

ГУННИИ онкологии  
им. проф. Н.Н.Петрова,  
Санкт-Петербург

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ЖЕЛУДКА

Н.М. Волков

*Несмотря на успехи в развитии лекарственной терапии, эффективность новых противоопухолевых препаратов, не удается значительно увеличить продолжительность жизни больных диссеминированным раком желудка, медиана выживаемости остается в пределах 8-12 месяцев. С другой стороны, применение новых пероральных фторпиримидинов и оксалиплатина, не увеличивая эффективность лечения, снижают его токсичность, позволяют максимально освободить пациентов от психологической нагрузки, связанной с длительным стационарным лечением, способствуют улучшению качества жизни больных. Таксаны и иринотекан – препараты, ранее не применявшиеся в стандартных схемах химиотерапии, открывают новые перспективы, однако лишь комбинации с включением доцетаксела показали достоверное улучшение эффективности лечения.*

Рак желудка по заболеваемости и смертности занимает одно из первых мест среди злокачественных новообразований в России. Среди впервые выявленных случаев рака желудка в 2007 году 42,3% больных уже имели IV стадию заболевания, т.е. относились к той категории больных, которая подлежит лекарственному лечению. Одногодичная летальность составила 56% [1].

Проведение химиотерапии, являющейся на сегодняшний день основным методом лечения диссеминированного рака желудка, позволяет улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных с 3-5 месяцев до 8-12 месяцев. Это доказано в нескольких рандомизированных исследованиях III фазы (табл.1) [2].

Таким образом, больные, не имеющие противопоказаний, должны получать химиотерапию, и отказ от этого лечения является неэтичным. Однако возможности лекарственного лечения при раке желудка ограничиваются паллиативными эффектами.

Рак желудка малочувствителен к цитостатикам, что иллюстрирует табл. 2.

Неотъемлемым компонентом всех стандартных комбинаций, применяемых при данном заболевании, является 5-фторурацил. В монорежиме этот препарат рекомендован для ослабленных больных, прежде всего ввиду его умеренной токсичности. Для большинства пациентов при отсутствии противопоказаний предпочтительно назначение поликомпонентных схем химиотерапии. Следует отметить, что преимущество полихимиотерапии перед монотерапией 5-фторурацилом заключается в большей частоте объективных эффектов, но при этом увеличение выживаемости незначительно и на сегодняшний день достоверно не доказано.

Согласно рекомендациям Национального Ракового Института США (NCI) наряду с 5-фторурацилом в монорежиме стандартными считаются следующие схемы полихимиотерапии (Gastric Cancer (PDQ®): Treatment; Last Modified: 05/16/2008 <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/gastric/HealthProfessional/page10>):

PF

- цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно День 1
  - 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup>/сутки длительные внутривенные инфузии Дни 1–5
- Цикл повторяется каждые 4 недели.

ELF

- этопозид 120 мг/м<sup>2</sup> внутривенно Дни 1,2,3

Таблица 1

Клинические исследования, сравнивавшие проведение химиотерапии с симптоматическим лечением у больных неоперабельным раком желудка [2]

Режим	Число больных	ОЭ	МВ, мес.	p
FAMTX	30	50%	10	0,001
СЛ	10		3	
FEMTX	21	29%	12,3	0,0006
СЛ	20		3,1	
ELF	31	23%	8	0,12
СЛ	30		5	

МВ – медиана выживаемости; ОЭ – общая эффективность; СЛ – симптоматическое лечение; FAMTX - 5-фторурацил, доксорубин, метотрексат; FEMTX - 5-фторурацил, эпирубицин, метотрексат; ELF - этопозид, лейковорин, 5-фторурацил.

- лейковорин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно Дни 1,2,3
  - 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно Дни 1,2,3
- Цикл повторяется каждые 4 недели.

ECF

- эпирубицин 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно День 1
  - цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно День 1
  - 5-фторурацил в суточной дозе 200 мг/м<sup>2</sup>/сутки постоянная внутривенная инфузия (Дни 1-21)
- Цикл повторяется каждые 3 недели.

FAMTX

- Метотрексат 1500 мг/м<sup>2</sup> 30-минутная инфузия День 1
  - 5-фторурацил 1500 мг/м<sup>2</sup> 30-минутная инфузия через 1 ч после метотрексата
  - Лейковорин 30 мг внутривенно через 24 ч после введения метотрексата каждые 6 ч (всего 8 доз)
  - Доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно День 15
- Цикл повторяется каждые 3 недели.

По результатам рандомизированных исследований III фазы среди этих режимов ни один не может быть выделен как золотой стандарт лечения диссеминированного рака желудка, несмотря на некоторое превосходство отдельных комбинаций (PF, ECF) в частоте объективных эффектов (табл.3).

В то же время в некоторых частях Западной Европы предпочтение отдается режиму ECF, который в исследованиях III фазы оказался достоверно лучше, чем FAMTX (табл.3). В недавно опубликованной работе A.Wagner и соавт., основываясь на результатах мета-анализа трех рандомизированных исследований (всего 501 пациент), показали превосходство комбинаций 5-фторурацил/цисплатин/антрациклин над комбинацией 5-фторурацил/цисплатин, выражающееся в увеличении медианы выживае-

Таблица 2

Активность некоторых цитостатиков при раке желудка в монорежиме (адаптировано из [3])

Препараты	ОЭ (%)
<u>Антиметаболиты</u>	
5-фторурацил	21
Метотрексат	11
Триметрексат	21
Гемцитабин	0
<u>Пероральные антиметаболиты</u>	
УФТ	15-28
S1	49
Капецитабин	19,4
Фторафур	10
<u>Антибиотики</u>	
Митомин С	30
Доксорубин	17
Эпирубицин	16
<u>Производные платины</u>	
Цисплатин	18
Карбоплатин	9
Оксалиплатин	-
<u>Таксаны</u>	
Паклитаксел	17-23
Доцетаксел	17-29
<u>Камптотецины</u>	
Иринотекан	14-23
Топотекан	0-10

ОЭ – общая эффективность; УФТ – тегафур/урацил;

S1 – тегафур/5-хлоро-2,4-дигидропиридин/оксониевая кислота.

Таблица 3

Рандомизированные клинические исследования стандартных режимов химиотерапии рака желудка [4]

Авторы	Режимы химиотерапии	Количество больных	Частота объективных ответов, %	МВ, мес.	p
Wils J. et al., 1991	FAM	103	7	6,7	0.004
	FAMTX	105	33	9,6	
Kim N. et al., 1993	FU	94	26	6,9	*
	FAM	98	25	6,6	
	PF	103	51	8,5	
Waters J. et al., 1999	ECF	126	46	8,7	0.0009
	FAMTX	130	21	6,1	
Vanhoefer U. et al., 2000	FAMTX	133	12	6,7	*
	ELF	132	9	7,2	
	PF	134	20	7,2	
Cocconi G. et al., 2003	PELF	98	38	7,7	*
	FAMTX	97	21	6,9	
Ross et al., 2002	MCF	285	44	8,7	*
	ECF	289	42	9,4	
Ohtsu A. et al., 2003	FU	106	11	7,1	*
	PF	104	34	7,3	
	UFTM	70	9	6,0	

МВ – медиана выживаемости; \* – статистически достоверные различия отсутствуют; ECF – эпирубицин+цисплатин+5-фторурацил; ELF – эпоподид+лейковорин+5-фторурацил; FAM – 5-фторурацил+доксорубин+митомин; FAMTX – 5-фторурацил+доксорубин+метотрексат; FU – 5-фторурацил; PELF – цисплатин+эпирубицин+лейковорин+5-фторурацил; PF – цисплатин+5-фторурацил; UFTM – УФТ+Митомин С.

мости приблизительно на 2 месяца [5]. Режим ECF обладает умеренной токсичностью, что позволяет применять его у большинства больных. Однако широкое применение ECF в клинической практике осложняется неудобством постоянных инфузий 5-фторурацила в течение нескольких месяцев (необходимы установка порта венозного доступа, инфузоматоры, обучение медперсонала). В России наиболее популярным режимом остается PF.

В последние годы проведен ряд клинических исследований II и III фазы с применением новых цитостатиков и их комбинаций при раке желудка, в результате чего стало возможным значительное расширение спектра рекомендуемых режимов химиотерапии этого заболевания. Уже сейчас можно считать обоснованным применение в клинической практике комбинаций с включением таксанов, оксалиплатина, пероральных фторпиримидинов, иринотекана.

#### DCF

- доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день
- цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день
- 5-фторурацил в суточной дозе 750 мг/м<sup>2</sup> внутривенно инфузия 1–5-е сутки

Курс лечения проводится каждые 3 нед.

#### IFL

- иринотекан 80 мг/м<sup>2</sup> внутривенно День 1
  - лейковорин 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2 ч День 1
  - 5-фторурацил 2000 мг/м<sup>2</sup> инфузия в течение 22 ч
- Еженедельно 6 нед. Цикл повторяется каждые 8 недель.

#### EOX

- эпирубицин 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно День 1
  - оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> внутривенно День 1
  - Капецитабин 625 мг/м<sup>2</sup> дважды в сутки постоянно
- Цикл повторяется каждые 3 недели.

Новые режимы химиотерапии позволяют как улучшить результаты, так и уменьшить токсичность лечения, сделать проведение терапии более удобным. Остановимся подробнее на основных препаратах, используемых в комбинациях химиотерапии рака желудка нового поколения.

Таксаны – цитостатики, угнетающие деполимеризацию микротрубочек веретена деления клетки и тем самым нарушающие процесс митоза. Активность таксанов в монорежиме, а также отсутствие перекрестной резистентности и токсичности с другими препаратами, используемыми в лечении больных раком желудка, обусловили особый интерес к изучению этих препаратов в комбинациях с другими цитостатиками. По результатам проведенных исследований II фазы, изучающих паклитаксел и доцетаксел в двух- и трехкомпонентных схемах с препаратами платины и 5-фторурацилом как в первой, так и во второй линии химиотерапии оба препарата показали многообещающие результаты: ОЭ 22-65%, МВ 6-14 мес. для комбинаций на основе паклитаксела и ОЭ 17,1-56%, МВ 5,8-11 мес. для комбинаций на основе доцетаксела [6].

В 2005 году опубликованы результаты рандомизированного исследования II/III фазы V-325, на основании которых FDA одобрила применение доцетаксела в сочетании с цисплатином и 5-фторурацилом при распрост-

ранном раке желудка. Исследование было построено по следующей схеме: на этапе II фазы сравнивали два доцетакселсодержащих режима DCF и DC. По результатам этого сравнения трехкомпонентная схема не показала преимуществ в выживаемости (МВ 9,6 vs. 10,5 мес.), но оказалась лучшей по эффективности (43% vs. 26%), что не позволило исключить 5-фторурацил из изучаемой комбинации, и схема DCF была избрана для прямого сравнения в исследовании III фазы со стандартным режимом PF [7]. Всего в исследование было включено 457 больных метастатическим раком желудка. Комбинация DCF показала статистически достоверное превосходство над PF по частоте объективных ответов (37% vs. 25%,  $p=0,0106$ ), медиане времени до прогрессирования (5,6 vs. 3,7 мес.,  $p=0,0004$ ) и медиане продолжительности жизни (9,2 vs. 8,6 мес.,  $p=0,0201$ ) [8]. Однако, высокая гематологическая токсичность по сравнению с PF (нейтропения 3-4 ст. 82% vs. 57%) ограничивает использование этого режима химиотерапии пациентами с хорошим общим состоянием (ECOG = 0-1).

Некоторые исследователи оспаривают роль DCF как стандартного, мотивируя свою точку зрения тем, что режимом для сравнения в данном исследовании должен был быть ECF. В одном из исследований II фазы проводилось сравнение режимов, включающих доцетаксел: DCF (доцетаксел + цисплатин + 5-фторурацил) и DP (доцетаксел + цисплатин) со схемой ECF (эпирубицин + цисплатин + 5-фторурацил). Оба режима, включающих доцетаксел, превосходили ECF по выживаемости (МВ 11 и 10,4 мес. vs. 8 мес.), однако выше была и их гематологическая токсичность (нейтропения 3-4 ст. 73% и 76% vs. 58%) [43]. Исследование III фазы, показавшее превосходство доцетакселсодержащего режима DCbF (доцетаксел+карбоплатин+5-фторурацил) над ECF (ОЭ 66,7% vs. 47,1%, МВ 12,4 vs. 8,7 мес.,  $p=0,0005$ ) проведено на ограниченном числе пациентов и не может являться основанием для окончательных выводов [9].

Таким образом, комбинация DCF может рассматриваться как стандарт химиотерапии рака желудка, однако, учитывая высокую токсичность, ее следует использовать только в специализированных учреждениях, и при удовлетворительном общем состоянии больных.

С целью снижения токсичности были разработаны модификации режима DCF с расщеплением дозы доцетаксела и изменением доз и режимов введения цитостатиков:

#### mDCF (1)

- доцетаксел 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно Дни 1,8
- цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно День 1
- 5-фторурацил в суточной дозе 200 мг/м<sup>2</sup>/сутки постоянная внутривенная инфузия (Дни 1-21)

Курс лечения проводится каждые 3 нед.

#### mDCF (2)

- доцетаксел 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно Дни 1,15,29
- цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно Дни 1,15,29
- лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно Дни 1,8,15,22,29,36
- 5-фторурацил внутривенно 2000 мг/м<sup>2</sup>

Дни 1,8,15,22,29,36

Курс лечения проводится каждые 8 нед.

Оба режима показали в исследованиях II фазы частоту объективных эффектов 47%, выживаемость без прогрессирования 5,8 и 8,1 мес. соответственно [10]. Кроме того исследуются модификации режима DCF с заменой цисплатина на оксалиплатин и 5-фторурацила на пероральные фторпиримидины.

Оксалиплатин – препарат из группы производных платины 3-го поколения, показавший значительную эффективность при многих солидных опухолях. Преимуществом этого препарата, кроме его эффективности, является сравнительно хорошая переносимость. Основным его побочным эффектом является периферическая нейропатия. В исследованиях II фазы у больных раком желудка комбинации оксалиплатина с 5-фторурацилом и лейковорином, аналогичные используемым при колоректальном раке, показали эффективность, не уступающую стандартным режимам: ОЭ 38-54%, МВ 8,6-11,4 мес. [2].

Проведено рандомизированное исследование III фазы, в котором сравнивались режимы FLO [5-фторурацил + лейковорин + оксалиплатин] и FLP [5-фторурацил + лейковорин + цисплатин]. Различия эффективности комбинаций были недостоверны: медиана времени до прогрессирования 5,8 vs. 3,9 мес. ( $p=0,077$ ), медиана выживаемости 10,7 vs. 8,8 мес. При этом в группе пациентов старше 65 лет комбинация FLO оказалась достоверно более эффективной: ОЭ 41,3% vs. 16,7%, медиана выживаемости без прогрессирования 6,0 vs. 3,1 мес., общая выживаемость 13,9 vs. 7,2 мес. Кроме того токсичность была ниже в группе, получавшей химиотерапию по схеме FLO [11].

Еще одним значимым исследованием, оценившим роль оксалиплатина у больных распространенным раком желудка, является REAL-2, дизайн которого был построен по принципу 2x2: проведено сравнение оксалиплатина с цисплатином, а также капецитабина с 5-фторурацилом [12]. Результаты исследования свидетельствуют, что достоверная разница эффективности четырех режимов химиотерапии отсутствует (табл. 4). На этом основании авторы пришли к выводу, что в комбинациях, используемых в лечении больных раком желудка, цисплатин может быть заменен на оксалиплатин, а 5-фторурацил – на капецитабин. Немаловажным обстоятельством для подобного заключения была также достоверно ( $p=0,008$ ) меньшая гематологическая токсичность в группах больных, получавших оксалиплатин. Таким образом, оксалиплатин и капецитабин рассматриваются в качестве альтернативных препаратов для лечения больных раком желудка, характеризующихся низкой токсичностью и удобством применения.

Пероральные фторпиримидины. Капецитабин - пероральный препарат фторпиримидинового ряда, активируемый в опухолевых клетках ферментом тимидинфосфорилазой (метаболизирующийся до 5-фторурацила). Как показало уже упоминавшееся исследование REAL-2, капецитабин может с успехом использоваться при раке желудка вместо длительных инфузий 5-фторурацила в схе-

мах полихимиотерапии. Исследование, проведенное в азиатских странах и Латинской Америке [13], показало, что режим XP (цисплатин 80мг/м<sup>2</sup> День1 + капецитабин 1000мг/м<sup>2</sup> дважды в день Дни 1-14) не уступает в эффективности комбинации FP (цисплатин 80мг/м<sup>2</sup> День1 + 5-фторурацил 800мг/м<sup>2</sup>/сут Дни 1-5): частота объективных эффектов составила 41% vs. 29% ( $p<0,03$ ), а общая выживаемость 10,5 vs. 9,3 мес. ( $p<0,008$ ) соответственно. Капецитабин обладает низкой токсичностью. Основными побочными эффектами являются диарея, «hand-foot»-синдром.

УФТ – комбинированный препарат, содержащий тегафур (фторпиримидин, метаболизирующийся до 5-фторурацила) и урацил (субстрат дигидропиримидиндегидрогеназы – фермента, метаболизирующего 5-ФУ до неактивных производных, замедляет инактивацию 5-фторурацила). Препарат в исследованиях при колоректальном раке оказался эквивалентен по эффективности длительным инфузиям 5-фторурацила. При раке желудка проведено несколько исследований II фазы, в которых использовался УФТ+лейковорин в качестве альтернативы 5-фторурацилу. Результаты исследований позволяют предположить, что препарат не уступает в эффективности последнему [14, 15]. В отличие от капецитабина лечение УФТ не сопровождается «hand-foot»-синдромом.

S-1, новый представитель пероральных фторпиримидинов, включающий в себя тегафур, 5-хлоро-2,4-дигидропиримидин (ингибитор дигидропиримидиндегидрогеназы) и оксониевую кислоту (препарат, снижающий желудочно-кишечную токсичность 5-ФУ), показал в монорежиме беспрецедентно высокую активность с частотой объективных ответов 49% (табл. 2). Основными проявлениями токсичности были нейтропения и диарея. В исследованиях III фазы, проведенных в Японии, доказана эффективность S-1, не уступающая 5-фторурацилу, а также высокая активность препарата в комбинации с цисплатином (табл. 4). Однако все эти данные касаются стран Азии. При попытке применения S-1 в Европе и Америке оказалось, что в связи с расовыми особенностями метаболизма переносимость препарата у людей европеоидной расы значительно хуже. По результатам небольших исследований препарат в сниженной дозе не показал себя столь же многообещающим, как в азиатских странах. В настоящее время проводятся исследование III фазы FLAGS, сравнивающее комбинации S-1 и 5-фторурацила с цисплатином. Вероятно, результаты этого исследования позволят определить место S-1 в химиотерапии рака желудка в европейской популяции.

Иринотекан – представитель группы ингибиторов топоизомеразы-1, фермента, необходимого для репликации и транскрипции ДНК. Комбинации иринотекана с 5-фторурацилом/лейковорином, препаратами платины показали частоту объективных ответов 32,1%- 50% и медиану выживаемости 6,9-12,6 мес. При этом наиболее частыми побочными эффектами были диарея и нейтропения [2]. В рандомизированном исследовании III фазы V306 не показано статистически достоверных преимуществ

комбинации IFL перед PF (ОЭ 31,8% vs. 25,8%,  $p > 0,05$ ; МВ 9,0 vs. 8,7 мес.,  $p = 0,53$ ) [14]. Однако меньшая частота побочных явлений 3-4 ст. (нейтропения 25% vs. 52%, стоматит 2% vs. 17%) делает этот режим значимой альтернативой PF. Особый интерес представляют данные об эффективности комбинаций с иринотеканом при рефрактерном к стандартной химиотерапии раке желудка. В нескольких исследованиях эффективность таких режимов во второй линии лечения составила от 21 до 29% [16, 17]. Применение иринотекана в подобной ситуации может быть обосновано принципиально отличным механизмом действия препарата.

Это особенно актуально, учитывая, что стандартное лечение второй линии для метастатического рака желудка на сегодняшний день отсутствует.

### Индивидуализация лечения

Расширение спектра цитостатиков, эффективных при раке желудка, дает возможность выбора, какие препараты назначать конкретному больному. Однако на сегодняшний день не существует достоверных критериев, позволяющих предсказать чувствительность опухоли к тем или иным цитостатикам. Активно развивающаяся в настоящее время фармакогенетика и должна стать таким инструментом. Проведено большое количество исследований в этом направлении, в том числе и при раке желудка.

В результате определен ряд молекулярных маркеров, способных с определенной вероятностью предсказать эффекты и токсичность фторпиримидинов, препаратов платины, таксанов, иринотекана [26]. Тем не менее, внедрение этих маркеров в клиническую практику требует

более достоверных доказательств, т. е. проведения крупных проспективных рандомизированных исследований. Кроме того, ведется активный поиск новых, возможно, более достоверных маркеров, разработка панелей из нескольких маркеров, анализируемых в совокупности [27].

### Направленная молекулярная терапия

Большинство молекулярных изменений, встречающихся при раке желудка, не являются уникальными и свойственны большинству эпителиальных опухолей. В прогрессии и приобретении злокачественных свойств рака желудка принимает участие множество аутокринных и паракринных механизмов, реализующихся через каскады мембранных рецепторных систем, таких как HER2/неу, EGFR, VEGF и VEGFR, PDGFR и др. [18, 19]. Появление нового поколения противоопухолевых средств – таргетных препаратов – принесло возможность улучшения эффективности лечения, что уже доказано при раке легкого, молочной железы, толстой кишки и др. При раке желудка эффективность направленной молекулярной терапии только исследуется, но первые результаты уже дают большие надежды.

Цетуксимаб – моноклональное антитело против рецептора эпидермального фактора роста, блокирующее связывание лиганда и активацию EGFR. При колоректальном раке, раке легкого и головы и шеи этот препарат показал значительную эффективность в сочетании с химиотерапией.

При раке желудка цетуксимаб в комбинациях с химиотерапией исследован наиболее широко по сравнению с другими таргетными препаратами (табл. 5).

Таблица 4

Рандомизированные исследования III фазы, изучавшие режимы химиотерапии рака желудка нового поколения

Авторы	Режимы химиотерапии	Кол-во больных	Частота объективных ответов, %	МВ, мес.	p
V306	IF	168	31,8	9	NS
Dank M. et al. 2005	CF	167	25,8	8,7	
TAX325	DCF	221	37	9,2	$p = 0,0201$
Moiseyenko V. et al. 2005	CF	224	25	8,6	
Ridwelski K. et al. 2008	DC	112	29,5	9,4	-
Предварительные результаты	FLC	123	29,3	10,2	
Al-Batran S. et al. 2006	FLO	112	34	-	
	FLP	108	27	-	
REAL-2	ECF	263	41	9,9	NS
Cunningham D. et al. 2006	EOF	245	42	9,3	
	ECX	250	46	9,9	
	EOX	244	48	11,2	
Kang Y. et al. 2006	XP	160	41	10,5	$p < 0,008$
	FP	156	29	9,3	
GC0301/TOP-002	S-1	160	26,9	318 дней	NS
Imamura H. et al. 2008	IRIS	155	41,5	389 дней	
SPIRITS	S-1	150	31,1	11	$p = 0,0366$
Narahara H. et al. 2007	S-1 + CDDP	149	54	13	
JCOG9912	5-FU	234	9	10,8	NS
Boku N. et al. 2007	CDDP+IRI	236	38	12,3	
	S-1	234	28	11,4	

Интересно, что при раке желудка частота мутаций K-ras и B-Raf мала (не превышает суммарно 13,9%) и, в отличие от рака толстой кишки, наличие этих молекулярных нарушений в небольшом исследовании не показало обратной корреляции с эффектом лечения цетуксимабом [20]. В настоящее время продолжается изучение эффективности цетуксимаба в исследованиях III фазы.

Гефитиниб и эрлотиниб – низкомолекулярные ингибиторы сигнальной трансдукции, специфически угнетающие активность EGFR за счет связывания с тирозинкиназным доменом рецептора. Несмотря на многообещающие предклинические данные, гефитиниб и эрлотиниб оказались неэффективными в монорежиме у больных раком желудка. Следует отметить, что в одном из исследований наблюдалось 5 объективных ответов в когорте больных кардиоэзофагальным раком. Учитывая некоторую эффективность гефитиниба и эрлотиниба при раке пищевода, возможно, это связано с особенностями кардиоэзофагального рака, биологически более близкого к раку пищевода [21].

Трастузумаб. Гиперэкспрессия и амплификация HER2/neu в опухолях желудка по данным самого крупного анализа 2484 больных встречается с частотой 21,9% [22]. Амплификация ErbB-2 при раке молочной железы является показанием для назначения трастузумаба – препарата, представляющего собой анти-HER2/neu моноклональное антитело, угнетающее активность рецептора. Начато изучение его эффективности и при раке желудка. В настоящее время доступны лишь отдельные публикации. Так, в исследовании трастузумаба в комбинации с доцетакселом и цисплатином из 5-ти больных у 4-х зарегистрирован объективный ответ и у одного больного – стабилизация заболевания [23].

В рандомизированном исследовании III фазы ToGA проводится сравнение химиотерапии цисплатин + 5-ФУ/Кселода +/- Трастузумаб у больных HER2-позитивным раком желудка.

Бевацизумаб – основной представитель класса ингибиторов ангиогенеза – представляет собой моноклональное антитело, связывающее сосудисто-эндотелиальный фактор роста, предотвращая тем самым взаимодействие

последнего с рецептором. Под влиянием препарата уменьшается плотность патологической микрососудистой сети и снижается интерстициальное давление в опухоли, что улучшает эффективность доставки цитостатиков к опухолевым клеткам. Бевацизумаб в сочетании с химиотерапией показал клинически значимые эффекты у больных раком ободочной и прямой кишки, легкого, молочной железы.

Представлены результаты нескольких исследований II фазы бевацизумаба в сочетании с химиотерапией у больных раком желудка и пищевода-желудочного соустья. В исследовании комбинации бевацизумаба с цисплатином и иринотеканом у 47 пациентов показана многообещающая эффективность: медиана времени до прогрессирования 8,3 мес., медиана выживаемости 12,3 мес., при этом у 65% больных зарегистрированы объективные ответы [24]. Частота осложнений лечения, таких как перфорация желудка, кровотечение, тромбозоэмболические осложнения, не отличалась от исторического контроля. Подобные результаты получены в исследовании бевацизумаба в сочетании с модифицированным режимом DCF при кардиоэзофагальном раке (ОЭ 64%, 6-месячная выживаемость без прогрессирования 83%, МВ не достигнута) [25].

Окончательно место бевацизумаба в лечении больных раком желудка будет определено в дальнейших клинических исследованиях.

Сорафениб – низкомолекулярный ингибитор Raf, VEGFR и PDGFR. В исследовании I фазы комбинации сорафениб + оксалиплатин были получены 2 частичных регресса у больных с рефрактерным раком желудка. Эти данные вдохновили дальнейшие исследования, и в настоящее время проводится изучение комбинации сорафениба, доцетаксела и цисплатина.

## Заключение

На сегодняшний день, несмотря на успехи в развитии лекарственной терапии, эффективность новых противоопухолевых препаратов, не удается значительно увеличить продолжительность жизни больных диссеминированным раком желудка, медиана выживаемости остается в пределах 8-12 месяцев. С другой стороны, приме-

Таблица 5  
Исследования II фазы комбинаций цетуксимаба с химиотерапией

Исследования	Режим	Кол-во больных	ОЭ	МВ, мес.
FOLCETUX Pinto C et al. 2007	FOLFIRI+ Cetuximab	38	44,1%	>11 (16 expected)
Zhang X et al. 2009	CDDP + Xeloda + Cetuximab	49	48,1%	Не достигнута
Han S et al. 2008	mFOLFOX6 + Cetuximab	38	50%	9,9
Yeh K et al. 2009	CDDP + 5-FU + LV + Cetuximab	35	68,6%	Не достигнута
DOCETUX Pinto C et al. 2008	CDDP + Docetaxel + Cetuximab	48	40,5%	Не достигнута
Lordick F et al. 2008	FUFOX+ Cetuximab	46	65,2%	9,5

нение новых пероральных фторпиримидинов и оксалиплатина, не увеличивая эффективность лечения, снижают его токсичность, позволяют максимально освободить пациентов от психологической нагрузки, связанной с длительным стационарным лечением, способствуют улучшению качества жизни больных. Таксаны и иринотекан – препараты, ранее не применявшиеся в стандартных схемах химиотерапии, открывают новые пер-

спективы, однако лишь комбинации с включением доцетаксела показали достоверное улучшение эффективности лечения. Роль таргетной терапии при раке желудка на сегодняшний день не определена, но имеющиеся данные позволяют предполагать ее значительную эффективность, что ожидает подтверждения по результатам уже проводящихся в настоящее время клинических исследований III фазы.

## Литература

1. *Мерабишвили В.М.*, 2008.
2. *Ajani J.* Evolving Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer // *Oncologist*. – 2005. – Vol. 10. – P. 49-58.
3. *Wöhrer S., Raderer M., Hejna M.* Palliative chemotherapy for advanced gastric cancer // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol. 15. – P.1585-1595.
4. *Obtsu A.* Current status and future prospects of chemotherapy for metastatic gastric cancer: a review // *Gastric Cancer*. – 2005. – Vol. 8, № 2. – P.95-102.
5. *Wagner A., Grotbe W., Haerting J. et al.* Chemotherapy in advanced gastric cancer: A systematic review and analysis on aggregate data // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P.2903-2909.
6. *Van Cutsem E.* The treatment of advanced gastric cancer: new findings on the activity of the taxanes // *Oncologist*. – 2004. – Vol. 9 (Suppl. 2). – P.9-15.
7. *Ajani J., Fodor M., Tjulandin S. et al.* Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P.5660-5667.
8. *Moiseyenko V., Ajani J., Tjulandin S. et al.* Final results of a randomized controlled phase III trial (TAX 325) comparing docetaxel (T) combined with cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) to CF in patients (pts) with metastatic gastric adenocarcinoma (MGC) // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P.308s.
9. *Elsaid A., Elkerm Y.* Final results of a randomized phase III trial of docetaxel, carboplatin, and 5FU versus epirubicin, cisplatin and 5FU for locally advanced gastric cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P.311s.
10. *Van Cutsem E., Van de Velde C., Roth A. et al.* Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-gastrointestinal cancer group // *Eur. J. Cancer*. – 2008, Jan. – Vol.44(2). – P.182-194.
11. *Salab-Eddin Al-Batran, Joerg Thomas Hartmann, Stephan Probst.* Phase III Trial in Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with Fluorouracil, Leucovorin Plus Either Oxaliplatin or Cisplatin: A Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie // *Journal of Clinical Oncology*. – Vol 26, № 9 (March 20). – 2008. – P.1435-1442.
12. *Cunningham D., Rao S., Starling N. et al.* Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial // *J. Clin. Oncol.* – 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. – Vol. 24, № 18S. – Abstr. No.:LBA4017.
13. *Kang Y., Kang W., Shin D. et al.* Randomized Phase III trial of capecitabine/cisplatin (XP) vs. continuous infusion of 5-FU/cisplatin (FP) as first-line therapy in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): Efficacy and safety results // *J. Clin. Oncol., Proc ASCO*. – 2006. – Vol.24. – P.18S. LBA4018.
14. *Jeen Y., Yoon S., Shin S. et al.* Phase II trial of epirubicin, cisplatin, oral uracil and tegafur, and leucovorin in patients with advanced gastric carcinoma // *Cancer*. – 2001. – Vol. 91, N 12. – P.2288-2293.
15. *Kim Y., Kim B., Seo J. et al.* Epirubicin, cisplatin, oral UFT, and calcium folinate in advanced gastric carcinoma // *Oncology (Williston Park)*. – 1999. – Vol. 13(7 Suppl. 3). – P.64-68.
16. *Assersohn L., Brown G., Cunningham D. et al.* Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma // *Ann. Oncol.* – 2004, Jan. – Vol.15(1). – P.64-69.
17. *Kim S.T., Kang W.K., Kang J.H. et al.* Salvage chemotherapy with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin for taxane- and cisplatin-refractory, metastatic gastric cancer // *Brit. J. Cancer*. – 2005, May 23. – Vol.92(10). – P.1850-1854.
18. *Becker J., Müller-Tidow C., Serve H. et al.* Role of receptor tyrosine kinases in gastric cancer: New targets for a selective therapy // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, № 21. – P.3297-3305.
19. *Scartozzi M., Galizia E., Freddari F. et al.* Molecular biology of sporadic gastric cancer: prognostic indicators and novel therapeutic approaches // *Cancer Treatment Rev.* – 2004. – Vol. 30. – P.451-459.
20. *Stella G., Rojas F.L. Limpe, Barone C. et al.* KRAS and BRAF mutational status and response to cetuximab combination therapy in advanced gastric cancer (GC) patients // 2009, Gastrointestinal Cancers Symposium. – Abstract № 34.
21. *Tabernero J., Macarulla T., Ramos F. et al.* Novel targeted therapies in the treatment of gastric and esophageal cancer // *Ann. Oncol.* – 2005. – Vol. 16, № 11. – P.1740-1748.
22. *Bang Y. et al.* // *J. Clin. Oncol.* 26. – 2008 (May 20 suppl; abstr 4526).

23. *Nicholas G, Cripps C, Au H.-J. et al.* Early results of a trial of trastuzumab, cisplatin, and docetaxel (TCD) for the treatment of metastatic gastric cancer overexpressing HER-2 // *Ann. Oncol.* – 2006. – Vol. 17 (Suppl. 9). – P. ix316.
24. *Shab M, Ramanathan R, Ilson D. et al.* Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin and bevacizumab in patients with gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol.24(33). – P.5201-5206.
25. *Jhawer M, Tse A, Ilson D. et al.* Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF), and bevacizumab (BEV) in patients with metastatic gastroesophageal (GE) adenocarcinoma // ASCO 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium. - Abstract No:10.
26. *Toffoli G, Cecchin E.* Pharmacogenetics and stomach cancer: an update // *Pharmacogenomics.* – 2007, May. – Vol.8(5). – P.497-505.
27. *Liu H., Li N., Yao L., Jiang L., Bao G., Li J., Ma Q., Liu Z.* Prediction of doxorubicin sensitivity in gastric cancers based on a set of novel markers // *Oncol. Rep.* – 2008, Oct. – Vol.20(4). – P.963-969.