

ГБУЗ «Самарский  
областной  
клинический  
онкологический  
диспансер», г.Самара

## ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА: ЧТО НОВОГО В 2012 ГОДУ?

М.В. Копп, И.А. Королева

*2012 год был годом  
таргетной терапии*

Опухоли желудочно-кишечного тракта – это чрезвычайно разнородная группа опухолей, характеризующаяся различными морфологическими, генетическими характеристиками и различными подходами к лечению. В настоящий момент ученые постоянно получают новые данные о биологических свойствах различных опухолей и возможностях лекарственного воздействия на них. В течение 2012 года были доложены результаты ряда исследований, важных как для научных изысканий, так и для практических онкологов.

### Колоректальный рак (КРР)

Несомненно, крайне интересной и актуальной представляется работа I.Simon et al. [1]. Авторами разработана новая генетическая классификация КРР, позволяющая прогнозировать течение заболевания и ответ на адъювантную терапию. Выделение молекулярных подтипов стало уже обычной практикой для рака молочной железы. Для КРР выделение молекулярных подтипов является новой вехой в понимании процессов регуляции опухоли и возможностей лекарственного воздействия на нее. В данном исследовании был проведен генетический анализ образцов опухоли 188 больных КРР (стадии I-IV), при этом были выделены 3 генетических подтипа. Авторы считают, что тремя основными биологическими критериями подтипов являются: эпителиально-мезенхимальный переход (признак более агрессивной опухоли), дефект коррекции неспаренных оснований ДНК (mismatch repair) и, как результат этого дефекта, высокая частота мутаций, ассоциированная с микросателлитной нестабильностью (молекулярно-генетический феномен, открытый в 1993 г. М.Pecucci и отражающий дефект mismatch repair и скорость пролиферации клеток).

Вторым был проведен так называемый этап валидации данных, в котором результаты генетического анализа образцов опухоли 543 больных КРР II и III стадии коррелировались с клиническими данными, мутационным статусом (BRCA, KRAS, PIK3CA) и ответом на терапию. На основании данного исследования были выделены 3 молекулярных подтипа КРР: А-тип, В-тип и С-тип. При этом 21,5% проанализированных образцов принадлежали к подтипу А, 62% – к подтипу В и 16,5% – к подтипу С.

А-тип (эпителиальный фенотип, deficient epithelial) КРР имеет изначально благоприятный прогноз, больные могут получить некоторую пользу от адъювантной химиотерапии. В-тип (пролиферирующий эпителиальный фенотип) КРР имеет несколько худший прогноз, опухоль потенциально чувствительна к химиотерапии, больные получают пользу от адъювантной химиотерапии. С-тип (мезенхимальный фенотип) КРР – опухоль с изначально неблагоприятным прогнозом, резистентная к химиотерапии, польза от проведения адъювантной терапии минимальна, для этого подтипа таргетная терапия, видимо, будет более предпочтительна. Для А-типа и С-типа характерна высокая частота мутаций.

Дальнейшие научные изыскания в этой области могут дать в руки онкологов механизм индивидуализации терапии больных КРР.

Рецептор эпидермального фактора роста (Epidermal Growth Factor Receptor – EGFR, HER1) в норме экспрессируется в клетках фолликулярного эпителия, кератиноцитах, потовых и сальных железах, капиллярах дермы. EGFR относится к семейству HER (ErbB) рецепторов. Это трансмембранный рецептор с тирозинкиназным

механизмом передачи сигнала, являющийся частью сигнального пути, регулирующего пролиферацию и продолжительность жизни клетки. EGFR гиперэкспрессирован в 30-100% злокачественных опухолей, поэтому данный рецептор стал «мишенью» для нескольких таргетных препаратов, как уже применяемых в клинической практике, так и находящихся в стадии разработки. Существует два типа ингибиторов EGFR: малые молекулы, блокирующие тирозинкиназу внутриклеточного домена рецептора (эрлотиниб, gefетениб), и моноклональные антитела, связывающиеся с экстрацеллюлярным доменом рецептора (цетуксимаб, панитумумаб). Цетуксимаб и панитумумаб подавляют активацию рецептора и, следовательно, сигнальные пути, что в конечном итоге приводит к снижению как инвазии опухоли в нормальные ткани, так и метастазирования. Одной из проблем клинической онкологии стало развитие резистентности к таргетным препаратам при длительном их применении.

В работе С.Montagut et al. [2] изучался механизм развития резистентности к цетуксимабу на экспериментальной модели человеческой клеточной линии рака толстой кишки, которую подвергли длительному воздействию цетуксимаба in vitro. В резистентных к цетуксимабу опухолевых клетках была выявлена мутация S492R экстрацеллюлярной части рецептора, меняющая его свойства. Данная мутация делала невозможным блокирование EGFR цетуксимабом, но при этом сохранилась возможность соединения этого рецептора с эпидермальным фактором роста. Авторы обнаружили, что эти мутированные резистентные к цетуксимабу клетки сохранили чувстви-

тельность к панитумумабу. С.Montagut et al. изучили также образцы опухоли 10 больных с клинической резистентностью к цетуксимабу, при этом у 2 больных была обнаружена мутация S492R. У одного больного с обнаруженной мутацией после прогрессии на цетуксимабе отмечена клиническая регрессия после назначения панитумумаба. Эта экспериментальная работа, возможно, приближает нас еще на шаг к индивидуализации противоопухолевого лечения. Видимо, цетуксимаб и панитумумаб по-разному взаимодействуют с экстрацеллюлярной частью EGFR. После развития резистентности к цетуксимабу у ряда больных таргетная терапия может быть успешно продолжена панитумумабом. Исследования должны быть продолжены, в том числе представляется интересным изучение мутационного статуса больных, уже участвующих в многоцентровых клинических исследованиях, и планирование новых исследований.

В 2012 году было опубликовано руководство ESMO по лечению КРР (Consensus Guideline) [3]. Эта большая работа группы европейских экспертов крайне важна, так как в ней подробно отражены различные аспекты диагностики и лечения как раннего, так и метастатического колоректального рака (МКРР). В руководстве сформулированы алгоритмы терапии при различных клинических ситуациях. На наш взгляд, наиболее интересным представляется подход к лечению больных, у которых синхронно выявлены первичная опухоль толстой кишки и отдаленные метастазы в легкие и/или печень. В данной ситуации оптимальным является проведение хирургического лечения R0 в сочетании с лекарственной терапией

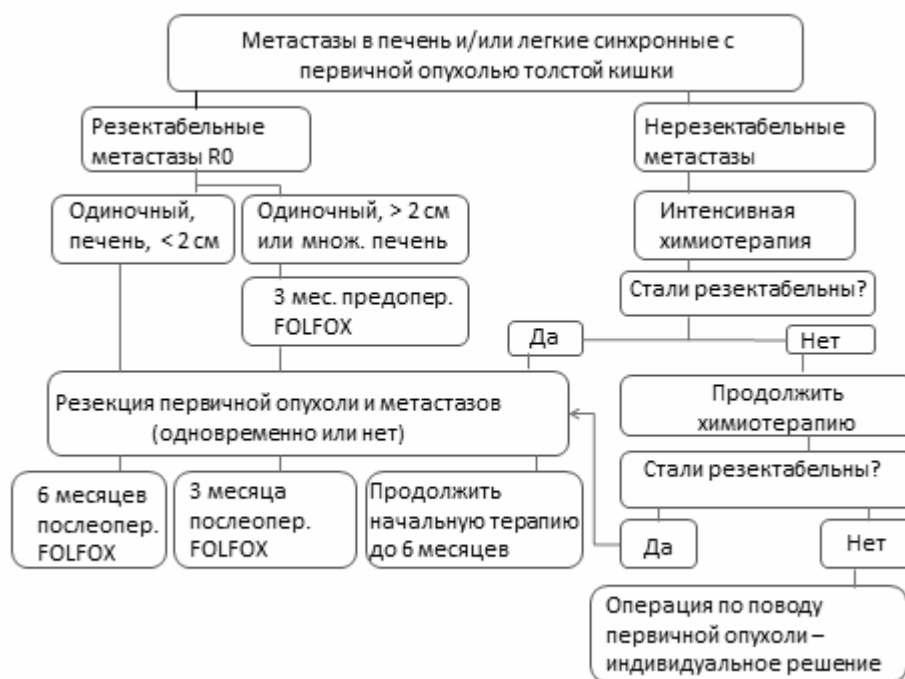


Рис. 1. Алгоритм лечения для синхронных с первичной опухолью метастазов рака толстой кишки (адаптировано по Smoll H.J. et al. [3])

Таблица 1.

Клинические группы при раке толстой кишки для выбора терапии первой линии

Группа	Клиническая картина	Цель лечения	Интенсивность лечения
0	Возможна резекция R0 метастатических очагов в легких или печени	Снижение риска рецидива	Ничего или средняя интенсивность(FOLFOX)
1	Невозможна резекция R0 метастатических очагов в легких или печени, но при этом: <ul style="list-style-type: none"> <li>• очаги могут стать резектабельными после ответа на индукционную терапию;</li> <li>• ± ограниченные/локализованные очаги в других органах, например локорегионарные лимфоузлы;</li> <li>• пациент физически может выдержать большую операцию (биологический возраст, состояния сердца, легких) и более интенсивную химиотерапию</li> </ul>	Максимальное уменьшение очагов	Максимально активный комбинированный режим
2	Множественные метастазы/поражение нескольких органов, при этом: <ul style="list-style-type: none"> <li>• быстрая прогрессия и/или</li> <li>• симптомы, вызванные опухолью, и/или риск быстрого ухудшения;</li> <li>• сопутствующие болезни позволяют провести интенсивное лечение</li> </ul>	- Клинически значимое уменьшение опухолевых очагов так можно быстрее. - Как минимум, достижение контроля заболевания	Активная комбинация: как минимум дублет
3	Множественные метастазы/поражение нескольких органов, при этом: <ul style="list-style-type: none"> <li>• очаги никогда не станут резектабельными</li> <li>• и/или нет выраженных симптомов или риска быстрого ухудшения</li> <li>• и/или тяжелая сопутствующая патология (не позволяющая провести хирургическое лечение или интенсивную системную терапию, как в группе 1 и 2)</li> </ul>	- Сдерживание, дальнейшее прогрессирование - Уменьшение опухолевых очагов менее значимо - Низкая токсичность наиболее значима	Выбор лечения с учетом характеристик опухоли и предпочтений пациента по токсичности и эффективности: - «Наблюдай и жди» - следующий шаг – начать лечение: - монотерапия, - дублет с низкой токсичностью - Не использовать триплеты

Примечание. Адаптировано по Smoll H.J. et al. [3].

ей. Для определения тактики больных относят к одной из 4 групп (табл. 1). Группа 0 – это больные, для которых возможна резекция R0 метастатических очагов в легких или печени. Для этих пациентов рекомендуется периоперационная химиотерапия (3 месяца предоперационной и 3 месяца послеоперационной химиотерапии FOLFOX). Альтернативно может быть хирургическое удаление первичной опухоли и метастазов, затем 6 месяцев адъювантной химиотерапии FOLFOX. Группа 1 – больные с потенциально резектабельными метастазами после проведения химиотерапии. Для этих больных должно быть выбрано максимально активное индукционное лекарственное лечение. Если метастазы станут резектабельными, следует выполнить хирургическое удаление первичной опухоли и метастазов, а после операции следует продолжить химиотерапию в том же режиме, в общей сложности 6 месяцев (включая предоперационную терапию). Если метастазы не стали резектабельными, то продолжение или прекращение химиотерапии зависит от выраженности ответа на терапию (рис. 1). Для больных груп-

пы 2 и 3 (нерезектабельные метастазы) рекомендуются паллиативные хирургические вмешательства и химиотерапия. В случае выраженных симптомов первичной опухоли вначале может быть проведено какое-либо симптоматическое вмешательство (стент, стома) или резекция опухоли, а затем химиотерапия.

Несомненно, в 2012 г. все онкологи с нетерпением ждали результатов клинического исследования AVANT [4]. Задачей этого исследования было оценить эффективность комбинации бевацизумаба и оксалиплатин-содержащей химиотерапии в адъювантном режиме у пациентов с операбельным раком ободочной кишки III стадии или II стадии при высоком риске рецидива. Ожидалось, что бевацизумаб улучшит результаты лечения больным группы высокого риска. 3451 пациент из 330 центров 34 стран был включен в рандомизированное открытое исследование 3 фазы. Хирургическое вмешательство выполнялось не позднее 4-8 недель до дня рандомизации. В соотношении 1:1:1 больные были распределены в 3 группы: FOLFOX4 (оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин

200 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> болюсно плюс 600 мг/м<sup>2</sup> 22-часовая продолжительная инфузия в 1-й день; лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> болюсно плюс 600 мг/м<sup>2</sup> 22-часовая продолжительная инфузия во 2-й день) каждые 2 недели, 12 циклов; бевацизумаб 5 мг/кг плюс FOLFOX4 (каждые 2 недели, 12 циклов) с последующим назначением монотерапии бевацизумабом 7,5 мг/кг каждые 3 недели (8 циклов за 24 недели); бевацизумаб 7,5 мг/кг плюс XELOX (оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> день 1-й каждые 2 недели плюс капецитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> дважды в день, дни 1-15 – 8 циклов) с последующим назначением монотерапии бевацизумабом 7,5 мг/кг каждые 3 недели (8 циклов за 24 недели). Первичной целью была оценка безрецидивной выживаемости у пациентов с III стадией. В исследование было включено 2867 больных III стадии КРР, из которых 955 получили режим FOLFOX4, 960 – бевацизумаб и FOLFOX4, 952 – бевацизумаб и XELOX. При медиане наблюдения 48 месяцев 237 (25%) больных из 1 группы, 280 (29%) – из 2 группы и 253 (27%) – из 3 группы имели прогрессирование болезни, развитие новой опухоли или умерли. Различия в безрецидивной выживаемости не было выявлено ни в одной группе: FOLFOX4 против бевацизумаба-FOLFOX4 (HR 1,17; 95% CI 0,98-1,39; p=0,07), бевацизумаба-XELOX против FOLFOX4 (HR 1,07; 95% CI 0,90-1,28; p=0,44). При минимальной медиане наблюдения 60 месяцев различия были недостоверны и для общей выживаемости: FOLFOX4 против бевацизумаба-FOLFOX4 (HR 1,27; 95% CI 1,03-1,57; p=0,02), бевацизумаба-XELOX против FOLFOX4 (HR 1,15; 95% CI 0,93-1,42; p=0,21). Таким образом, был сделан вывод, что добавление бевацизумаба в адьювантном режиме не увеличивает безрецидивную выживаемость больных раком ободочной кишки III стадии. Данные по общей выживаемости свидетельствуют о некотором положительном влиянии бевацизумаба. По итогам данного исследования применение бевацизумаба в адьювантной терапии КРР признано нецелесообразным.

Говоря об итогах 2012 года в терапии КРР, можно смело заявить, что 2012 год был годом таргетной терапии. Новые клинические данные продолжают изменять наше видение этой проблемы. На ASCO 2012 были доложены результаты рандомизированного исследования III фазы TML [5], которые ответили на вопрос: следует ли при метастатическом КРР продолжать бевацизумаб после прогрессирования? В исследование включались больные метастатическим колоректальным раком, которые на 1 линии терапии получали стандартную химиотерапию + бевацизумаб и у которых было выявлено прогрессирование заболевания в течение 3 месяцев после её окончания. Больные рандомизировались в 2 рукава: стандартный фторпиримидин-содержащий режим ± бевацизумаб. Второй химиопрепарат (оксалиплатин или иринотекан) выбирался с учетом цитостатика, уже использовавшегося на 1 линии терапии (выполнялся перекрест). Главной конечной точкой была оценка общей выживаемости. В исследование было включено 820 больных (409 в группу бевацизумаба и 411 в группу только химиотерапии), груп-

пы были хорошо сбалансированы. Медиана общей выживаемости составила 11,2 месяца для группы бевацизумаб+химиотерапия и 9,8 месяца для группы только химиотерапии (HR=0,81; 95% CI 0,69-0,94; p=0,0062). Различия в медиане времени без прогрессирования также были достоверными. В группе бевацизумаб+химиотерапия она составила 5,7 месяца против 4,1 месяца в группе только химиотерапии (HR=0,68; 95% CI 0,59-0,78; p<0,0001). Данное исследование продемонстрировало, что после прогрессирования на 1 линии бевацизумаб-содержащей химиотерапии целесообразно сменить режим терапии и продолжить введение бевацизумаба. Это приводит к значительному увеличению общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Наиболее значимой, на наш взгляд, в 2012 году в терапии КРР стала регистрация двух новых таргетных препаратов – регорафениба и афлиберцепта. Регорафениб – пероральный мультикиназный таргетный ингибитор рецепторов VEGF, играющий центральную роль в ангиогенезе. Кроме того, регорафениб подавляет различные онкогенные и стромальные киназы, в том числе KIT, RET, PDGFR, FGFR и RAF, способствуя тем самым прекращению пролиферации злокачественных клеток. В 2012 году были доложены результаты многоцентрового рандомизированного исследования III фазы CORRECT [6]. В данном исследовании – 760 пациентов с метастатическим колоректальным раком, у которых было зарегистрировано прогрессирование в срок ≤ 3 месяца после последней стандартной терапии (больные ранее получали химиотерапию, бевацизумаб, панитумумаб, цетуксимаб). Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу регорафениба (160 мг, перорально, 3 недели лечения, 1 неделя перерыва) плюс наилучшая поддерживающая терапия (n=505) или в группу плацебо плюс наилучшая поддерживающая терапия (n=255). Основной точкой эффективности была выбрана общая выживаемость. Вторичные критерии включали выживаемость без прогрессирования, частоту ответов, безопасность. Медиана общей выживаемости была достоверно лучше для регорафениба – 6,4 месяца по сравнению с 5 месяцами для плацебо (HR= 0,773; 95% CI: 0,635-0,941; p=0,0051). Выживаемость без прогрессирования также была в пользу исследуемого препарата (HR= 0,493; 95% CI 0,418-0,581; p<0,000001). Частота ответов была невысокой: 1,6% и 0,4% соответственно. Однако контроль заболевания (объективный ответ + стабилизация) чаще достигался в группе с регорафенибом – 44%, и реже в группе плацебо – 15% (p<0,000001). Оценка качества жизни пациентов проводилась с использованием 3 опросников (EORTC QLQ-C30, EQ-5D index, EQ-5D VAS), при этом не было выявлено различия в качестве жизни у больных, получавших и не получавших регорафениб. В исследовании CORRECT больные группы плацебо получали лучшую поддерживающую терапию. Можно провести некую параллель с ранее опубликованным исследованием, в котором было показано, что проведение лучшей поддерживающей терапии при немелкоклеточном раке легкого улучшает качество жизни и уве-

личивает общую выживаемость. Предположительно, такой же эффект от лучшей поддерживающей терапии мог быть при метастатическом КРР, и этим объясняется одинаковое качество жизни у больных, получавших и не получавших регорафениб. Анализ в подгруппах с учетом пола, возраста, общего статуса, локализации первичной опухоли, числа линий терапии до рандомизации ( $\leq 3$  или  $> 3$ ), KRAS мутационного статуса показал преимущество регорафениба. При анализе мутационный статус KRAS в данном исследовании не явился ни предиктивным, ни прогностическим фактором. Наиболее частыми побочными эффектами регорафениба (3-4 степени токсичности) были ладонно-подошвенный синдром (17%), утомляемость (15%), диарея (8%), гипербилирубинемия (8%) и артериальная гипертензия (7%). В 2012 году таргетный препарат Регорафениб (торговое название в США – Stivarga) был одобрен Управлением США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) для лечения больных метастатическим колоректальным раком, получавших ранее режимы химиотерапии на основе фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана или таргетные препараты. Профессор Эрик Ван Кастем (Левен, Бельгия) во время своей презентации назвал регорафениб потенциально новым стандартом медицинской помощи для больных с химиорефрактерным метастатическим колоректальным раком.

В 2012 году на ASCO были доложены итоги клинического исследования VELOUR [7]. Новый таргетный препарат афлиберцепт (также известный как VEGF-Trap) – это рекомбинантный полностью человеческий белок, напоминающий антитело, полученный путем слияния надмембранной части рецептора VEGF (в качестве антигенсвязывающего фрагмента – Fab) и IgG (в качестве Fc-фрагмента). Афлиберцепт связывает VEGF-A и VEGF-B, а также фактор роста плаценты, что приводит к подавлению ангиогенеза в опухоли. Эффективность и безопасность афлиберцепта были изучены в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы VELOUR, в которое были включены 1226 больных метастатическим колоректальным раком, у которых было выявлено прогрессирование заболевания на фоне или после терапии, включающей оксалиплатин. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1 и получали либо FOLFIRI + плацебо либо FOLFIRI+афлиберцепт 4 мг/кг в/в каждые 2 недели. Стратификация проводилась по статусу (0 или 1 или 2) и по применению бевацизумаба на первой линии терапии. Основной точкой эффективности была выбрана общая выживаемость. В группе больных, получавших FOLFIRI + афлиберцепт, общая выживаемость составила 13,5 месяца против 12,06 месяца группе FOLFIRI+плацебо, что было достоверно лучше (HR=0,82; 95% CI : 0,71-0,94; p=0,0032). Кроме того, в группе с афлиберцептом наблюдалось увеличение выживаемости без прогрессирования по сравнению с контрольной группой – 6,9 мес. vs. 4,7 мес. и частоты ответов – 20% vs. 11%, соответственно. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA, США)

одобрило афлиберцепт в комбинации с FOLFIRI (лейковорин, 5-фторурацил, иринотекан) для лечения метастатического колоректального рака.

На ASCO 2012 J.Allegra доложил результаты анализа в подгруппе больных (n=337), получавших в первой линии терапии бевацизумаб [8]. 187 больных получали FOLFIRI+плацебо и 186 FOLFIRI+афлиберцепт. Применение афлиберцепта привело к улучшению общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования независимо от того, получали ли больные на первой линии бевацизумаб или нет. Было бы логично предположить, что афлиберцепт принесет меньшую пользу больным, уже получавшим анти-VEGF терапию на первой линии, но тренды, полученные для всех больных (n=1226), больных, не получавших бевацизумаб (n=853), и больных, получавших бевацизумаб на первой линии терапии (n=373), оказались сходными. При назначении бевацизумаба на первой линии в группе больных, получавших FOLFIRI + афлиберцепт (n=186), общая выживаемость составила 12,5 месяца против 11,7 месяца группе FOLFIRI+плацебо (n=187) (HR=0,862; 95% CI : 0,673-1,104). Также не было различий в частоте нежелательных явлений 3-4 степени при терапии афлиберцептом для больных, получавших на первой линии FOLFOX+бевацизумаб (100%) и получавших только FOLFOX (98,9%).

На ASCO 2012 года были доложены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы X-RECT: перифозин (perifosine) + капецитабин против плацебо + капецитабин у больных рефрактерным метастатическим колоректальным раком [9]. Перифозин является пероральным синтетическим алкилфосфолипидом и ингибирует несколько сигнальных путей: АКТ, NFκB, JNK. Перифозин также влияет на проницаемость мембран, состав липидов мембран, фосфолипидный метаболизм и трансдукцию митогенного сигнала, что приводит к дифференцированию клеток и ингибированию их роста. В данное исследование было включено 468 (по 234 больных в каждой группе) больных колоректальным раком, которые ранее получили все стандартные линии лекарственной терапии. Пациенты рандомизировались 1:1. Больные получали либо перифозин 50 мг внутрь 1 раз в день + капецитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> внутрь 2 раза в день с 1 по 14 дни 21-дневного цикла, либо плацебо + капецитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> внутрь 2 раза в день с 1 по 14 дни 21-дневного цикла. Группы были сбалансированы по полу, возрасту, статусу, мутационному статусу KRAS, числу предшествующих линий терапии (среднее число линий терапии – 4). К сожалению, несмотря на обнадеживающие результаты исследования II фазы, данное исследование не показало преимуществ перифозина. Возможно, при анализе биомаркеров будет выявлена подгруппа больных, для которой перифозин дает преимущество.

## Рак пищевода

Исследования в лечении рака пищевода (РП) посвящены, прежде всего, терапии неоперабельных и диссе-

минированных опухолей. В 2012 году были доложены результаты рандомизированного исследования III фазы химиолучевой терапии (ХЛТ) с FOLFOX или цисплатином и фторурацилом при РП (PRODIGE5/ACCORD 17) [10]. При планировании данного исследования предполагалось, что применение режима FOLFOX позволит улучшить результаты химиолучевого лечения РП. Рандомизация проводилась в соотношении 1:1, стратификация была по гистологическому типу, потере веса за 6 месяцев (<10% и ≥ 10%), общему состоянию (0 против 1 против 2 по шкале ECOG). В исследовании включались больные с неоперабельным РП, противопоказаниями к хирургическому лечению или при отказе от хирургического лечения. Доза облучения составляла 50 Гр (2 Гр/5 фракций в неделю) в течение 5 недель. В рукаве А больные получили 6 циклов химиотерапии каждые 2 недели: оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в день 1, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup>, 5-ФУ 400 мг/м<sup>2</sup> болюс в день 1, затем 5-ФУ 1600 мг/м<sup>2</sup> 46-часовая непрерывная инфузия, первые 3 цикла проводились одновременно с лучевой терапией. В рукаве В больным проводили 4 цикла химиотерапии: цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в день 1, 5-ФУ 1000 мг/м<sup>2</sup>/день в дни 1-4, первые 2 цикла проводились одновременно с лучевой терапией. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования. В исследование было включено 267 больных. Лечение было проведено в полном объеме. Среднее время наблюдения составило 25,3 месяца. 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 18,2% и 17,4% соответственно (HR = 1,07; 95% CI : 0,80-1,43), а медиана общей выживаемости составила 20,2 месяца и 17,5 месяца (HR = 1,06; 95% CI : 0,77-1,46). Частота токсичности 3/4 степени была одинакова: нейтропения 30,6% и 31,3%, фебрильная нейтропения 5,3% и 7,0%, анемия 5,4% и 11,0%, астения 17,6% и 10,2% соответственно. Таким образом, замена стандартного режима цисплатин и фторурацил на FOLFOX при проведении химиолучевой терапии рака пищевода не дала преимуществ по выживаемости без прогрессирования, изучаемый режим имел такую же токсичность.

В настоящее время меняется эпидемиология аденокарциномы пищевода. Заболеваемость аденокарциномой пищевода возрастает как в США, так и в Европе. Среди белого мужского населения США годовой прирост составляет около 10%; в некоторых странах аденокарцинома пищевода встречается чаще, чем плоскоклеточный рак пищевода [11, 12]. Гиперэкспрессия EGFR выявляется при аденокарциноме пищевода в 27-50% и коррелирует с плохим прогнозом. На ASCO 2012 были доложены результаты рандомизированного мультицентрового исследования эпирубина, оксалиплатина и капецитабина (ЕОС) плюс панитумумаба при распространенном раке пищевода (REAL3) [13]. В исследование включали пациентов метастатической или местнораспространенной аденокарциномой пищевода. Больные рандомизировались в две группы: первая группа получала режим ЕОС (эпирубин 50 мг/м<sup>2</sup>, оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup>, капецитабин 1250 мг/м<sup>2</sup>/сут), вторая группа получала режим мЕОС+Р

(эпирубин 50 мг/м<sup>2</sup>, оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup>, капецитабин 1000 мг/м<sup>2</sup>/сут, панитумумаб 9 мг/кг). Первичной задачей была оценка общей выживаемости. В исследование были включены 553 больных (ЕОС – 275 больных, мЕОС+Р – 278 больных), медиана наблюдения – 5,0 и 5,2 месяца, соответственно. Медиана общей выживаемости составила 11,3 месяцев в группе химиотерапии ЕОС по сравнению с 8,8 месяца в группе мЕОС+Р (HR = 1,37; 95% CI : 1,07-1,76, p=0,013). Медиана выживаемости без прогрессирования составил 7,4 и 6,0 месяцев соответственно (HR = 1,22; 95% CI : 0,98-1,52, p= 0,068), общий ответ составил 42% и 46% соответственно (HR= 1,16; 95% CI : 0,81-1,57, p=0,467). В группе пациентов, получавших панитумумаб, чаще наблюдалась диарея 3/4 степени (17% против 11%), сыпь (14% против 1%) и тромбоэмболические осложнения (12% против 7%). В группе мЕОС+Р было выявлено, что медиана общей выживаемости была значительно выше у больных, у которых наблюдалась сыпь 1-3 степени (77%, n=209) по сравнению с больными без сыпи (23%, n=63); медиана общей выживаемости составила 10,2 против 4,3 месяца (p<0,001). Прогностических маркеров не было выявлено. Авторы связывают худшие результаты в группе мЕОС+Р с более низкими дозами оксалиплатина и капецитабина в этой группе.

В прошедшем году на конгрессе ESMO были доложены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования gefitiniba против плацебо при раке пищевода, прогрессирувавшем после химиотерапии, COG (Cancer Oesophagus Gefitinib) [14]. Исследование было проведено в Великобритании, в него было включено 450 больных с прогрессирующим раком пищевода, ранее получивших 1 или 2 линии химиотерапии. Рандомизация была 1:1, больные получали либо плацебо, либо gefitinib 500 мг в сутки. Медиана выживаемости без прогрессирования была 35 дней для пациентов, получавших плацебо, и 49 дней для больных, получавших gefitinib (HR= 0,795; 95% CI : 0,657 – 0,962; p=0,017). В группе gefitiniba у больных чаще отмечалась уменьшение дисфагии, что является, конечно, важным показателем для данной группы больных. Выигрыша в общей выживаемости не было получено, медиана общей выживаемости составила 3,6 месяца в группе плацебо и 3,73 месяца в группе gefitiniba (HR= 0,9; 95% CI : 0,741-1,092, p=0,285). При анализе в подгруппах по общему состоянию больных (performance status – PS – общее состояние по шкале ECOG) различия были достоверны и медиана общей выживаемости при PS – 0, 1 и 2 составила 6,03 месяца, 3,93 месяца и 1,97 месяца соответственно (p<0,0001). В дальнейшем планируется проведение молекулярно-генетического анализа.

## Рак желудка

Большинство исследований, посвященных раку желудка (РЖ), проводится в настоящее время в Восточной Азии, что логично, так как именно в странах Восточной Азии заболеваемость РЖ крайне высока. Сейчас ведется поиск

оптимальной адъювантной химиотерапии операбельного РЖ, которая позволит значительно повлиять на продолжительность безрецидивной выживаемости. Исследование CLASSIC выполнялось в Китае, Корее и Тайване у больных раком желудка после гастрэктомии и лимфодиссекции D2 [15]. В этом исследовании, в которое было включено 1035 больных, в качестве адъювантной терапии использовали комбинацию CAPOX (оксалиплатин в дозе 130 мг/м<sup>2</sup> 1 день и капецитабин в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> внутрь 2 раза в день 1-14 дни, каждые 3 недели 8 курсов лечения). При среднем сроке наблюдения 34 месяца 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 59% в группе только хирургического лечения и 74% в группе адъювантной терапии (снижение относительного риска прогрессирования на 44%, HR=0,56, p<0,0001). Из нежелательных явлений 3-4 степени наиболее часто наблюдалась нейтропения (22%), тромбоцитопения (8%), тошнота (8%) и рвота (8%). Частота развития сенсорной нейропатии 1-2 степени составила 10%, и лишь у 3 больных это осложнение достигло 3 степени выраженности. Все 8 курсов терапии получили 67% больных, однако почти все они потребовали снижения дозы. Токсичность была причиной прекращения терапии у 10% больных. Авторы данного исследования также сделали вывод о том, что проведение адъювантной терапии после гастрэктомии с лимфодиссекцией D2 уменьшает риск прогрессирования заболевания у больных РЖ.

В 2012 году доложены результаты проведенного в Италии многоцентрового исследования ITACA-S (n=1106), в котором изучался интенсивный режим адъювантной терапии после радикального хирургического лечения РЖ [16]. Больные рукава А получали исследуемый режим адъювантной терапии, который состоял из 4 последовательных циклов FOLFIRI, затем 3 цикла: доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в день 1 и цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в день 1, продолжительность цикла 21 день. Больные рукава В получали лейковорин 100 мг/м<sup>2</sup> в день 1 и 2,5-фторурацил 400-600 мг/м<sup>2</sup> в день 1 и 2, продолжительность цикла 14 дней, всего 9 циклов. Были проанализированы результаты лечения 1100 больных (562 в рукаве А и 538 в рукаве В), медиана наблюдения составила 49 месяцев, на момент проведения анализа прогрессирование или смерть наступили у 538 больных. При этом не было выявлено различия в безрецидивной выживаемости (HR= 0,98; 95% CI 0,83-1,16; p = 0,83). Был сделан вывод, что применение более интенсивного режима не улучшает безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с режимом фторурацил + лейковорин.

Результаты лечения метастатического РЖ остаются малоутешительными, в связи с этим предпринимаются попытки создания новых режимов терапии, включающих таргетные препараты. При раке желудка EGFR гиперэкспрессирован в 9-44% случаев [17]. На конгрессе ESMO 2012 были доложены результаты большого открытого рандомизированного контролируемого исследования III фазы цетуксимаба в комбинации с капецитабином и цисплатином как первой линии терапии распространенного РЖ

EXPAND [18]. В исследование было включено 904 пациента из 25 стран и рандомизированных, 455 пациентов получили капецитабин, цисплатин плюс цетуксимаб, и 449 пациента получили только капецитабин и цисплатин. Различия в результате лечения в группах не было получено: выживаемость без прогрессирования 4,4 месяца в группе с цетуксимабом против 5,6 месяца в контрольной группе и общая выживаемость 9,4 месяца против 10,7 месяца соответственно. Общий ответ был 29% в группе с цетуксимабом и 30% в контрольной группе. Таким образом, не было выявлено преимуществ от добавления цетуксимаба к режиму капецитабин и цисплатин при распространенном РЖ.

В настоящее время стандартной первой линией терапии распространенного РЖ признано сочетание цисплатина с фторпиримидинами. Поиск оптимальной терапии второй линии продолжается. На ASCO 2012 были доложены результаты проведенного в Японии рандомизированного III фазы исследования иринотекана и еженедельного паклитаксела при распространенном РЖ рефрактерном к режиму, содержащему фторпиримидин и платину (WJOG4007) [19]. Больные с рефрактерным к стандартной химиотерапии распространенном РЖ рандомизировались 1:1 в два рукава: иринотекан (150 мг/м<sup>2</sup>, каждые 2 недели) или паклитаксел (80 мг/м<sup>2</sup>, дни 1, 8, 15, каждые 4 недели). Первичной целью исследования была общая выживаемость, вторичные – выживаемость без прогрессирования, общий ответ. В исследование было включено 223 больных, из них 112 получали иринотекан и 111 паклитаксел. Рукава были сбалансированы. Медиана общей выживаемости составила 8,4 месяцев для иринотекана и 9,5 месяцев для паклитаксела (HR= 1,132; 95% CI : 0,86-1,49; p = 0,38). Медиана выживаемости без прогрессирования была 2,3 месяца для иринотекана и 3,6 месяцев для паклитаксела (HR = 1,14; 95% CI : 0,88-1,49; p = 0,33). Общий ответ составил 13,6% в группе иринотекана и 20,9% паклитаксела (p = 0,20). Наиболее частыми неблагоприятными явлениями 3/4 степени были нейтропения (39,1% для иринотекана против 28,7% для паклитаксела), анемия (30,0% против 21,3% соответственно) и анорексия (17,3% и 7,4% соответственно). Был сделан вывод, что иринотекан не продемонстрировал превосходство над паклитакселом. Авторы считают, что еженедельный режим паклитаксела может быть использован как группа сравнения для исследований III фазы второй линии химиотерапии распространенного РЖ.

Пероральный фторпиримидин S-1 используется в качестве стандартного лечения первичного и метастатического РЖ в Восточной Азии. Уточненные результаты проведенного в Японии и Корее многоцентрового клинического исследования III фазы S1 и доцетаксела против S1 при распространенном РЖ были доложены на Конгрессе ESMO 2012 [20]. Больные неоперабельным или прогрессирующим РЖ рандомизировались 1:1 в два рукава: доцетаксел плюс S-1 (DS) или S-1 только (S-1). В рукаве DS больные получили доцетаксел 40 мг/м<sup>2</sup> в день 1 внутривенно и S-1 80 мг/м<sup>2</sup> внутрь в дни 1-14, продолжительность цикла была 21 день.

В рукаве S-1 пациенты получали S1 80 мг/м<sup>2</sup> в дни 1-28, продолжительность цикла была 42 дня. Первичной конечной точкой была общая выживаемость, вторичные конечные точки – выживаемость без прогрессирования и уровень ответа. В исследование было включено 639 больных, вошли в анализ 635. Медиана общей выживаемости была 12,48 месяцев в рукаве DS и 10,78 месяцев в рукаве S-1 (HR = 0,837; 95% CI: 0,711-0,985; p = 0,0319). Выживаемость без прогрессирования составила 5,29 месяцев в группе DS и 4,17 месяцев – S-1 (p = 0,001). Объективный ответ был 38,8% для DS и 26,8% для S-1 (p = 0,0048). Нейтропения была более частой при DS, и в этой же группе один пациент умер от тромбоцитопении 4 степени. Авторы сделали вывод, что добавление доцетаксел к S-1 во второй линии терапии распространенного РЖ позволяет улучшить общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования и общий ответ. Режим DS предложен как новый вариант лечения для пациентов с распространенным РЖ.

### Выводы:

1. Выделены молекулярно-генетические подтипы КРР, которые в будущем могут быть использованы как прогностические и предиктивные факторы.

2. В Руководстве ESMO по лечению КРР выделены 4 группы больных колоректальным раком с метастазами в легкие и печень и определена тактика их лечения.

3. Признано нецелесообразным назначение бевацизумаба с адьювантной целью при КРР.

4. При метастатическом КРР после прогрессирования на фоне химиотерапии + бевацизумаб целесообразно сменить линию химиотерапии, но продолжить терапию бевацизумабом.

5. Зарегистрированы два новых таргетных препарата для терапии метастатического КРР – регорафениб и афлиберцепт.

6. При проведении химиолучевого лечения РП стандартным остается режим цисплатин + 5-фторурацил.

7. Проведение интенсивной адьювантной химиотерапии при раке желудка (FOLFIRI, затем доцетаксел и цисплатин) не сопровождается повышением эффективности по сравнению со стандартной схемой 5-фторурацил+лейковорин.

8. Добавление доцетаксела к фторпиримидину S1 улучшает результаты терапии второй линии при распространенном РЖ.

### Литература

1. Simon I, Roepman P, Schlicker A. et al. Association of colorectal cancer intrinsic subtypes with prognosis, chemotherapy response, deficient mismatch repair, and epithelial to mesenchymal transition (EMT) // J. Clin. Oncol. – Vol.30. – 2012 (suppl. 34; abstr. 333).

2. Montagut C, Dalmases A, Bellosilly B. et al. Identification of a mutation in the extra cellular domain of the Epidermal Growth Factor Receptor conferring cetuximab resistance in colorectal cancer // Nature Medicine. – 2012. – Vol.18. – P.221-223.

3. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A. et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making // Ann. Oncol. – 2012, Oct. – Vol.23(10). – P.2479-2516.

4. de Gramont A. et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial // The Lancet Oncology. – 2012. – Vol.13. – Issue 12. – P.1225-1233.

5. Arnold D, Andre T, Bennouna J. et al. Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV plus CT: Results of a randomized phase III intergroup study (TML study) // Clin. Oncol. – Vol.30. – 2012 (suppl.; abstr. CRA3503).

6. Van Cutsem E, Sobrero AF, Siena S. et al. Phase III CORRECT trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC) // Clin. Oncol. – Vol.30. – 2012 (suppl.; abstr. 3502).

7. Joulain F, Van Cutsem E, Iqbal S.U. et al. Afibercept versus placebo in combination with FOLFIRI in previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC): Mean overall survival (OS) estimation from a phase III trial (VELOUR) // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol.30 (suppl.; abstr. 3602).

8. Allegra CJ, Lakomy R, Tabernero J. et al. Effects of prior bevacizumab (B) use on outcomes from the VELOUR study: A phase III study of aflibercept (Afl) and FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) after failure of an oxaliplatin regimen // J. Clin. Oncol. – Vol.30. – 2012 (suppl.; abstr. 3505).

9. Bendell JC, Ervin TJ, Senzer NN. et al. Results of the X-PECT study: A phase III randomized double-blind, placebo-controlled study of perifosine plus capecitabine (P-CAP) versus placebo plus capecitabine (CAP) in patients (pts) with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) // J. Clin. Oncol. – Vol.30. – 2012 (suppl.; abstr. LBA3501).

10. Conroy T, Galais MP, Raoul JL. et al. Phase III randomized trial of definitive chemoradiotherapy (CRT) with FOLFOX or cisplatin and fluorouracil in esophageal cancer (EC): Final results of the PRODIGE 5/ACCORD 17 trial // J. Clin. Oncol. – Vol.30. – 2012 (suppl.; abstr. LBA4003).

11. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States // Cancer. – 1998. – Vol.83. – P.2049-2053.

12. Bollschweiler E, Wolfgarten E, Gutschow C. et al. Demographic variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males // Cancer. – 2001. – Vol.92. – P.549-555.



13. Waddell T.S., Chau I., Barbachano Y. et al. Randomized multicenter trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOC) plus panitumumab in advanced esophagogastric cancer (REAL3) // J. Clin. Oncol. – Vol.30. – 2012 (suppl; abstr LBA4000).
14. Ferry D., Dutton S., Mansoor W., Thompson J., Harrison M., Abbas H. et al. Phase III multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of gefitinib versus placebo in esophageal cancer progressing after chemotherapy, COG (Cancer Oesophagus Gefitinib) // Ann. Oncol. – Vol.23(Suppl. 9): abstract LBA20PR.
15. Bang Y.J., Kim Y.W., Yang H.K. et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial // Lancet. – 2012. – Vol.379. – P.315-321.
16. Bajetta E., Floriani I., Bartolomeo M.D. et al. Intergroup Trial of Adjuvant Chemotherapy in Adenocarcinoma of the Stomach (ITACA-S) trial: Comparison of a sequential treatment with irinotecan (CPT-11) plus 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (LV) followed by docetaxel and cisplatin versus a 5-FU/LV regimen as postoperative treatment for radically resected gastric cancer // J. Clin. Oncol. – Vol.30. – 2012 (suppl.; abstr. LBA4001).
17. Lieto E., Ferraraccio F., Orditura M. et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients // Ann. Surg. Oncol. – Vol.15. – 2008. – P.69-79.
18. Lordick F., Bodoky G., Chung H. et al. Cetuximab in combination with capecitabine and cisplatin as first-line treatment in advanced gastric cancer: Randomized controlled phase III EXPAND study // Ann. Oncol. – Vol.23 (Suppl. 9): Abstract LBA3.
19. Ueda S., Hironaka S., Yasui H. Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial // J. Clin. Oncol. – Vol.30. – 2012 (suppl.; abstr. 4002).
20. Yoshida K., Fujii M., Koizumi W. et al. S-1 plus Docetaxel versus S-1 for Advanced Gastric Cancer (START Trial) Update 2012 (JACCRO and KCSG study Group) // Ann. Oncol. – Vol.23 (Suppl. 9):Abstract LBA19 PR.