

# Эрбитукс – рационально созданный препарат для лечения злокачественных опухолей

А.М.Гарин, И.С.Базин, Р.Ю.Насырова  
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

**В** XXI веке разработка лекарств для подавления идентифицированных белков и генов, ответственных за трансформацию клеток и поддержание их опухолевых свойств (автономия сигналов роста, уклонение от сигналов сдерживания роста, уход от апоптоза, нелимитированный потенциал репликации, способность к инвазии и метастазированию, неоваскуляризация) стала основной и наиболее перспективной [1, 2].

Нормальные клетки контролируют жизнь друг друга. Без эффективных средств внутриклеточных контактов координация поведения клеток невозможна. Сигналы от клеток к клеткам и от клеток в межклеточный матрикс и наоборот передаются с помощью белков. Четыре их типа вовлечены в трансдукцию сигналов: факторы роста, рецепторы факторов роста, внутриклеточные трансдукторы, ядерные транскрипционные факторы.

Круговорот сигналов в норме крайне сложен и совершенен, он регулирует жизнь и смерть клеток [3].

Типичным для опухоли является хаос сигналов, их беспорядочность, независимость от межклеточных влияний, собственная программа непрерывного роста.

Эпидермальный фактор роста и его четыре тирозинкиназные рецепторы (Her1, Her2, Her3, Her4) – привлекательные мишени для таргетной терапии многих опухолей.

На рис. 2 показано, что сигналы EGFR, кроме стимулирования клеточной пролиферации и деления, регулируют дифференцировку, ангиогенез, клеточную миграцию, подавляют апоптоз.

В норме лиганд эпидермальный фактор роста (EGF) соединяется с внеклеточным доменом EGFR1. Так начинается передача митогенного сигнала внутрь клетки (контролируемого и дозированного) от соседних клеток и матрикса.

В опухолях рецепторы EGF гиперэкспрессированы и мутированы. В количественном отношении уровень EGFR1 в 100 раз выше, чем в норме. Это значит, что в опухолевую клетку поступает в 100 раз больше сигналов-приказов, ничем не сдерживаемых: "Пролиферируйте, пролиферируйте, пролиферируйте...".

Гиперэкспрессия EGFR1 описана при раке толстой кишки (РТК) в 75–89% случаев, раке молочной железы (РМЖ) – в 14–91%, опухолях головы и шеи (ОГШ) – в 90–100% случаев, раке поджелудочной железы (РПЖ) – в 30–95%, немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) – в 40–80%, раке почки – в 50–90%, раке яичников – в 35–77%, глиобластомах – в 40–63%, раке мочевого пузыря – в 31–72%, раке шейки матки – в 82%, раке предстательной железы – в 41–100% [4–6].

Эрбитукс (Цетуксимаб – Cet) – это моноклональное антитело, блокирующее трансмембранный домен тирозинкиназного рецептора EGF. Построено оно из четырех полипептидных цепей – 2 тяжелых (449 аминокислот) и 2 легких (214 аминокислот).

Эрбитукс блокирует пролиферативные сигналы (останавливает клеточный цикл в G<sub>1</sub> -фазе), усиливает апоптоз (стимулирует каспазу 8, активирует ген Вах), обладает антиангиогенными и антиметастатическими свойствами [7].

## Эффективность препарата

РТК, по данным популяционных регистров, излечивается в 50–60% случаев. Метастатический РТК – угрожающий для жизни этап болезни. Медиана выживаемости этих больных, в середине 1990-х годов составлявшая 8–10 мес, к началу XXI века увеличилась до 14–15 мес. В качестве I линии терапии РТК приняты режимы FOLFOX4, FOLFOX6, XELIRI, IFL, FuFOX, XELOX и др.

Добавление бевацизумаба к схемам I линии терапии привело к увеличению общей выживаемости до 22–24 мес [8].

Возможности II линии терапии РТК значительно хуже: общая выживаемость не превышает 5–6 мес. Понятно, что сначала эрбитукс был оценен у больных, прогрессирующих после I линии терапии.

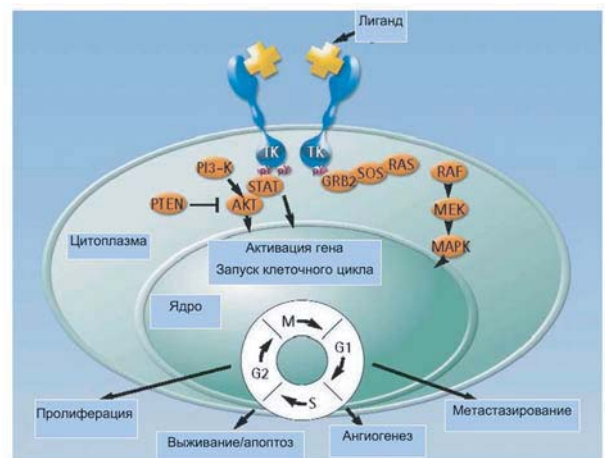
Мы суммировали близкие по результатам данные исследований Lenz и соавт., Saltz и соавт., Cunningham и соавт., посвященных изучению эффективности эрбитукса в режиме монотера-

пии. Общее число больных составила 544, эффект – 11,4%, эффект и стабилизация (контроль болезни) – 54,4%, медиана общей выживаемости – 6,4–6,9 мес. Эти данные были признаны достаточными для включения эрбитукса в комбинации лекарственных средств при II линии терапии РТК [9–11].

Цитируемыми во всех работах об эрбитуксе при II линии терапии РТК являются исследования BOND и BOND2. Было установлено, что у пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование при терапии иринотеканом (IRI) в I линии, в 32% случаев можно добиться контроля болезни при применении эрбитукса при II линии и в 56% при назначении эрбитукса с иринотеканом. При дуплетной комбинации время до прогрессирования составляет 4,1 мес, при монотерапии – 1,5 мес, общая выживаемость – 8,6 и 6,9 мес соответственно. При субпопуляционном анализе показано, что возникновение кожной токсичности после введения эрбитукса является индикатором эффективности – при сыпи II степени эффект увеличивается в 5 раз, а медиана выживаемости в 3 раза чаще, чем при отсутствии сыпи или ее невыраженности (3,0 и 10,8 мес) [11].

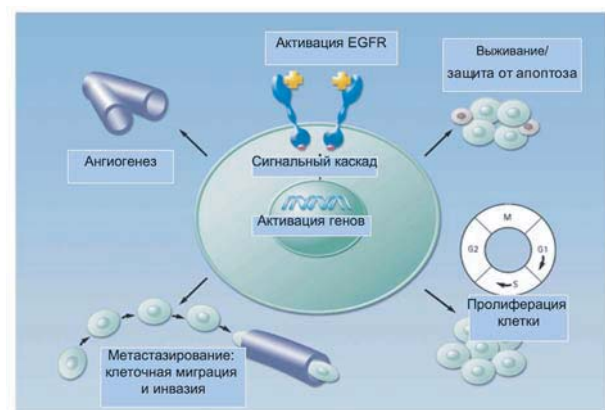
В исследовании BOND2 оценивали эффективность комбинаций бевацизумаб (Bv) + эрбитукс и бевацизумаб + эрбитукс + иринотекан у пациентов с опухолевым прогрессом после I линии терапии (иринотекан + бевацизумаб). Пациенты отвечали на терапию II линии и при дуплетной, и при триплетной комбинации. Однако в последнем случае время до прогрессирования было более продолжительным и частичный эффект более выраженным (табл. 1).

Рис. 1. Сигнальный путь EGFR.



Baselga. Eur J Cancer 2001;37 Suppl 4:S16-S22.

Рис. 2. Важность EGFR как мишени.



Baselga. Eur J Cancer 2002; 37 Suppl 4:S16-S22

Эрбитукс был даже активным при III–IX линиях терапии РТК после применения комбинаций на основе фторпиримидинов, оксалиплатина и иринотекана. Эффект был зарегистрирован в 12–15% случаев. Общая выживаемость составляла 6,6 мес. Эти данные получены при лечении 346 больных [9].

Результаты упомянутых и некоторых других исследований послужили основанием для разрешения FDA применения эрбитукса в качестве II линии терапии РТК и оценки комбинаций с включением эрбитукса при I линии терапии метастатических опухолей толстой кишки.

Данные об эффективности эрбитукса в I линии терапии представлены в табл. 2.

Опубликованы первые итоги рандомизированных исследований:

FOLFIRI vs FOLFIRI + Cet: добавление эрбитукса в комбинацию достоверно повышает общий эффект ( $p=0,005$ ) и медиану времени до прогрессирования ( $p=0,03$ ) [19].

FOLFOX4 vs FOLFOX4+Cet: добавление эрбитукса к этой комбинации достоверно повышает общую эффективность и контроль болезни [20].

ОГШ – еще одно показание для назначения эрбитукса. Плоскоклеточный рак – основная гистологическая форма новообразований этой зоны. При рецидивных и метастатических ОГШ возможности лекарственной терапии ограничены. Препаратами выбора считаются комбинации на основе цисплатина, фторпиримидинов и доцетаксела с обязательным использованием лучевого компонента.

Исследования показали, что у большинства больных ОГШ (более 90%) гиперэкспрессированы EGFR1 и TGF- $\alpha$ . Эти факторы роста – мишени эрбитукса, и поэтому он был изучен во II линии у больных с резистентностью к цисплатину, а также в I линии терапии местно-распространенных опухолей вместе с облучением и при метастатических вариантах с другими лекарствами (таксаны, винорелбин, гемцитабин и платиновые производные).

Сводные данные об эффекте эрбитукса при II линии терапии у больных с метастатическими ОГШ, прогрессирующими после первичного лечения комбинациями на основе DDP, представлены в табл. 3.

Интерес представляет рандомизированное исследование Bourhis и соавт., в котором у больных метастатическими ОГШ сравнивали эффективность DDP+Cet и DDP+плацебо ( $n=116$ ). Общий эффект в группе пациентов, получавших эрбитукс, составил 26%, в группе плацебо – 10%, общая выживаемость – 9,3 мес и 8,0 мес соответственно. Однако при анализе результатов оказалось, что пациенты, у которых во время лечения эрбитуксом развилась сыпь, жили достоверно дольше, чем не получавшие его или те, у кого на фоне данного препарата не наблюдалась дерматологическая токсичность.

Эрбитукс, примененный вместе с лучевой терапией (ЛТ), оценен в ряде исследований при местно-распространенных ОГШ. В пристрелочном исследовании 15 больных в 87% был достигнут эффект (13 пациентов: у 11 – полный и у 2 – частичный), выживаемость 1 и 2 года зарегистрирована в 73% и 65% соответственно [27].

Y.Su и соавт. также на небольшом количестве больных ( $n=22$ ) продемонстрировали 75% эффект комбинации Cet+DDP+ЛТ, 3-летнюю безрецидивную выживаемость в 56% и общую выживаемость в 76% случаев [28].

Более крупное исследование при местно-распространенных ОГШ было осуществлено J.Vonpfer и соавт. на 424 больных, рандомизированных на группы ЛТ с эрбитуксом или без него. Медиана выживаемости для больных, получавших комбинированную терапию, составила 54 мес, для только облученных пациентов – 28 мес [29].

В европейском исследовании III фазы добавление эрбитукса к комбинации DDP+FU привело к повышению общей выживаемости при метастатических ОГШ до 10,1 мес, у пациентов, не получавших этот препарат, данный показатель составил 7,4 мес [30].

Таким образом, ОГШ стали вторым признанным показанием для лечения эрбитуксом в I и II линиях терапии (диссеминированные, рецидивные, местно-распространенные).

Интенсивно изучается эффективность эрбитукса при НМРЛ, РПЖ, РМЖ.

Эрбитукс оценен клинически в режиме монотерапии НМРЛ и в комбинациях с разными препаратами при II линии терапии.

Рис. 3. Ингибирование EGFR веществами, для которых он является мишенью.

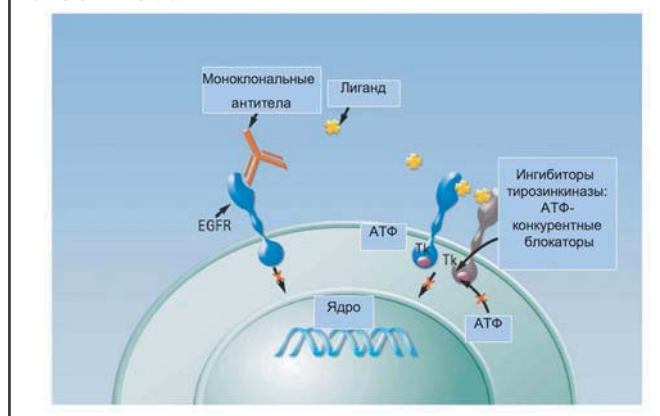


Рис. 4. Эрбитукс.



Рис. 5. Эрбитукс. Принцип действия (1).



R.Lilenbaum и соавт. использовали препарат (монотерапия) у 100 пациентов с метастатическим НМРЛ, эффект зарегистрирован в 5%, контроль болезни – в 30%, 6 мес выжили 64% пациентов, 1 год – 41%, медиана выживаемости составила 8,1 мес [31]. Результаты применения эрбитукса в комбинациях II линии при НМРЛ представлены в табл. 4.

Материалы оценки эффекта эрбитукса I линии терапии при НМРЛ представлены в табл. 5.

Клинический эффект эрбитукса обнаружен и при ряде других опухолей.

Комбинацию Cet + Gem у больных с гиперэкспрессией EGFR проверяли на больных РПЖ. H.Xiong и соавт. описали результаты применения этой комбинации у 41 пациента с исчерпанными возможностями контроля болезни. Эффект и стабилизация

зарегистрированы у 74% больных, 1 год без прогрессирования пережили 12%, выжили в течение 1 года – 32% пациентов [39]. В 2005 г. описан случай выживаемости больной с метастатическим раком поджелудочной железы в течение 3,5 года. Пациентка получала комбинацию Cet+ IRI+ Txt+Gem+OXA [40]. Продолжаются исследования эрбитукса при раке яичников, РМЖ, опухолях у детей и т.д.

Заключительная часть статьи будет посвящена применению эрбитукса и его фармакологической токсичности [41]. Доза для первого внутривенного введения эрбитукса – 400 мг/м<sup>2</sup>, для последующих еженедельных (1 раз в неделю) инъекций – 250 мг/м<sup>2</sup>. Во флаконах с 50 мл раствора содержится 100 мг препарата, таким образом, концентрация эрбитукса во флаконе – 2 мг/мл. Раствор не следует встряхивать и замораживать, введение осуществляется в течение 90 мин.

Фармакокинетика эрбитукса недостаточно охарактеризована, T1/2 составляет 5–7 дней, клиренс осуществляется в печени и почках.

Были зарегистрированы проявления токсичности.

1. Связанные с инфузией симптомы гиперчувствительности (лихорадка, озноб, зуд, приливы, утомление, головная боль, бронхоспазм, одышка, отеки, падение давления). Эти симптомы

отмечаются в 40% случаев в легкой форме. Подобные тяжелые осложнения наблюдаются менее чем в 1% случаев, обычно при 1-м введении. Причина перечисленных симптомов – гиперчувствительность к мышным белкам. Для профилактики гиперчувствительности применяют антигистаминную терапию.

2. Сухость кожи, пустулезные акнеобразующие формы сыпи на лице и теле. Развитие кожной токсичности является суррогатным маркером эффективности. При тяжелой сыпи используются мазевые антибиотики и мазевые стероиды.

3. Пульмональная токсичность в виде интерстициальных пневмонитов развивается менее чем в 1% случаев. В клинической картине преобладают усиливающийся кашель, одышка, легочные инфильтраты.

4. Гипомагниемия. Электролиты должны периодически определяться.

5. Астения и дискомфорт отмечаются у 50% больных после 3 мес лечения.

6. Паранихи.

Итак, Эрбитукс (цетуксимаб) – лекарство нового поколения – пополнил арсенал противоопухолевых средств. В международном портфеле для лечения солидных опухолей в настоящее время имеются 10 таргетных препаратов: Цетуксимаб, Трастузумаб, Панитумумаб, Бевацизумаб, Гефитиниб, Эрлотиниб, Лапатиниб, Сорафениб, Сунитиниб, Иматиниб. Российским онкологам следует набирать опыт их применения при лечении онкологических больных.

Таблица 1. BOND2: результаты лечения РТК [12]

Показатель	Cet+Bv	Cet+Bv+IRI
Число больных	40	41
Частичный эффект, %	20	37
Стабилизация, %	54	43
Время до прогрессирования, мес	5,6	7,9

Таблица 2. Эрбитукс в I линии терапии РТК

Режим, источник литературы	Число больных	Общий эффект, %	Контроль болезни, %	Время до прогрессирования, мес
FOLFOX4+Cet [13]	42	81	98	12,3
FuFOX+Cet [14]	41	54	-	-
FOLFOX6+Cet [15]	67	-	56	-
XELIRI+Cet [16]	70	40	83	10,1
TegaFIRI+Cet [17]	48	42	56	-
FOLFIRI +Cet [18]	40	43	88	-

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: в квадратных скобках ссылки на источник литературы.

Таблица 3. Результаты нерандомизированных исследований с участием Эрбитукса при II линии терапии ОГШ

Схема лечения	Число больных	Общий эффект, %	Контроль болезни, %
Cet [21]	103	12	46
Cet+DDP [22]	79	-	64
Cet+DDP или CBDCA [23]	64	11	64 (DDP) 52 (CBDCA)
Cet+CBDCA+Tax [24]	23	50	Общая выживаемость – 8 мес
Cet+FU+DDP [25]	53	24	70

Таблица 4. Эрбитукс в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого (II линия)

Схема лечения, источник литературы	Число больных	Общий эффект, %	Контроль болезни, %
Cet + Txt [32]	54	22	53
Cet + Алимта [33]	23	9,1	47,6
Cet+CBDCA+Txt [34]	80	15,2	38,5 (общая выживаемость – 10,3 мес)

Таблица 5. Эрбитукс в комбинациях I линии терапии НМРЛ

Схема лечения, источник литературы	Число больных	Общий эффект, %	Контроль болезни, %	Время до прогрессирования, мес	Общая выживаемость, мес
Cet+CBDCA+Gem [35]	35	29	-	5,3	10,3
Cet+CBDCA+Tax [36]	31	29	-	4,5	15,7
Cet+DDP+Vrb vs DDP+Vrb [37]	43	35	84	8,3	
Cet+DDP+Gem vs Gem+DDP [38]	65	27,7	75,4	75,4	7
	66	18,2	74,2	9,2	Выжили 12 мес: 49,9% 37,2%

Литература

1. Picarino L. *Molecular biology of Cancer*. Oxford, 2006.
2. Гарин А.М. Молекулярные мишени современной лекарственной терапии опухолей. XI Российский онкологический конгресс. М., 2007; 10–1.
3. Weinberg RA. *The biology of Cancer*. Garland Science, 2007.
4. Salomon DS et al. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19: 183–232.
5. McKay JA et al. *Eur J Canc* 2002; 38: 2258–64.
6. Adenis A et al. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16S): 3630.
7. Huang SM et al. *Canc Res* 1999; 59: 1935–40.
8. Cerea G et al. *Ann Oncol* 2006; 17: 66–7.
9. Saltz I et al. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1201–8.
10. Lenz HJ et al. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16S): 3536.
11. Cunningham D et al. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–45.
12. Saltz L et al. *Proc ASCO Symp* 2005; 1696.
13. Diaz-Rubio E et al. *Proc ASCO* 2005; 3535.
14. Seufferlein T et al. *Proc ASCO*; 237.
15. Ocean A et al. *Proc ASCO* 2007; 4075.
16. Cartwright T et al. *Proc ASCO* 2007; 4094.
17. Хохлова С.В. и др. *Совр. онкол.* 2007; 9 (3, 4): 82.
18. Rougier P et al. *J Clin Oncol* 2004; 22 (14S): 3513.
19. Bokemeyer C. et al. *Proc ASCO* 2007; 4035.
20. Van Cutsem E et al. *Proc ASCO* 2007; 4000.
21. Trigo J et al. *J Clin Oncol* 2004; 14S: 5502.
22. Herbst RS et al. *Proc ASCO* 2007; 7545.
23. Baselga J et al. *J Clin Oncol* 2005; 23.
24. Buentzel J et al. *Proc ASCO* 2007; 6077.
25. Humblet Y et al. *J Clin Oncol* 2004; 14S: 5513.
26. Burtness BA et al. *Clin Canc Res* 2003; 9: 77.
27. Robert F et al. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3234–43.
28. Su YB et al. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16S): 5529.
29. Bonner JA et al. *J Clin Oncol* 2004; 22 (14S): 5504.
30. Vermorken JB et al. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2171–7.
31. Lilienbaum R et al. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16S): 7036.
32. Kim ES et al. *Proc ASCO* 2003; 2581.
33. Jelal SI et al. *Proc ASCO* 2007; 4698.
34. Belani CP et al. *Proc ASCO* 2007; 7643.
35. Robert F et al. *Proc ASCO* 2003; 2587.
36. Kelly K et al. *Proc ASCO* 2003; 2592.
37. Rosell R et al. *J Clin Oncol* 2007; 22 (14S): 7012.
38. Butts C et al. *Proc ASCO* 2007; 7539.
39. Xiong HA et al. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2610–6.
40. Mochlinski K et al. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16S): 4272.
41. Chu E, DeVita VT. *Physicians Cancer Chemotherapy Drug Manual*. Boston, 2006; 94–6.

ЭРБИТУКС®  
ЦЕТУКСИМАБ

Блокируя рост опухоли,  
продлевает жизнь



- > Первое моноклональное антитело IgG1, блокирующее рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR)\*
- > Значительно повышает эффективность современных стандартных схем всех линий терапии метастатического колоректального рака
- > Новый стандарт лечения рецидивирующего и/или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи

MERCK  
SERONO