

Литература

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед-АО, 2001. – С. 187–190.
2. Каминская Г.О., Серебряная Б.А., Мартынова и др. Внутрисосудистая коагуляция крови как характерный спутник активного туберкулеза легких // Пробл. туб. – 1997; 3: 42–46.
3. Карпина Н.Л., Каминская Г.О., Серебряная Б.А. и др. Опыт применения малообъемного плазмафереза в коррекции гемостаза у больных прогрессирующим деструктивным туберкулезом легких // Пробл. туб. и бол. легких. – 2007; 6: 33–36.
4. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г. Экстракорпоральная фармакотерапия с антиагрегантом в лечении остро прогрессирующих форм туберкулеза // Пробл. туб. и бол. легких. – 2007; 11: 14–19.
5. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 302–340.
6. Макарова В.В. Нарушения в системе гемостаза и их клиническое значение при туберкулезе легких: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1995. – 23 с.
7. Мартынова Е.В. Клиническое значение изменений функционального статуса тромбоцитов у больных туберкулезом легких: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 20 с.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. – М., 2001. – Т. 2. – С. 101–131.
9. Ambrosetti M., Sarassi A., Viggiani P. et al. Frequency of venous thromboembolism among patients with tuberculosis // Eur. Respir. – 2005; 26 (49): 711.
10. Bone R. Towards a theory regarding the pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation // Crit. Care Med. – 1996; 24: 163–172.
11. Kunter E., Turken O., Sezer M. et al. Hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis // Eur. Respir. J. – 2002; 20 (38): 610.
12. Nystrom P. The systemic inflammatory response syndrome, definitions and aetiology // J. Antimicrob. Chemother. – 1998; 41 (A): 1–7.
13. Robertson C., Coopersmith C. The systemic inflammatory response syndrome // Microbes Infect. – 2006; 8: 1382–1389.
14. Robson S., White N., Aronson I. et al. Acute-phase response and the hypercoagulable state in pulmonary tuberculosis // Br. J. Haematol. – 1996; 93: 943–949.

THE USE OF HEPARIN AND PLASMAPHERESIS IN DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

O. Komissarova, Candidate of Medical Sciences; **R. Abdullayev**, MD; Professor **V. Erokhin**, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences; **N. Karpina**, MD; **D. Faizullin**, Candidate of Medical Sciences
Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Medical Sciences

Incorporation of heparin and plasmapheresis into combination treatment enhances its efficiency in patients with multiple and extended drug-resistant pulmonary tuberculosis, by promoting the cessation of bacterial excretion and the closure of decay cavities.

Key words: tuberculosis, drug resistance, plasmapheresis, heparin, plasma hemostatic system.

ПАНИТУМУМАБ И РЕЗЕКЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

М. Секачева, кандидат медицинских наук
РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН
E-mail: msekatcheva@mail.ru

Резекция печени – единственно возможный вариант полного излечения при метастатическом колоректальном раке с поражением печени. Представлен обзор данных, касающихся теоретической возможности применения панитумумаба в предоперационном лечении метастатического колоректального рака.

Ключевые слова: колоректальный рак, резекция печени, панитумумаб, объективный ответ.

У 30% пациентов с метастатическим колоректальным раком выявляют метастазы в печень, причем примерно у 85% из них на момент диагностики метастазы нерезектабельны, что связано с техническими сложностями (например, инфильтрацией печеночных вен), недостаточностью остаточного объема в печени и т.д. Поскольку резекция печени – единственно возможный вариант полного излечения при данной патологии, предоперационная лекарственная терапия должна быть направлена на создание условий для успешного выполнения радикальной операции.

Задача предоперационной терапии – уменьшить размеры очагов до достижения резектабельности метастазов, но, с другой стороны, токсические реакции лечения не должны стать препятствием для выполнения операции. На сегодняшний день практически любые схемы и препараты для лечения метастатического колоректального рака нужно рассматривать с точки зрения возможности их применения в рамках предоперационной химиотерапии. Суррогатным параметром эффективности лекарственной терапии служит частота объективного ответа опухоли по критериям RECIST (рис. 1) [1].

Настоящая статья представляет собой обзор данных, касающихся теоретической возможности применения панитумумаба в рамках предоперационного лечения метастатического колоректального рака.

ПАНИТУМУМАБ: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Панитумумаб – моноклональное антитело, практически идентичное человеческому иммуноглобулину (Ig) G2, специфично связывающееся с рецептором фактора эпидермального роста (EGFR). Панитумумаб получают по технологии рекомбинантной ДНК на клетках яичников китайского хомячка с использованием генно-инженерных методов.

EGFR – из состава 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, амфигулин 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.

Сигнальное преобразование через EGFR приводит к активации протоонкогена KRAS (гомолог вирусного онкогена саркомы крыс-2 Кирстен).

KRAS – протоонкоген, представитель семейства белков Ras. Белок KRAS представляет собой ГТФазу и является компонентом многих путей передачи сигнала. KRAS имеет изопрениловую группу на С-конце и обычно связан с клеточными мембранами.

KRAS действует как «молекулярный переключатель»; после включения он активирует белки, необходимые для распространения факторов роста и других путей – таких, как c-Raf и PI 3-kinase. KRAS связывает ГТФ в активном состоянии и может превращать его в ГДФ, а после превращения «выключается». Скорость превращения обычно низкая, но может значительно повышаться при действии вспомогательных белков (например, RasGAP), усиливающих ГТФазную активность. KRAS может связываться с белками GEF (например, SOS1), которые облегчают высвобождение связанных нуклеотидов. Соответственно, KRAS без нуклеотида легко связывает новые молекулы ГТФ или ГДФ из цитозоля. Ввиду того, что концентрация ГТФ в цитозоле значительно выше, чем ГДФ, это обычно приводит к активации KRAS.

Панитумумаб специфически связывается с EGFR, расположенными как на нормальных, так и на опухолевых клетках, и конкурентно ингибирует связывание лигандов с EGFR. В доклинических исследованиях показано, что связывание панитумумаба с EGFR предотвращает лиганд-

индуцированную рецепторную аутофосфорилиацию и активацию рецепторассоциированных киназ, что приводит к ингибированию роста опухолевых клеток, индукции апоптоза, уменьшению продукции провоспалительных цитокинов и фактора роста сосудов, к интернализации EGFR. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что панитумумаб ингибирует рост и выживание селективных клеточных линий опухолей человека, экспрессирующих EGFR (рис. 2). В настоящее время препараты, блокирующие рецепторы EGF, используются только при диком типе гена KRAS, так как их применение на фоне мутации не только не улучшает результаты лечения, но может даже ухудшать их [8].

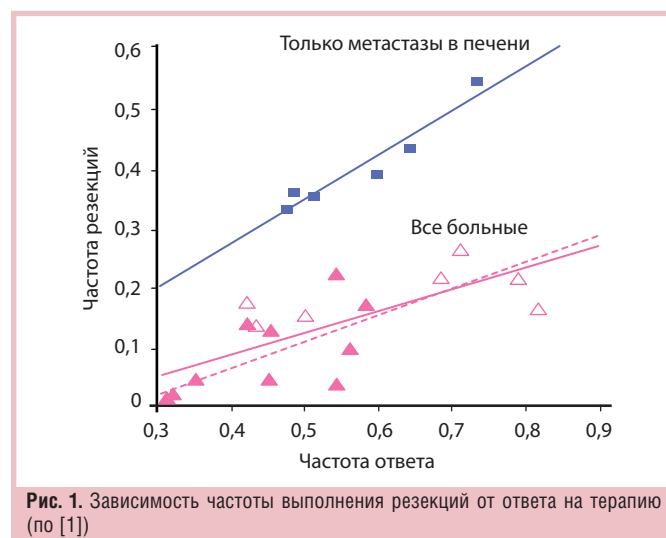


Рис. 1. Зависимость частоты выполнения резекций от ответа на терапию (по [1])

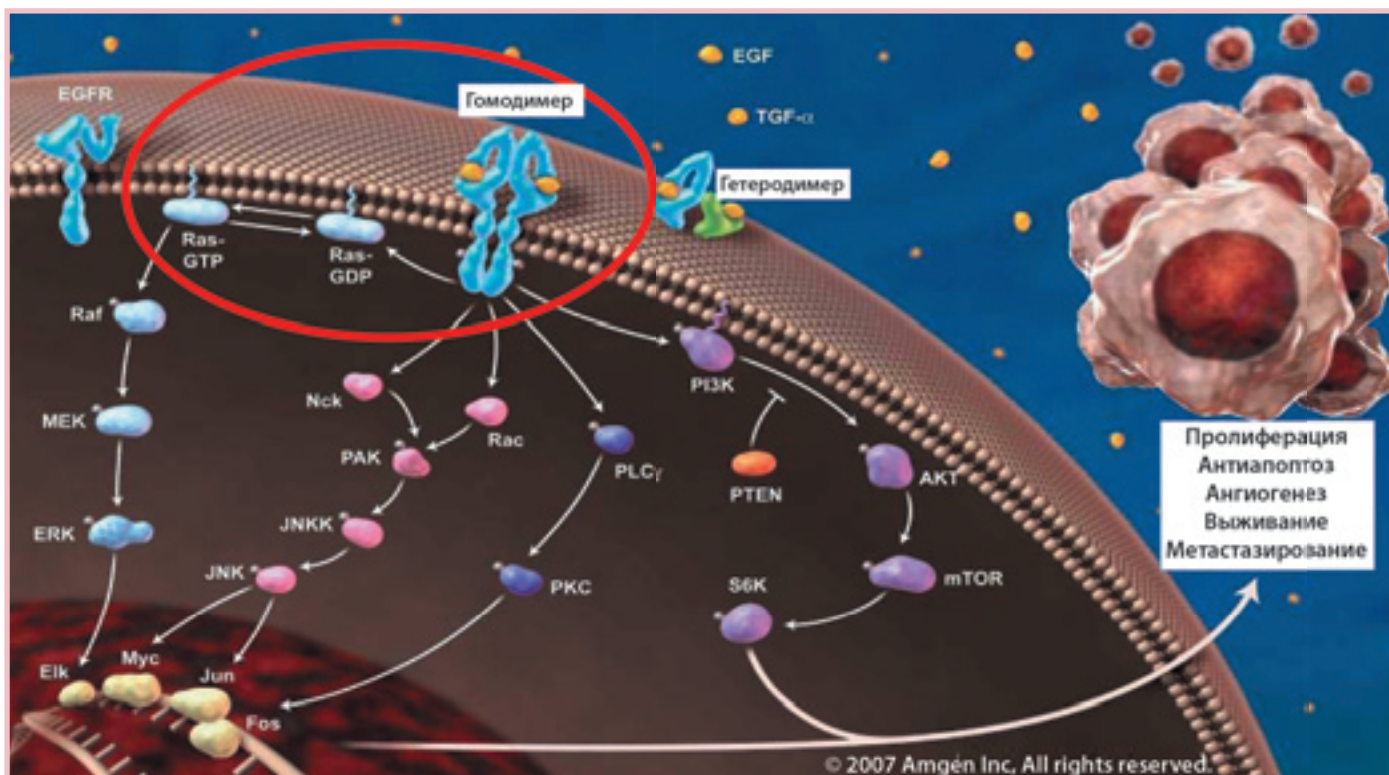


Рис. 2. EGFR-опосредованный сигнальный путь

Таблица 1

**Частота объективного ответа у обследованных разных групп
(по данным центральной оценки) [9]**

Ответ	Pmab+Bev/ Ox-CT (n=413)	Bev/Ox-CT (n=410)	Pmab+Bev/ Iri-CT (n=115)	Bev/Iri-CT (n=115)
Наилучшая общая частота ответа	190 (46)	196 (48)	49 (43)	46 (40)
Полный ответ	0	2 (<1)	0 (0)	0
Частичный ответ	190 (46)	194 (47)	49 (43)	46 (40)
Стабилизация	121 (29)	137 (33)	31 (27)	42 (37)
Прогрессирование	28 (7)	18 (4)	15 (13)	4 (3)
Недоступно для оценки	74 (18)	59 (14)	20 (18)	23 (20)

Примечание. Pmab – панитумумаб; Bev – бевацизумаб; Ox-CT – химиотерапия на основе оксалиплатина; Iri-CT – химиотерапия на основе иринотекана. КТ выполняли каждые 12 нед. В скобках указан процент.

Таблица 2

**Нежелательные явления, описанные в базовом исследовании III фазы:
панитумумаб+НПТ в сравнении с НПТ [13, 14], %**

Нежелательные явления	Панитумумаб+НПТ (n=229)		Только НПТ (n=234)	
	все случаи	реакции III-IV степени	все случаи	реакции III-IV степени
Изменения в организме в целом:				
утомляемость	26	4	15	3
общее ухудшение самочувствия	11	8	4	3
Пищеварительная система:				
боли в животе	25	7	17	5
тошнота	23	1	16	<1
диарея	21	2	11	0
запор	21	3	9	1
рвота	19	2	12	1
стоматит	7	0	1	0
воспаление слизистых оболочек	6	<1	1	0
Метаболические/питание:				
периферические отеки	12	1	6	<1
гипомагниемия	39	4	2	0
Респираторные проявления (кашель)	14	<1	7	0
Все токсические эффекты со стороны кожи/наружных покровов:				
кожа	90	16	9	0
эритема	90	14	6	0
зуд	65	5	1	0
акнеформный дерматит	57	7	1	0
шелушение кожи	57	2	2	0
сыпь	25	2	0	0
растрескивание кожи	22	1	1	0
сухость кожи	20	1	<1	0
акне	10	0	0	0
акне	13	1	0	0
Поражение ногтей:				
паронихия	25	2	0	0
другая патология	9	0	0	0
Нарушение роста волос	9	0	1	0
Нарушение роста ресниц	6	0	0	0
Изменения со стороны глаз	15	<1	2	0

ПАНИТУМУМАБ И ОБЪЕКТИВНЫЙ ОТВЕТ ОПУХОЛИ

Учитывая, что ответ опухоли по критериям RECIST на сегодняшний день считается суррогатным показателем вероятности выполнения резекционных вмешательств, рассмотрим именно этот параметр при изолированном применении панитумумаба или в сочетании с классическими схемами химиотерапии.

Логично было бы обсуждать только результаты 1-й линии лечения, так как в идеале пациента необходимо сразу после обнаружения метастазов колоректального рака в печени направлять на консилиум с участием хирургов-гепатологов и химиотерапевтов. К сожалению, на практике нередко пациент попадает к хирургу, оценивающему возможность выполнения операции на печени, уже пройдя один или даже несколько вариантов консервативного лечения. Именно поэтому в данной статье представлены результаты исследований панитумумаба не только в 1-й, но также во 2-й и последующих линиях лечения, а также в режиме монотерапии.

РЕЖИМ МОНОТЕРАПИИ

В исследование I. Malik и соавт. [2] включали пациентов, у которых прогрессирование опухоли наблюдалось на фоне терапии фторпиримидинами и оксалиплатином или иринотеканом. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня экспрессии EGFR. В 1-ю вошли пациенты с экспрессией 2+ или 3+ EGFR в $\geq 10\%$ опухолевых клеток, во 2-ю – пациенты, в опухолях которых 1+, 2+, 3+ окрашивание обнаруживалось в $\geq 10\%$ клеток, но сумма 2+ и 3+ была меньше 10%. Больные получали панитумумаб в дозе 2,5 мг/кг еженедельно в течение 8 нед (сегодня стандартной является схема: 6 мг/кг 1 раз в 2 нед). Частичный ответ зафиксирован у 10% пациентов 1-й и 9% пациентов 2-й группы. Это можно расценивать как достаточно впечатляющий результат с учетом того, что все пациенты уже получали химиотерапию в анамнезе.

Схожие результаты отмечены в исследовании II фазы [3], оценивавшем монотерапию панитумумабом после прогрессии опухоли на фоне как минимум 2 режимов, содержащих фторпиримидин, иринотекан и оксалиплатин. Панитумумаб назначали в дозе 6 мг/кг внутривенно каждые 2 нед до регистрации прогрессирования. В исследование включали только пациентов, у которых при окрашивании в $\geq 10\%$ опухолевых клеток имелись рецепторы к EGF.

Согласно данным промежуточного анализа (2005) на 16-й неделе лечения, в 8% случаев наблюдался частичный ответ опухоли.

В 2009 г. опубликовано исследование японских авторов, продемонстрировавшее схожие результаты: 13,5% частота объективного ответа в режиме монотерапии панитумумабом [4].

С учетом столь впечатляющих результатов исследований II фазы было выполнено рандомизированное исследование III фазы, в котором сравнивали применение панитумумаба в дозе 6 мг/кг внутривенно каждые 2 нед с результатами при наилучшей поддерживающей терапии. В исследование были включены 463 больных метастатическим колоректальным раком, у которых прогрессия опухоли наблюдалась на фоне лечения фторпиримидинами, иринотеканом и оксалиплатином или в течение 6 мес после его окончания. Частичный ответ составил 10% (в контрольной группе – 0). И хотя его частота по критериям RECIST зафиксирована только на указанном уровне (10%), у значительно большего числа пациентов с формальной по критериям RECIST стабилизацией заболевания также наблюдалось уменьшение размеров опухоли, не достигшее 30%.

На фоне применения панитумумаба максимальный размер целевых очагов уменьшился в среднем на 12%, в то время как на фоне наилучшей поддерживающей терапии даже при регистрации стабилизации заболевания произошло среднее увеличение (!) размеров целевых очагов, составившее около 7% [5]. В апреле 2008 г. в JCO опубликованы результаты данного исследования после ретроспективной оценки в соответствии со статусом KRAS [13]. Оказалось, что в группе больных с немутированным типом гена KRAS, получавшей панитумумаб, частота объективного эффекта составила 17% (21 из 124 пациентов; 95% доверительный интервал – 11–25%) по сравнению с 0 в группе с мутированным типом KRAS. Кроме того, в подгруппе больных с диким типом KRAS частота стабилизации заболевания при терапии панитумумабом составила 34% (в подгруппе с мутированным типом KRAS – 12%). Таким образом, общая частота контроля роста опухоли у больных, резистентных к режимам химиотерапии с включением фторпиримидинов, иринотекана и оксалиплатина, при терапии панитумумабом достигла 51%.

СОЧЕТАНИЕ С ИРИНОТЕКАНОМ

Панитумумаб в качестве 1-й линии терапии метастатического колоректального рака оценивали также в сочетании с фторурацилом/лейковорином и иринотеканом (IFL или FOLFIRI). Панитумумаб назначали пациентам с положительной иммуногистохимической экспрессией EGFR ($\geq 10\%$) еженедельно в дозе 2,5 мг/кг в течение 1 ч. При сочетании с IFL частичный ответ зарегистрирован в 47% случаев, при сочетании с FOLFIRI – в 33% [6].

Последнее крупное исследование сочетания панитумумаба с химиотерапией на основе иринотекана проведено в 2009 г. В рандомизированном исследовании III фазы оценивали комбинацию панитумумаба с FOLFIRI по сравнению с FOLFIRI у пациентов во 2-й линии лечения метастатического колоректального рака. Панитумумаб назначали в дозе 6 мг/кг 2 раза в неделю. В исследование были включены 1186 пациентов, из них у 55% был обнаружен дикий тип KRAS. Добавление панитумумаба позволило увеличить частоту объективного ответа в этой подгруппе с 10 до 35% [7].



Вектибикс (панитумумаб)

Первое и единственное 100% человеческое моноклональное антитело к EGFR для лечения больных мКРП с немутированным (дикого типа) геном KRAS

**Направленное действие
Надёжный выбор
Потому что важен
каждый день**



AMGEN

ООО «Амджен»
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10
Тел.: +7 (495) 641 18 68
Факс: +7 (495) 641 18 72

По данным небольшого многоцентрового исследования II фазы по изучению комбинации панитумумаба и режима FOLFIRI в качестве 1-й линии терапии больных метастатическим колоректальным раком (n=154), частота объективного эффекта в группе с диким типом KRAS составила 56%, а в группе с мутантным типом — 38% [10]. Частота резекции печени была соответственно 15 и 7% в группах с диким и мутантным типом KRAS; при этом у 8 и 5% больных выполнена полная резекция метастатических очагов.

КОМБИНАЦИИ С ОКСАЛИПЛАТИНОМ

В 2009 г. были представлены результаты крупного мультицентрового рандомизированного исследования III фазы по оценке эффективности добавления панитумумаба к FOLFOX [8]. В исследовании участвовали 1183 пациента, из которых 60% оказались с диким типом KRAS. Частота ответа в группе FOLFOX+панитумумаб с диким типом KRAS (обязательное условие при назначении блокаторов EGFR) составила 55% (в контрольной группе — 48%).

КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Роль добавления панитумумаба к антиангиогенным препаратам оценена в рамках рандомизированного исследования III фазы (PACCE), в котором пациенты были разделены на группы: химиотерапии на основе оксалиплатина (n=823) и химиотерапии на основе иринотекана (n=230) в сочетании с комбинацией бевацизумаб±панитумумаб в дозе 6 мг/кг каждые 2 нед. Большинство пациентов получали химиотерапию на основе оксалиплатина. Результаты представлены в табл. 1. Добавление панитумумаба не увеличивало частоту частичного ответа или стабилизации, что подтвердило вывод авторов, сделанный на основании показателей безрецидивной и общей выживаемости, о нецелесообразности добавления панитумумаба к комбинациям бевацизумаба с химиотерапией [9, 11].

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Перспектива выполнения резекции печени требует особого отношения химиотерапевта к токсическим реакциям на фоне проводимого лечения. Спектр приемлемой токсичности существенно отличается от условий стандартного лечения. Особого внимания заслуживают гематологическая токсичность и гепатотоксичность.

Хорошо известна дерматологическая токсичность терапии ингибиторами EGFR (угреподобная сыпь, зуд, эритема, сыпь, сухость и растрескивание кожи). Эти реакции часто становятся причиной отмены или снижения дозы препаратов. Однако с психологической точки зрения фактор конечности сроков лечения (например, 2–4 мес до операции) помогает пациенту выдержать данный побочный эффект (часто — исключительно косметического характера).

Для уменьшения выраженности указанных побочных эффектов пациенту рекомендуют уменьшить воздействие солнечных лучей на кожу, использовать увлажняющие кремы, местные гормональные и антибактериальные мази.

Поскольку панитумумаб является полностью человеческим антителом, инфузионные реакции наблюдаются редко (около 1%). При их возникновении необходимо прервать инфузию.

Спектр токсических реакций в режиме монотерапии панитумумабом в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией (НПТ) представлен в табл. 2. Все они не могут оказать существенного влияния ни на принятие решения в отношении резекции печени, ни на объем оперативного вмешательства.

Развернутый поиск литературных данных о гепатотоксичности панитумумаба (Вектибикса) не выявил исследований и описаний клинических случаев, в которых применение препарата в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии сопровождалось бы гепатотоксичностью [12].

Таким образом, сегодня накоплен достаточно большой опыт применения панитумумаба во всех линиях лечения колоректального рака и в сочетании как с различными вариантами химиотерапии, так и с другими таргетными препаратами. В связи с высокой частотой объективного ответа на фоне добавления панитумумаба (в том числе у пациентов, уже получавших несколько вариантов химиотерапии) можно считать целесообразным его применение при подготовке пациентов к резекции печени по поводу метастазов колоректального рака.

Литература

1. Folprecht G., Grothow A., Alberts H. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates // *Ann. Oncol.* — 2005; 16: 1311–1319.
2. Malik I., Hecht J., Patnaik A. et al. Safety and efficacy of panitumumab monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer // *Proc ASCO.* — 2004; 23: 3520.
3. Berlin J., Neubauer M., Swanson P. et al. Panitumumab antitumor activity in patients with metastatic colorectal cancer expressing $\geq 10\%$ epidermal growth factor receptor // *Proc ASCO.* — 2006; 24: 3548.
4. Muro K., Yoshino T., Doi T. et al. A phase 2 clinical trial of panitumumab monotherapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 2009; 39 (5): 321e6.
5. Siena S., Peeters M., Van Cutsem E. et al. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab // *Br. J. Cancer.* — 2007; 97 (11): 1469–1474.
6. Hecht J., Posey J., Tchekmedyian S. et al. Panitumumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan (IFL) or FOLFIRI for first-line treatment of metastatic colorectal cancer // *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium.* — 2006; Abstr. 237.
7. Peeters M., Price T., Cervantes A. et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2010; 28 (31): 4706e13.
8. Douillard J., Siena S., Cassidy J. et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study // *J. Clin. Oncol.* — 2010; 28 (31): 4697–705.
9. Hecht J., Mitchell E., Chidiac T. A randomized phase III trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2009; 27 (5): 672–80.
10. Hofheinz R., Mineur L., Greil R. et al. Panitumumab (pmab) with FOLFIRI as first-line treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Resections and curative surgery in a phase II single arm, multicenter study (20060314) // *J. Clin. Oncol.* — 2010; 28: 15.
11. Инструкция по применению препарата Вектибикс (панитумумаб).
12. Базы данных: Amgen repository, PubMed, Ovid. Стратегии поиска: Panitumumab+hepatotoxicity, panitumumab + hepatic «adverse events».
13. Amado R. et al. WildType KRAS is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer // *J Clin Oncol.* — 2008; 26:1626e34
14. Информация FDA США, www.fda.gov

PANITUMUMAB AND LIVER RESECTION IN METASTATIC COLORECTAL CANCER

*M. Sekacheva, Candidate of Medical Sciences
B.V. Petrovsky Russian Surgery Research Center, Russian Academy of Medical Sciences*

Hepatectomy is the only possible modality for complete cure of colorectal cancer liver metastases. The paper reviews data on the theoretical possibility of using panitumumab in the preoperative treatment of metastatic colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, liver resection, panitumumab, objective response.