

И.Б. Щепотин, д.м.н., профессор, А.В. Лукашенко, к.м.н., Национальный институт рака МЗ Украины, г. Киев

Перспективы медикаментозной терапии распространенного рака желудка



И.Б. Щепотин

Ежегодно в мире раком желудка (РЖ) болеет 1 млн человек. Данная нозология занимает 2-е место в структуре летальности от онкологических заболеваний, так как у большинства пациентов заболевание диагностируют на III-IV стадиях. Таким образом, более половины больных с диагнозом РЖ являются кандидатами на системное лечение, т. е. получение химиотерапии.

Ежегодно РЖ в Украине выявляют у 12 тыс. больных (в 2009 г. заболеваемость в нашей стране составила 26,1 на 100 тыс. населения; среднемировой показатель — 14,9 на 100 тыс.), две трети впервые выявленных пациентов умирают в течение первого года.

В начале 1990-х гг. ввиду незначительного влияния химиотерапии на увеличение продолжительности жизни пациентов с распространенным РЖ были проведены четыре исследования, посвященные сравнению эффективности полихимиотерапии (ПХТ) и симптоматической терапии (СТ) (табл. 1).

Режим лечения	Количество пациентов	Медиана продолжительности жизни (мес)
FAMTX	30	9
СТ	10	3
FEMTX	21	12
СТ	20	3
ELF	18	75
СТ	19	4
ELF или LF	31	8
СТ	30	5
В целом		
Химиотерапия	75	10
СТ	56	3,5

Примечания. FAMTX — 5-ФУ/доксорубин/метотрексат; FEMTX — 5-ФУ/эпирубин/метотрексат; ELF — 5-ФУ/ЛВ/этопозид.

Суммарное количество больных, включенных в исследование, составило 118 пациентов. Химиотерапия оказалась более эффективной при сравнении показателей медианы продолжительности жизни (МПЖ): 9-11 мес при применении ПХТ и 3-4 мес — СТ. В зависимости от схемы ПХТ увеличивала МПЖ на 3-9 мес. Некоторые исследования не были проведены в запланированном объеме. MugaD прекратил набор пациентов ввиду очевидного преимущества химиотерапии, Pythonep остановил исследование в связи с достоверной разницей показателей выживаемости. В метаанализе, включавшем 12 рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность ПХТ и СТ, проведенном Van Cutsem в 2002 г., помимо явного превосходства химиотерапии по непосредственным и отдаленным результатам (МПЖ при применении ПХТ составила 10 мес против 5 при СТ) было также установлено преимущество ПХТ в улучшении качества жизни пациентов с распространенным РЖ, в т. ч. и при диссеминированных процессах.

Монохимиотерапия у пациентов с распространенным РЖ

Наиболее изученным препаратом в лечении распространенного РЖ является 5-фторурацил (5-ФУ). Согласно данным большого количества клинических исследований установлено, что короткие последовательные инфузии 5-ФУ позволяют достичь объективного эффекта (ОЭ) у 21% пациентов, при этом МПЖ в среднем составляет 10 мес. Добавление лейковорина (ЛВ) в качестве биологического модулятора 5-ФУ позволяет увеличить ОЭ до 33-44%. Включение ЛВ в комбинированные схемы, в составе которых применялся 5-ФУ, у больных с прогрессированием на фоне лечения повышало эффективность терапии, однако данный факт не проверялся в рандомизированных исследованиях. Таким образом, комбинация 5-ФУ и ЛВ стала стандартом лечения распространенного РЖ и гастроэзофагеального рака (ГЭР) у пациентов с высоким риском токсичности.

Благодаря удобству применения пероральные формы цитостатиков приобретают все большее признание и распространение (табл. 2). Основные представители данного класса — тегафур, комбинация тегафура

с урацилом (UFT), S-1 и капецитабин. К примеру, использование тегафура позволяет повысить ОЭ до 22% у пациентов с распространенным РЖ по сравнению с внутривенным введением 5-ФУ; по данным 3 исследований II фазы, применение комбинации UFT позволило достичь ОЭ у 28% больных и сопровождалось хорошей переносимостью (токсичность лечения была оценена как умеренная, наиболее часто отмечали слабость, тошноту, рвоту, мукозиты). В состав препарата S-1 входят тегафур и два модулятора: 5-хлор-2,4-дигидрокси-пиримидин и оксоновая кислота. В 1998-2000 гг. препарат S-1 прошел клинические испытания II фазы в нескольких странах; ОЭ у больных распространенным РЖ, по различным данным, составил от 44,2 до 53,6%, МПЖ — 207-298 дней на фоне умеренной токсичности лечения. Обобщенные результаты лечения более 4 тыс. больных распространенным РЖ, опубликованные японскими авторами в 2005 г., свидетельствуют об эффективности препарата S-1: МПЖ на фоне его применения составила 8,3 мес, годовая выживаемость больных — 33%.

Согласно результатам клинического исследования II фазы с участием 44 пациентов с местнораспространенным и метастатическим РЖ, применение капецитабина позволило достичь ОЭ у максимального количества больных (34%), при этом МПЖ составила 9,5 мес.

Препарат	ОЭ (%)
5-ФУ	19
5-ФУ/ЛВ	17-29
Тевафур	10
Тевафур/урацил	21
S-1	30
Капецитабин	34

Полихимиотерапия у пациентов с распространенным РЖ

Неудовлетворительные результаты использования цитостатиков в режиме монохимиотерапии послужили стимулом для поиска эффективных лекарственных комбинаций. D. Anna и соавт. сравнили 11 режимов монохимиотерапии на основе фторпиримидинов (10 исследований) и антрациклинов (1 исследование) с 11 комбинированными схемами, включающими препараты указанных классов, у 1472 пациентов с распространенным РЖ и ГЭР. Эффективность схем ПХТ была выше по непосредственным показателям, особенно при включении производных платины (ОЭ в среднем 20-50%), а также по отдаленным результатам лечения. К сожалению, в большинстве исследований в составе ОЭ превалировала частичная опухолевая регрессия кратковременного характера (табл. 3).

Схема	Препараты	ОЭ (%)	МПЖ
FAM	5-ФУ/доксорубин/митомин	40	5,5
FAMTX	5-ФУ/доксорубин/метотрексат	33-58	6,0-9,0
FEMTX	5-ФУ/эпирубин/метотрексат	29	12,0
ELF	5-ФУ/ЛВ/этопозид	14-60	7,8-10,5
Epi/L/F	5-ФУ/ЛВ/эпирубин	38	-
FP	5-ФУ/цисплатин	41	9-10,6
ECF	5-ФУ/эпирубин/цисплатин	71	8,2
FOLFOX	5-ФУ/ЛВ/оксалиплатин	44,9	8,6
Pacli/F	5-ФУ/паклитаксел	65	12
Pacli/F/F/C	5-ФУ/ЛВ/паклитаксел/цисплатин	51	14
DCF	5-ФУ/цисплатин/доцетаксел	51	9,3
IFL	5-ФУ/ЛВ/иринотекан	22	7,6
ELF (oral)	Тевафур/этопозид/ЛВ	16	6
Capec/C	Капецитабин/цисплатин	54,8	10,1

В конце 1990-х гг. были завершены рандомизированные исследования III фазы с использованием 5-ФУ,

Таблица 4. Рандомизированные исследования схем комбинированной химиотерапии при распространенном РЖ (1990-е гг.)

Схема	Препараты	ОЭ (%)	МПЖ
FAM	5-ФУ/доксорубин/митомин	25	7,4
FAMe	5-ФУ/доксорубин/метил-CCNU	30	8,6
FIMe	5-ФУ/ICRF-159/метил-CCNU	21	5,7
FMe	5-ФУ/метил-CCNU	6	4,35
5-FU	5-ФУ	28	9,75
MFC	5-ФУ/цитарабин/митомин	21	10,75
FMe	5-ФУ/метил-CCNU	14	-
FAMe	5-ФУ/доксорубин/метил-CCNU	29	-
FAM	5-ФУ/доксорубин/митомин	39	-
AM	доксорубин/митомин	29	-
FAM	5-ФУ/доксорубин/митомин	38	7
FA	5-ФУ/доксорубин	27	7
5-FU	5-ФУ	18	7
FAB	5-ФУ/доксорубин/кармустин	40	8,25
Doxorubicin	доксорубин	13	4,25
5-FU	5-ФУ	15	7
BAFM	5-ФУ/доксорубин/митомин/кармустин	22	6
FA	5-ФУ/доксорубин	10	5,25
FAMe	5-ФУ/доксорубин/метил-CCNU	18	8
FAP	5-ФУ/доксорубин/цисплатин	19	7,75
FAMe	5-ФУ/доксорубин/метил-CCNU	15	6
FAT	5-ФУ/доксорубин/триазин	20	7,5
MTX/5-FU	5-ФУ/метотрексат	17,9	7,9
5-FU	5-ФУ	1,9	7,3
FAMTX	5-ФУ/доксорубин/метотрексат	41	10,5
FAM	5-ФУ/доксорубин/митомин	9	7,25
MMC/tegafur	Тевафур/митомин	7,8	-
MMC/UFT	Тевафур/урацил/митомин	25,3	-
FAMTX	5-ФУ/доксорубин/метотрексат	33	7,3
EAP	Этопозид/доксорубин/цисплатин	20	6,1
EEP	Этопозид/эпирубин/цисплатин	30	4
FEM	5-ФУ/эпирубин/митомин	13	8
FP	5-ФУ/цисплатин	51	9
FAM	5-ФУ/доксорубин/митомин	25	7
5-FU	5-ФУ	26	7
FAM	5-ФУ/доксорубин/митомин	15	5,6
PELF	5-ФУ/ЛВ/эпирубин/цисплатин	43	8,1
MMC/UFT	Тевафур/урацил/митомин	23,1	5
MMC/5-FU	5-ФУ/митомин	6,7	4
ECF	5-ФУ/эпирубин/цисплатин	45	8,7
FAMTX	5-ФУ/доксорубин/метотрексат	21	5,7
FE	5-ФУ/эпирубин	28,6	7,1
FEP	5-ФУ/эпирубин/цисплатин	42,6	9,6
ECF	5-ФУ/эпирубин/цисплатин	46	8,7
FAMTX	5-ФУ/доксорубин/метотрексат	21	6,1
ELF	5-ФУ/ЛВ/этопозид	9	7,2
FP	5-ФУ/цисплатин	20	7,2
FAMTX	5-ФУ/доксорубин/метотрексат	12	6,7
PELF	5-ФУ/ЛВ/эпирубин/цисплатин	31	-
FAMTX	5-ФУ/доксорубин/метотрексат	22	-
FHI	5-ФУ/гидроксимочевина/интерферон	8,3	6,6
AD	Доцетаксел/доксорубин	0	10,1
5-FU	5-ФУ	11	7,1
FP	5-ФУ/цисплатин	34	7,3
UFTM	Тевафур/урацил/митомин	9	6

цисплатина, метотрексата, доксорубина, этопозид, ЛВ и митомин (табл. 4).

Схема FAMTX (5-ФУ/доксорубин/метотрексат) была признана стандартом лечения больных с местнораспространенным и метастатическим РЖ в Европе в конце 1980-х — начале 1990-х гг. В течение последующих 10 лет исследователи использовали ее в качестве терапии в контрольной группе при оценке эффективности

комбинаций новых цитостатиков. Webb и соавт. в 1997 г. сравнили режимы ECF и FAMTX у 274 пациентов распространенным РЖ. Схема ECF предполагала введение 5-ФУ (200 мг/м²) ежедневно при помощи портативной помпы; курсы лечения эпирубицином (50 мг/м²) и цисплатином (60 мг/м²) проводили каждые 3 нед до достижения 8 циклов. Авторы установили преимущество комбинации ECF по показателям ОЭ (45 против 21%) и МПЖ (8,9 против 5,7 мес). Несмотря на 3 случая смерти, связанной с лечением, токсичность режима ECF была расценена как умеренная.

В 1999 г. завершилось подобное рандомизированное исследование Walters, в котором изучались режимы ECF и FAMTX у больных распространенным РЖ и ГЭР. Комбинация ECF показала более высокий уровень ОЭ (46 против 21%), а также увеличение МПЖ (8,7 против 6,1 мес). Таким образом, в конце 1990-х гг. стандартом лечения пациентов с распространенным РЖ и ГЭР стала комбинация ECF. Однако в 2000 г. Vanhoef и соавт. в исследовании III фазы не выявили достоверной разницы эффективности режимов ECF, FAMTX и FP (5-ФУ/цисплатин) по показателям продолжительности жизни и общей выживаемости. Кроме того, по данным проведенных в США, Корее и Японии 3 рандомизированных исследований III фазы, в которых сравнивали комбинированную химиотерапию с применением 5-ФУ с монотерапией данным препаратом, не было выявлено преимуществ ПХТ по показателю продолжительности жизни, отмечено увеличение частоты ОЭ и времени до прогрессирования заболевания. Таким образом, в 1990-х гг. не был достигнут консенсус относительно стандарта химиотерапии при распространенном РЖ, и наиболее часто использовалась комбинация FP.

В начале XXI ст. новые препараты (пероральные фторпиримидины (S-1, капецитабин), иринотекан, таксаны (паклитаксел, доцетаксел), оксалиплатин) были использованы в схемах лечения РЖ в рамках нескольких исследований III фазы (табл. 5).

в 1990-х гг., не было достигнуто ни в одном рандомизированном исследовании. Таким образом, комбинация фторпиримидинов с производными платины стала стандартом лечения распространенного РЖ и в настоящее время является фундаментом для дальнейших исследований.

Также проводилось активное изучение эффективности трехкомпонентной комбинации: фторпиримидины + производные платины + таксаны. В 2006 г. была завершена III фаза исследования комбинации 5-ФУ + цисплатин + доцетаксел (DCF) и комбинации FP. Трехкомпонентная схема показала преимущества по основным параметрам – ОЭ, медиане до прогрессирования, МПЖ. Данное исследование стало первым, в котором были продемонстрированы преимущества указанной схемы перед стандартным режимом FP по показателю продолжительности жизни пациентов. Однако в связи с высокой токсичностью (фебрильная нейтропения наблюдалась у 30% больных) схема DCF не была повсеместно принята в качестве нового стандарта терапии распространенного РЖ. Недавно проведенное исследование II фазы модифицированного (раздельного) режима DCF подтвердило целесообразность выбранного направления: токсичность лечения снизилась, тогда как противоопухолевая эффективность сохранялась на прежнем уровне.

Согласно данным нескольких рандомизированных исследований III фазы, комбинированная химиотерапия с иринотеканом не показала преимуществ над стандартной комбинацией FP.

Условный рубеж МПЖ пациентов с распространенным РЖ – 10 мес – удалось преодолеть с помощью схем XP (капецитабин + цисплатин) и EOX (эпирубицин + оксалиплатин + капецитабин).

Вопрос выбора второй линии химиотерапии в случае отсутствия ответа на применение базовой комбинации фторпиримидины/производные платины остается открытым. Широко используются в клинической практике иринотекан и таксаны. Существуют данные, свидетельствующие о преимуществах применения иринотекана как препарата второй линии в режиме монотерапии по сравнению с симптоматическим лечением, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Таргетная терапия

Для терапии распространенного РЖ было предложено использовать несколько таргетных препаратов. При применении бевацизумаба и цетуксимаба в комбинации с цитостатиками были получены обнадеживающие результаты – время до прогрессирования опухоли, по данным исследований II фазы, составило 8,3 мес.

Открытое рандомизированное многоцентровое исследование III фазы ToGA, изучавшее эффективность комбинации трастузумаба с фторпиримидином (5-ФУ либо капецитабином) и цисплатином и стандартной химиотерапии в качестве первой линии лечения больных с HER2-положительным РЖ, продемонстрировало значительное увеличение продолжительности жизни в группе добавления трастузумаба. В исследование было включено 3800 пациентов по всему миру; 22% из них имели HER2-положительный РЖ. В группе терапии трастузумабом МПЖ составила 13,8 мес по сравнению с 11 мес в группе стандартной терапии ($p=0,0048$), а в группе пациентов с высоким уровнем экспрессии HER2 (иммуногистогимия 2+/FISH+ или иммуногистохимия 3+) МПЖ пациентов, получающих трастузумаб, составила 16 мес; ОЭ соответственно составил 47 и 34%. Таким образом, трастузумаб является первым таргетным препаратом, который в комбинации со стандартной химиотерапией позволил достоверно увеличить продолжительность жизни пациентам с HER2-положительным РЖ.

Заслуживает внимания масштабное исследование AVAGAST, целью которого была оценка эффективности комбинации бевацизумаба и стандартной ПХТ по сравнению со стандартной ПХТ. В настоящее время продолжается исследование III фазы, в котором сравнивается эффективность применения схемы цетуксимаб + стандартная ПХТ с таковой стандартной ПХТ. Выявлено, что время до прогрессирования заболевания достоверно увеличилось – 6,7 против 5,3 мес в группе контроля. Целью нескольких исследований I фазы является изучение эффективности комбинаций стандартной химиотерапии с ингибиторами тирозинкиназы, такими как сунитиниб, сорафениб, седираниб, акситиниб, при распространенном РЖ.

Также была изучена эффективность применения таргетных препаратов в качестве второй и третьей линий терапии. Применение сунитиниба в качестве препарата второй линии (исследование II фазы) позволило достичь частичной регрессии у 1 пациента и стабилизации процесса у 8 из 21 больного РЖ. Применение

эверолимуса (ингибитора mTOR), который широко используют для лечения почечноклеточного рака, в качестве второй линии терапии распространенного РЖ позволило достичь стабилизации опухолевого роста у 10 из 16 пациентов на период ≥ 8 нед. В настоящее время проводится исследование III фазы, задачей которого является сравнение терапии препаратом эверолимус (в качестве второй и третьей линии терапии) с симптоматическим лечением.

Недавно начато рандомизированное исследование II фазы, в котором изучается эффективность применения нимозумаба в комбинации с иринотеканом в лечении пациентов с распространенным РЖ.

Индивидуализация лечения

В результате метаанализа, охватившего большое количество исследований, было установлено, что РЖ является гетерогенным заболеванием, может проявляться склонностью как к канцероматозу брюшной полости, так и к гематогенному метастазированию. При проведении анализа 2 японских исследований III фазы JCOG9912 и GC0301/TOP002, в которых изучалась эффективность комбинации иринотекана с цисплатином (JCOG9912) и S-1 (GC0301/TOP-002), было установлено, что эффективность иринотекана в обеих работах была выше у пациентов, у которых метастазы развивались гематогенным путем. Однако анализ исследования SPIRITS (сравнение комбинации S-1 + цисплатин с монотерапией S-1) не выявил подобной зависимости результатов от типа метастазирования опухоли.

Применение препарата S-1 сопровождалось большей токсичностью лечения у европеоидов, чем у представителей монголоидной расы, в результате чего были оптимизированы дозы S-1 в комбинации с цисплатином с учетом этнической принадлежности пациентов. Позже, основываясь на данных японского исследования SC-101, в исследовании FLAGS проводилась коррекция доз препарата S-1 в Китае и Европе с учетом этнической принадлежности пациентов (эффективность лечения у жителей Китая была выше). Подобные различия в выраженности токсических проявлений были отмечены у американцев и японцев, которым проводили терапию UFT – препаратом группы фторпиримидинов, что свидетельствует о существовании этнических различий в переносимости фторпиримидинов.

В последнее время значительное количество исследований в онкологии посвящено поиску специфических биомаркеров, предопределяющих чувствительность опухоли к определенным группам препаратов. Некоторые успехи уже достигнуты; например, цетуксимаб оказался неэффективен у больных колоректальным раком с мутацией гена K-ras и т. д. При РЖ применение трастузумаба было эффективным у пациентов с HER2-положительной опухолью.

В ходе исследования ToGA было сделано важное открытие: некоторые виды РЖ, как и рака молочной железы, в значительной степени поддаются лечению таргетными препаратами (трастузумабом) при условии положительного HER2-статуса. Планируется исследование эффективности лапатиниба, используемого в качестве второй линии терапии у пациенток с HER2-положительным раком молочной железы, у пациентов с распространенным РЖ.

Исследование ToGA стало первым шагом к индивидуализации лечения РЖ. Продолжаются исследования, посвященные индивидуализации таргетной терапии; лидером в данном направлении является Япония.

Заключение

В течение последних 20 лет проблеме лечения распространенного РЖ было посвящено большое количество клинических исследований. В качестве химиотерапии изучены целые поколения цитостатиков, начиная от простых форм препаратов и заканчивая их модификациями 3-4 уровня (5-ФУ–тегафур–UFT–S-1), а также различные комбинации химиопрепаратов. Мы вынуждены констатировать тот факт, что эффективность химиотерапии распространенного РЖ незначительно превосходит таковую симптоматического лечения. Однако полученные клинические и лабораторные данные в процессе исследований позволили глубже изучить молекулярно-биологические особенности РЖ, что послужило предпосылкой к дальнейшему поиску новых препаратов. При выборе терапевтических схем следует учитывать специфику опухоли и генетические особенности пациента. Позитивные начальные результаты индивидуализированного лечения распространенного РЖ открывают новые возможности в терапии таргетными препаратами.

Таблица 5: Рандомизированные исследования схем комбинированной химиотерапии при распространенном РЖ

Схема лечения	n	ОЭ (%)	МП (мес)	МПЖ (мес)
Capec+CDDP	139	41	5,6	9,3
5-FU+CDDP	137	29	5,0	10,5
5-FU+CDDP	224	25	3,7	8,6
Doc+5-FU+CDDP	221	37	5,6	9,2
ECF	263	41	6,2	9,9
EOF	245	41	6,5	9,3
ECX	250	46	6,7	9,9
EOX	244	48	7,0	11,2
5-FU/LV+CDDP	108	25	3,8	8,8
5-FU/LV+OHP	112	34	5,7	10,7
5-FU	234	9	2,9	10,8
CPT-11+CDDP	236	38	4,8	12,3
S-1	234	28	4,2	11,4
S-1	150	31	4,0	11,0
S-1+CDDP	148	54	6,0	13,0
S-1	160	27	-	10,5
S-1+CPT-11	155	42	-	12,8

Примечания. МП – медиана до прогрессирования; Capec – капецитабин; CDDP – цисплатин; Doc – доцетаксел; 5-FU – 5-фторурацил; ECF – эпирубицин/цисплатин/5-FU; EOF – эпирубицин/оксалиплатин/5-FU; ECX – эпирубицин/цисплатин/капецитабин; EOX – эпирубицин/оксалиплатин/капецитабин; LV – лейковорин; OHP – оксалиплатин; CPT-11 – иринотекан.

В процессе совершенствования терапии распространенного РЖ можно отметить две тенденции: замена инфузионного 5-ФУ пероральными фторпиримидинами и замещение цисплатина оксалиплатином. В рандомизированном исследовании III фазы, в котором сравнивали схему лечения капецитабин + цисплатин (XP) с режимом FP, комбинация XP не показала преимуществ в отношении продолжительности жизни. В исследовании REAL-2 проводилась оценка тройных комбинаций: эпирубицин с препаратом группы фторпиримидинов (капецитабин против 5-ФУ) и производным платины (оксалиплатин против цисплатина). В исследовании было установлено, что 5-ФУ и цисплатин могут быть заменены в комбинациях на капецитабин и оксалиплатин соответственно.

В японском исследовании JCOG 9912 не было выявлено преимуществ монотерапии S-1 перед 5-ФУ. Исследование SPIRITS показало, что продолжительность жизни больных распространенным РЖ при применении комбинации S-1/цисплатин выше таковой при монотерапии S-1. Был сделан вывод, что комбинация пероральных фторпиримидинов (капецитабина или S-1) с производными платины (цисплатином или оксалиплатином) превосходит монотерапию 5-ФУ по показателю продолжительности жизни пациентов, что ранее,