

ФГБУ НИИ  
онкологии  
им. Н.Н. Петрова  
Минздравсоцразвития  
России,  
Санкт-Петербург

## ВАЖНЕЙШИЕ СОБЫТИЯ 2011 ГОДА В ОБЛАСТИ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В.А. Чубенко

*«Произошедшие события  
в области лечения  
опухолей желудочно-  
кишечного тракта,  
вероятно, могут изменить  
стандарты лечения  
больных.»*

2011 год был насыщен новыми событиями в области профилактики, диагностики и лечения опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Учитывая многообразие литературных данных, выбор “важнейших” среди них представлял чрезвычайно трудную задачу. В обзоре мы решили проанализировать наиболее значимые события в лекарственной терапии опухолей ЖКТ, с точки зрения американского и европейского общества онкологов, которые, в будущем, смогли бы повлиять на изменение стандартов лечения этой категории больных.

### Рак пищевода

Наиболее важные события в 2011 году в лечении рака пищевода касались обсуждения следующих вопросов:

- какой стандарт лечения локализованного плоскоклеточного рака верхней трети пищевода: комплексное или только химиолучевое лечение?
- какой стандарт лечения локализованной аденокарциномы нижней трети пищевода: неoadъювантная или периоперационная химиотерапия, или неoadъювантная химиолучевая терапия?
- роль неoadъювантной химиолучевой терапии в лечении раннего рака пищевода (T1-2N0)?

Эффективность химиолучевого лечения с последующим хирургическим вмешательством по сравнению с химиолучевой терапией у больных локализованным раком верхней трети пищевода была оценена в нескольких европейских исследованиях [5, 31]. Различий медианы общей выживаемости больных в двух группах выявлено не было (10,7 и 9,1 месяцев,  $p > 0,5$ ). 10-летняя выживаемость составила 19,2% и 12,2% ( $p = 0,06$ ), соответственно [30]. При этом в группе больных, которым была выполнена операция, смертность, связанная с лечением, регистрировалась чаще (12,8% и 3,5%, соответственно). Несмотря на полученные данные, на сегодняшний день стандартом лечения данной группы пациентов остается тримодальный подход (химиолучевое лечение с последующей операцией). Это связано с недостатками проведенных исследований, вследствие небольшого числа, включенных больных.

Сравнивая результаты клинических исследований периоперационной химиотерапии, неoadъювантной химиотерапии и неoadъювантной химиолучевой терапии больных локализованным раком нижней трети пищевода, мы не обнаружили существенных различий в показателях медианы общей (18-20 месяцев) и безрецидивной (12-13 месяцев) выживаемости [12, 21]. Таким образом, на сегодняшний день в международных стандартах мы можем выбрать одну из трех опций для лечения этой группы пациентов с одинаковой эффективностью. В этой связи, представляет интерес исследование Scheer R. et al., в котором было показано увеличение общей выживаемости больных при достижении полного патоморфологического регресса опухоли на фоне проводимой терапии (2-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 93,1%, 75% и 50%, соответственно) [28]. Данное исследование подчеркивает необходимость селекции пациентов на основе молекулярно-генетических, метаболических, рентгенологических и др. маркеров, определяющих назначение максимально эффективного для конкретного больного метода лечения. Ответ на 3-й вопрос мы нашли в исследовании FFCD 9901, в котором проводилось сравнение эффективности неoadъювантной химиотерапии с

последующим оперативным лечением и только хирургическим вмешательством у больных ранним раком пищевода. Целью данного исследования было изучение влияния комбинированного метода лечения на общую выживаемость больных. Из 195 пациентов, включенных в исследование, 98 (группа ХЛ) была проведена только операция, а 97 (группа ХЛТ) – неoadъювантная химиолучевая терапия (45 Гр в сочетании с 2 циклами 5-фторурацила 800 мг/м<sup>2</sup>/сутки с первого по четвертый день и цисплатина 75 мг/м<sup>2</sup> в первый или второй день) и операция. В результате медиана общей выживаемости больных в группе ХЛ составила 43,8 месяцев, по сравнению с 31,8 месяцев в группе ХЛТ (p=0,66). Эти данные позволили сделать вывод об отсутствии влияния неoadъювантной химиолучевой терапии на общую выживаемость больных ранним раком пищевода [19].

Таким образом, несмотря на данные проведенных клинических исследований, в арсенале практикующего врача остается большое число примерно равных по эффективности опций для лечения локализованного рака пищевода (неoadъювантная химиолучевая терапия, периоперационная химиотерапия, только химиолучевая терапия, постоперационная химиолучевая терапия) [21]. Безусловно, для улучшения результатов лечения больных необходимо планировать проведение дополнительных рандомизированных исследований с учетом индивидуальных характеристик опухоли.

## Рак желудка

**Локализованная опухоль.** Наиболее значимые события в лечении больных раком желудка в минувшем году были связаны с изучением нео- и адъювантной терапии. Это обусловлено высоким риском рецидива заболевания (до 80%) и низкой 5-летней выживаемостью больных после хирургического лечения (20-50%). В результате проведенных клинических исследований было обнаружено, что:

- периоперационная химиотерапия (схема ECF/X или CF) на 13-14% улучшает 5-летнюю выживаемость;
- постоперационная химиолучевая терапия с включением фторпиримидинов улучшает 5-летнюю выживаемость на 9%;
- адъювантная химиотерапия на основе фторпиримидинов ± митомицина С ± антрациклинов улучшает 5-летнюю выживаемость на 5-6%;
- в Японии S-1 увеличивает показатели выживаемости больных на 10% после проведенного хирургического лечения с D2-лимфодиссекцией;
- комбинация препаратов не превышает эффективность монотерапии фторпиримидинами.

В 2011 году были подведены итоги исследования ACTSGC, в котором приняло участие 1059 пациентов со II-III стадией рака желудка [27]. Всем больным выполнялась операция с D2-лимфодиссекцией. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: наблюдение и адъювантная терапия S-1 (80 мг/м<sup>2</sup>/сутки 28 дней каждые 6 недель в течение 12 месяцев). S-1 – это препарат фторпиримидинового ряда, представляющий собой тегафур в комбинации с ги-

мерацилом и отерацилом калия, которые необходимы для снижения желудочно-кишечной токсичности. Пятилетняя общая выживаемость больных в группе адъювантной терапии составила 71,7%, а в группе наблюдения – 61,1%. S-1 снижал риск смерти на 33,1% (HR=0,669; 95% CI, 0,54-0,828). 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 65,4% (95% CI, 61,2-69,5) в группе больных, получавших адъювантную химиотерапию, и 53,1% (95% CI, 48,7-57,4) – в группе только хирургического лечения. S-1 снижал риск рецидива на 34,7% (HR=0,653; 95% CI, 0,537-0,793). Безусловно, подобные результаты были получены в результате тщательного планирования, исследования и селекции пациентов. Однако, их нельзя полностью экстраполировать на европейскую и американскую популяцию, учитывая биологические особенности рака желудка в азиатских странах, технику хирургического вмешательства и особенности метаболизма цитостатика.

В другом азиатском исследовании (CLASSIC) было также продемонстрировано увеличение на 14% безрецидивной выживаемости пациентов локализованным раком желудка после хирургического лечения на фоне адъювантной терапии XELOX (оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> Д1, капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сутки Д1-14, 8 циклов) [3]. В результате авторы сделали вывод о том, что адъювантная терапия приводит к снижению риска локорегионального рецидива, метастазирования опухоли и поражения брюшины. При этом, интересно отметить, что эффективность адъювантной терапии не зависела ни от стадии (II-IIIВ), ни от возраста, ни от пола пациентов, ни от поражения лимфатических узлов. К сожалению, результаты данного исследования также полностью не могут быть экстраполированы на европейскую популяцию, вследствие большого числа исследованных лимфатических узлов (медиана составляет 42), высокую долю дистальной локализации рака желудка и относительно молодой возраст пациентов (медиана 56 лет).

Среди многочисленных северо-американских исследований особое внимание заслуживает CALGB 80101 [13]. В предыдущих исследованиях (INT-0116) было показано увеличение общей выживаемости пациентов локализованным раком желудка на фоне адъювантной химиотерапии (лейковорин и 5-фторурацил, болюсное введение) в сочетании с послеоперационной химиолучевой терапией [9]. Идея исследования Fuchs S. et al. заключалась в сравнении адъювантного режима “лейковорин и 5-фторурацил” с более интенсивным режимом ECF (эпирубицин, цисплатин, 5-фторурацил). При этом все пациенты получали послеоперационную химиолучевую терапию. В результате значимых различий в медиане общей и безрецидивной выживаемости пациентов в обеих группах получено не было (37 и 38 месяцев, p=0,8; 30 и 28 месяцев, p=0,9, соответственно). 3-летняя выживаемость составила 46% и 47%, соответственно. Таким образом, более интенсивная адъювантная химиотерапия не приводит к улучшению результатов лечения. Возможно, это связано с недостаточной длительностью системной профилактической терапии.

**Диссеминированный рак желудка.** По сравнению с 2010 годом, когда появились результаты клинического исследования TOGA, которое являлось, по сути, единственным за последние годы, где было показано увеличение общей выживаемости (с 11 до 14 месяцев) больных метастатическим раком желудка, в прошлом году такого значимого прогресса зарегистрировано не было [4, 13]. Однако, ряд проведенных исследований ответили на следующие вопросы:

- по эффективности капецитабин и оксалиплатин эквивалентны 5-фторурацилу и цисплатину, соответственно;

- комбинации с иринотеканом эффективны в лечении диссеминированного рака желудка.

В исследовании FFCD-GERCOR-FNCLCC 03-07 было показано, что назначение FOLFIRI в качестве 1-й линии терапии, по сравнению с ECX, увеличивает время до развития неэффективности терапии (time to treatment failure) (5,09 мес. и 4,24 мес., соответственно;  $p=0,008$ ; HR=0,77). При этом общая (9,49 и 9,72 месяцев,  $p=0,95$ ) выживаемость больных одинакова, независимо от последовательности терапии (FOLFIRI-ECX или ECX-FOLFIRI) [10].

В 2011 году Kim Y.H. et al. представил результаты клинического исследования, проведенного в Японии и Ю. Корею, в котором проводилось сравнение эффективности монотерапии S-1 и его комбинации с доцетакселом в качестве 1-й линии лечения диссеминированного рака [17]. Целью данного исследования было оценить влияние безплатиновых, а следовательно, и менее токсичных режимов на продолжительность жизни больных. Объективный ответ опухоли был выше в группе S-1/доцетаксел (30,3% и 18,4%, соответственно;  $p=0,004$ ). Медиана общей выживаемости в двух группах не различалась (334 дня в группе S-1 и 390 дней в группе S-1/доцетаксел,  $p=0,14$ ). Вероятно, это связано с различным последующим лечением пациентов.

Учитывая отсутствие стандартов лечения во 2-й линии диссеминированного рака желудка, интерес представляет корейское исследование Park S.et al. [23]. 126 пациентов, у которых было зарегистрировано прогрессирующие после 1-й линии терапии с включением в схему препаратов платины и фторпиримидинов, рандомизировались на 2 группы: симптоматическое лечение и иринотекан 150 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 недели или доцетаксел 60 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели (по решению исследователей). Данное исследование напоминает немецкое Thuss-Patience, в котором производилось сравнение иринотекана с симптоматической терапией (медиана общей выживаемости 4 и 2,4 месяца, HR 0,48,  $p=0,0027$ ) [32]. В корейском исследовании также было продемонстрировано увеличение продолжительности жизни пациентов диссеминированным раком желудка на фоне 2-й линии терапии (5,1 и 3,8 месяца,  $p=0,009$ ) независимо от вида цитостатика.

### Гепатоцеллюлярный рак

Важнейшие события 2011 представлены в табл.1.

В исследовании GIDEON (1359 больных) была исследована токсичность сорафениба в стандартной дозе у больных с различной степенью печеночной недостаточности (по классификации Чайлда-Пью: А – 957 пациентов, В – 367 пациентов, С – 35 пациентов). Оказалось, что сорафениб в полной дозе может быть применен у пациентов в первой и второй группах. Однако, продолжительность жизни больных с печеночной недостаточностью В и С (плохой прогноз) на фоне лечения составляет всего 4,8 и 2 месяца, соответственно, по сравнению с 10,3 месяцами в 1-й группе. В связи с этим, стандартом лечения пациентов с выраженной печеночной недостаточностью, несмотря на возможное применение сорафениба, остается симптоматическое лечение [18].

Среди проведенных клинических исследований интерес представляет сравнение эффективности, так называемой, “таргетной” терапии в качестве 1-й линии лечения

Таблица 1.

Важнейшие события в лечении гепатоцеллюлярной карциномы

Стадия	Лечение	Результат
Местно-распространенный процесс	Химиоэмболизация	3-летняя выживаемость 20-50%
Диссеминированный рак	Сорафениб	3-летняя выживаемость 10%
		Медиана общей выживаемости 6-12 месяцев
	FOLFOX	Исследования были проведены у пациентов с печеночной недостаточности (Чайлд-Пью А)
		3-летняя выживаемость 10%, 2-летняя – 15%
		Медиана общей выживаемости 6 месяцев
Сунитиниб	Эффективность выше, по сравнению с доксорубицином	
Симптоматическое лечение	Симптоматическое лечение	Проводятся исследования II фазы
		1-летняя выживаемость 10-20%
		Медиана общей выживаемости 3 месяца

диссеминированного рака печени (SUN1770 HCC). 1073 пациента были рандомизированы на 2 группы: 1 – сунитиниб 37,5 мг/сутки, 2 – сорафениб 400 мг/2 раза/сутки. Медиана общей выживаемости была выше во 2-й группе – 10,2 и 8,1 месяц, соответственно ( $p=0,0019$ ). При этом время до прогрессирования не различалось [7]. Таким образом, авторы делают вывод о том, что сунитиниб менее эффективен по сравнению с сорафенибом (особенно, у пациентов с вирусным гепатитом С). Вероятно, это объясняется более широким спектром действия сорафениба в отношении клеточных белков: не только на тирозин-киназы VEGFR (рецептора эндотелиального фактора роста), но и на треонин- и серин-киназы. При этом в канцерогенезе рака печени у больных с вирусным гепатитом С ведущую роль играет комплекс белка HCV вируса и гена *c-raf*, что является одной из мишеней таргетного препарата.

### Рак желчевыводящих путей

Это группа редких (3%) опухолей желудочно-кишечного тракта. К ним относятся холангиокарцинома, рак желчного пузыря и рак фатерова сосочка. Прогноз крайне неблагоприятный – 5-летняя выживаемость составляет 5-10% (для всех стадий болезни). Стандартом лечения распространенных опухолей остается эндоскопическое стентирование и химиотерапия в комбинации цисплатина и гемцитабина. В исследовании Photostent-02 оценивалась роль фотодинамической терапии. Оказалось, что добавление физических методов приводит к ухудшению продолжительности жизни больных (медиана общей выживаемости без ФДТ 9,2 месяца и с ФДТ 6,1 месяц,  $p=0,01$ ). Возможно, это связано с небольшим числом пациентов в исследовании [25].

Учитывая неблагоприятный прогноз этой группы опухолей и низкую продолжительность жизни больных даже после радикальных операций, во многих клинических исследованиях рассматривался вопрос об адьювантной терапии. В наиболее крупном из них (434 больных) ESPAC-3 не было показано преимущества гемцитабина и схемы Мейо (лейковорин/5-фторурацил) для данной группы больных (медиана общей выживаемости 56 месяцев в группе гемцитабина, 57,1 в группе лейковорина и 5-фторурацила, 43 месяца в группе наблюдения,  $p=0,52$ ) [22]. Таким образом, для улучшения результатов лечения требуются поиск биологических маркеров в опухоли и проведение дополнительных исследований.

### Опухоли поджелудочной железы

В 2011 году закончились ряд исследований адьювантной терапии рака поджелудочной железы. В исследовании Ioka T. et al. было показано, что монотерапия препаратом S-1 не хуже, чем стандартное введение гемцитабина, а их комбинация увеличивает безрецидивную выживаемость (3,8 мес., 4,1 мес., 5,7 мес., соответственно,  $p=0,001$ ) [16]. Несмотря на полученные данные, адьювантная химиотерапия малоэффективна для рака поджелудочной железы.

Наиболее яркие результаты в минувшем году были достигнуты при лечении нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. В исследованиях отмечено более чем двухкратное увеличение медианы общей выживаемости на фоне приема эверолимуса и сунитиниба. Одобрение FDA данных препаратов, безусловно, расширило терапевтические возможности этой группы пациентов, которые были ограничены лишь интерфероном и химиотерапией. Из 410 пациентов (RADIANT-3) с метастатическим или местно-распространенным нейроэндокринным раком поджелудочной железы медиана общей выживаемости на фоне эверолимуса составила 11 месяцев и 4,6 месяцев на фоне плацебо ( $p=0,0001$ ) [29]. На фоне лечения сунитинибом были получены фактически такие же результаты лечения. С нашей точки зрения, данные исследования очень важны, поскольку отражают прогресс в понимании биологии этой группы опухолей (селекция определенных сигнальных каскадов, играющих важнейшие роли в жизни клетки) и демонстрируют эффективность принципов индивидуализации лечения [26, 35].

### Гастроинтестинальные стромальные опухоли

В 2011 году получены новые данные относительно длительности применения иматиниба мезилата при адьювантном лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST). До настоящего времени имелись сведения об эффективном использовании препарата в течение 1 года, что значительно снижало риски рецидива болезни. Однако продолжительность приема не была до конца установлена. В 2011 году в исследовании Joensuu H. et al., в котором приняло участие 400 пациентов, было показано, что 3-хлетнее лечение иматинибом мезилатом больных с высоким риском рецидива болезни улучшает медиану как общей (92% и 81,7%, соответственно,  $p=0,019$ ), так и безрецидивной выживаемости (65,6% и 47,9%, соответственно,  $p=0,0001$ ) по сравнению с 1 годом приема препарата [14]. Учитывая максимальную частоту рецидивов в течение двух лет после радикального лечения, становится понятной идея проведенного исследования. Однако, механизм действия иматиниба мезилата заключается в торможении опухолевого роста, вследствие включения клеток в G0 фазу клеточного цикла. Поэтому, предполагая “цитостатический” эффект лечения, возможно, более длительный прием препарата будет еще эффективнее. С другой стороны, мы располагаем данными о стимуляции роста клеток на модели распространенной опухоли после отмены или интермиттирующего приема препарата [6]. Можно ли экстраполировать эти данные на профилактическую модель, неизвестно, что, безусловно, требует дополнительного изучения.

Другим значимым событием в лечении распространенных GIST явилась регистрация сорафениба в качестве 3 линии терапии больных, резистентных к иматинибу и сунитинибу. Из 32 пациентов у 13% был зарегистриро-

ван объективный ответ опухоли. Медиана времени до прогрессирования составила 5,2 месяца, а общей выживаемости – 10,5 месяцев [6].

**Рак толстой кишки**

*Адьювантная терапия.* В 2011 году были завершены 2 исследования (NSABP C-08 и AVANT), в которых оценивалась эффективность бевацизумаба как в адьювантном лечении в сочетании с химиотерапией (FOLFOX6 – оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> Д1 в/в, лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup> Д1 в/в, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> Д1 в/в болюс, 5-фторурацил 2400 мг/м<sup>2</sup> в/в 46 часов каждые 2 недели x 12 циклов; XELOX – оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> Д1 в/в, капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сутки Д1-14 каждые 3 недели x 8 циклов), так и в поддерживающем режиме (24 недели) [1, 2, 34]. Оказалось, что комбинация химиотерапии с ингибиторами ангиогенеза не приводит к увеличению как безрецидивной (HR=0,93, p=0,34), так и общей (HR=0,96, p=0,64) выживаемости больных раком толстой кишки II-III стадии [1]. При этом результаты лечения не зависят от схемы химиотерапии. Таким образом, можно сделать вывод о том, что бевацизумаб неэффективен в адьювантном режиме и может быть использован лишь в клинических исследованиях.

Другим важным выводом в исследовании NSABP является преимущество использования оксалиплатина у больных II стадией рака толстой кишки как с высоким, так и низким риском рецидива (увеличение медианы общей выживаемости на 3%). При этом лечение сопровождается высоким уровнем периферической нейротоксичности [36]. Безусловно, с нашей точки зрения, необходим поиск дополнительных маркеров эффективности адьювантной терапии с целью предотвращения “перелечивания” пациентов.

Что касается эффективности использования цетуксимаба в адьювантном режиме в комбинации с химиоте-

рапией (FOLFIRI – иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup> в/в Д1, лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup> в/в Д1, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> Д1 в/в болюс, 5-фторурацил 2400 мг/м<sup>2</sup> в/в 46 часов каждые 2 недели), то ответ на этот вопрос можно найти в исследовании N0147 [15]. Оказалось, что у пациентов с “диким” типом гена K-RAS цетуксимаб в комбинации с FOLFIRI по сравнению только с химиотерапией увеличивает 3-летнюю безрецидивную (69,8% и 92,3%, соответственно, p=0,04) и общую выживаемость больных III стадии (85,2% и 92%, соответственно, p=0,13). Однако, небольшое число включенных пациентов требует проведения дополнительных рандомизированных исследований.

*Метастатический колоректальный рак.* К наиболее важным событиям 2011 года в лечении диссеминированного рака толстой кишки относятся результаты исследования VELLOUR (вторая линия лечения) [33]. Это одно из немногих за последнее время исследований, в котором отмечено увеличение медианы общей выживаемости больных на фоне комбинированного лечения (FOLFIRI и афлиберцепт). Афлиберцепт относится к препаратам ингибиторам ангиогенеза и представляет собой своеобразную “ловушку” для растворимого рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). В комбинации с FOLFIRI данный препарат увеличивает объективный ответ опухоли с 11,1% до 19,8% (p=0,0001) и медиану общей выживаемости с 12,06 до 13,5 месяцев (p=0,0032).

Таким образом, данное исследование, как и более раннее (FOLFOX+бевацизумаб), подтверждает преимущество анти-VEGF терапии в сочетании с химиотерапией в качестве 2-й линии лечения.

Другим, не менее важным, событием 2011 года стало подведение итогов исследований PRIME и STUDY 181, в котором оценивалась эффективность комбинации химиотерапии и панитумумаба в зависимости от статуса гена K-RAS в 1-й и 2-й линиях лечения (табл. 2, 3) [8, 24].

Таблица 2.  
Эффективность панитумумаба в качестве первой линии лечения (PRIME)

Схема лечения	Дикий тип гена K-RAS			Мутация в гене K-RAS		
	FOLFOX4+панитумумаб	FOLFOX4	p	FOLFOX4+панитумумаб	FOLFOX4	p
Медиана времени до прогрессирования, месяцы	10	8,6	0,009	7,4	9,2	0,02
Медиана общей выживаемости, месяцы	23,9	19,7	0,17	15,5	19,2	0,15

Таблица 3.  
Эффективность панитумумаба в качестве второй линии терапии (STUDY 181)

Схема лечения	Дикий тип гена K-RAS		
	FOLFIRI+панитумумаб	FOLFIRI	p
Медиана времени до прогрессирования, месяцы	5,9	3,9	0,004
Медиана общей выживаемости, месяцы	14,5	12,5	0,12

Таблица 4.

## Эффективность цетуксимаба в качестве первой линии терапии (NORDIC)

FLOX <sup>x</sup>	Объективный ответ, %	Время до прогрессирования, месяцы	Общая выживаемость, месяцы
	41	7,9	20,4
FLOX+цетуксимаб	49	8,3	19,7
Интермиттирующий FLOX +поддерживающий цетуксимаб	47	7,3	20,3

<sup>x</sup>- FLOX – оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> Д1, лейковорин 60 мг/м<sup>2</sup> Д1-2, 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> Д1-2.

Таким образом, статус гена K-RAS является основным маркером для включения в схему лечения панитумумаба. Назначение ингибитора эпидермального фактора роста у пациента с мутацией в данном гене может привести к ухудшению результатов лечения. Комбинированное лечение пациентов с диким типом в гене K-RAS приводит к увеличению времени до прогрессирования опухоли. Отсутствие влияния на общую выживаемость, возможно, определяется различным последующим лечением.

Исследования другого ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) – цетуксимаба – являются достаточно противоречивыми. В исследовании NORDIC эффективность цетуксимаба в 1-й линии терапии не зависела от генетических параметров опухоли (табл. 4).

В другом же исследовании COIN назначение цетуксимаба при наличии любой мутации в генах K-RAS, N-RAS, B-RAF приводило к ухудшению медианы общей выжива-

емости (19,9 месяцев без мутации, 12,7 месяцев с мутацией) [20].

Таким образом, учитывая вышеизложенное, одним из основных событий 2011 года является доказательство эффективности ингибиторов эпидермального фактора роста у больных с “диким” типом гена K-RAS в адъювантном режиме (N0147), в первой линии терапии (CRYSTAL, PRIME, COIN, NORDIC VII), во второй линии терапии (STUDY 181) и в 3-й линии терапии (CO.17, AMADO).

### Заключение

Таким образом, произошедшие события в области лечения опухолей желудочно-кишечного тракта, вероятно, могут изменить стандарты лечения больных. Однако для этого требуется проведение дополнительных исследований с учетом индивидуализации терапии на основе молекулярно-генетических, метаболических и клинических маркеров.

### Список литературы

1. *Allegra CJ, G.A. Yothers, M.J. O'Connell, S. Sharif.* Overall survival (OS) and updated disease-free survival (DFS) results of the NSABP C-08 trial assessing bevacizumab (B) in stage II and III colon cancer // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – Abstr.3508.
2. *Andre T, Van Cutsem E, Schmoll H, Tabernero J. et al.* A multinational, randomized phase III study of bevacizumab (Bev) with FOLFOX4 or XELOX versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer (CC): Subgroup analyses from the AVANT trial // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – Abstract 3509.
3. *Y. Bang, Y. W. Kim, H. Yang, H. C. Chung et al.* Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer: Results of the phase III CLASSIC trial // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. [abstract LBA4002].
4. *Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung H.C. et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial // The Lancet. – 2010. – Vol.376. – P.687-697.
5. *Bedenne L, Michel P, Bouche O. et al.* Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102 // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol.25. – P.1160-1168.
6. *Blay JY, Adenis A, Ray-Coquard I, Cassier PA, Le Cesne A.* Is there a role for discontinuing imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour? // Curr. Opin. Oncol. – 2009, Jul. – Vol.21(4). – P.360-366.
7. *Cheng A, Kang Y, Lin D.* Phase III trial of sunitinib (Su) versus sorafenib (So) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC) // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – Abstr.4000.
8. *Douillard J, Siena S, Cassidy J, Tabernero J. et al.* Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC) // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – Abstr.3510.
9. *Gemici C, Mayadagli A, Salepci T, Tugrul F.* Impact of INT-0116 Trial on adjuvant treatment of gastric cancer // J. Clin. Oncol. – 2004. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). – Vol.22. – №14S (July 15 Supplement). – 2004.
10. *Guimbaud R, Louvet C, Bonnetain F, Viretal F.* Final results of the intergroup FFCD-GERCOR- FNCLCC 03-07 phase III study comparing two sequences of chemotherapy in advanced gastric cancer // Ann. Oncol. – 2010. – Vol.21(suppl 8). – viii250–viii263. – Abstr. 8010.
11. FDA approves Trastuzumab for treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma // Press Release, U.S. Food and Drug Administration. – October 20. – 2010.

12. Fogh S, Yu A, Kubicek G. et al. Do elderly patients experience increased perioperative or postoperative morbidity or mortality when given neoadjuvant chemoradiation before esophagectomy? // Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys. Aug 1. – 2011. – Vol.80(5). – P.1372-1376.
13. Fuchs S, Tepper J, Niedzwiecki D. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101 // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – Abstr.4003.
14. Joensuu H, Eriksson M, Hatrman J, Sundby Hall K. et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/ AIO) // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29.
15. Huang J. D. J. Sargent, M. R. Maboney, A. F. Shields et al. Pilot experience with adjuvant FOLFIRI with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer: NCCTG Intergroup N0147 // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – Abstr.3522.
16. Ioka T.M. Ikeda, S. Obkawa, H. Yanagimoto et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus gemcitabine (GEM) in unresectable advanced pancreatic cancer (PC) in Japan and Taiwan: GEST study // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – Abstr.4007.
17. Kim Y, Koizumi W, Lee K. et al. Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 plus docetaxel (DOC) in the treatment for advanced gastric cancer (AGC): The START trial // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29 (suppl. 4).
18. Marrero J, Lencioni R, Kudo M, Ye S, Nakajima K. et al. Global Investigation of Therapeutic Decisions in Hepatocellular Carcinoma and of its Treatment with Sorafenib (GIDEON) second interim analysis in more than 1,500 patients: Clinical findings in patients with liver dysfunction // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – Abstr.4001.
19. Mariette C, Seitz J, Maillard E, Mornex F. et al. Impact of neoadjuvant chemoradiation in localized oesophageal cancer: results of a randomized controlled phase III trial FFCD 9901 // Ann. Oncol. – 2010. – Vol.21 (suppl. 8). – viii250–viii263.
20. Maughan T, Adams R, Smith C, Meade A. et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial // Lancet. – 2011. – Vol.377(9783). – P.2103-2114.
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (Excluding the proximal 5 cm of the stomach). Available at <http://bit.ly/iUtLTd>. Accessed. March 28. – 2011.
22. Neoptolemos J, Moore M, Cox T, Valle J, Palmer D. et al. Ampullary cancer ESPAC-3 (v2) trial: A multicenter, international, open-label, randomized controlled phase III trial of adjuvant chemotherapy versus observation in patients with adenocarcinoma of the ampulla of Vater // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – Abstr. LBA4006.
23. Park S, Lim D, Park K. et al. A multicenter, randomized phase III trial comparing second-line chemotherapy (SLC) plus best supportive care (BSC) with BSC alone for pretreated advanced gastric cancer (AGC) // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29 (suppl). – Abstr.4004.
24. Peeters M, Price T. Biologic therapies in the metastatic colorectal cancer treatment continuum - Applying current evidence to clinical practice // Cancer Treat Rev. – 2011.
25. Pereira S, Hughes S, Roughton M. et al. Photostent-02; porfimer sodium photodynamic therapy plus stenting versus stenting alone in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas and other biliary tract tumours: a multicenter, randomized phase III trial // Ann. Oncol. – 2010. – Vol.21 (suppl.8). – P.viii250–viii263.
26. Raymond E, Daban L, Raoul J, Bang Y. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol.364. – P.501-513.
27. Sasako M. ACTS-GC: Updated findings confirm survival benefit for S-1 in advanced gastric cancer // J. Clin. Oncol. – 2011; doi: 10.1200/JCO.2011.36.5908.
28. Scheer R, Fakiris A, Johnstone P. Quantifying the benefit of a pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of esophageal cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2011, Jul. – Vol.80(4). – P.996-1001.
29. Shab M, Ito T, Lombard-Bobas C, Wolin E. et al. Everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Updated results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial (RADIANT-3) // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29 (suppl. 4). – Abstr.158.
30. Stabl M, Wilke H, Lehmann N, Stuschke M. German Oesophageal Cancer Study Group. Long-term results of a phase III study investigating chemoradiation with and without surgery in locally advanced squamous cell carcinoma (LA-SCC) of the esophagus // J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts). – 2008. – Vol.26. – Abstr. 4530.
31. Stabl M, Stuschke M, Lehmann N. et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23. – P.2310-2317.
32. Thuss-Patience P.C., Kretzschmar A., Deist T. et al. Irinotecan versus best supportive care (BSC) as second-line therapy in gastric cancer: A randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.217(15s). – Abstr.4540.
33. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer. ESMO clinical practice guidelines for treatment / Ann of Oncol. – 2010. – Vol.21 (suppl.5). – P.v.93-v.97.

34. Wolmark N, Yothers G, O'Connell M, Sharif S. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08 // ASCO MEETING ABSTRACTS, Jun. 8. – 2009. – LBA4.
35. Yao J, Shah M, Ito T, Bobas C. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol.364. – P.514-523.
36. Yothers G, Allegra C, O'Connell M, George T. et al. The efficacy of oxaliplatin (Ox) when added to 5-fluorouracil/leucovorin (FU/L) in stage II colon cancer // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – Abstr.3507.