

Адьювантная и неоадьювантная терапия опухолей желудочно-кишечного тракта

М. В. КОПП, И. А. КОРОЛЕВА

Опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — это чрезвычайно разнородная группа опухолей, характеризующаяся различными морфологическими, генетическими характеристиками и различными подходами к лечению. Большая часть опухолей может быть удалена хирургически, но, как показывают результаты последующего наблюдения, даже в этом случае не менее половины, радикально прооперированных больных погибают через некоторое время от отдалённых метастазов. Это говорит о том, что в момент проведения радикальной операции у большого числа больных имеются не определяемые микрометастазы, а, следовательно, болезнь носит системный характер. Адьювантная терапия — это лекарственная терапия после проведения радикальной операции, направленная на уничтожение отдалённых микрометастазов с целью увеличения безрецидивной и общей выживаемости больных. Пристальное внимание онкологов к адьювантной терапии опухолей ЖКТ несомненно, и продиктовано оно желанием добиться увеличения безрецидивной выживаемости больных после проведения радикальной хирургической операции. Именно этот период жизни онкологического больного можно приравнять к периоду временного «выздоровления», когда больной в течение значительного отрезка времени не нуждается ни в каком специальном лечении, ведет активный образ жизни и даже может вернуться к работе. С точки зрения общественной пользы именно адьювантная химиотерапия (ХТ) является наиболее значимой. В настоящее время продолжаются исследования и поиск оптимальных режимов адьювантной ХТ опухолей ЖКТ. Основной принцип выбора режима для адьювантной терапии — его доказанная высокая эффективность при терапии метастазов. Одновременно изучаются неоадьювантные режимы терапии, т. е. проводящиеся до хирургического этапа лечения. Задачи неоадьювантной ХТ — уменьшить размер опухоли, привести к частичной гибели опухолевых клеток (в идеале — к полной морфологической регрессии), выполнить операцию меньшего объема, чем была бы выполнена без неоадьювантной терапии.

В настоящее время на основе рандомизированных клинических исследований с высоким уровнем доказательности сформулированы принципы выбора адьювантной и неоадьювантной ХТ опухолей ЖКТ.

Контактная информация:

М. В. Копп, И. А. Королева — ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара.

Рак желудка и рак пищеводно- желудочного перехода

При раке желудка (РЖ) и раке пищевода успех лечения зависит, прежде всего, от хирургического этапа. Роль адьювантной терапии, выбор оптимального режима остается темой дискуссии. В 2010 году были опубликованы данные мета-анализа, ответившего на вопрос), какова польза от адьювантной ХТ при резектабельном РЖ [1]. В данный мета-анализ были включены 17 исследований (3838 пациентов), медиана времени наблюдения составила 7 лет. Средний возраст больных составил 57,8 лет, мужчин было 66,3%, женщин 33,7%. Общее состояние больных было удовлетворительным,

у 55% больных Performance status (PS) = 0. Распределение по стадиям было следующее: T1= 8%, T2= 39%, T3= 36%, T4= 15%, но авторы отмечают различия в системе стадирования в различных исследованиях и странах. У 64% больных была II стадия, у 21% — IIIа стадия и у 8% — IIIв стадия. Лимфодиссекция в объеме D2 была выполнена у 74% больных. На момент проведения анализа умерли 1000 больных из 1924 в группе получавших адьювантную химиотерапию и 1067 больных из 1857 в группе получивших только хирургическое лечение. Продолжительность общей и безрецидивной выживаемости рассчитывалась от момента рандомизации. Были выделены 4 подгруппы в зависимости от вида химиотерапии: 1 под-

группа — монокимиотерапии, 2 подгруппа — полихимиотерапии, включающая 5-фторурацил (ФУ), митомин и другие препараты, за исключением антрациклинов, 3 подгруппа — полихимиотерапии, включающая ФУ, митомин и антрациклины, 4 подгруппа — другие режимы полихимиотерапии. Также был проведен анализ выживаемости в зависимости от возраста, стадии, PS, расы (азиаты и неазиаты). Было показано статистически значимое преимущество общей выживаемости (HR 0,82; 95% CI 0,76-0,90; $P < 0,001$) при проведении любой адъювантной ХТ. Выигрыш пятилетней общей выживаемости составил 5,8% (49,6% в группе только хирургического лечения и 55,3% в группе ХТ) при проведении любой адъювантной ХТ. Выигрыш десятилетней общей выживаемости составил 7,4% (37,5% и 44,9% соответственно). При этом не было выявлено различия в подгруппах в зависимости от вида адъювантной ХТ. Мета-анализ продемонстрировал также статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости (HR 0,82; 95% CI 0,75-0,90; $P < 0,001$) при проведении любой адъювантной ХТ. Выигрыш пятилетней безрецидивной выживаемости составил 5,3% (с 48,7% до 54%). Анализ в подгруппах по возрасту, стадии, PS также показал преимущество адъювантной ХТ. Выживаемость пациентов азиатской расы была выше [1].

Большинство исследований, посвященных РЖ, проводится в настоящее время в Восточной Азии, что логично, так как именно в странах Восточной Азии заболеваемость РЖ крайне высока. В настоящее время ведется поиск оптимальной адъювантной ХТ операбельного РЖ, которая позволит значительно повлиять на продолжительность безрецидивной выживаемости. В настоящее время в Японии при различных опухолях ЖКТ широко применяется пероральный фторпиримидин S1, включающий в себя тегафур, 5-хлоро-2,4-дигидропиримидин и оксониевую кислоту. Следует отметить, что переносимость S1 у больных европеоидной расы значительно хуже, чем у монголоидов.

Рандомизированное исследование S. Sakuramoto было посвящено адъювантной терапии S-1 при операбельном РЖ. В 2001-2004 годах в данное исследование были включены 529 больных, которым после хи-

рургического лечения РЖ с лимфодиссекцией D2 проводилась адъювантная терапия S-1, и 530 больных, получивших только хирургическое лечение. Общая выживаемость была статистически значимо выше в группе адъювантной ХТ ($P = 0,002$). Трехлетняя выживаемость составила 80,1% в группе S-1 и только 70,1% в группе хирургического лечения. Было показано значимое увеличение общей выживаемости в группе S-1 (HR 0,68; 95% CI 0,52-0,87; $P = 0,003$). Нежелательные явления 3-4 степени в группе S1 были достаточно редки: анорексия — 6%, тошнота 3,7%, диарея — 3,1% [2].

Другое большое исследование CLASSIC выполнялось в Китае, Корее и Тайване у больных раком желудка после гастрэктомии и лимфодиссекции D2 [3]. В этом исследовании, в которое было включено 1035 больных, в качестве адъювантной терапии использовали комбинацию CAPOX (оксалиплатин в дозе 130 мг/м² 1 день и капецитабин в дозе 1000 мг/м² внутрь 2 раза в день 1-14 дни, каждые 3 недели 8 курсов лечения). При среднем сроке наблюдения 34 месяца 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 59% в группе только хирургического лечения и 74% в группе адъювантной терапии (снижение относительного риска прогрессирования на 44%; HR=0,56; $p < 0,0001$). Из нежелательных явлений 3-4 степени наиболее часто наблюдалась нейтропения (22%), тромбоцитопения (8%), тошнота (8%) и рвота (8%). Частота развития сенсорной нейропатии 1-2 степени составила 10%, и лишь у 3 больных это осложнение достигло 3 степени выраженности. Все 8 курсов терапии получили 67% больных, однако почти все они потребовали снижения дозы. Токсичность была причиной прекращения терапии у 10% больных. Авторы данного исследования также сделали вывод о том, что проведение адъювантной терапии после гастрэктомии с лимфодиссекцией D2 уменьшает риск прогрессирования заболевания у больных РЖ [3].

Поскольку результаты терапии опухолей ЖКТ в азиатской и европейской популяциях заметно различаются, крайне интересным представляются результаты европейского исследования. В 2012 году были доложены результаты проведенного в Италии многоцентрового исследования ITACA-S ($n = 1106$), в котором изучался интенсивный режим адъювантной

терапии после радикального хирургического лечения РЖ [4]. Больные рандомизировались на два рукава. Больные рукава А получали исследуемый режим адьювантной терапии, который состоял из 4 последовательных циклов FOLFIRI, затем 3 цикла: доцетаксел 75 мг/м² в день 1 и цисплатин 75 мг/м² в день 1, продолжительность цикла 21 день. Больные рукава В получали лейковорин (ЛВ) 100 мг/м² в день 1 и 2, ФУ 400-600 мг/м² в день 1 и 2, продолжительность цикла 14 дней всего 9 циклов. В исследовании были проанализированы результаты лечения 1100 больных (562 в рукаве А и 538 в рукаве В), медиана наблюдения составила 49 месяцев, на момент проведения анализа прогрессирование или смерть наступили у 538 больных. При этом не было выявлено различия в безрецидивной выживаемости (HR = 0,98; 95% CI 0,83-1,16; P = 0,83). Был сделан вывод, что применение более интенсивного режима не улучшает безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с режимом ФУ/ЛВ [4].

Проведение адьювантной ХТ при раке желудка увеличивает выживаемость, но выигрыш в пятилетней выживаемости не превышает 5-10%, риск смерти снижается на 20%. Эффективность адьювантной ХТ выше при более ранних стадиях рака желудка. В Европе ни один режим полихимиотерапии не показал преимущества перед монохимиотерапией. Добавление препаратов платины, антрациклинов или таксанов к ФУ не привело к улучшению результатов в европейских исследованиях.

В реальной жизни большое число больных оказываются слишком слабыми для назначения им адьювантной ХТ, медленно восстанавливаются после хирургического лечения, отмечается целый ряд проблем с дефицитом веса пациентов и нормализацией их питания. По различным данным число таких больных, которым адьювантная ХТ не будет назначена, может достигать 30-50%. Эти же медицинские проблемы приводят к тому, что при проведении адьювантной терапии у больных РЖ высока частота редукции доз препаратов, смещения сроков их введения, досрочного завершения терапии. Все это приводит к повышенному интересу к периоперационной или неоадьювантной терапии при РЖ, особенно при инфильтративных формах.

В настоящее время доступны результаты трех европейских исследований, посвященных периоперационной ХТ. В исследование MAGIC было включено 503 больных резектабельным РЖ и пищеводно-желудочного перехода. Больные рандомизировали в две группы: периоперационной ХТ или только хирургического лечения. Больные получали 3 предоперационных и 3 послеоперационных цикла ХТ (эпирубицин, цисплатин и инфузия ФУ). Резекция R0 была выполнена у 69% больных группы ХТ и 66% группы только хирургии. Существенно то, что 86% больных получили предоперационную ХТ, 55% — начали получать послеоперационную ХТ и лишь 42% полностью получили все 6 циклов ХТ. Общая 5-летняя выживаемости была значительно выше в группе ХТ: 36% против 23%. По показателям послеоперационной летальности различий между группами не было [5].

В Французское проспективное рандомизированное исследование были включены 224 больных раком желудка или пищеводно-желудочного перехода, получавшие либо периоперационную химиотерапию (n=113), либо только хирургическое лечение (n=113). До операции пациентам проводилась 2 цикла ФУ+цисплатин, а после операции, при подтверждении ответа на терапию, им проводили еще 4 таких же цикла. 87% больных получили полностью предоперационный этап ХТ и лишь 48% полностью получили все циклы ХТ. Показатели пятилетней общей и безрецидивной выживаемости были статистически значимо выше в группе периоперационной ХТ (38% против 24% и 34% против 21% соответственно) [6].

В исследовании EORTC было рандомизировано 144 больных РЖ или пищеводно-желудочного перехода. Группа неоадьювантной химиотерапии получила 3 предоперационных цикла (цисплатин, ФУ, ЛВ). Была выявлена большая частота резекции R0 (82% против 67%) в группе неоадьювантной ХТ, но различий в общей выживаемости не было [7].

Неоадьювантная химиотерапия лучше переносится пациентами, чем послеоперационная. В двух исследованиях было показано, что 90% больных смогли пройти предоперационный этап ХТ по сравнению с 50-70% получивших послеоперационную ХТ. Неоадьювантная терапия увеличила частоту R0 резекции, не по-

влияла на послеоперационную летальность, значительно увеличила 5-летнюю выживаемость. Несмотря на эти данные реальная стратегия ведения пациентов при РЖ и раке пищеводно-желудочного перехода в ряде странах различается. В США при III стадии используется послеоперационная химиорадиотерапия, во Франции и Великобритании при II и III стадиях используют периоперационную химиотерапию, в Азии адъювантная терапия S1 является стандартом.

Рак ободочной кишки

Адъювантная ХТ при раке толстой кишки вошла в клиническую практику в 1990 году, когда были опубликованы результаты исследования С. Moertel et al., позволившие рекомендовать в США комбинацию ФУ+левамизол в качестве стандартной адъювантной терапии больных раком ободочной кишки с регионарными метастазами [8]. В это рандомизированное исследование было включено 929 радикально прооперированных больных с III стадией рака ободочной кишки. Больные рандомизировались на три группы. При этом больные в 1-й группе после операции получали левамизол, во 2-й группе — ФУ + левамизол и в 3-й контрольной группе больные не получали адъювантного лечения. Частота рецидивов составила соответственно 48%, 34% и 49%, 3-летняя выживаемость — 57%, 71% и 58%. Частота рецидивов при применении ФУ была статистически значимо ниже ($P=0,0001$), а 3-летняя выживаемость статистически значимо выше ($P=0,0064$) [8]. Позднее было показано, что добавление к ФУ фолиниевой кислоты (лейковорина) увеличивает его эффективность, воздействуя на метаболизм пиримидинов, потенцируя способность ФУ ингибировать активность фермента тимидилат синтетазы. В клиническом исследовании было показано, что у больных раком ободочной кишки адъювантная ХТ в режиме Мейо (ФУ 370-400 мг/м² 1-5 дни, интервал 4 недели) в комбинации с высокой дозой ЛВ (200 мг/м² 1-5 дни) 6 циклов с интервалом 4 недели значимо увеличивает безрецидивную выживаемость по сравнению с только операцией при стадии Dukes B и C [9]. С 1995 года комбинация ФУ/ЛВ стала стандартной для адъювантной терапии рака ободочной кишки III стадии.

В последующем было продемонстрирована лучшая переносимость инфузий ФУ/ЛВ с частотой 1 раз в 2 недели, чем ежемесячный режим Мейо; различие было статистически значимым ($P<0,002$), при этом различия в общей выживаемости не было выявлено [10]. Таким образом, до 2003 года стандартными режимами для адъювантной ХТ рака ободочной кишки III стадии были различные комбинации ФУ и ЛВ.

В 2003 году были доложены результаты исследования MOSAIC, которые показали, что добавление оксалиплатина к ФУ улучшает результаты адъювантной ХТ [11]. В исследование было включено 2246 больных со II или III стадией рака ободочной кишки. Больные получали адъювантно в течение 6 месяцев режим FOLFOX4 или такой же режим без оксалиплатина. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила в группе оксалиплатина 78,2% (95% CI 75,6-80,7), а в группе ФУ — 72,9% (95% CI 70,2-75,7). Преимущество режима FOLFOX4 было статистически значимым ($P=0,002$) [11].

После появления перорального фторпиримидина капецитабина было проведено исследование XELOXA, в которое было включено 1886 пациентов, получавших либо 8 циклов XELOX, либо стандартный режим ФУ/ЛВ [12,13,14]. В этом исследовании было продемонстрировано увеличение 3-х летней безрецидивной выживаемости до 70,9% при использовании режима XELOX по сравнению с ФУ/ЛВ (66,5%) при раке ободочной кишки III стадии (HR 0,80; 95% CI 0,69-0,93; $P=0,0045$). Значимых различий в 3-х и 5-летней общей выживаемости выявлено не было [13,14].

К сожалению, иринотекан, показавший высокую эффективность при метастическом колоректальном раке (КРР), не оправдал надежд исследователей при адъювантной терапии. В исследовании CALGB 89803 было включено 1264 больных с III стадией рака ободочной кишки. Больные получали либо инфузию ФУ/ЛВ/иринотекан, либо болюс ФУ/ЛВ. Добавление иринотекана не привело к выигрышу ни в безрецидивной выживаемости ($P=0,85$), ни в общей выживаемости ($P=0,74$) [15]. В клинических исследованиях ACCORD-2 (n=400), PETACC-3/V307 (n= 2094) пациенты с III стадией рака ободочной кишки получали адъювантно либо инфузию ФУ, либо инфузию ФУ и иринотекан. Не было выявлено различий

в 3-летней безрецидивной выживаемости, составившей 51% против 60% (HR 1,19; $P < 0,22$) в исследовании ACCORD2 [16], и 63% против 61% (HR 0,90; $P = 0,106$) в исследовании PETACC-3/V307 [17].

Идея усиления адьювантной химиотерапии таргетным препаратом бевацизумабом была также продиктована его относительно высокой эффективностью при метастатическом КРР. Несомненно, в 2012 все онкологи с нетерпением ждали итоговых результатов клинического исследования AVANT [18]. Задачей исследования AVANT стала оценка эффективности комбинации бевацизумаба и оксалиплатин-содержащей химиотерапии в адьювантном режиме у пациентов с операбельным раком ободочной кишки III стадии или II стадии при высоком риске рецидива. Ожидалось, что бевацизумаб даст преимущество в выживаемости пациентам группы высокого риска, если его использовать в адьювантном режиме. В рандомизированное открытое исследование 3 фазы было включено 3451 пациент из 330 центров 34 стран. Хирургическое вмешательство выполнялось не позднее 4-8 недель до дня рандомизации. В соотношении 1:1:1 больные были разделены на 3 группы: FOLFOX4 (оксалиплатин 85 мг/м², лейковорин 200 мг/м², 5-фторурацил 400 мг/м² болюсно плюс 600 мг/м² 22-часовая продолжительная инфузия в 1-й день; лейковорин 200 мг/м², 5-фторурацил 400 мг/м² болюсно плюс 600 мг/м² 22-часовая продолжительная инфузия во 2-й день) каждые 2 недели, 12 циклов; бевацизумаб 5 мг/кг плюс FOLFOX4 (каждые 2 недели, 12 циклов) с последующим назначением монотерапии бевацизумабом 7,5 мг/кг каждые 3 недели (8 циклов за 24 недели); бевацизумаб 7,5 мг/кг плюс XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² день 1-й каждые 2 недели плюс капецитабин 1000 мг/м² дважды в день, дни 1-15-8 циклов) с последующим назначением монотерапии бевацизумабом 7,5 мг/кг каждые 3 недели (8 циклов за 24 недели). Первичной конечной точкой была безрецидивная выживаемость, у пациентов с III стадией. В исследование было включено 2867 больных с III стадии КРР, из которых 955 получили режим FOLFOX4, 960 — бевацизумаб и FOLFOX4, 952 — бевацизумаб и XELOX. При медиане наблюдения 48 месяцев 237 (25%) больных из 1 груп-

пы, 280 (29%) — из 2 группы и 253 (27%) — из 3 группы имели прогрессирование заболевания, развитие новой опухоли или умерли. Различия в безрецидивной выживаемости не было выявлено ни в одной группе: FOLFOX4 против бевацизумаб-FOLFOX4 (HR 1,17; 95% CI 0,98-1,39; $p=0,07$), бевацизумаб-XELOX против FOLFOX4 (HR 1,07; 95% CI 0,90-1,28; $p=0,44$). При минимальной медиане наблюдения 60 месяцев различия были недостоверны и для общей выживаемости: FOLFOX4 против бевацизумаб-FOLFOX4 — (HR 1,27; 95% CI 1,03-1,57; $p=0,02$), бевацизумаб-XELOX против FOLFOX4 (HR 1,15; 95% CI 0,93-1,42; $p=0,21$). Таким образом, можно сделать вывод, что добавление бевацизумаба в адьювантном режиме не увеличивает безрецидивную выживаемость больных раком ободочной кишки III стадии [18]. Данные по общей выживаемости свидетельствуют о некотором положительном влиянии бевацизумаба. Применение бевацизумаба в адьювантной терапии КРР было признано нецелесообразным.

Другой высоко эффективный при метастатическом КРР таргетный препарат цетуксимаб был изучен в адьювантной терапии КРР в сочетании с FOLFOX при диком типе KRAS в клиническом исследовании NO147. Добавление цетуксимаба к 12 циклам FOLFOX6 не привело к выигрышу в общей и безрецидивной выживаемости [19, 20]. Трехлетняя безрецидивная выживаемость была сравнима при FOLFOX и FOLFOX+цетуксимаб, и составила 75,8% против 72,3%. Применение цетуксимаба в адьювантной терапии КРР также было признано нецелесообразным.

В 2012 году было опубликовано руководство ESMO (Consensus Guideline) по лечению колоректального рака (КРР) [21]. Эта большая работа группы европейских экспертов крайне важна, так как в ней подробно отражены различные аспекты диагностики и лечения КРР, в том числе адьювантная и неоадьювантная химиотерапия. В руководстве сформулированы алгоритмы лечения при различных клинических ситуациях. После выполнения радикальной операции по поводу рака толстой кишки проведение адьювантной химиотерапии снижает риск смерти на 3-5% при II стадии при применении ФУ и на 15-20% при III стадии при применении комбинации ФУ и оксалиплатина.

Адьювантная химиотерапия при III стадии КРР должна быть назначена всем больным, не имеющим противопоказаний.

Адьювантная химиотерапия при II стадии рака ободочной кишки должна назначаться только больным группы высокого риска при наличии следующих факторов риска: проведено гистологическое исследование менее 12 лимфатических узлов, низкодифференцированная опухоль, инвазия опухоли в сосуды или брюшину, pT4, непроходимость или перфорация опухоли. Больные со II стадией рака ободочной кишки группы высокого риска должны получать как минимум режим ФУ/ЛВ.

Наиболее активными комбинациями при III стадии признаны FOLFOX и XELOX. В случае развития нейротоксичности после нескольких циклов целесообразно отменить оксалиплатин и продолжить ФУ/ЛВ или капецитабин. Инфузия ФУ предпочтительнее, чем его болюсное введение. Капецитабин равноэффективен инфузии ФУ. Пациентам старше 70 лет целесообразна терапия ФУ/ЛВ. Продолжительность адьювантной химиотерапии 6 месяцев [10].

Рассматривая возможности неоадьювантной химиотерапии, наиболее интересным представляется подход к лечению больных, у которых синхронно выявлены первичная опухоль толстой кишки и отдаленные метастазы в легкие и/или печень [21]. В данной ситуации оптимальным является проведение хирургического лечения R0 в сочетании с лекарственной терапией. Для определения тактики ведения пациентов их относят к одной из 4 групп. Группа 0 — это пациенты, которым возможно выполнить резекцию R0 метастатических очагов в легких или печени. Для этих пациентов рекомендуется периоперационная химиотерапия (3 месяца предоперационной и 3 месяца послеоперационной химиотерапии FOLFOX). Альтернативно может назначаться хирургическое удаление первичной опухоли и метастазов, с последующими 6 месяцами адьювантной химиотерапии FOLFOX. Группа 1 — пациенты с потенциально резектабельными метастазами после проведения дооперационной химиотерапии. Для этих больных должно быть выбрано максимально активное индукционное лекарственное лечение. Если метастазы станут резектабельными, следует выполнить хирургическое удаление первичной опухоли и ме-

тастазов, после операции следует продолжить химиотерапию в том же режиме, продолжительностью 6 месяцев (включая предоперационную терапию). Если метастазы остались нерезектабельными, то продолжение или прекращение химиотерапии зависит от выраженности ответа на терапию. Для больных группы 2 и 3 (нерезектабельные метастазы) рекомендуется паллиативные хирургические вмешательства, абляция, химиотерапия. В случае выраженных симптомов первичной опухоли, вначале может быть проведено какое либо вмешательство (стент, стома) или резекция опухоли, а затем химиотерапия [21].

Представляется, что в обозримом будущем нас ждет изменение подходов к назначению адьювантной химиотерапии на основе генетических свойств опухоли. Крайне интересной и актуальной представляется работа I. Simon et al. [22]. Авторами разработана новая генетическая классификация колоректального рака (КРР), позволяющая прогнозировать течение заболевания и ответ на адьювантную терапию. Выделение молекулярных подтипов стало уже обычной практикой для рака молочной железы. Для КРР выделение молекулярных подтипов является новой вехой в понимании процессов регуляции опухоли и возможностей лекарственного воздействия на нее. В данном исследовании был проведен генетический анализ образцов опухоли 188 больных КРР (стадии I-IV), при этом были выделены 3 генетических подтипа. Авторы считают, что тремя основными биологическими критериями подтипов являются: эпителиально-мезенхимальный переход (признак более агрессивной опухоли), дефект коррекции неспаренных оснований ДНК (mismatch repair) и, как результат этого дефекта, высокая частота мутаций, ассоциированных с микросателлитной нестабильностью (молекулярно-генетический феноменом, открытым в 1993 г. М. Pignatelli и отражающим дефект mismatch repair и скорости пролиферации клеток). Вторым был проведен этап валидации данных, в котором результаты генетического анализа образцов опухоли 543 больных КРР II и III стадии, коррелировались с клиническими данными, мутационным статусом (BRAF, KRAS, PIK3CA) и ответом на терапию. На основании данного исследования были выделены 3 молекулярных подтипа

КРР: А- тип, В- тип и С- тип. При этом 21,5% проанализированных образцов принадлежали к подтипу А, 62% образцов — к подтипу В и 16,5% — к подтипу С.

А-тип (эпителиальный фенотип, deficient epithelial) КРР имеет изначально благоприятный прогноз, больные могут получить некоторую пользу от адьювантной химиотерапии. В-тип (пролиферирующий эпителиальный фенотип) КРР имеет несколько худший прогноз, опухоль потенциально чувствительна к химиотерапии, больные получают пользу от адьювантной химиотерапии. С-тип (мезенхимальный фенотип) КРР — опухоль с изначально неблагоприятным прогнозом, резистентная к химиотерапии, польза от проведения адьювантной терапии минимальна, для этого подтипа таргетная терапия, видимо, будет более предпочтительна. Для А-типа и С-типа характерна высокая частота мутаций.

Дальнейшие научные изыскания в этой области могут дать в руки онкологов механизм индивидуализации терапии больных КРР.

Рак прямой кишки (РПК)

Говоря об неоадьювантной и адьювантной химиотерапии РПК необходимо остановиться на химиолучевой терапии, которая в настоящее время является общепринятой при лечении прямой кишки Т3-4b и/или N+ [21].

Предоперационная лучевая терапия при РПК обычно в одном из двух режимов: 5 x 5 Гр и затем операция не позднее через 2-3 дня после окончания лучевой терапии или длительный курс терапии до суммарной очаговой дозы 50,4 Гр за 25-28 фракций и последующей операцией через 4-8 недель после окончания лучевой терапии. Предоперационная лучевая терапия должна всегда комбинироваться с химиотерапией фторпиримидинами [21]. Предпочтительны режимы введения ФУ в виде длительных инфузий (ФУ 225 мг/м² в/в длительная инфузия в 1-5 дни каждой недели лучевой терапии или ФУ 1000 мг/м² в/в длительная инфузия в дни 1-5, в 1-ю и 5-ю недели лучевой терапии) или пероральное введение фторпиримидинов (капецитабин 800-825 мг/м² внутрь 2 раза в день 1-5 день каждой недели лучевой терапии).

Предоперационная химиолучевая терапия при РПК была изучена в клиническом исследовании III фазы NSABP R-04, при этом сравнивалась непосредственная эффективность четырех различных режимов ХТ, которые использовались одновременно с предоперационной лучевой терапией. В исследование было включено 1608 больных с II или III клинической стадией РПК и с потенциальной возможностью выполнения сфинктеросохраняющей операции, которым проводилась предоперационная ЛТ (СОД 45 Гр за 25 фракций в течение 5 недель + буст до 54-108 Гр фракционно за 3-6 дней) и 4 варианта лекарственной терапии: — длительная инфузия ФУ (225 мг/м² 5 дней в неделю); длительная инфузия ФУ (225 мг/м² 5 дней в неделю) + оксалиплатин (50 мг/м² 1 раз в неделю в течение 5 недель); капецитабин (по 825 мг/м² два раза в день 5 дней в неделю); капецитабин (по 825 мг/м² два раза в день 5 дней в неделю) + оксалиплатин (50 мг/м² еженедельно в течение 5 недель). Целями исследования стали определение частоты полных патоморфологически ответов (pCR), выполнения сфинктеросохраняющих операций и уменьшения стадии по результатам изучения операционного материала. Было проведено сравнение групп с ФУ против капецитабина и групп с оксалиплатином против режимов без оксалиплатина. Было показано, что эффективность капецитабина была эквивалентна длительной инфузии ФУ: частота pCR составила 22,2% и 18,8% соответственно (p=0.12), сфинктеросохраняющие операции выполнены 62,7% и 61,2% больных (p=0.59), стадия уменьшилась в 23,0% и 20,7% случаев (p=0.62) при сравнимой токсичности: диарея 3/4 степени регистрировалась в 10,8% и 11,2% наблюдений [23]. Преимуществом капецитабина при этом является его пероральная форма и возможность избежать использования центрального венозного катетера. Применение во время предоперационной терапии режимов, содержащих оксалиплатин, не показали преимущества по сравнению с монотерапией ФУ.

В Германии в исследование III фазы CAO/ARO/AIO-04 было рандомизировано 1236 пациентов с раком прямой кишки Т3—4 или N+12 см от ануса. В данном исследовании больные получали стандартную предоперационную химиолучевую терапию: 50,4 Гр + инфузия ФУ (1000 мг/м² в дни 1-5 в 1-ю и 5-ю недели лучевой

терапии) или экспериментальную химиолучевую терапию: 50,4 Гр + инфузия ФУ (250 мг/м² в дни 1-14 и 22-35) и оксалиплатин (50 мг/м² в дни 1, 8, 22, 29). В послеоперационном периоде больные получали в группе фторурацила 4 цикла ФУ боллос (500 мг/м² в дни 1-5), а в экспериментальной группе 8 циклов FOLFOX. В данном исследовании полный морфологический ответ был статистически значимо выше в группе получавшей оксалиплатин (17% против 13%, 95% CI 1,02-1,92; P = 0.038) [24].

Опубликованы результаты исследования интенсивной неоадьювантной химиотерапии рака прямой кишки без лучевой терапии. Режим FOLFOX-бевацизумаб позволил добиться полного морфологического ответа у 27% больных (8 из 29 больных). Несмотря на многообещающие данные данный вид терапии остается в настоящее время применимым только в клинических исследованиях [25].

Послеоперационная адьювантная химиолучевая терапия при раке прямой кишки проводится пациентам, которым была показана, но не была проведена предоперационная химиолучевая терапия. Адьювантная ХТ проводится в случае: выявления опухолевых клеток по линии резекции, при перфорации опухоли, p > T3b и/или N+). Химиотерапия проводится в течение 6 месяцев капецитабином или ФУ (струйно или в виде длительной инфузии). Оптимально время начала послеоперационной лучевой терапии — после 2 или 3 циклов химиотерапии, причем при химиолучевой терапии рекомендуется применять только капецитабин или длительные инфузии ФУ. Проведение послеоперационной лучевой терапии без одновременного введения фторпиримидинов считается устаревшим. В том случае, если больной получил предоперационную химиолучевую терапию, число циклов адьювантной химиотерапии уменьшается на 2 [21].

Был проведен анализ результатов клинических исследований, в которые были включены суммарно 2795 больных раком прямой кишки, из которых 1572 получили адьювантную химиотерапию ФУ. В результате проведенного анализа было показано значительное увеличение общей выживаемости в группе больных получивших адьювантную химиотерапию ФУ. (P < 0,001) [26]. Применение оксалиплатина в адьювантной терапии рака прямой кишке в настоящее время не является стандартом в Европе.

Выводы:

1. При раке желудка и пищеводно-желудочного перехода адьювантная ХТ увеличивает безрецидивную и общую выживаемость, независимо от режима терапии.
2. Периоперационная ХТ (неоадьювантная и адьювантная ХТ) при раке желудка позволяет увеличить число резекций R0, увеличить общую выживаемость. Большее число больных может перенести неоадьювантную ХТ по сравнению с адьювантной ХТ.
3. При раке ободочной кишки III стадии и II стадии высокого риска адьювантная ХТ должна назначаться всем пациентам, не имеющим противопоказаний. Наиболее эффективный режим FOLFOX. Может также быть использован режим ФУ/ЛВ. Продолжительность адьювантной ХТ — 6 месяцев.
4. Нецелесообразно назначение бевацизумаба и цетуксимаба с адьювантной целью при КРР.
5. Выделены молекулярно-генетические подтипы КРР, которые в будущем могут быть использованы как прогностические и предиктивные факторы.
6. При раке прямой кишки III стадии необходимо проведение предоперационной химиолучевой терапии (с ФУ или капецитабином), а после операции проведение адьювантной терапии (ФУ или капецитабин).

Литература:

1. GASTRIC «Global Advanced/Adjuvant stomach Tumor Research through International Collaboration» Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. JAMA. 2010 May 5;303 (17):1729-1737.
2. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., et al. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. N Engl J Med 2007; 357:1810-1820.
3. Bang Y. J., Kim Y. W., Yang H. K., et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. Lancet 2012; 379: 315-321.
4. Bajetta E., Floriani I., Bartolomeo M. D., et al. Intergroup Trial of Adjuvant Chemotherapy in Adenocarcinoma of the Stomach (ITACA-S) trial:

- Comparison of a sequential treatment with irinotecan (CPT-11) plus 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (LV) followed by docetaxel and cisplatin versus a 5-FU/LV regimen as postoperative treatment for radically resected gastric cancer. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA4001).
5. Cunningham D., Allum W. H., Stenning S. P., Thompson J. N., Van de Velde C. J., Nicolson M. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.
 6. Boige, V. and Pignon, J. P. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. Proceedings of the ASCO 2007 Annual Meeting.
 7. Schuhmacher, C., Schlag, P., Lordick, F., Hohenberger, W., Heise, J. and Haag, C. Neoadjuvant chemotherapy versus surgery alone for locally advanced adenocarcinoma of the stomach and cardia: Randomized EORTC phase III trial #40954. In: Proceedings of the ASCO 2009 Annual Meeting.
 8. Moertel C. et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon cancer. *New Engl J Medicine*, 1990, 322:352-358
 9. O'Connell M. J. et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:246.
 10. Andre T., Colin P., Louvet C., et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21 (15): 2896-903.
 11. Andre T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L. et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer *N Engl J Med* 2004; 350:2343-2351.
 12. Haller D. G., Tabernero J., Maroun J., de Braud J., Price T., Van Cutsem E., et al. First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs. bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOXA study). *Eur J Cancer Supplements* 2009; 7:4.
 13. Schmoll H. et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25:102
 14. Haller D. G., Tabernero J., Maroun J., de Braud F., Price T., Van Cutsem E., Hill M., Gilberg F., Rittweger K., Schmoll H. J. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011, 29:1465-1471.
 15. Saltz L. B., Niedzwiecki D., Hollis D., Goldberg R. M., Hantel A., Thomas J. P., Fields A. L., et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol.* 2007;25 (23):3456-3461.
 16. Ychou M., Hohenberger W., Thezenas S., Navarro M., Maurel J., et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2009;20 (12):1964-1970.
 17. Van Cutsem E., Labianca R., Bodoky G., Barone C., Aranda E., Nordlinger B., Topham C., et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol.* 2009;27 (19):3117-3125.
 18. de Gramont A. et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2012, Volume 13, Issue 12, Pages 1225-1233.
 19. Alberts S. R., Sargent D. J., Smyrk T. C., et al. Adjuvant mFOLFOX6 with or without cetuximab in KRAS wild-type patients with resected stage III colon cancer: results from NCCTG intergroup phase III trial NO147, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 18, supplement, article 959s, 2010, supplement; abstract CRA3507.
 20. Goldberg R. M., Sargent D. J., Thibodeau N., et al., Adjuvant mFOLFOX6 plus or minus cetuximab in patients with KRAS mutant resected stage III colon cancer: NCCTG intergroup phase III trial NO147. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 15, supplement, article 262s, 2010.
 21. Schmoll H. J., Van Cutsem E., Stein A., et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012 Oct; 23 (10):2479-516.

22. Simon I., Roepman P., Schlicker A., et al. Association of colorectal cancer intrinsic subtypes with prognosis, chemotherapy response, deficient mismatch repair, and epithelial to mesenchymal transition (EMT). *J Clin Oncol* 30: 2012 (suppl 34; abstr 333).
23. Roh M. S., Yothers G. A., O'Connell M. J., et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *J Clin Oncol*. 2011;29 (suppl 15). Abstract 3503 and oral presentation at: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 3-7, 2011; Chicago, IL.
24. Rödel C., Liersch T., Becker H., et al.: Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13 (7): 679-87, 2012.
25. Schrag D., Weiser M. R., Goodman K. A., Reidy D. L., Cercek A., Gonen M., et al. Neoadjuvant FOLFOX-bev, without radiation, for locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2010;28:3511.
26. Valentini V., van Stiphout R. G., Lammering G., Gambacorta M. A., Barba M. C., et al. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3163-3172.