

ГБУЗ
"Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)"
г. Санкт-Петербург

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В.А. Чубенко

Опухоли желудочно-кишечного тракта представляют собой гетерогенную группу заболеваний с различным молекулярно-генетическим фенотипом в пределах одной локализации.

На сегодняшний день для лечения диссеминированных злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта в арсенале врача-онколога имеется значительный спектр противоопухолевых препаратов (цитостатиков, ингибиторов тирозинкиназы, моноклональных антител), который увеличивается с каждым годом. Безусловно, это приводит к повышению эффективности, проявляющейся в увеличении частоты объективного ответа и времени до прогрессирования, а также улучшению качества жизни больных. К сожалению, несмотря на это показатели общей выживаемости меняются незначительно (табл. 1).

Одним из путей увеличения продолжительности жизни больных является индивидуализация (или персонификация) лечения, т.е. на основании определенных клинических и молекулярно-биологических признаков назначение наиболее эффективного препарата или их комбинаций в определенный момент времени. В данном обзоре мы рассмотрим значимые, с нашей точки зрения, результаты проведенных исследований, направленных на поиск предиктивных и прогностических маркеров у больных диссеминированными опухолями желудочно-кишечного тракта с целью выбора оптимальной тактики лечения.

Таблица 1.

Показатели пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта IV стадии [1]

Локализация	5-летняя выживаемость (%)
Рак пищевода	3
Рак желудка	4
Колоректальный рак	12
Рак поджелудочной железы	2
Рак печени	3

Рак пищевода

С целью улучшения результатов лечения рака пищевода были проведены клинические исследования влияния экспрессии ERCC1 (ген репарации ДНК) как с точки зрения прогноза, так и в качестве предиктивного маркера к препаратам платины (основной компонент лекарственного лечения данной группы больных). В исследовании Schneider S. et al. (2005 г.), Warnecke-Eberz U. (2009 г.) и Farred K. et al. (2010 г.) было показано, что на фоне неoadъювантной терапии цисплатином у больных с низкой степенью экспрессии ERCC1 чаще регистрировался полный регресс опухоли, что способствовало выполнению большего числа циторедуктивных операций, и наблюдалась корреляция с увеличением продолжительности жизни [9]. Медиана общей выживаемости составила 36,1 месяца в группе больных с низкой экспрессией ERCC1 и 20,9 месяца – в группе с высокой экспрессией ($p=0,004$) [9]. Похожие результаты были получены в исследовании Joshi M. et al. (2005 г.) – при отсутствии экспрессии ERCC1 медиана общей выживаемости не достигнута, а при высокой экспрессии – 19,2 месяца (табл. 2).

Другим геном репарации ДНК, который изучается при раке пищевода в качестве предиктивного маркера эффективности платиносодержащих схем лекарственной терапии, является BRCA1. В исследовании Font et al. (2010 г.) было показано, что у больных с низким уровнем экспрессии BRCA1 в опухоли более часто отмечался патоморфологический регресс на фоне комбинации цисплатина и

Таблица 2.

Изучение экспрессии ERCC1 у больных раком пищевода [9]

Исследование	Число больных, сТ-24NxM0	Лечение
Schneider S. et al. (2005 г.)	24	неoadъювантная терапия по схеме CDDP+5-фторурацил+лучевая терапия 36 Гр
Warnecke-Eberz U. (2009 г.)	52	неoadъювантная терапия по схеме CDDP+5-фторурацил+лучевая терапия 36 Гр
Farred K. et al. (2010 г.)	142	неoadъювантная терапия по схеме CDDP+5-фторурацил операция
	103	
Joshi M. et al. (2005 г.)	99	неoadъювантная терапия по схеме CDDP+5-фторурацил+лучевая терапия 45 Гр
Kim M. et al. (2008 г.)	129	неoadъювантная терапия по схеме CDDP+5-фторурацил+лучевая терапия 36 Гр

5-фторурацила по сравнению с группой больных с высоким уровнем BRCA1 – 66% и 36%, соответственно [9].

Помимо поиска маркеров чувствительности к препаратам платины, исследовались предикторы и к другим цитостатикам, которые входят в стандартные схемы лечения рака пищевода. В частности, было изучено влияние экспрессии тимидилат синтетазы (TS) и MTHFR гена, с точки зрения прогноза и ожидаемой эффективности на фоне терапии фторпиримидинами. В исследованиях было показано, что высокий уровень экспрессии TS в опухолевых клетках приводит к раннему рецидиву. Напротив, MTHFR Glu429aLa генотип характеризуется более благоприятным течением рака пищевода (3-летняя выживаемость 65,3% и 46,4%, соответственно) и высокой частотой объективного ответа на фоне терапии 5-фторурацилом [9].

Учитывая высокую экспрессию (30-70%) гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) при раке пищевода, а также наличие мутации в 19 и 21 экзонах (6-14%), были предприняты попытки изучения эффективности таргетной терапии [9]. В исследование COG было включено 450 больных диссеминированным раком пищевода, резистентных к стандартной терапии. Часть из них получала плацебо, другая – gefitinib 500 мг/сутки. Общая выживаемость составила 3,6 и 3,7 месяца, время до прогрессирования 35 и 49 дней, объективный ответ 16 и 25,5%, соответственно. При этом на фоне терапии gefitinibом улучшалось качество жизни больных, уменьшались симптомы дисфагии. Однако, учитывая меньшую частоту мутаций и, по-видимому, другую биологию роста рака пищевода, полученные результаты отличаются от подобных при немелкоклеточном раке легкого (с наличием мутации в гене EGFR). С другой стороны, использование моноклональных антител, направленных на сигнальный путь эпидермального фактора роста (цетуксимаб), также не продемонстрировало значимого увеличения продолжительности жизни больных. В исследовании Chan J. et al. эффективность цетуксимаба составила лишь 3% [9]. Кроме того, на сегодняшний день, изучаются прогностические маркеры при раке пищевода, которые могут повлиять на характер и интенсивность неoadъювантного лечения. К ним относятся ABC1/MDR1 (гены лекарственной резистентности), VAX (ген, регулирующий апоптоз) и TP53. Результаты проведенных ис-

следований достаточно противоречивы в связи с использованием различных методик определения генетических нарушений и разнородной группой больных [9].

Таким образом, при раке пищевода на основании проведенных исследований обнаружены как предиктивные, так и прогностические маркеры. Однако, на сегодняшний день, завершены только исследования II фазы с небольшим числом больных, поэтому их определение перед назначением лекарственного лечения не входит в международные стандарты и требует дополнительного изучения.

Рак желудка

Понимание биологии опухолевого роста и поиск сигнальных путей, определяющих пролиферацию и дифференцировку клеток, привела к возможности селекции пациентов для назначения более эффективной терапии. На сегодняшний день в стандарт лечения больных раком желудка с гиперэкспрессией или амплификацией рецептора эпидермального фактора роста (Her2/neu) входит трастузумаб. Комбинация таргетной и химиотерапии увеличивает медиану общей выживаемости с 11,1 до 13,8 месяцев ($p=0,0046$) [2]. В настоящее время в пре-клинических и клинических исследованиях изучается значительное число молекул, направленных на подавление роста, инвазии, способности к метастазированию и ангиогенезу клеток рака желудка (табл. 3).

Ингибиторы EGFR

В клетках рака желудка гиперэкспрессия EGFR или амплификация гена встречается у 50-63% (Her2/neu – до 22%) больных и является прогностически неблагоприятным фактором. На сегодняшний день получены результаты исследований II-III фазы комбинации моноклональных анти-EGFR антител и цитостатиков. В первой линии терапии объективный ответ составил 29-63%, медиана времени до прогрессирования и общей выживаемости 5-11 месяцев и 8,6-14 месяцев, соответственно (табл. 4) [2]. В единственном рандомизированном исследовании III фазы (EXPAND) значимого увеличения продолжительности жизни больных на фоне комбинации химиотерапии и цетуксимаба не наблюдалось (9,4 и 10,7 месяцев). Интересно отметить, что комбинация панитумумаба и цитостатиков ухудшает результаты лечения и приводит к сни-

Таблица 3.
Таргетная терапия рака желудка [2]

Мишень	Препарат
Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста	
антиEGFR моноклональные антитела	цетуксимаб панитумумаб нимотузумаб матузумаб
ингибиторы тирозинкиназы EGFR	эрлотиниб гефитиниб
Her2/neu ингибиторы моноклональные антитела	трастузумаб
Her2/neu ингибиторы тирозинкиназы	лапатиниб
Ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF)	
антиVEGF моноклональные антитела	бевацизумаб рамуцирумаб
ингибиторы тирозинкиназы VEGFR	сорафениб сунитиниб седираниб апатиниб телатиниб
PI3k-Акт-mTOR ингибиторы	эверолимус
HGF-с-MET ингибиторы	тивантиниб рилотумумаб
Ингибиторы рецептора фактора роста фибробластов	довитиниб

Таблица 4.
Эффективность антиEGFR терапии у больных раком желудка [2]

Автор	Фаза	Число больных	EGFR селекция	Схема лечения	ОО, %	ВДП, мес.	ОВ, мес.
Pinto et al.	II	38	да, ИГХ	FOLFIRI+cet	44,1	8	16
Pinto et al.	II	72	нет	CDDP+доц+cet	41,2	5	9
Han et al.	II	38	нет	FOLFOX-6+cet	50	5,5	9,9
Enzinger et al.	II	245	нет	ЕС+cet	58	5,6	10
				IC+cet	38	5	8,6
				FOLFOX+cet	51	5,7	10
Kim et al.	II	44	нет	XELOX+cet	52,3	6,5	11,8
Kanzler et al.	II	49	нет	FUFIRI+cet	42	8,5	16,6
Yeh et al.	II	35	нет	CDDP+5-ФУ+ЛВ+cet	68,6	11	14,5
Woll et al.	II	51	нет	IROX+cet	63	6,2	9,5
Zhang et al.	II	54	нет	CDDP+кап+cet	48,1	5,23	-
EXPAND	III	904	нет	CDDP+кап+cet/ плацебо	29/30	4,4/5,6	9,4/10,7
Okines et al. (REAL-III)	II-III	200	нет	ЕОС/ЕОС+пан	-	7,4/6	11,3/8
Kim et al.	II	82	нет	ири+ним/ири	-	2,4/2,8	9,7/7,5
Wang et al.	II	62	нет	CDDP+S-1+ним/CDDP+S-1	50/53	5,1/3	-
Rao et al (MATRIX)	II	35	да, ИГХ	ЕСХ+матуз/ЕСХ	58/31	7,1/4,8	12,2/9,4
Rojo F. et al.	II	75	нет	гефитиниб	18,3	-	-
Meza-Junco et al.	II	70	нет	эрлотиниб	9	-	6,7
Bang et al.	III	594	да, ИГХ, ПЦР	CDDP+кап/ 5-ФУ+траст/ плацебо	47,3/34,5	6,7/5,5	13,8/11,1
TYTAN	III	430	да, ИГХ, ПЦР	паклитаксел+лап/ плацебо	-	-	14/8,9

Примечание. Cet – цетуксимаб, доц – доцетаксел, ЛВ – лейковорин, кап – капецитабин, пан – панитумумаб, ири – иринотекан, ним – нимотузумаб, матуз – матузумаб, траст – трастузумаб, лап – лапатиниб.

жению медианы как времени до прогрессирования, так и общей выживаемости (8,8 и 11,3 месяца, соответственно). Кроме того, до настоящего времени не установлена взаимосвязь между объективным ответом опухоли на лечение и степенью экспрессии или амплификации EGFR [2].

Во второй линии терапии эффективность ингибиторов EGFR составляет лишь 3%.

Таким образом, эффективность антиEGFR ингибиторов при раке желудка низкая. Безусловно, это способствует поиску дополнительных новых предиктивных маркеров с целью более точной селекции пациентов перед назначением данного вида терапии.

Ингибиторы VEGF

Эффективность ингибиторов ангиогенеза при раке желудка представлена в табл. 5 [2].

Таким образом, проведенные клинические исследования комбинации антиVEGF терапии и цитостатиков демонстрируют незначительное увеличение медианы времени до прогрессирования и общей выживаемости больных. Полученные данные диктуют необходимость поиска дополнительных, так называемых, “драйверных”, маркеров селекции пациентов с целью оптимизации лекарственного лечения. Например, при анализе биомаркеров в исследовании AVAGAST было выявлено, что высокий уровень VEGF-A в плазме и низкая экспрессия нейротрофина в опухоли (NRP-1) коррелируют с более высокой частотой объективного ответа опухоли на фоне терапии бевацизумабом.

Эффективность ингибиторов PI3k-Akt-mTOR, HGF-c-MET и рецептора фактора роста фибробластов представлена в табл. 6.

Таблица 5.

Эффективность антиVEGF терапии при раке желудка

Автор	Фаза	Число больных	Схема лечения	ОО, %	ВДП, мес	ОВ, мес
Shah et al.	II	47	CDDP+ири+бев (1-я линия)	65	8,3	12,3
El Reyes et al.	II	38	Окс+доц+бев (1-я линия)	59	6,6	11,1
Enzinger et al.	II	26	CDDP+ири+доц+бев (1-я линия)	24	—	—
AVAGAST	III	387	CDDP+кап+бев	46	6,7	12,1
		387	CDDP+кап+плацебо (1-я линия)	37,4	5,3	10,1
Shah et al.	II	44	Доц+CDDP+5-фу+бев (1-я линия)	67	12	16,2
Kim et al.	I	21	Сорафениб+кап+CDDP (1-я линия)	63	10	14,7
Sun et al.	II	44	Сорафениб+доц+CDDP (1-я линия)	39	5,8	13,6
Moehler et al.	II	38	Сунитиниб (2-я линия)	5	1,5	6,3
Bang et al.	II	42	Сунитиниб (2-я линия)	5	4,3	12,7
RAINBOW	III	665	Рамуцирумаб/плацебо+пакли	Результаты ожидаются к 2014 году		
Tian S. et al.	II	141	Апатиниб/плацебо	13	3,4	4,8

Примечание: доц – доцетаксел, кап – капецитабин, бев – бевацизумаб, ири – иринотекан.

Таблица 6.

Эффективность ингибиторов PI3k-Akt-mTOR ингибиторы, HGF-c-MET и рецептора фактора роста фибробластов при раке желудка [2]

Автор	Фаза	Число больных	Схема лечения	ОО, %	ВДП, мес.	ОВ, мес.
Doi et al.	II	53	Эверолимус (2-я и более линии терапии)	0	2,7	10,1
Van Cutsem et al. (GRANITE-1)	III	656	Эверолимус/плацебо (2-я и более линии терапии)	4,5	1,7/1,4	5,4/4,3
Muro et al.	II	30	Тивантиниб	0	1,1	—

Таблица 7.

Эффективность ингибиторов EGFR в первой линии терапии у больных с wt K-ras [10]

Исследование	Лечение	ОО, %	ВДП, мес.	ОВ, мес.
CRYSTAL (n=587)	FOLFIRI+cet/плацебо	57/40	9,9/8,4	23,5/20
Chinese (n=138)	FOLFIRI+cet/плацебо	57/40	10,2/5,8	30,9/21
PRIME (n=656)	FOLFOX+панит/плацебо	57/48	10/8,6	23,8/19,4
OPUS (n=197)	FOLFOX+cet/плацебо	57/34	8,3/7,2	22,8/18,5
COIN (n=729)	XELOX+cet/плацебо	64/57	8,6/8,6	17,9/17
NORDIC (n=194)	FLOX+cet/плацебо	46/47	8,7/7,9	22/21

Примечание. Cet – цетуксимаб, ОО – объективный ответ, ВДП – время до прогрессирования, ОВ – общая выживаемость.

Таким образом, целенаправленное воздействие на определенные сигнальные пути при раке желудка приводит к незначительному увеличению объективного ответа и, в ряде случаев, продолжительности жизни больных. Безусловно, для повышения эффективности лечения требуются проведение дополнительных исследований и поиск новых предиктивных и прогностических маркеров.

Колоректальный рак

Системная терапия метастатического колоректального рака играет ключевую роль с точки зрения увеличения продолжительности жизни больных. В этой связи, основная роль в выборе лекарственного лечения принадлежит открытию и поиску предиктивных биомаркеров с целью повышения эффективности и снижения токсичности. Понимание процессов опухолевого роста и открытие сигнальных путей, определяющих развитие колоректального рака, приводит к созданию новых препаратов и использованию уже известных в более узкой популяции больных. На сегодняшний день таргетная терапия колоректального рака включает:

- ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) – цетуксимаб, панитумумаб;
- ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста и его рецептора (VEGF/VEGFR) – бевацизумаб, афлиберцепт, регорафениб;
- ингибиторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR);
- ингибиторы фактора стволовых клеток (c-kit).

Колоректальный рак, как и опухоли других локализаций, представляет собой совокупность различных заболеваний вследствие молекулярной и патоморфологической гетерогенности [6]. Это приводит к различной терапевтической стратегии для каждого генетического фенотипа. На сегодняшний день выделяют 3 главных генетических нарушения:

- MSI – микросателлитная нестабильность (10-15%).

Характеризуется хорошим прогнозом и низкой эффективностью фторпиримидинов.

- CIN – хромосомная нестабильность (65-70%).

В этой подгруппе чаще встречаются мутации в гене K-ras, p53, SMAD, APC. Является маркером лекарственной резистентности и характеризуется низкой частотой объективных ответов на лечение. Кроме того, данная подгруппа связана с потерей гетерозиготности (LOH), что приводит к снижению частоты объективных ответов на фоне EGFR ингибиторов у больных с “диким” типом гена K-ras.

- CIMP – CpG метилирование.

Данная подгруппа характеризуется повышенной частотой мутаций V-raf и K-ras. Является предиктивным маркером чувствительности к фторпиримидинам. Определяет резистентность к иринотекану [6].

Таким образом, на сегодняшний день, вероятно, необходимо планировать клинические исследования эффективности цитостатиков с учетом подобных генетических фенотипов опухоли.

Другим важным предиктивным маркером при колоректальном раке является полиморфизм генов. В некоторых клинических исследованиях было показано, что полиморфизм гена UGT1A коррелирует с высокой токсичностью на фоне терапии иринотеканом. Это связано с тем, что он кодирует белок – глюкуронозилтрансферазу, который участвует в деградации активного метаболита SN-38. Полиморфизмы в генах ABCG1, ABCG2, ABCG5 сопровождаются гематологической и желудочно-кишечной токсичностью на фоне терапии иринотеканом. Прогностическими и предиктивными маркерами к оксалиплатину является полиморфизм гена GSTP1 (снижает активность глутатион-S-трансферазы), XRCC1, ERCC5 [10].

Наиболее известным предиктивным маркером является статус гена K-ras. Lievre et al. (2006 г.) показали, что 100% больных отвечают на лечение цетуксимабом в случае дикого типа гена K-ras (wt K-ras), при этом 68%, у которых было зарегистрировано прогрессирование, являлись носителями мутации в этом гене. В исследовании FIRE (2013) объективный ответ опухоли у больных с wt K-ras и с мутацией в экзоне 2 на фоне комбинации химиотерапии и ингибиторов EGFR составляет 62 и 38,2%, соответственно [8]. На сегодняшний день известны результаты рандомизированных исследований, в которых было показано увеличение времени до прогрессирования и общей выживаемости больных с “диким” типом гена K-ras на фоне терапии цетуксимабом или панитумумабом (табл. 7). При этом при наличии мутации данные показатели снижаются.

Безусловно, на сегодняшний день результаты исследований FIRE-3, PEAK и PRIME изменили практику использования антиEGFR-терапии. Проведен ретроспективный анализ предиктивного значения генов семейства RAS (экзоны 2, 3, 4 в K-ras и N-ras). В исследовании FIRE-3 у больных с диким типом RAS чаще регистрировался объективный ответ (с 62 до 65,5%) и увеличивалась медиана общей выживаемости (с 28,7 до 33,1 месяцев). При этом при наличии мутаций в экзонах 3 или 4 гена K-ras и 2, 3 и 4

Таблица 8.

Эффективность ингибиторов VEGF в первой линии терапии [3]

Исследование	Лечение	ОО, %	ВДП, мес	ОВ, мес
AGITO (n=313)	Сар+бев/плацебо	38/31	8,5/5,7	18,9/18,9
UK (n=313)	Сар+бев/плацебо (старше 70 лет)	57/48	9,1/5,1	20,7/16,6
AVF2192g (n=209)	5-фу/ЛВ+бев/плацебо	26/15	9,2/5,5	16,6/12,9
AVF2107g (n=211)	IFL/5-фу+ЛВ+бев	40/37	8,8/6,7	18,3/15,1
AVF2107g (n=813)	IFL+бев/плацебо	45/35	10,5/6,2	20,3/15,6

Примечание. Сар – капецитабин, Бев – бевацизумаб, 5-фу – 5-фторурацил, ЛВ – лейковорин, ОО – объективный ответ, ВДП – время до прогрессирования, ОВ – общая выживаемость

гена N-ras медиана общей выживаемости на фоне антиEGFR терапии снижалась до 16,4 месяцев [8]. В исследовании PEAK у больных с диким типом гена RAS по сравнению только с wt K-ras наблюдалось увеличение времени до прогрессирования на фоне лечения (с 10,9 до 13 месяцев) [6]. Подобные результаты были получены и в исследовании PRIME (медиана времени до прогрессирования увеличивается с 7,3 до 10,1 месяца, общей выживаемости – с 17,1 до 26 месяцев) [3]. Таким образом, на сегодняшний день перед назначением антиEGFR терапии необходимо проводить анализ всего семейства генов RAS с целью большей селекции пациентов (частота K-ras мутаций 40%, N-ras – 15%) [6].

V-raf мутация встречается у 5-12% больных метастатическим колоректальным раком и является неблагоприятным прогностическим маркером. Предиктивное значение этого гена было показано в нескольких пре-клинических работах: Nicolantonio et al. продемонстрировали снижение эффективности антиEGFR ингибиторов в клетках колоректального рака wt K-ras с мутацией V-raf. При этом интересно отметить восстановление чувствительности к цетуксимабу/панитумумабу при одновременном назначении V-raf ингибитора (сорафениб). В исследовании CRYSTAL и OPUS при ретроспективном анализе было показано уменьшение медианы времени до прогрессирования и общей выживаемости у больных wt K-ras с мутацией в V-raf независимо от лечения цетуксимабом. Подобные результаты были получены в CAIRO-2. В этой связи, определение V-raf рекомендуется пациентам с wt K-ras перед назначением антиEGFR терапии [6].

PI3K мутация встречается у 15-20% больных колоректальным раком и может сочетаться с V-raf или K-ras. В некоторых исследованиях было показано ее прогностическое значение в виде снижения времени до прогрессирования. В исследовании Liao A. et al. (2012 г.) установлено, что продолжительность жизни больных колоректальным раком с мутацией в гене PI3KCA на фоне терапии аспирином больше, чем при диком типе гена (снижение риска смерти на 41%) [6]. Несомненно, предиктивное значение данного генетического нарушения требует дальнейшего изучения. В исследовании Prenen et al. (2009 г.) было показано отсутствие регресса опухоли на фоне терапии ингибиторами EGFR при наличии мутации PI3K [6].

Что касается ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста, то, к сожалению, на сегодняшний

день однозначного предиктивного маркера к ним не существует. Проводится значительное число исследований влияния полиморфизма гена VEGF, концентрации VEGF в плазме и степени экспрессии проангиогенных маркеров в опухоли на эффективность таргетной антиангиогенной терапии. Данные достаточно противоречивы и требуют дальнейшего уточнения. В целом, учитывая образование сосудов как пусковой механизм роста опухоли и метастазирования, комбинация химиотерапии и ингибиторов ангиогенеза входит в стандарт лечения метастатического колоректального рака. Эффективность данной стратегии терапии представлена в табл. 8 [3].

Таким образом, в настоящее время существует молекулярно-генетическая классификация колоректального рака, известны ряд “триггерных” мутаций, ведется активный поиск новых сигнальных путей, определяющих рост и метастазирование опухолевых клеток. Однако в клинической практике влияние таргетной терапии на продолжительность жизни больных с учетом известных признаков незначительное (в среднем увеличение на 3-7 месяцев). В этой связи, необходимо проведение исследований в узкой популяции больных на основе молекулярно-генетических предиктивных и прогностических маркеров.

Рак поджелудочной железы

Представляет собой гетерогенное заболевание с точкой зрения генетических нарушений (соматических и герминальных). В качестве примера известны 16 генов, определяющих опухолевый рост: K-ras, TP53, CDKN2A, SMAD4, MLL3, TGFBR2, ARID1A, SF3B1, EPC1, ARID2, ATM, ZIM2, MAP2K4, NALCN, SLC16A4, MAGEA6 [4]. Мутация в гене K-ras встречается в 90% случаев рака поджелудочной железы. Патогенетически подобное нарушение активирует Hedgehog-сигнальный каскад, что приводит к злокачественному росту и метастазированию. В этой связи, активно разрабатываются новые препараты (реозин), блокирующие этот путь. На сегодняшний день проходят клинические исследования ингибиторы VEGFR/PDGFR (сорафениб, сунитиниб), MEK1/2-ингибиторы, с-Met и VEGFR2-ингибиторы (форетиниб), ингибиторы mTOR (эверолимус), ингибиторы гамма-секретазы (MRK003). Кроме того, мутации в генах BRCA2, FANCC и FANCG являются предикторами чувствительности к препаратам платины, митомицину С, хлорамбуцилу и мелфалану. В литературе описаны клинические случаи дос-

тижения полного регресса диссеминированного рака поджелудочной железы на фоне терапии цисплатином при сохранении эффекта более 1 года у больных-носителей BRCA2-мутации [7]. При этом ожидаемая продолжительность жизни на фоне стандартной терапии менее 6 месяцев.

Таким образом, понимание молекулярных особенностей рака поджелудочной железы, изучение новых сигнальных путей и назначение лекарственных препаратов с учетом “триггерных” мутаций значительно повышает результаты лечения больных.

Рак печени

Несмотря на успехи в диагностике и лечении рака печени, точного понимания биологии опухолевого роста, к сожалению, на сегодняшний день нет. Поэтому результаты стандартной терапии остаются неутешительными: медиана общей выживаемости менее 5 месяцев. Безусловно, для повышения результатов лечения и оптимизации терапевтической стратегии ключевым звеном является понимание генетического и эпигенетического фенотипа опухолевых клеток. Исследуются следующие сигнальные пути и препараты, блокирующие их активность:

p53, Wnt, EGFR, IGF, HGF/c-Met, TGF, Nf-kB, VEGF [5]. Клинические данные достаточно противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день, очевидно, что опухоли желудочно-кишечного тракта представляют собой гетерогенную группу заболеваний с различным молекулярно-генетическим фенотипом в пределах одной локализации. Это обуславливает различную эффективность лекарственного лечения и прогноз. Стандартная комбинация цитостатиков и таргетной терапии, с учетом известных маркеров, увеличивает объективный ответ опухоли, медиану времени до прогрессирования и, в некоторой степени, медиану общей выживаемости. Безусловно, с целью повышения эффективности лечения и значительного влияния на продолжительность жизни больных необходимы поиск новых, так называемых “триггерных”, генетических нарушений и создание к ним лекарственных препаратов, понимание механизмов резистентности, а также проведение клинических исследований с селекцией больных на основе изученных прогностических и предиктивных молекулярных маркеров.

Список литературы

1. Cancer Facts and Figures. – 2013. – P.1-62. www.cancer.org
2. *Cidon E., Ellis S., Inam Y., Adeleke S., Zarif S., Geldart T.* Molecular Targeted Agents for Gastric Cancer: A Step Forward Towards Personalized Therapy // *Cancers*. – Vol. 5. – 2013. – P.64-91.
3. *Custodio A., Feliu J.* Prognostic and predictive biomarkers for epidermal growth factor receptor-targeted therapy in colorectal cancer: beyond K-ras mutations // *Critical Reviews in oncology/hematology*. – Vol. 85. – 2013. – P.45-81.
4. *Fang Y., Yao Q., Chen Z. Et al.* Genetic and molecular alterations in pancreatic cancer: implications for personalized medicine // *Medical Science monitor*. – Vol.19. – 2013. – P.916-926.
5. *Marquardt J., Galle P., Teufel A.* Molecular diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma (HCC): An emerging field for advanced technologies // *Journal of hepatology*. – 56. – Vol.1. – 2013. – P.267-275.
6. *Silvestri A., Pin E., Huijbers A. et al.* Individualized therapy for metastatic colorectal cancer. *Journal of internal medicine*. – Vol. 273. – 2013. – P.1-24.
7. *Sonnenblick A., Kadouri L., Appelbaum L., Peretz T., Sagi M., Goldberg Y., Hubert A.* Complete remission, in BRCA2 mutation carrier with metastatic pancreatic adenocarcinoma, treated with cisplatin based therapy // *Cancer Biology and Therapy*. Vol.12. – 3. – 2013 – P.165-168.
8. *Stintzing S. et al.* Phase III FIRE-3 trial data show most patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer benefit from first-line FOLFIRI plus cetuximab treatment // 17th ECCO-38th ESMO-32nd ESTRO. – 2013. – abstract E17-7073.
9. *Wang L., Yang H., Zheng Y.* Personalized treatment of esophageal cancer // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. – Vol. 8. – 3. – 2012. – P.343-347.
10. *Wong A, Ma BB.* Personalizing Therapy for colorectal cancer // *Clin. Gastroenterol Hepatol*. – Vol. 8. – 2013; doi:pii: S1542-3565(13)01295-0.