

Отделение клинической
фармакологии и
химиотерапии, ГУ РОНЦ
им. Н.Н. Блохина РАМН

*Химиотерапия
при многих опухолях
достигла своего
плато и дальнейшее
улучшение
результатов видится
в применении таргетных
препаратов.*

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА, РАКА ЖЕЛУДКА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А.Трякин

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК Моноклональные антитела

Неспецифичность воздействия химиотерапии на опухолевые и здоровые клетки обуславливает ее высокую токсичность и непредсказуемость эффектов. В последние годы активно развивается так называемая целевая (target) терапия злокачественных опухолей. В ее основе лежит точечное воздействие на определенные клеточные рецепторы или сигнальные пути, передающие информацию в ядро клетки. Наиболее перспективными мишенями представляются рецепторы ростовых факторов – эпидермального фактора роста (EGFR) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), которые достаточно часто гиперэкспрессируются в опухолях. В настоящее время три таких препарата зарегистрированы для лечения рака толстой кишки (РТК) – цетуксимаб, панитумумаб и бевацизумаб.

Бевацизумаб

Бевацизумаб (Авастин*) является моноклональным антителом к сосудистому эндотелиальному фактору роста. Длительное время полужизни антител позволяет применять его раз в две недели (5 мг/кг). Тромбозы, артериальная гипертензия, перфорации полых органов, протеинурия и ухудшение заживления ран являются специфической токсичностью бевацизумаба. Поэтому, во избежание осложнений, настоятельно рекомендуется выдерживать интервал в 6 недель между последним введением препарата и плановым хирургическим вмешательством.

Бевацизумаб в монотерапии обладает низкой эффективностью при раке толстой кишки. Однако в комбинации с химиотерапией наблюдается синергитический эффект. Так, в исследовании ECOG E3200 добавление бевацизумаба к режиму FOLFOX во второй линии химиотерапии (в основном, больные получали ранее иринотекан) привело к достоверному увеличению времени до прогрессирования с 4,7 мес. до 7,3 мес. ($p=0,0001$) и общей выживаемости с 10,8 мес. до 12,9 мес. ($p=0,001$). Третья группа пациентов получала монотерапию бевацизумабом, однако набор в нее был досрочно остановлен из-за крайне низкой эффективности: время до прогрессирования составило всего 2,7 мес. [1].

Эффективность бевацизумаба в первой линии химиотерапии тестировалась в четырех рандомизированных исследованиях. В первом из них сравнивались три группы: две с различными дозами бевацизумаба (5 или 10 мг/кг) в комбинации с еженедельным болюсным 5-ФУ (Roswell Park) и третья – группа монотерапии комбинацией Roswell Park [2]. Частота объективного ответа, как и показатели выживаемости, оказались выше в экспериментальных группах.

В другом рандомизированном слепом исследовании бевацизумаб был добавлен к режиму IFL [3]. 412 пациентов получили IFL+бевацизумаб. Это привело к достоверному увеличению медианы общей выживаемости с 15,6 мес. до 20,3 мес. ($p=0,00003$) и частоты объективного ответа с 35% до 45%. В комбинированной группе чаще встречались артериальные гипертензии, а также зафиксировано 9 случаев перфораций полых органов (ноль в группе с плацебо). Частота тромбозов и эмболий была схожа в обеих группах.

Однако в этих исследованиях бевацизумаб комбинировался и сравнивался с 5-ФУ/ЛВ и режимом IFL, которые на сегодняшний день не могут считаться опти-

мальными. Необходимо было сравнить комбинации бевацизумаба со ставшими стандартными режимами FOLFOX и FOLFIRI. В исследовании NO16966 пациенты (1401) рандомизировались в группу FOLFOX-4 или XELOX с добавлением или без бевацизумаба (7,5 мг/кг каждые 2 недели) [4]. Основными задачами исследования было продемонстрировать равную эффективность FOLFOX и XELOX, а также преимущество от добавления бевацизумаба. Оценивалась выживаемость до прогрессирования. Как и следовало ожидать, эффективность режимов FOLFOX и XELOX оказалась схожей HR = 1,04 [97,5% ДИ 0,93–1,16]. Токсический профиль также оказался схожим, за исключением большей частоты нейтропений в группе FOLFOX и hand-foot синдрома в группе XELOX.

Добавление бевацизумаба привело к достоверному удлинению медианы времени до прогрессирования с 8,0 до 9,4 мес. (HR = 0,83 [97,5% ДИ 0,72–0,95, p = 0,0023]). Анализ в подгруппах показал, что достоверный выигрыш наблюдался только от добавления бевацизумаба к режиму XELOX, тогда как у пациентов, получавших FOLFOX, различия во времени до прогрессирования не достигли статистической достоверности.

С чем могут быть связаны не столь впечатляющие результаты, как можно было бы ожидать, исходя из предыдущих исследований с бевацизумабом? Одним из наиболее вероятных объяснений является следующее: многим пациентам досрочно (не по причинам, связанным с прогрессированием или токсичностью) прекращали терапию бевацизумабом. Последующий анализ показал достоверно лучшее время до прогрессирования у пациентов, продолжавших терапию бевацизумабом до прогрессирования (медиана, 10,4 мес.), по сравнению с завершившими ее досрочно (медиана, 8,1 мес., HR 0,63, p < 0,0001) [5].

В 2009 г. стали известны результаты еще одного рандомизированного исследования, в котором сравнивалась монотерапия капецитабином и капецитабин + бевацизумаб [6]. Добавление последнего привело к достоверному увеличению времени до прогрессирования с 5,7 мес. до 8,5 мес., но не продолжительности жизни.

Бевацизумаб в адъювантной терапии колоректального рака

Эффективность бевацизумаба при диссеминации заболевания привела к резонному вопросу о его возможной эффективности в адъювантной терапии ранних стадий. В 2009 г. на ASCO были доложены результаты исследования NSABP C-08, в котором изучалась роль бевацизумаба в адъювантной химиотерапии. 2872 пациента (включая 25% больных со II стадией) получали 12 циклов FOLFOX. Половине пациентов дополнительно назначался бевацизумаб одновременно с химиотерапией и еще в течение полугода после ее завершения (всего 12 месяцев). Добавление бевацизумаба не улучшило показатели безрецидивной выживаемости (3-летняя 77,4% и 75,5%, HR 0,89, p=0,15) [7]. Ожидаются результаты схожего исследования AVANT.

Антитела к рецепторам эпидермального фактора роста (EGFR)

EGFR входит в состав семейства трансмембранных рецепторов HER, в которое также входят HER2/*neu*, HER3 и HER4. Факторами (лигандами), активирующими EGFR, являются трансформирующий фактор роста альфа, эпидермальный фактор роста, амфирегулин и эпирегулин. После взаимодействия лиганда с EGFR происходит его гомо- или гетеродимеризация, что приводит к аутофосфорилированию ряда тирозинкиназ. Далее сигналы каскадно передаются в ядро клетки, регулируя клеточный рост, пролиферацию, ангиогенез, инвазию и метастазирование.

Среди анти-EGFR антител в настоящее время доступны два препарата: цетуксимаб (Эрбитукс®) и панитумумаб (Вектибикс®). Основное их отличие заложено в структуре. Так, цетуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело к EGFR и на 34% состоит из мышинных антител, что может вызывать нежелательную иммунологическую реакцию. Панитумумаб является на 100% человеческим иммуноглобулином G2 и обладает большей аффинностью к EGFR, чем его натуральные лиганды.

Основной токсичностью анти-EGFR антител является кожная, а также диарея и гипомагниемия. Кожная токсичность чаще проявляется в виде акнеформной сыпи, сухости кожи, развития паронихий.

В отличие от бевацизумаба, оба препарата демонстрируют эффективность в последующих линиях терапии, а также в монотерапии. Тем не менее, выигрыш в выживаемости до прогрессирования для всех больных оставался скромным. Лишь недавно было продемонстрировано значение мутации K-RAS в определении резистентности к анти-EGFR терапии. Ген K-RAS занимает промежуточное положение в цепи сигналов от EGFR к ядру клетки. В случае мутации K-RAS, имеющей место у ~40% больных колоректальным раком (КРР), этот ген способен самостоятельно продуцировать активирующие ростовые сигналы. Блокада EGFR в этой ситуации неэффективна. Поэтому анти-EGFR антитела показаны лишь тем больным, у кого нет мутации K-RAS. Таким образом, в настоящее время ген K-RAS является единственным общепризнанным фактором, предсказывающим резистентность к терапии анти-EGFR антителами.

Цетуксимаб (Эрбитукс)

Цетуксимаб вводится внутривенно в нагрузочной дозе 400 мг/м² (первая 2-часовая инфузия) с последующими еженедельными инфузиями по 250 мг/м². Дозолимитирующей токсичностью является акнеформная сыпь.

Цетуксимаб показал свою активность во всех линиях терапии. Так, при лечении метастатического КРР 1198 пациентов получили в качестве первой линии химиотерапии режим FOLFIRI или FOLFIRI + цетуксимаб (исследование CRYSTAL) [8]. У 55% больных отсутствовала мутация K-RAS. В этой подгруппе добавление нового препарата привело к достоверному повышению частоты

объективных ответов с 40% до 57% (p=0,0001), удлинению времени до прогрессирования с 8,4 до 9,9 мес. (HR=0,696, p=0,0012) и продолжительности жизни с 20,0 до 23,5 мес. (HR=0,796, p=0,0094) [9]. В то же время, у пациентов с мутацией K-RAS режим с цетуксимабом не привел к улучшению вышеуказанных показателей.

Во втором рандомизированном исследовании COIN на схожей популяции 1630 больных сравнивались режимы FOLFOX или XELOX без дополнения другими препаратами, также с добавлением цетуксимаба. Результаты разочаровали: в отличие от исследования CRYSTAL, даже в отсутствии мутации K-RAS показатели продолжительности жизни до прогрессирования и выживаемость оказались одинаковы [10]. Интересно, что цетуксимаб ухудшал выживаемость до прогрессирования в группе XELOX, но улучшал в группе FOLFOX. Это может быть связано как с большей токсичностью комбинации с капецитабином, так и с возможным существованием антагонизма между капецитабином и цетуксимабом, механизм которого не ясен.

Добавление цетуксимаба к иринотекану было эффективно во второй линии химиотерапии (исследование EPIC) [11], а также в монотерапии по сравнению с симптоматической терапией [12].

Панитумумаб (Вектибикс)

Панитумумаб представляет собой 100% моноклональное человеческое антитело. Благодаря этому частота выраженных инфузионных реакций, по сравнению с цетуксимабом, снизилась с ~3% до ~0,5% и отпала необходимость в премедикации антигистаминными препаратами. Большее время полужизни панитумумаба позволяет применять его реже – каждые 2 недели в дозе 6 мг/кг в виде одночасовой инфузии.

Известны результаты трех рандомизированных исследований, изучавших панитумумаб в первой [13] и второй [14] линиях терапии, а также в монотерапии по сравнению с симптоматической терапией [15]. Препарат эффективен только у больных без мутации K-RAS (табл. 1). В этой подгруппе добавление панитумумаба увеличивало частоту объективных ответов и время до прогрессирования. Основной токсичностью была кожная.

Анти-EGFR антитела в адъювантной химиотерапии колоректального рака

В 2010 году на ASCO были представлены результаты первого рандомизированного исследования N0147, изучавшего эффективность цетуксимаба в адъювантной терапии колоректального рака. 1760 больных с III стадией

Таблица 1.
Анти-EGFR антитела в лечении мКРР: результаты рандомизированных исследований (анализ пациентов без мутации KRAS)

	Режим	Число больных	ОЭ	Время до прогрессирования, медиана, мес.	Общая выживаемость, медиана, мес.
I линия					
PRIME, Douillard, 2009 (13)	FOLFOX+ панитумумаб	325	55%	9,6	23,9
	FOLFOX	331	48%	8,0, HR=0,80, p=0,02	19,7, HR=0,83, p=0,07
COIN, Maughan, 2009 (10)	FOLFOX/XELOX+ цетуксимаб	367	57%	8,6	17,0
	FOLFOX/XELOX	362	64%	8,6, HR=0,96, p=0,60	17,9, p=0,68
CRYSTAL, Van Cutsem, 2009 (8)	FOLFIRI+ цетуксимаб	316	59%	9,9	23,5
	FOLFIRI	350	43%	8,7, HR=0,70, p=0,001	20,0, HR=0,80, p=0,009
II линия					
AMG-181, Peeters, 2009 (14)	FOLFIRI+ панитумумаб	303	35%	5,9	14,5
	FOLFIRI	294	10%	3,9, HR=0,73, p=0,004	12,5, HR=0,85, p=0,12
EPIC, Sobrero, 2008 (11)	иринотекан + цетуксимаб	300 (всего)	16%	4,0	10,7
	иринотекан		4%	2,6, HR=0,69, p=0,001	10,0, HR=0,98, p=0,71 Был позволен crossover
III линия					
Amado, 2008 (15)	панитумумаб	124	17%	2,9	8,1
	симптоматическая терапия	119	0%	1,7 p<0,001	7,6 P=0,81 Был позволен crossover
NCIC CTC CO.17, Jonker, 2007 (12)	цетуксимаб	394 (всего)	-	3,7	9,5
	симптоматическая терапия		-	1,9 HR=0,4, p=0,001	4,8, p=0,001, crossover не предусматривался

Примечание: ОЭ – общий объективный эффект.

болезни и без мутации K-RAS получали 12 циклов стандартной химиотерапии FOLFOX с или без добавления цетуксимаба [16]. Вопреки надеждам была выявлена тенденция к ухудшению результатов, особенно у лиц старше 60 лет и женщин. Причиной этого, вероятнее всего, была более высокая токсичность экспериментального режима.

Совместное применение бевацизумаба и анти-EGFR антител

Некоторые доклинические данные представляли перспективную комбинацию цетуксимаба или панитумумаба с бевацизумабом. Для подтверждения этих данных было проведено два больших рандомизированных исследования. В исследовании PACCE 1053 пациента были рандомизированы в группу химиотерапии (FOLFOX, реже FOLFIRI) + бевацизумаб или химиотерапии+бевацизумаб+панитумумаб [17]. Исследование было досрочно прекращено, когда были выявлены большая токсичность и достоверное ухудшение времени до прогрессирования в экспериментальной группе с 11,4 до 10,0 мес. Первоначально это ухудшение связали с токсичностью, из-за которой приходилось снижать дозы и откладывать лечение. Однако практически в это же время стали известны результаты другого схожего исследования CAIRO-2. 730 пациентов рандомизировались в группу XELOX + бевацизумаб или XELOX + бевацизумаб + цетуксимаб [18]. Добавление цетуксимаба не увеличило значимо токсичность терапии, но, как и в предыдущей работе, привело к сокращению времени до прогрессирования с 10,7 до 9,8 мес. ($p=0,01$). Наибольший негативный эффект цетуксимаба был у больных с мутацией K-RAS, но и при ее отсутствии добавление цетуксимаба не приводило к улучшению результатов.

Таким образом, существует некое негативное взаимодействие между бевацизумабом и анти-EGFR антителами, генез которого требует уточнения. В настоящее время совместное использование этих моноклональных антител не рекомендуется.

Добавление бевацизумаба, цетуксимаба и панитумумаба к химиотерапии достоверно улучшает время до прогрессирования, а в некоторых исследованиях – и продолжительность жизни больных. Терапия моноклональными антителами должна проводиться максимально долго, по-видимому, до прогрессирования.

Не определены клинические и молекулярные факторы, позволяющие прогнозировать успех терапии бевацизумабом. В то же время, эффективность анти-EGFR антител реализуется только у пациентов без мутации гена K-RAS.

Не известна оптимальная последовательность применения моноклональных антител. Бевацизумаб не увеличивает частоту объективных ответов, но способен поддерживать длительные стабилизации, что важно при проведении паллиативной терапии. Если же у пациента имеются потенциально резектабельные метастазы, то анти-EGFR антитела в первой линии спо-

собны достоверно повысить частоту объективных ответов и их резектабельность.

Совместное применение бевацизумаба и анти-EGFR антител приводит к ухудшению результатов лечения.

РАК ЖЕЛУДКА

Рак желудка является одной из самых неблагоприятных опухолей. Так, в России в 2004 году умерло 90% больных от числа вновь заболевших. Лечение метастатического процесса основано на химиотерапии, включающей, чаще всего, производные платины и фторпиримидины. Медиана продолжительности жизни не превышает 10 месяцев. Добавление доцетаксела к этим препаратам незначительно увеличивает продолжительность жизни, но ценой существенно большей токсичности, что во многом нивелирует этот позитивный эффект. Поэтому наибольшие надежды на прогресс в лечении рака желудка в последние годы возлагались именно на таргетную терапию.

Анти-HER2 терапия. Трастузумаб

Гиперэкспрессия гена HER2 ассоциирована с агрессивным течением заболевания при раке молочной железы, яичников и раке желудка [19]. Кроме того, была показана противоопухолевая активность трастузумаба на клеточных линиях рака желудка с гиперэкспрессией HER2 [20] и в исследованиях II фазы в комбинациях с химиотерапией на основе цисплатина [21]. Основываясь на этих данных, было инициировано рандомизированное исследование III фазы ToGa, изучавшее целесообразность добавления трастузумаба к химиотерапии на основе цисплатина и фторпиримидинов. Из 3807 скринированных больных метастатическим раком желудка у 810 (22%) была выявлена гиперэкспрессия HER2 и 584 из них были рандомизированы [22].

Основной задачей исследования было увеличение общей выживаемости. Определение HER2 статуса в опухоли осуществлялось иммуногистохимически (ИГХ) или методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). Использование принятой для рака молочной железы системы показало совпадение результатов ИГХ с FISH у 87,3% больных. Частота HER2 гиперэкспрессии чаще отмечалась при опухолях кишечного типа (32,3%) и опухолях пищевода-желудочного перехода (33,2%) по сравнению с диффузным типом (6,1%). Добавление герцептина привело к достоверному увеличению частоты объективного эффекта с 34% до 47%, медианы времени до прогрессирования с 5,5 до 6,7 мес. (HR 0,71, 95% ДИ 0,59-0,81, $p=0,0002$) и медианы общей выживаемости с 11,1 до 13,8 мес. (HR 0,74, 95% ДИ 0,6-0,91, $p=0,0046$). Проведенный анализ зависимости степени гиперэкспрессии HER2 и эффективности выявил, что увеличение продолжительности жизни от назначения трастузумаба отмечалось лишь у пациентов с ИГХ 2+/FISH или 3+/FISH+ (с 11,8 до 16,0 мес. (HR 0,65, 95% ДИ 0,51-0,83)), но не у больных с ИГХ 0/FISH+ и 1+/FISH+ (рис. 1). Внятного объяснения отсутствия эффекта у пациентов с амплификацией гена, но без гиперэкспрессии рецептора, нет.

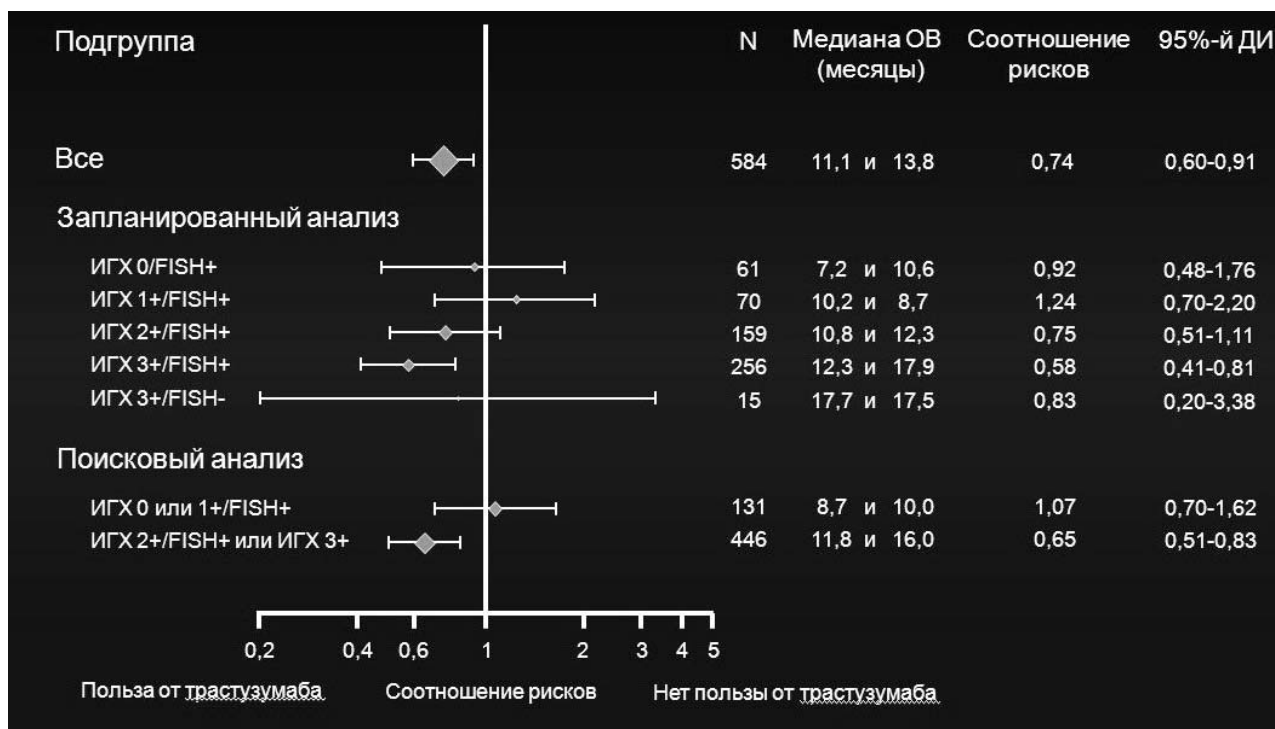


Рис. 1. Эффективность трастузумаба в зависимости от статуса HER2 у больных метастатическим раком желудка: исследование ToGa.

Предполагается, что это может быть связано с некоторыми методологическими проблемами в оценке результатов обеих методик при раке желудка, что требует дальнейшего изучения. Частота бессимптомного снижения фракции выброса левого желудочка была несколько выше в группе трастузумаба, что, тем не менее, не увеличило число больных с недостаточностью кровообращения.

Показана высокая эффективность трастузумаба в лечении HER2-позитивного рака желудка. Впервые за длительный период удалось существенно увеличить продолжительность жизни без ущерба для переносимости терапии. Диагностический алгоритм схож с таковым при раке молочной железы: ИГХ 3+ не требует подтверждения FISH, тогда как это необходимо при ИГХ 2+.

Лапатиниб

Лапатиниб – низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и HER2, показавший активность при HER2-позитивных раках молочной железы, резистентных к трастузумабу. Среди 47 пациентов раком желудка без селекции по HER2, получавших монотерапию лапатинибом, объективный ответ отмечен у 12% [23]. Окончательно роль лапатиниба в лечении HER2-позитивного рака желудка должна быть установлена в рандомизированном исследовании III фазы, в котором лапатиниб добавляется к режиму XELOX.

АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ Бевацизумаб

В некоторых исследованиях II фазы демонстрировались обнадеживающие результаты применения беваци-

зумаба при раке желудка. Так, использование комбинации иринотекана, цисплатина и бевацизумаба в первой линии терапии метастатического рака желудка позволило достичь 65% объективных ответов, медианы времени до прогрессирования 8,3 мес. и медианы общей выживаемости 12,3 мес. [24]. Во второй линии лечения назначение доцетаксела с бевацизумабом у 23 больных привело к стабилизации процесса у 13 [25].

На ASCO 2010 были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы, в котором 774 больных получали цисплатин с 5-фторурацилом или капецитабином с или без добавления бевацизумаба [26]. Основной задачей исследования было увеличение продолжительности жизни. Добавление бевацизумаба достоверно повысило частоту объективного ответа с 29,5% до 38% (p=0,01) и время до прогрессирования (медиана) с 5,3 мес. до 6,7 мес. (HR=0,8, p=0,0037). В то же время отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни с 10,1 мес. до 12,1 мес., однако различия не достигли достоверности (HR=0,87; p=0,10) (табл. 2). Интересно, что выигрыш от назначения бевацизумаба сильно варьировал среди различных этнических популяций больных. Так, наилучшие результаты от назначения бевацизумаба были отмечены среди пациентов из Южной Америки (6,8 мес. и 11,5 мес. (HR=0,63)), меньший выигрыш – у пациентов из Европы (8,6 мес. и 11,1 мес. (HR=0,85)) и отсутствие такового – среди азиатской популяции больных (12,1 мес. и 13,9 мес. (HR=0,97)). Причина этих различий не ясна. Одним из возможных объяснений может быть сильный дисбаланс в характере лечения после прогрессирования: пациенты из Азии значи-

Таблица 2.

Результаты исследования III фазы AVAGAST, изучавшего роль бевацизумаба в лечении больных метастатическим раком желудка

	Цисплатин + 5-ФУ/ капецитабин	Цисплатин + 5-ФУ/ капецитабин + бевацизумаб	HR, p.
Частота объективного ответа	29,5%	38%	p=0,01
Выживаемость до прогрессирования (медиана)	5,3 мес.	6,7 мес.	HR=0,8; p=0.0037
Продолжительность жизни (медиана)	10,1 мес.	12,1 мес.	HR=0,87; p=0,10

Таблица 3.

Результаты рандомизированных исследований III фазы, изучавших таргетные препараты в лечении распространенного рака поджелудочной железы

Author (Reference)	Терапия	Число больных	ОЭ (%)	Общая выживаемость (медиана, дни)	P	1-летняя выживаемость (%)
Van Cutsem 2004 (28)	Gem	347	8	182	.75	24
	Gem + типифарниб	314	6	193		27
Bramhall 2002 (27)	Gem	11920	111	164	.95	18
	Gem + маримастат			165.5		17
Moore 2005 (30)	Gem	284	8.0	177	.025	17
	Gem + эрлотиниб	285	8.6	191		24
Kindler 2007 (31)	Gem	300	10	180	.40	20
	Gem/бевацизумаб	302	11	171		18
Philip 2007 (29)	Gem	369	13	177	.14	нд
	Gem/цетуксимаб	366	12	92		нд

Примечание: Gem, гемцитабин; нд, нет данных.

тельно чаще получали вторую линию химиотерапии (66%) по сравнению с «европейцами» (31%) и «американцами» (21%).

Экспериментальный режим показал себя достаточно безопасным. Среди «типичной» для бевацизумаба токсичности (3-5 степеней) возросла частота артериальной гипертензии (с 0,5% до 6,2%) и перфораций полых органов (с 0,3% до 2,3%). Интересно, что не увеличилась частота артериальных и венозных тромбозов, кровотечений, а 60-дневная летальность от токсичности в группе с бевацизумабом была даже несколько ниже (3,1% и 5,8%).

Несмотря на формально негативные результаты исследования AVAGAST (продолжительность жизни не была достоверно улучшена), активность бевацизумаба при раке желудка не вызывает сомнения, что выразилось в повышении частоты объективных ответов и выживаемости до прогрессирования. Отсутствие факторов, позволяющих проводить селекцию пациентов, не дает возможности выделить ту подгруппу, в которой выигрыш от препарата был бы максимальным. Выявленные различия в эффективности терапии среди больных из различных географических областей необходимо учитывать при планировании будущих исследований.

Рак поджелудочной железы

Рак поджелудочной железы является фатальной опухолью. Хирургическому лечению подвергается не более 10% больных, а медиана продолжительности жизни местно-распространенного и метастатического рака составляет около 8 мес. и 5 мес. соответственно. Монотерапия гемцитabiном является стандартом лечения метастатического рака поджелудочной железы, хотя абсолютный выигрыш крайне мал. Добавление других препаратов - производных платины (циспла-

тина или оксалиплатина), капецитабина не улучшило результаты терапии.

В последние годы многочисленные усилия были сосредоточены на применении таргетной терапии. В рамках пяти рандомизированных исследований изучалось добавление к гемцитабину новых препаратов, воздействующих на матриксные металлопротеиназы (маримастат) [27], ген K-RAS (типифарниб) [28], EGFR (цетуксимаб [29], эрлотиниб [30]) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (бевацизумаб) [31]. Результаты этих работ отражены в табл. 3. Из представленных исследований лишь комбинация с эрлотинибом продемонстрировала достоверное (p<0,02), хотя и небольшое (со 177 до 191 дня) увеличение продолжительности жизни [30]. Несмотря на статистическую достоверность этих результатов многие ставят под сомнение их клиническую значимость. Тем не менее, в настоящее время эрлотиниб зарегистрирован для лечения рака поджелудочной железы во многих странах.

Представленное исследование впервые показало возможность улучшения результатов терапии столь грозной опухоли, что является стимулом к проведению дальнейших изысканий по данной проблеме. В настоящее время проводится ряд исследований, изучающих эффективность новых препаратов при раке поджелудочной железы.

Заключение

Несмотря на прогресс в лечении большинства солидных опухолей, успехи лекарственной терапии новообразований ЖКТ не всегда значительны. Химиотерапия при многих опухолях достигла своего плато и дальнейшее улучшение результатов видится в применении таргетных препаратов. Колоректальный рак является одним

из ярких примеров такого успеха, где в арсенале специалистов уже имеются три моноклональных антитела. Активность трастузумаба при HER-2 позитивных аденокарциномах желудка потенцирует интерес к его изучению

и при других опухолях. В последние годы появляются не только новые аналоги уже существующих препаратов, но и новые их классы, что позволяет с оптимизмом смотреть в будущее.

Список литературы

1. *Giantonio B, Catalano P, Meropol N. et al.* Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.20. – P.1539-1544.
2. *Kabbinavar F, Hurwitz HJ, Febrenbacher L. et al.* Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P.60.
3. *Hurwitz H, Febrenbacher L, Novotny W. et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol.350. – P.2335.
4. *Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E. et al.* Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Updated efficacy results from XELOX-1/ NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25. – P.4028.
5. *Saltz L. B., Clarke S, Diaz-Rubio E. et al.* Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCR) // 2007. – *GI. Cancers. Symposium.* – P.238.
6. *Tebbutt N, GebSKI V, Wilson K. et al.* International randomised phase III study of capecitabine (Cap), bevacizumab (Bev) and mitomycin C (MMC) in first line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): final results of the AGITG MAX trial // *Europ. J. Cancer.* – №7(2). – 2009. – Vol.321. – P.6001.
7. *Wolmark N, Yothers G, O'Connell M. J. et al.* 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 // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – P.18.
8. *Van Cutsem, I. Lang, G. Folprecht et al.* Cetuximab plus FOLFIRI in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): The influence of KRAS and BRAF biomarkers on outcome: Updated data from the CRYSTAL trial // *J. Clin. Oncol. Gastrointestinal Cancers Symposium.* – 2010. – Vol.281. – P.4000.
9. *Van Cutsem E, Rougier P, Kohne C. et al.* A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies combining cetuximab with chemotherapy (CT) as 1st-line treatment for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results according to KRAS and BRAF mutation status // *Europ. J. Cancer.* – №7(2). – 2009. – Vol.345. – P.6077.
10. *Maughan RA, Adams C.G., Smith et al.* Addition of cetuximab to oxaliplatin-based combination chemotherapy (CT) in patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (ACRC): a randomised superiority trial (MRC COIN) // *Europ. J. Cancer.* – №7(3). – 2009. – Vol.4. – P.6LBA.
11. *Langer C, Kopit J, Awad M. et al.* Analysis of k-ras mutations in patients with metastatic colorectal cancer receiving cetuximab in combination with irinotecan: results from the epic trial // *Ann. Oncol.* – №19(8). – 2008. – P.385.
12. *Karapetis C.S., Kambata-Ford S., Jonker D.J. et al.* K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Oct.23. – Vol.359(17). – P.1757-1765.
13. *Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J. et al.* Randomized Phase 3 Study of Panitumumab with FOLFOX4 vs FOLFOX4 Alone as First-line Treatment in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: the Prime Trial // *Europ. J. Cancer.* – 2009. – Vol.7 (suppl). – P.10LBA.
14. *Peeters M., Price T., Hotko Y. et al.* Randomized phase 3 study of panitumumab with FOL-FIRI vs FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) // *Europ. J. Cancer.* – 2009. – Vol.7 (suppl). – P.14LBA.
15. *Amado R.G., Wolf M., Peeters M. et al.* Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol.26. – P.1626-1634.
16. *Alberts S.R., Sargent D.J., Smyrk T. C. et al.* Adjuvant mFOLFOX6 with or without cetuximab (Cmab) in KRAS wild-type (WT) patients (pts) with resected stage III colon cancer (CC): Results from NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147 // *J. Clin. Oncol.* – Vol.28. – 2010. – P.18 (suppl.; abstr. CRA3507).
17. *Hecht J.R., Mitchell E., Chidiac T. et al.* A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2009, Feb. – . – №10. – Vol.27(5). – P.672-680.
18. *Punt C.J., Tol J., Rodenburg C.J. et al.* Randomized phase III study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab with or without cetuximab in advanced colorectal cancer (ACC), the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) // *J. Clin. Oncol.* – №26. – 2008(May 20 suppl; abstr. LBA4011).
19. *Park D., Yun J., Park J. et al.* HER-2/neu Amplification Is an Independent Prognostic Factor in Gastric Cancer // *Digestive Diseases and Sciences.* – 2006. – Vol.51(8). – P.1371-1379.

20. Kim S.Y., Kim H.P., Kim Y.J. et al. Trastuzumab inhibits the growth of human gastric cancer cell lines with HER2 amplification synergistically with cisplatin // Int. J. Oncol. – 2008. – Vol.32(1). – P.89-95.
21. Cortes-Funes H., Rivera F., Ales I. et al. Phase II of trastuzumab and cisplatin in patients with advanced gastric cancer with HER2/neu overexpression/amplification // J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts). – 2007. – Vol.25 (suppl.18). – P.4613.
22. Van Cutsem E., Kang Y., Chung H. et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy in first line human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced gastric cancer // J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts). – 2009. – Vol.27(15S). – LBA4509.
23. Iqbal S., Goldman B., Lenz H.J. et al. S0413: a phase II SWOG study of GW572016 (lapatinib) as first line therapy in patients (pts) with advanced or metastatic gastric cancer // J. Clin. Oncol. – 2007. – ASCO annual meeting proceedings part I. – P.4621.
24. Shab MA., Ramanathan R.K., Ilson D.H. et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma // Clin. Oncol. – 2006. – Vol.24. – P.5201-5206.
25. Enzinger P.C., Fidias P., Stuart K. et al. Phase II study of bevacizumab and docetaxel (AVATAX) in metastatic esophageal and gastric cancer // Ann. Oncol. – 2006. – Vol.17 (Suppl. 9). – ix310 (№1078PD).
26. Kang Y., Ohtsu A., Van Cutsem E. et al. AVAGAST: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC) // J. Clin. Oncol. – Vol.28. – P.18, 201.
27. Bramball S.R., Schulz J., Nemunaitis J. et al. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer // Brit. J. Cancer. – 2002. – Vol.87. – P.161.
28. Van Cutsem E., van de Velde H., Karasek P. et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol.22. – P.1430.
29. Philip P.A., Benedetti J., Fenoglio-Preiser C. et al. Phase III study of gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: SWOG S0205 study // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol.25(18S). – P.LBA4509.
30. Moore M.J., Goldstein D., Hamm J. et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol.25 – P.1960.
31. Kindler H.L., Niedzwiecki D., Hollis D. et al. A double-blind, placebo-controlled randomized phase III trial of gemcitabine plus bevacizumab versus gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: a preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol.25(18S). – P.4508.
32. Saltz L., Lenz H., Hochster H. et al. Randomized Phase II Trial of Cetuximab/Bevacizumab/Irinotecan (CBI) versus Cetuximab/Bevacizumab (CB) in Irinotecan-Refractory Colorectal // Cancer Proc Am Soc Clin Oncol. – 2005. – Vol.23. – P.3508.