

5-6 мая в г. Киеве проходила конференция «Современные технологии в хирургии рака желудочно-кишечного тракта», собравшая ведущих украинских и зарубежных специалистов. В рамках мероприятия состоялся сателлитный симпозиум «Терапия рака желудка. Современные достижения, роль персонализированного подхода», на котором были рассмотрены возможности использования таргетной терапии при раке желудка (РЖ).

РЖ относится к числу онкологических заболеваний, которые в большинстве случаев имеют крайне неблагоприятный прогноз. По данным статистики, в общей структуре онкологической заболеваемости эта патология занимает 4-е место в мире среди наиболее часто встречающихся опухолевых заболеваний и 2-е место в структуре онкологической смертности у мужчин. В 2007 г. в общемировой популяции зарегистрированы почти 1 млн новых случаев РЖ и около 800 тыс. смертельных исходов. При этом, как неоднократно подчеркивали участники симпозиума, в последнее время наблюдается увеличение частоты случаев рака пищеводно-желудочного соединения. До недавнего времени средняя продолжительность жизни больных метастатическим или распространенным РЖ при существующих методах лечения не превышала одного года. Сегодня большие надежды в лечении указанной патологии связывают с применением таргетной терапии, об эффективности которой свидетельствуют недавно полученные доказательные данные.



Директор Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, академик РАН и РАМН, доктор медицинских наук, профессор Михаил Иванович Давыдов (г. Москва, РФ) прокомментировал значимость конференции и представил свое видение роли таргетных препаратов в современной

онкологии.

— Конференция «Современные технологии в хирургии рака желудочно-кишечного тракта» посвящена крайне сложной и актуальной проблеме в онкологии. Мероприятие позволило нам на высоком уровне обсудить современные хирургические и лекарственные технологии лечения. В настоящее время и в Украине и в России доступны все современные методы лечения и сформирован единый подход к пониманию нынешнего положения онкологической науки и дальнейших путей ее развития, среди которых — повышение радикальности хирургических вмешательств и развитие ранней диагностики. По сути, проблема ранней диагностики определяет сегодня всю эффективность хирургической методологии. Так, при выявлении опухоли на I стадии мы можем излечивать любого больного, что делает раннюю диагностику глобальной задачей современной онкологии.

Говоря об индивидуализации терапевтического процесса, хочу отметить, что стандарты лечения всегда индивидуальны, поскольку учитывают особенности каждого конкретного пациента. И хотя биологические параметры опухоли в значительной степени определяют прогноз течения заболевания, ранняя диагностика в любом случае дает значительные преимущества и позволяет рассчитывать на большее количество случаев излечения. К сожалению, в настоящее время большинство пациентов обращаются за медицинской помощью на стадии распространенного процесса, поэтому и современные медицинские технологии адаптированы именно к задачам специализированного лечения опухолей на запущенных стадиях. И в этом направлении мы имеем хорошие результаты: если 10-15 лет тому назад все такие больные погибали, то с появлением новых технологий многим удается излечить, значительному количеству пациентов возможно продлить жизнь.

Новый шаг в развитии медикаментозных технологий лечения РЖ связан с появлением таргетных

Таргетная терапия при раке желудка. Современное видение проблемы

препаратов. Влияние последних направлено на определенные антигены-мишени на раковых клетках и позволяет достичь высокой специфичности воздействия. Однако разные виды опухолей, как и разные клетки в составе опухоли, отличаются по антигенному составу, поэтому таргетные препараты решают только часть задачи и назначаются в составе комплексной терапии либо как поддерживающее лечение. У пациентов, которые находятся на поздних стадиях заболевания, таргетные препараты реально позволяют замедлить прогрессирование, улучшают выживаемость и качество жизни, но не излечивают. Мы ожидаем, что в ближайшее время появятся препараты, способные кардинально изменить прогноз пациента с распространенной онкологической



Слева направо:
М. Давыдов
и И. Щепотин

патологией. В настоящее время украинские и российские ученые участвуют в международных исследованиях; нами освоены все современные технологии лечения и получены хорошие результаты.



Старший научный сотрудник отделения химиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, кандидат медицинских наук Наталия Сергеевна Бесова рассказала о роли таргетной терапии в лечении больных метастатическим РЖ и привела новые доказательные

данные относительно применения препарата Герцептин.

— Проблема данного заболевания для России весьма актуальна: ежегодно регистрируется 40 тыс. новых случаев РЖ, 25 тыс. человек умирают вследствие указанной патологии. При распространенном/метастатическом РЖ прогноз продолжительности жизни неблагоприятный: частота годичной выживаемости, по разным оценкам, составляет менее 5-15%. Морфологически РЖ включает несколько подтипов: аденокарциному, папиллярную, тубулярную и муцинозную аденокарциномы; перстне-видноклеточный, аденоплоскоклеточный, плоскоклеточный, мелкоклеточный, недифференцированный рак. Среди микроскопических классификаций популярна классификация Laugen, выделяющая два типа аденокарциномы желудка: интестинальный (кишечный) и диффузный.

Диффузный тип чаще наблюдается у людей более молодого возраста, имеет тенденцию к инфильтративному росту и низкой дифференцировке, а также менее благоприятный прогноз. Интестинальный тип чаще встречается в странах с высокой заболеваемостью РЖ и характеризуется более благоприятным прогнозом. Оба типа имеют различия по характеру

генетических повреждений: при кишечном типе мутации генов c-erbB2, APC, c-met (в 24; 50 и 19% случаев соответственно), при диффузном — c-erbB2, c-met, k-sam (в 9; 39 и 33% случаев соответственно) (Yano et al., 2006).

Клинические факторы неблагоприятного прогноза заболевания — функциональный статус больного ≥ 2 по шкале ECOG, наличие метастазов в печени, наличие метастатического поражения брюшины, повышение уровня щелочной фосфатазы >100 Ед/л (I. Chau, 2004). При отсутствии факторов неблагоприятного прогноза выживаемость больных в течение года достигает 48,5%, при наличии 1 или 2 факторов неблагоприятного прогноза — 25,7%. Распространенный РЖ при наличии 3 или 4 факторов характеризуется неблагоприятным прогнозом; при применении современных средств терапии средняя продолжительность жизни пациентов после постановки диагноза составляет около 10 мес, в течение года выживают лишь 11% больных.

В ряде исследований показано, что в 12-55% случаев опухоли желудка обнаруживается амплификация или гиперэкспрессия гена HER2, участвующего в процессах пролиферации, апоптоза, адгезии, миграции и дифференцировки опухолевых клеток, определяющего агрессивность процесса и плохой прогноз. Неудовлетворенная потребность в новых видах лечения при распространенном РЖ и относительно высокая частота HER2-положительных опухолей обуславливают необходимость поиска новых подходов к лечению.

В настоящее время не существует универсальной стандартной схемы лечения HER2-положительного РЖ, активно изучается применение таргетных препаратов при данной патологии. В качестве схемы сравнения рассматривается режим, основанный на фторпиримидинах (капецитабин/5-фторурацил) и препаратах платины (цисплатин/оксалиплатин), иногда добавляется эпирубицин или доцетаксел.

Наиболее перспективным в настоящее время считается использование трастузумаба (препарата Герцептин), представляющего собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые селективно взаимодействуют с внеклеточным доменом белка, являющегося 2 подтипом рецептора эпидермального фактора роста человека (HER2). Трастузумаб ингибирует HER2-опосредованную передачу сигнала в HER2-положительных опухолях, предотвращает активацию HER2 путем блокирования расщепления внеклеточного домена, а также активирует антителозависимую клеточную цитотоксичность. Показано, что трастузумаб эффективен против линий клеток РЖ с повышенной экспрессией HER2 in vitro и in vivo (Fujimoto-Ouchi et al., 2007; Gravalos, Jimeno, 2008).

На сегодня получены результаты первого рандомизированного исследования III фазы ToGA, посвященного изучению Герцептина в комбинации с химиотерапией в лечении метастатического HER2-положительного РЖ или желудочно-пищеводного соединения. В рамках исследования HER2 позитивность опухоли определялась как гиперэкспрессия HER2, определенная методом иммуногистохимии (ИГХ 3+), а также амплификация HER2, определенная методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). Первичная конечная точка исследования

Продолжение на стр. 14.

Таргетная терапия при раке желудка. Современное видение проблемы

Продолжение. Начало на стр. 13.

ТоGA — общая выживаемость, вторичные — выживаемость без прогрессирования, время до прогрессирования, частота общего ответа, его длительность, а также безопасность исследуемого режима терапии и качество жизни пациентов. Запланированный анализ предполагал корреляцию между гиперэкспрессией HER2 и общей выживаемостью.

В исследовании принимали участие 122 исследовательских центра из 24 стран. В ходе исследования скрининг прошли 3807 пациентов, HER2-положительный статус опухоли был выявлен у 810 человек. Эти пациенты были рандомизированы на две группы, первая (n=290) получала капецитабин или 5-фторурацил + цисплатин (XP/FP), а вторая (n=294) — XP/FP в комбинации с Герцептином. Стоит отметить, что в ходе исследования ТоGA 83% специалистов отдали предпочтение режиму XP. Согласно дизайну исследования нагрузочная доза Герцептина была определена как 8 мг/кг, а поддерживающая — 6 мг/кг. В результате показано, что Герцептин в комбинации с химиотерапией увеличивал общую выживаемость до 16 мес по сравнению с 11,8 мес в группе пациентов, получавших только химиотерапию. Корреляция между гиперэкспрессией HER2 и общей выживаемостью была подтверждена анализом в подгруппах ИГХ 2+/FISH+ или ИГХ 3+ /независимо от статуса FISH (n=446).

Частота возникновения нежелательных явлений не различалась в группах пациентов, получавших только химиотерапию и Герцептин в комбинации с химиотерапией. Наиболее часто отмечаемыми нежелательными явлениями были тошнота, нейтропения, рвота, анорексия. Частота развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы не различалась в группах пациентов, получавших только химиотерапию и Герцептин в комбинации с химиотерапией. Таким образом, исследование ТоGA стало поворотным в лечении РЖ, открыв путь для использования таргетной терапии.

Рекомендуемый режим введения Герцептина — в комбинации с Кселодой или внутривенным введением 5-фторурацила и препаратом платины.

Таким образом, в исследовании ТоGA достигнута главная цель — улучшение выживаемости больных. При HER2-позитивном РЖ трастузумаб в сочетании с химиотерапией сравнения:

- уменьшает риск смерти на 26% (HR=0,74);
- увеличивает МОВ примерно на 3 мес (с 11,1 до 13,8 мес; p=0,0046);
- достоверно улучшает такие показатели эффективности лечения, как медиана выживаемости без прогрессирования (с 5,5 до 6,7 мес; p=0,0002) и частота объективного ответа (с 34,5 до 47,3%; p=0,0017).

Комбинация трастузумаба с химиотерапией не сопровождается повышением токсичности, в том числе кардиальной.

Прием Герцептина значительно повышает уровень жизни пациентов, позволяя им максимально долго сохранять активность, что в данном случае крайне важно. В 2010 г. после получения результатов исследования ТоGA было зарегистрировано новое показание к применению Герцептина в терапии HER2+ РЖ. Таким образом, на сегодняшний день Герцептин является первым биопрепаратом, который достоверно увеличивает выживаемость при РЖ. Прием Герцептина в сочетании с химиотерапией является новым эффективным режимом лечения больных HER2-положительной аденокарциномой желудка.



Заведующий химиотерапевтическим отделением Московской городской онкологической больницы № 62, кандидат медицинских наук Даниил Львович Строяковский (РФ) представил доклад «Практическое определение статуса HER2 у больных раком желудка».

— Назначению таргетной терапии Герцептином должен предшествовать тщательный отбор больных, у которых данное лечение действительно будет эффективным. Как известно,

Герцептин увеличивает медиану общей выживаемости только у больных с гиперэкспрессией HER2, поэтому определение HER2-статуса является ключевым при отборе пациентов. В то же время необходимые исследования — определение гиперэкспрессии HER2 методом иммуногистохимии, а также амплификации HER2 методом FISH — доступны далеко не всем лабораториям.

В исследовании ТоGA все образцы направлялись в центральную исследовательскую лабораторию. Перед началом ТоGA был проведен скрининг более 3 тыс. пациентов с РЖ, и только 22% обследованных были включены в исследование согласно результатам тестов. При этом среди отобранных пациентов таргетная терапия также оказалась эффективной не во всех случаях.

При тщательном анализе результатов исследования установлено, что Герцептин более эффективен при раке пищевода-желудочного перехода, чем собственно при HER2-положительной аденокарциноме желудка. Кроме того, было выявлено, что HER2-положительные опухоли чаще всего выявляются при кишечном (интестинальном) типе рака. Так, при интестинальном раке треть больных имеют гиперэкспрессию HER2, тогда как при диффузном раке количество таких пациентов не превышает 6%. При РЖ HER2-статус чаще имеет высокодифференцированный рак.



Стенд компании «Рош»

Объектом для тестирования является пациент с неоперабельным РЖ или пищевода-желудочного перехода, морфологически подтвержденной аденокарциномой, который ранее не получал химиотерапии по поводу метастатического РЖ. Методом выбора для первоначальной оценки статуса HER2 является метод иммуногистохимии. Пациенты с уровнем экспрессии HER2 в опухоли 3+ (методом ИГХ) расцениваются как HER2-положительные. Им может быть назначен препарат Герцептин в комбинации с химиотерапией. В то же время образцы с уровнем экспрессии HER2 (ИГХ 2+) должны исследоваться методом гибридизации in situ для подтверждения статуса HER2. Пациенты с уровнем экспрессии ИГХ 2+/FISH+ в опухоли расцениваются как HER2-положительные. Им также может быть назначен трастузумаб. Иммуногистохимический анализ при РЖ является определяющим и имеет ряд отличий от такового при раке молочной железы. В первую очередь это связано с гетерогенностью опухоли желудка, а также со склонностью ее клеток к неполному и неравномерному окрашиванию (чаще всего имеет место базолатеральное или латеральное мембранное окрашивание), поэтому критерии определения HER2+ при РЖ отличаются.

Немаловажно, что на анализ необходимо отправлять достаточное количество материала. Минимально необходимым является исследование блока из зоны с максимально глубокой инвазией опухоли, а также блока из зоны, которая граничит с окружающей слизистой оболочкой (и где, как показывает практика, чаще всего определяется гиперэкспрессия HER2). Также применяется усиленная серебром гибридизация in situ (SISH), возможно применение специально разработанных тестовых систем. Правильное

определение HER2-статуса является определяющим при назначении терапии Герцептином, и его качеству необходимо уделять особое внимание.



Старший научный сотрудник отделения опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства Национального института рака МЗ Украины, кандидат медицинских наук Андрей Владимирович Лукашенко посвятил выступление обзору современных возможностей системной терапии при распространенном РЖ.

— Проблема лечения метастатического РЖ крайне актуальна, поскольку у большинства пациентов с данной патологией диагностируется именно распространенный РЖ, и важная задача онкологов в данном случае — найти возможность помочь этим больным увеличить продолжительность жизни. По данным ряда исследований, химиотерапия улучшает выживаемость больных распространенным РЖ. В то же время понятно, что фактически пожизненная химиотерапия оказывает значительное отрицательное влияние на качество жизни пациента и продолжительность ответа на терапию практически не отличается при разных принятых схемах химиотерапии, что

лишний раз подтверждает: проблема лечения распространенного РЖ на сегодняшний день не решена. В частности, режимы лечения, включающие Кселоду и препараты платины, в сравнении с применением 5-фторурацила с препаратами платины в принципе сопоставимы по результатам, хотя отмечается некоторое снижение токсичности в первом случае.

Ранее установлено, что эффективность различных схем лечения отличается у разных больных, а также среди пациентов — жителей европейских стран и указанной популяции в Японии, что позволило предположить наличие индивидуальных и расовых

особенностей в развитии онкологического процесса и молекулярных характеристиках опухолей. Основной современной тенденцией развития медикаментозного лечения онкологических больных является максимальная индивидуализация лечения, которая касается как применения таргетных препаратов, так и классической химиотерапии.

Согласно современным рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO):

- химиотерапия улучшает общую выживаемость и в некоторой степени качество жизни больных;
- комбинация 2 препаратов эффективнее, чем монотерапия (хотя использование режима, включающего 3 химиопрепарата, не дает дополнительных преимуществ);

— ожидаемая медиана продолжительности жизни больных, получающих полихимиотерапию, составляет 9 мес;

— в комбинированных схемах лечения Кселода может рассматриваться как эффективный аналог 5-фторурацила.

На современном этапе повышение эффективности химиотерапии в лечении РЖ возможно также за счет изменения традиционного (внутривенного) пути введения препаратов на такие, при использовании которых достигаются более высокие концентрации лекарственного средства в опухоли. Одним из перспективных направлений является дальнейшее развитие специфичных иммунных и таргетных препаратов, которые наряду с современными методами химиотерапии потенциально способны увеличивать выживаемость больных.

Подготовила **Катерина Котенко**
Фото автора