

**Ключевые слова:** рак желудка, метастазы, лечение, гиперэкспрессия HER2, трастузумаб (Герцептин).

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА



5–6 мая 2011 г. в Киеве прошла научно-практическая конференция с международным участием «Современные технологии в хирургии рака желудочно-кишечного тракта», организаторами которой выступили Министерство здравоохранения Украины, Национальная академия медицинских наук Украины и Национальный институт рака. В рамках конференции активно обсуждались вопросы хирургических методик лечения при раке печени, поджелудочной железы, различных отделов толстого кишечника. Большинство докладов были посвящены хирургическим методам лечения, однако активно обсуждались и технологии комплексного лечения, в частности, применение химиотерапии (ХТ), роль которой в современной онкологии сложно преувеличить. Особое внимание участников конференции было уделено терапии (в частности таргетной) пациентов с метастатическими новообразованиями желудочно-кишечного тракта.

XXI век принес значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов опухолевого процесса и развитии целенаправленной терапии молекулярного действия. Мишени такой терапии — молекулы, играющие критическую роль в функционировании и регуляции сигнальных каскадов клетки, в частности, путей передачи митогенного сигнала, и значимые для биологических свойств и степени злокачественности опухолевых клеток. Исследования рецепторов ростовых факторов выявили одну из таких мишеней — рецептор к эпидермальному фактору роста 2-го типа (Human Epidermal growth factor Receptor 2 — HER2), экспрессированный при различных онкологических заболеваниях: раке молочной железы, желудка, различных отделов кишечника, пищевода, мочевого пузыря. Достоверно доказано, что гиперэкспрессия HER2 связана с неблагоприятным прогнозом рака молочной железы, в том числе с ухудшением безрецидивной и общей выживаемости больных. Взаимосвязь между амплификацией HER2-онкогена и неблагоприятным клиническим прогнозом свидетельствует, что рецептор HER2 представляет собой важную мишень для терапии. Международные клинические исследования эффективности применения гуманизированных МкАТ, избирательно взаимодействующих с внеклеточным доменом HER2, — трастузумаба (Гер-

цептина) при лечении больных раком молочной железы полностью подтвердили это предположение. Второй молекулярной мишенью, высокоспецифичное воздействие на которую перспективно при злокачественных новообразованиях, является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), блокада которого подавляет ангиогенез в опухоли. С этой целью получен и применяется в клинической практике препарат МкАТ — бевацизумаб (Авастин).

Анализируя современное состояние проблемы лечения больных раком желудка (РЖ), доктор медицинских наук, профессор **Владимир Моисеенко** (заведующий отделением биотерапии и трансплантации костного мозга НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ) отметил, что если раньше специальное лечение при метастатическом РЖ не считалось целесообразным, то теперь подход радикально изменился. Сегодня можно рассчитывать, что использование высокоспецифичных препаратов молекулярного действия — моноклональных антител (МкАТ) либо ингибиторов тирозинкиназ — в лечении HER2-положительных опухолей в перспективе даст значительные результаты.

О месте таргетной терапии в лечении больных метастатическим РЖ рассказала кандидат медицинских наук **Наталья Бесова** (старший научный сотрудник отделения химиотерапии Российского онкологического научно-исследовательского центра им. Н.Н. Блохина (РОНЦ) РАМН). Она отметила, что сегодня РЖ занимает 4-е место в мире среди наиболее часто встречающихся опухолевых заболеваний и 2-е (несмотря на незначительное уменьшение смертности от РЖ в последние годы) — в структуре онкологической смертности у мужчин. В 2007 г. в мире зарегистрированы почти 1 млн новых случаев РЖ и около 800 тыс. смертельных исходов. Ежегодно в России регистрируют 40 тыс. новых случаев РЖ, а 25 тыс. человек погибают. Необходимо подчеркнуть, что частота годичной выживаемости больных с распространенным РЖ составляет менее 15%.

Вопрос о целесообразности специального лечения при распространенном РЖ был положительно решен еще в те годы, когда единственным используемым препаратом был флуороурацил (ФУ). 4 исследования показали преимущество его применения по сравнению с оптимальной симптоматической терапией. При этом 2 из них были закончены досрочно по причине явного увеличения продолжительности

жизни на фоне терапии ФУ. В последующем начали разрабатывать комбинации цитостатиков в линиях полихимиотерапии (ПХТ). В 2006 г. были представлены результаты метаанализа по сравнительной оценке выживаемости больных на фоне моно- и комбинированной ХТ, согласно которым у больных, получавших ПХТ, длительность жизни увеличивалась. Достоверное преимущество ПХТ было четко доказано в 7 из 11 исследований, проведенных за период с 1985 по 2004 г. В первой половине этого периода одной из самых распространенных комбинаций было сочетание цисплатина с ФУ, которое обладало более высокой эффективностью по сравнению с режимом FAMTX, стандартным для тех лет. Равно эффективными данной комбинации оказались сочетания иринотекана и ФУ, цисплатина и капецитабина. Распространение получили также трехкомпонентные режимы, в частности ECF (эпирубицин + цисплатин + ФУ), который показал лучший эффект в сравнении с FAMTX. Существенный вклад в увеличение выживаемости пациентов внесло применение таксанов (доцетаксел + цисплатин + ФУ). Согласно исследованию REAL2, в котором комбинация ECF была заменена на эпирубицин + оксалиплатин + капецитабин, сочетание эпирубицина с препаратами платины и фторпиримидинами III поколения значительно продлевает жизнь. Докладчик продемонстрировала опыт применения различных режимов ПХТ в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. По ее данным, режимы DCF, EOX и XP продлевают жизнь пациентов до 9,0–11,5 мес по сравнению с 4 мес при стандартной симптоматической терапии.

На сегодняшний день универсальные стандарты лечения при диссеминированном РЖ отсутствуют, поскольку большинство существующих комбинаций дают приблизительно одинаковые результаты. Даже с применением препаратов III поколения существенного прорыва в лечении достичь не удалось. При разработке новых подходов к лечению в первую очередь стоит обратить внимание на Герцептин — первый таргетный препарат, который показал свою эффективность *in vitro* и *in vivo* по отношению к линиям клеток РЖ с повышенной экспрессией HER2, а также продемонстрировал свою эффективность при клиническом испытании у больных с диссеминированным РЖ.

В открытом международном многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы ToGA к комбинации сравнения (фторпиримидины (капецитабин/ФУ) + препараты платины (цисплатин/оксалиплатин)) добавляли Герцептин. Было скринировано 3807 больных распространенным РЖ, отобрано 810 (22,1%) с HER2+-статусом, из которых в исследование было включено с дальнейшей рандомизацией и назначением комбинированной терапии +/- Герцептин 584 пациента. Были применены следующие схемы лечения: 1) капецитабин (2000 мг/м<sup>2</sup> сут с 1-го по 14-й день) + цисплатин (80 мг/м<sup>2</sup> в течение 3 нед) по 6 циклов +/- Герцеп-

тин (нагрузочная доза 8 мг/кг, затем 6 мг/кг каждые 3 нед); 2) ФУ (800 мг/м<sup>2</sup>/сут в виде непрерывной в/в инфузии с 1-го по 5-й день каждые 3 нед) + цисплатин (80 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед) по 6 циклов +/- Герцептин (нагрузочная доза 8 мг/кг, затем 6 мг/кг каждые 3 нед). Количество циклов ХТ было ограничено шестью из-за выраженной нейро- и нефротоксичности цисплатина при превышении этого срока. Критериями исключения из исследования были: предшествующая адьювантная ХТ в течение 6 мес, ХТ по поводу распространенного заболевания; стойкая сердечная недостаточность или фракция выброса левого желудочка исходно < 50%; клиренс креатинина < 60 мл/мин.

В исследовании ToGA была достигнута главная цель — улучшение выживаемости больных. Было показано, что при HER2+ РЖ Герцептин в сочетании с ХТ сравнения уменьшает риск смерти на 26% (HR = 0,74); увеличивает общую выживаемость примерно на 3 мес (с 11,1 до 13,8 мес; p = 0,0046); достоверно улучшает такие показатели эффективности лечения, как выживаемость без прогрессирования болезни (с 5,5 до 6,7 мес; p=0,0002) и объективный эффект (с 34,5 до 47,3%; p = 0,0017). Комбинация Герцептина с ХТ не сопровождается повышением токсичности, в том числе и кардиальной. На сегодняшний день исследование ToGA — единственное исследование, подтвердившее достоверное увеличение выживаемости больных с HER2+ РЖ при добавлении Герцептина к стандартной терапии. В 2010 г. Герцептин рекомендован для включения в схему лечения больных с HER2+ аденокарциномой желудка.

Наталья Бесова продемонстрировала клинический пример длительной частичной ремиссии (36 мес) у больного распространенным РЖ (HER2/neu+++, FISH+), получавшего комбинацию ХТ с Герцептином. В январе 2006 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина обратился мужчина в возрасте 71 года с жалобами на чувство жжения в эпигастральной области, боль в правом подреберье. Был диагностирован РЖ T3N2M1, IV стадии с метастазами в печень (правая доля — 7,8 x 7,0 см; левая доля — 6,5 x 3,8 см), забрюшинные лимфоузлы (до 1,2 см). Гистологически определена высокодифференцированная аденокарцинома желудка (HER-2/neu +++, FISH+). Проводили комбинированную терапию: цисплатин (80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день) + капецитабин (2000 мг/м<sup>2</sup>/сут с 1-го по 14-й день) + Герцептин (8 мг/кг первое введение, далее 6 мг/кг 1 раз в 3 нед). Из-за нефротоксичности после 1-го курса была проведена редукция дозы цисплатина на 25%. Это единственная редукция на протяжении всего лечения. После окончания ХТ с июля 2006 г. проводили поддерживающую терапию Герцептином (6 мг/кг 1 раз в 3 нед).

В результате лечения после 4 курсов ХТ отмечена частичная регрессия опухоли: метастаз в левой доле печени распался на 2 очага размерами 1,5 и 1,2 x 0,8 см, размеры метастаза в правой доле — 4,2 x 2,2 см, а забрюшинные лимфоузлы уменьши-

лись до 0,8 см. Через 20 мес лечения, по данным эзофагогастродуоденоскопии, на месте опухоли определяются рубцовые изменения. При цитологическом и гистологическом исследованиях элементов опухоли не было найдено, что позволило констатировать полную регрессию первичной опухоли. В феврале 2009 г. выполнена пункционная биопсия очагового образования в печени и при цитологическом исследовании биоптата обнаружены клетки рака, что явилось подтверждением частичной, но не полной ремиссии. В июле того же года на фоне постоянной поддерживающей терапии Герцептином при плановой КТ выявлено прогрессирование процесса в виде увеличения размеров очагов в печени на 27% (по сумме наибольших диаметров контрольных очагов). Таким образом, время до прогрессирования болезни составило 38 мес, а продолжительность частичной ремиссии — 36 мес.

С 13.07.09 г. начата монотерапия капецитабином (2000 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 14 дней, каждые 3 нед). На фоне лечения зарегистрирована стабилизация болезни. Из-за тяжелой сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы после 3-го курса пациент от дальнейшей ХТ отказался. По данным обследования в январе 2011 г. признаков прогрессирования болезни не выявлено; на март 2011 г. больной жив, специфического противоопухолевого лечения не получает. Продолжительность жизни с момента постановки диагноза — 60 мес.

Подводя итог доклада, Н. Бесова подчеркнула, что Герцептин в комбинации с ХТ в отдельных случаях способен существенно продлить жизнь пациентов. И, что немаловажно, может безопасно применяться в лечении лиц пожилого возраста.

О важной роли селекции больных РЖ для точного выбора схемы терапии рассказал кандидат медицинских наук **Даниил Строяковский** (заведующий химиотерапевтическим отделением Московской онкологической больницы № 62). Когда речь идет об уровне экспрессии HER2, всегда встает вопрос о том, как же точно верифицировать принадлежность опухоли к типу HER2+. Решить его может только патологоанатом. В вышеупомянутом исследовании ToGA скрининг пациентов проводили только в центральной референс-лаборатории. Из более чем трех с половиной тысяч больных РЖ и желудочно-пищеводного соединения методами иммуногистохимии (ИГХ) и флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) было выделено всего 22% с HER2+ опухолями. Когда проанализировали выборку, оказалось, что основную часть HER2+ опухолей составляют опухоли желудочно-пищеводного соединения, реже — аденокарцинома желудка. Если смотреть по гистологическим подтипам, видно, что HER2+ чаще встречается при интестинальном типе рака — 1/3 больных, еще 1/5 — это больные со смешанным типом опухоли. Больные с диффузным типом составляют всего 6%. Таким образом, были отобраны пациенты, потенциально подходящие для тестиро-

вания: с неоперабельным РЖ или раком желудочно-пищеводного соединения, которые ранее не получали ХТ по поводу метастатического РЖ.

Первоначально делается HER2-тестирование при помощи ИГХ, в случае экспрессии HER2 (++++) такому пациенту можно назначить Герцептин в комбинации с ХТ. Если результат сомнительный — (++) или (+), то необходимо провести флуоресцентную *in situ* гибридизацию, и если результат оказался положительным, пациенту также целесообразно назначить Герцептин.

Очень важной является техническая сторона вопроса — точный выбор биопсийного материала. Обязательно нужно резецировать блок из зоны с максимально глубокой инвазией, а также из зоны, граничащей с окружающей слизистой оболочкой, поскольку именно в этих участках чаще всего обнаруживается гиперэкспрессия HER2. Если речь идет о биоптате небольших размеров, необходимо взять большее количество кусочков ткани — 6–8. Такая необходимость объясняется тем, что **HER2-тестирование при РЖ значительно отличается от тестирования при раке молочной железы**. Первое отличие — при РЖ наблюдается значительно большая гетерогенность опухоли, чем при раке молочной железы; второе — неполное мембранное окрашивание клеток опухоли МкАТ вследствие железистого строения ткани. При FISH-исследовании картина отличается: ярко видно «метки» HER2+ в тканях, но в отличие от рака молочной железы не всегда удается подсчитать количество кластеров.

Таким образом, Герцептин можно назначать пациентам с ИГХ (++++) и пациентам с позитивной FISH-реакцией. Так как качество HER2-тестирования критично для выбора наилучшей тактики лечения пациента, необходимы дальнейшие усилия по валидации и стандартизации методов HER2-тестирования. Необходимы также дальнейшие исследования для оценки воспроизводимости результатов HER2-тестирования РЖ. Для патоморфологов, ответственных за определение HER2-статуса РЖ, необходимы специальные тренинги и методические рекомендации.

В докладе профессора **Владимира Моисеенко** было отмечено, что применение МкАТ произвело настоящую революцию, увеличив продолжительность жизни пациентов на 20 мес и при лечении больных диссеминированным раком толстой кишки (РТК).

Когда поступает больной с РТК, всегда возникает много вопросов: проводить ли ХТ, какой именно вид терапии будет оптимальным у конкретного пациента, комбинировать ли ХТ с МкАТ? Существуют несколько вариантов лечения таких пациентов в зависимости от резектабельности опухоли, выраженности симптомов заболевания, объема опухолевой массы и особенностей течения процесса. Исходя из вышеперечисленных критериев, докладчик представил алгоритм выбора схемы лечения. В случае если опухоль резектабельна, необхо-

димо провести агрессивную ХТ (неoadьювантную и адьювантную). Тактики агрессивной ХТ следует придерживаться и в случаях, если опухоль нерезектабельна, но есть выраженная симптоматика заболевания, а также при бессимптомном течении, но с быстрым увеличением опухолевой массы. Агрессивная ХТ предполагает 2–3-компонентные схемы и линии лечения.

Если опухоль нерезектабельна, но размеры ее небольшие и симптоматика отсутствует, можно говорить о более «спокойном» варианте ХТ. Это предполагает тактику наблюдения либо монотерапию фторпиримидинами, с возможной комбинацией с бевацизумабом (Авастин). По данным исследования ATLANT, задержка в лечении пациентов до клинических проявлений заболевания не влияет на суммарную продолжительность жизни. Докладчик продемонстрировал клинический случай из практики — пациент 79 лет с диссеминированным РТК, который не получает специфического противоопухолевого лечения. Клинические проявления у него отсутствуют, а качество жизни не ухудшается, чего, возможно, не было бы при проведении терапии.

Если же принимается решение о проведении терапии, то начинают с монотерапии (болюсно или, что более желательно, длительными инфузиями) ФУ либо капецитабином. Одним из наиболее неприят-

ных побочных эффектов длительной терапии этими препаратами, особенно капецитабином, является пальмарноплантарная эритродизестезия (ладонно-подошвенный синдром), появление которой, однако, можно предотвращать корректировкой дозы. Докладчик подчеркнул, что проведение монотерапии вместо использования 2- или 3-компонентных режимов у пациентов с индолентным течением заболевания также является полностью оправданным, с точки зрения продолжительности жизни.

Если речь идет об агрессивном лечении, то используются, как правило, 2- и 3-компонентные режимы в комбинации с МкАТ. Согласно опыту последних лет наиболее удачным началом терапии являются режимы FAMTX и FOLFIRI. У пациентов с HER2+ опухолями комбинация этих режимов с Герцептином увеличивает общую выживаемость на 7–9 мес.

Подводя итог докладов о современных подходах в лечении больных с диссеминированными злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта, профессор В. Моисеенко еще раз подчеркнул, что включение в стандартные схемы ХТ Герцептина позволяет значительно повысить эффективность лечения больных HER2+ аденокарциномами.

**Анна Городецкая**