% и увеличило частоту ответа опухоли на предоперационную химиотерапию на 59%.

В многоцентровом рандомизированном исследовании II фазы OPUS сравнивали использование режима FOLFOX с эрбитуксом и без него в терапии 1-й линии у 337 пациентов с нерезектабельными метастазами КРР [9]. Как и в исследовании CRYSTAL, использовалась та же методика – модель для анализа показателей

эффективности дооперационной химиотерапии и статуса гена *KRAS*. Лечение в режиме FOLFOX с эрбитуксом привело к увеличению общей выживаемости на 10%.

В исследованиях PRIME, PEAK и FIRE-3 было подтверждено преимущество добавления панитумумаба или цетуксимаба к режимам ХТ FOLFOX или FOLFIRI у больных с *RAS* дикого типа (табл. 1). Наилучшие медианы ОБ были достигнуты в исследовании FIRE-3 – 33,1 мес с использованием цетуксимаба и FOLFIRI (III фаза) и в исследовании PEAK – 41,3 мес при применении панитумумаба с FOLFOX-6 (II фаза) [9, 10, 12].

Последующий анализ ОБ в исследовании PRIME после 2-й линии ХТ с включением анти-VEGF-терапии и без нее продемонстрировал, что медиана ОБ оказалась значительно выше у пациентов, получавших анти-VEGF-препараты во 2-й линии терапии (табл. 2). Лечение получили 505 больных с *RAS* дикого типа, 346 больным лечение проводилось после прогрессирования заболевания. Из них 100 (29%) больных получали ингибиторы VEGF, а 246 (71%) – только ХТ. Медиана ОБ в группе больных, получавших анти-VEGF-терапию, составила 38,1 мес, а в альтернативной группе – 26,6 мес (отношение рисков ОР – 0,63; *p* < 0,0004). Более высокая медиана ОБ достигнута у тех больных, которые в 1-й линии получали FOLFOX-4 с панитумумабом: ОБ составила 40 мес [18].

Таким образом, более эффективный вариант лечения отмечен у пациентов, получавших в качестве 1-й линии ХТ панитумумаб плюс FOLFOX-4, в качестве 2-й линии – ХТ плюс анти-VEGF.

Для иллюстрации возможности современного комбинированного лечения с включением моноклональных антител приводим собственное наблюдение.

Клинический случай

У пациента 1981 года рождения в июне 2014 г. появились жалобы на боли в правом подреберье схваткообразного характера, которые купировались после приема спазмолитиков, общая слабость, быстрая утомляемость. Пациент обратился к врачу по месту жительства. По данным объективных методов обследования установлено следующее. При фиброколоноскопии (ФКС) в ободочной кишке выявлен рак восходящего отдела. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов

Таблица 2

Анализ общей выживаемости в исследовании PRIME после 2-й линии лечения с включением и без включения анти-VEGF препаратов

2-я линия анти-VEGF терапии	Панитумумаб + FOLFOX-4		FOLFOX-4	
	да	нет	да	нет
Число больных	55	114	45	132
Медиана ОВ, мес	40,0	26,0	36,2	20,6
<i>Есть анти-VEGF-терапия vs нет анти-VEGF-терапии</i>				
ОР (95% ДИ)	0,64 (0,44–0,94)		0,62 (0,44–0,89)	
<i>p</i>	0,0211		0,0101	
<i>Панитумумаб + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 с анти-VEGF-терапией после прогрессирования</i>				
ОР (95% ДИ)	0,64 (0,41–1,00)			
<i>p</i>	0,0494			
<i>Панитумумаб + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 без анти-VEGF-терапии после прогрессирования</i>				
ОР (95% ДИ)	0,69 (0,53–0,92)			
<i>p</i>	0,0096			

Примечание: ОВ – общая выживаемость, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

брюшной полости обнаружены множественные биллобарные метастазы в печени. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) также диагностированы множественные биллобарные метастазы в печени. Общий анализ крови: Нв – 89 г/л. Анализ крови на онкомаркеры: СА 19-9 – 8,06 Ед/мл, РЭА – 1,36 нг/мл. Семейный анамнез не отягощен. Гистологический диагноз: умеренно дифференцированная аденокарцинома. Диагностирован рак восходящего отдела ободочной кишки Т3NхM1, IV ст., множественные биллобарные метастазы в печени. Анемия III ст. Пациент госпитализирован в Алтайский филиал Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. 21.08.14 больному выполнена паллиативная правосторонняя гемиколэктомия, лимфодиссекция D-3. Гистологическое исследование: умеренно дифференцированная аденокарцинома с прорастанием опухолью всех слоев кишечной стенки. По линиям резекции опухолевого роста не обнаружено. В 5 из 12 исследованных лимфоузлов выявлены метастазы аденокарциномы. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование: тест на синдром Линча отрицательный. Молекулярное исследование: гены *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и *PI3K* не мутированы. После проведенной операции и на основании данных гистологического исследования выставлен окончательный диагноз: рак восходящего отдела ободочной кишки IV ст. рТ4N2M1, множественные биллобарные метастазы в печени после паллиативной правосторонней гемиколэктомии.

Через 4 нед после выписки из онкоцентра пациенту выполнена МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением (гадоксетовая кислота) до проведения лекарственного лечения: выявлены множественные (более 7) биллобарные метастазы в печени. Пораженные сегменты: S2 – 12 мм, S3 – 21 мм, S4 – 19 мм, S5 – 16 мм, S6 – 17 мм, S7 – 41 мм, S8 – 31 мм. Сопутствующей патологии нет. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) – 0. Таким образом, у больного обнаружены множественные биллобарные метастазы в печени с поражением 7 сегментов, за исключением I сегмента. Распространенность поражения печени соответствует критериям первичной нерезектабельности.

Решением мультидисциплинарной комиссии в составе хирурга-гепатолога, химиотерапевта и радиолога рекомендовано провести 4–6 курсов системной ХТ в режиме FOLFOX-6 с оценкой эффекта. Режим FOLFOX-6 – лейковорин плюс фторурацил плюс оксалиплатин: лейковорин – 400 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й день, затем 5-ФУ 400 мг/м² струйно в 1-й день, затем сразу 2400 мг/м² – инфузия в течение 46 ч; оксалиплатин – 100 мг/м² в/в в 1-й день каждого двухнедельного курса.

С октября по ноябрь 2014 г. пациенту проведено 4 курса системной химиотерапии в режиме FOLFOX-6. После окончания лечения по данным обследования после 4 курсов ХТ при контрольной МРТ печени отмечалось прогрессирование процесса – увеличение количества и размеров метастазов в печени: S2 – 17 мм, S3 – 19 мм, S4 – 15 мм, S5 – 35 мм, S6 – 65 мм, S7 – 15 мм, S8 – 57 мм, S8 – 19 мм, S8 – 45 мм. Анализ крови на онкомаркеры: СА 19-9 – 9,18 Ед/мл, РЭА – 1,97 нг/мл.

Решением мультидисциплинарной комиссии решено назначить 2-ю линию системной ХТ в режиме FOLFIRI. С декабря 2014 г. по февраль 2015 г. проведено 5 курсов. При обследовании после 5 курсов лечения по данным МРТ отмечалась положительная динамика, стабилизация процесса. На очередном заседании мультидисциплинарной комиссии решено продолжить ХТ в режиме FOLFIRI плюс цетуксимаб. С апреля по июль 2015 г. проведено 5 курсов ХТ в режиме FOLFIRI плюс 10 курсов таргетной терапии цетуксимабом.

По окончании лечения по данным обследования после 5 курсов ХТ в режиме FOLFIRI и 10 курсов биотерапии с цетуксимабом у пациента достигнут полный рентгенологический ответ на проводимую дооперационную ХТ (рис. 2). Процесс у больного переведен из нерезектабельного в резектабельное состояние. Таким образом, в результате проведения предоперационной ХТ в режиме FOLFIRI плюс цетуксимаб удалось достичь полного рентгенологического эффекта. Глубина эффекта (уменьшение измеряемых, оцениваемых проявлений болезни) составила более 90%. При интрао-

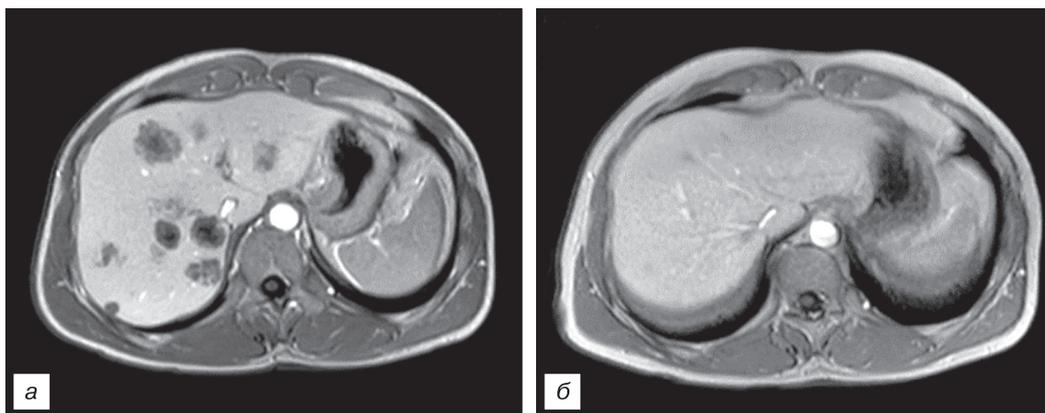


Рис. 2. МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением (гадоксетовая кислота).

а — до назначения схемы FOLFIRI; б — после 5 курсов химиотерапии по схеме FOLFIRI и 10 курсов биотерапии цетуксимабом.

перационном УЗИ печени выявлены два метастатических очага в оставшейся левой доле печени: в S2 — 3 × 4 мм и в S3 — 2 × 2 мм, которые затем удалены в результате перипухолевой резекции: больному 27.08.15 выполнена хирургическая операция в объеме правосторонней гемигепатэктомии с перипухолевой резекцией двух очагов контралатеральной доли печени (рис. 3, см. вклейку).

По данным гистологического заключения, в печени отмечалась полная резорбция множественных опухолевых очагов. Многочисленные очаги некроза в печени с лекарственным патоморфозом IV ст., в одном из таких очагов комплексы аденокарциномы с лекарственным патоморфозом III ст. Опухолевые очаги замещены фиброзной тканью с очаговым, преимущественно лимфоидным, инфильтратом. Опухолевого роста не наблюдалось. Таким образом, в результате ХТ удалось добиться не только резорбции метастазов, но и перевести процесс у данного пациента из разряда нерезектабельных в разряд резектабельных и выполнить радикальную операцию. В лимфоузлах гепатодуоденальной связки опухолевого роста нет.

Через 1,5 мес после операции возобновлена системная ХТ в режиме FOLFIRI. Проведено 6 курсов. Гематологическая токсичность, в частности нейтропения, была умеренно выраженной и обратимой, I–II степени. Негематологическая токсичность не превышала II степени. Гастроинтестинальные осложнения купировались спустя 3–4 дня после окончания очередного курса ХТ.

Таким образом, пациент с первично нерезектабельными метастазами колоректального рака в печени получил 2 линии ХТ с момента начала лечения. Включение эрбитукса в схему лечения 2-й линии химиотерапии позволило добиться полного рентгенологического эффекта от дооперационной ХТ и перевести процесс из нерезектабельного в резектабельное состояние.

Резюмируя приведенные выше данные, можно сделать вывод: комбинация ХТ в режиме FOLFIRI с эрбитуксом является наиболее обоснованным выбором для 2-й линии лечения диссеминированного колоректального рака с метастазами в печени. Включение эрбитукса в режим лекарственной терапии увеличивает показатели выживаемости, способствует переводу процесса у больных из нерезектабельного в резектабельное состояние и, следовательно, является предпо-

читательным для лечения данной категории больных, так как значимо влияет на ОВ, увеличивая вероятность удаления метастазов в режиме R0. Последнее обстоятельство потенциально приводит к излечиванию больных.

Заключение

В лечении метастазов колоректального рака в печени за последнее десятилетие произошел значительный прогресс, появились таргетные препараты — моноклональные антитела, блокирующие неоангиогенез и эпидермальный фактор роста опухоли. Одним из представителей последних является эрбитукс.

В 2008 г. стали доступны результаты сравнительного исследования, представленные на заседании ASCO. Они показали, что добавление эрбитукса к терапии в режиме FOLFIRI продемонстрировало значительное улучшение показателей уровня общего ответа и выживаемости без прогрессирования процесса у пациентов с немутированным типом *KRAS* по сравнению с пациентами с мутированным геном *KRAS* в химиотерапии 1-й линии. Также была выявлена тенденция и к увеличению продолжительности жизни.

Попытка улучшить результаты лечения МКРР путем совместного применения бевацизумаба и анти-EGFR-антител не увенчалась успехом: в двух исследованиях показано ухудшение результатов при их одновременном назначении.

Оптимизация лечения пациентов с метастазами колоректального рака в печени в настоящее время становится одной из основных задач онкологии. Мультидисциплинарный подход позволяет достичь в этой прогностически неблагоприятной группе пациентов 5-летней выживаемости около 30%. Применение эрбитукса в предоперационной лекарственной терапии — одна из безопасных и эффективных опций. Эрбитукс уменьшает риск прогрессирования заболевания на фоне химиотерапии, не увеличивает частоту нежелательных явлений. Добавление новых препаратов именно в предоперационную терапию расширяет возможности онкологов для успешного лечения пациентов с метастазами колоректального рака в печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO, IARC GLOBOCAN. Cancer Incidence and Mortality Worldwide 2008 <http://globocan.iarc.fr>
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2013 году*. М.: Издательство МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России; 2013.
3. Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F. et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22 (1): 23–30.
4. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004 3; 350(23): 2335–42.
5. Falcone A., Ricci S., Brunetti I. et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico NordOvest. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (13): 1670–6.
6. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (12): 2013–9.
7. Bokemeyer C., Bondarenko I., Hartmann I.T. et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (7): 1535–46.
8. Van Cutsem E. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (15): 2011–9.
9. Douillard J.Y. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFIRI for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2014; 25 (7): 1346–55.
10. Heinemann V., von Weikersthal L.F., Decker T. et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 1065–75.
11. Stintzing S., Jung A., Rossius L., Modest D.P., L. Fischer von Weikersthal, Decker T. et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. In: *2013 European Cancer Congress*. 2013: Abstr. 17.
12. Schwartzberg L.S., Rivera F., Karthaus M. et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 2240–7.
13. Peeters M. et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in phase 3 study 20050181 of panitumumab (pmab) plus FOLFIRI versus FOLFIRI for second-line treatment (tx) of metastatic colorectal cancer (inCRC). *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (Suppl. 3): Abstr. LBA387.
14. Adams R.A., Meade A.M., Seymour M.T. et al. Intermittent continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomized phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12 (7): 642–53.
15. Maughan T.S., Adams R.A., Smith C.G. et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of randomized phase 3 MRC COIN trial. *Lancet.* 2011; 377 (9783): 2103–14.
16. Tveit K., Guren T., Glimelius B. et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinic acid/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without of cetuximab, as first-line therapy of metastatic colorectal cancer: the NORDIC VII study (NCT0014314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (Suppl. 4): Abstr. 365.
17. Tabernero J., Pfeiffer P., Cervantes A. Administration of cetuximab every 2 weeks in the treatment of metastatic colorectal cancer: an effective, more convenient alternative to weekly administration? *Oncologist.* 2008; 13(2): 113–9. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0201.
18. Lièvre A., Bachet J.B., Boige V., Cayre A., Le Corre D., Buc E. et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(3): 374–9.
19. Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A., Hartmann J.T., Aparicio J., de Braud F. et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(5): 663–71.
20. Rougier P., Mitry E. Targeted biotherapy: a revolution in the management of patients with colorectal cancer? *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2009; 33(8-9): 672–80.

REFERENCES

1. WHO, IARC GLOBOCAN. Cancer Incidence and Mortality Worldwide 2008 <http://globocan.iarc.fr>
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (Eds.). *Malignancies in Russia in 2013*. Moscow; 2013. (in Russian).
3. Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F. et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22 (1): 23–30.
4. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004 3; 350(23): 2335–42.
5. Falcone A., Ricci S., Brunetti I. et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico NordOvest. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (13): 1670–6.
6. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (12): 2013–9.
7. Bokemeyer C., Bondarenko I., Hartmann I.T. et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (7): 1535–46.
8. Van Cutsem E. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (15): 2011–9.
9. Douillard J.Y. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFIRI for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2014; 25 (7): 1346–55.
10. Heinemann V., von Weikersthal L.F., Decker T. et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 1065–75.
11. Stintzing S., Jung A., Rossius L., Modest D.P., L. Fischer von Weikersthal, Decker T. et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. In: *2013 European Cancer Congress*. 2013: Abstr. 17.
12. Schwartzberg L.S., Rivera F., Karthaus M. et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 2240–7.
13. Peeters M. et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in phase 3 study 20050181 of panitumumab (pmab) plus FOLFIRI versus FOLFIRI for second-line treatment (tx) of metastatic colorectal cancer (inCRC). *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (Suppl. 3): Abstr. LBA387.
14. Adams R.A., Meade A.M., Seymour M.T. et al. Intermittent continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomized phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12 (7): 642–53.
15. Maughan T.S., Adams R.A., Smith C.G. et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of randomized phase 3 MRC COIN trial. *Lancet.* 2011; 377 (9783): 2103–14.
16. Tveit K., Guren T., Glimelius B. et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinic acid/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without of cetuximab, as first-line therapy of metastatic colorectal cancer: the NORDIC VII study (NCT0014314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (Suppl. 4): Abstr. 365.
17. Tabernero J., Pfeiffer P., Cervantes A. Administration of cetuximab every 2 weeks in the treatment of metastatic colorectal cancer: an effective, more convenient alternative to weekly administration? *Oncologist.* 2008; 13(2): 113–9. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0201.
18. Lièvre A., Bachet J.B., Boige V., Cayre A., Le Corre D., Buc E. et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(3): 374–9.
19. Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A., Hartmann J.T., Aparicio J., de Braud F. et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(5): 663–71.
20. Rougier P., Mitry E. Targeted biotherapy: a revolution in the management of patients with colorectal cancer? *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2009; 33(8-9): 672–80.

Поступила 25.05.16
Принята к печати 23.06.16

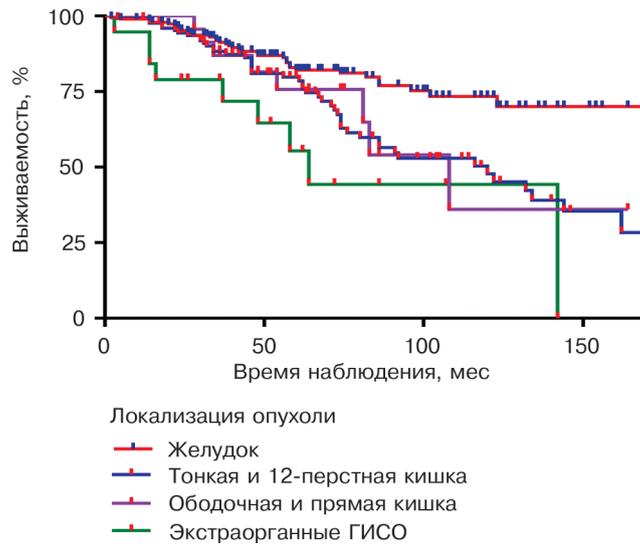


Рис. 7. Выживаемость в зависимости от локализации опухоли.

К ст. А.Ф. Лазарева и соавт.

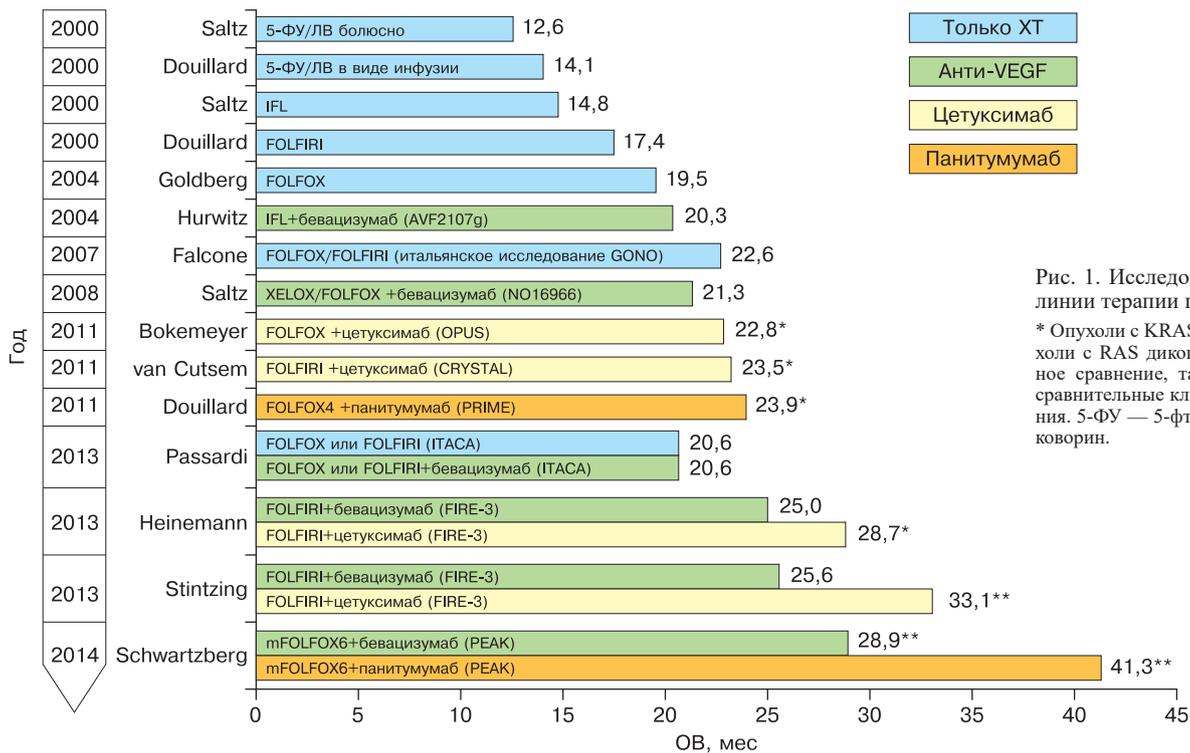


Рис. 1. Исследование режимов 1-й линии терапии при МКРР.

* Опухоли с KRAS дикого типа; ** опухоли с RAS дикого типа. Неофициальное сравнение, так как это не прямые сравнительные клинические исследования. 5-ФУ — 5-фторурацил, ЛВ — лейковорин.

Рис. 3. Оставшаяся левая доля с периопухолевой резекцией двух сегментов печени.

