

EORTC-ISG-AGITG (Zalcberg et al., 2005). Двухлетняя выживаемость составила 69 % для принимающих гливек в дозе 400 мг, 74 % – 800 мг. Время до прогрессирования было на 5 месяцев больше в дозовой группе 800 мг. С точки зрения авторов повышение дозы иматиниба обоснованно и позволяет в некоторых случаях добиться повторного противоопухолевого эффекта.

В североамериканское исследование S0033 включено 746 пациентов ГИСО (Rankin et al., 2004). Медиана общей выживаемости не достигнута ни для одной из доз иматиниба при медиане наблюдения более двух лет (768 дней). Двухлетняя расчетная выживаемость составила 78 % для пациентов, принимающих иматиниб в суточной дозе 400 мг, и 73 % – 800 мг. Эффективность повышения дозы иматиниба с 400 до 800 мг остается неясной и не рекомендуется для применения.

По данным ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, медиана времени до прогрессирования не превышает 12 месяцев. Объяснение более скромных результатов может быть связано с небольшой выборкой пациентов или особенностями мутаций в популяции. Несмотря на длительность эффекта иматиниба, до настоящего времени не получено до-

казательств возможности полного излечения диссеминированных ГИСО. В ближайшее время ожидается регистрация нового таргетного препарата сунитиниба для второй линии лечения ГИСО после развития резистентности к иматинибу. Сунитиниб, как и иматиниб, является низкомолекулярным селективным ингибитором активности рецепторов с тирозинкиназной активностью. Препарат ингибирует около 80 тирозинкиназных рецепторов, в т. ч. c-kit и PDGFR β . Проведенные исследования показали, что применение сунитиниба после иматиниба при ГИСО существенно увеличивало время до прогрессирования (27 недель против 6 недель), обратившая регрессия отмечена у 7–9 % больных.

Новые исследования иматиниба при ГИСО разрабатывают подходы к неоадьювантной и адьювантной (Z9001/ACOSOG, SSG/AIO, EORTC 62024) терапии заболевания. Планируется применение новых таргетных препаратов, эффективных при повторных мутациях генов.

В заключение еще раз хотелось бы отметить огромный потенциал нового направления рациональной фармакотерапии – таргетной терапии, в частности для лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей.

Интеграция доцетаксела в программы лечения рака желудка

А.М. Гарин, И.С. Базин

Аннотация

Рак желудка (РЖ) как причина смерти онкологических больных занимает второе место. Из-за стертости начальных симптомов, агрессивного течения и раннего метастазирования рак желудка в 72 % случаев диагностируется в III–IV стадиях. На этих этапах болезни ограничены возможности хирургии и лучевой терапии.

До середины 1990-х гг. основным препаратом для лечения РЖ считался 5-фторурацил (FU) с эффективностью до 20 % и медианой выживаемости 5–6 месяцев.

После подтверждения эффективности монотерапии доцетакселом (Txd) в лечении метастатического рака желудка препарат стал активно излучаться в комбинациях.

Двухкомпонентные комбинации (TF (Txd+FU), TC (доцетаксел (Txd) + капецитабин (Cap), TP (Txd + цисплатин (CDDP) приводят к эффекту в 30–40 % случаев и медиане выживаемости в 9–10 месяцев.

Трехкомпонентные режимы более эффективны, общий объективный ответ может превышать 50 %, а медиана выживаемости достигать одного года.

В мировом табеле приоритетов РЖ перешел на 4-е место по заболеваемости после рака легкого, молочной железы и рака толстой кишки. По показателям смертности РЖ прочно стоит на втором месте после опухолей легкого. Цифры довольно страшные – 934 тыс. ежегодно новых случаев, 700 тыс. больных умирают [1]. В России в 2003 г. зарегистрировано 45 тыс. новых случаев РЖ, умер-

ло 40,5 тыс. человек. Соотношение заболевших к умершим – 0,9 (в США – 0,53).

РЖ – очень агрессивное новообразование, прогрессирует контактно, по лимфатическим коллекторам и гематогенно. Ранний РЖ бессимптомен, клиническая картина на первых этапах болезни стерта.

В период диссеминации и роста опухоли РЖ богат симптомами. Потеря более 10 % веса наблюдается у 80 % больных. Тошнота, рвота, отсутствие аппетита становятся постоянными при любой локализации опухоли в желудке. Возможны кровотечения (у 10–15 %), асцит, желтуха, пальпируемое опухолевое образование брюшной полости, в лимфоузлах шеи, пупке, яичниках и т. д. – вот неполный список объективных симптомов диссеминированного рака желудка. Трагедия заключается в поздней диагностике заболевания. В России 72 % новых больных имеют III или IV стадию при первичной диагностике. В США и странах западной Европы этот показатель немного лучше.

На этапе диссеминации рака желудка хирурги крайне редко прибегают к операциям. Лучевая терапия возможна лишь как паллиативное средство при метастазах в костях и головном мозге. Основным методом лечения становится лекарственная терапия.

Многие годы лидирующие позиции при лечении диссеминированного рака желудка занимали 5-фторурацил, митомицин С, доксорубицин, этопозид, метотрексат.

Часть онкологов скептически относились к применению FU из-за «невозможности» продлить жизнь больных с помощью химиотерапии. Это оказалось неверным. Сравнение качества и сроков жизни при использовании химиотерапии и поддерживающего лечения продемонстрировало несомненные преимущества лекарственного лечения (табл. 1).

Арсенал средств, применяемых при диссеминированном раке желудка, включает около 20 препаратов. Особенно усиленно изучается последние годы доцетаксел (Txd). Эта статья посвящена анализу его эффективности при РЖ.

Доцетаксел появился в портфеле клиницистов в 1990-х гг. Этот антирубочковый препарат можно условно отнести к растительным агентам.

Таблица 1. Выживаемость при метастатическом раке желудка

Автор	Режим	Кол-во больных	Медиана выживаемости
Pyrrhonen	FEMTX	21	12,3
	Поддерживающее лечение	20	3,1
Murrad	FEMTX	30	9,0
	Поддерживающее лечение	10	3,0
Glimelius	ELF	31	12,0
	Поддерживающее лечение	30	4,0

Сырьем для синтеза доцетаксела послужил алкалоид диацетил баккатин, выделенный из европейского тиса. Таким образом, доцетаксел – полусинтетический, полуприродный препарат, который проявил активность при широком спектре опухолей: раке легкого, молочной железы, яичников, опухолей головы и шеи, раке предстательной железы и других новообразованиях. Интенсивно доцетаксел изучался и при раке желудка.

FU был одобрен для лечения РЖ в 1950-х гг., после констатации противоопухолевой активности в режиме монотерапии в 10–20 % случаев.

Txt при второй фазе изучения в 1994 г. в режиме монотерапии у ранее леченых больных был активен у 24 % пациентов при медиане выживаемости 7 месяцев [2]. В табл. 2 отражены результаты исследований второй фазы монотерапии доцетакселом. В последующие 5 лет активность препарата была подтверждена японскими, американскими и европейскими онкологами на 210 больных РЖ.

Эффект регистрировался в 20–24 % с медианой выживаемости 7–8 месяцев [3]. Эти данные послужили основанием для включения Txt в комбинированные режимы. В 2004 г. были опубликованы материалы из Южной Кореи. Txt назначался в дозе 75 мг/м² один раз в 3 недели, FU 500 мг/м² 1–5-й дни, частичный ответ регистрировался в 33 %. Исследование было проведено в сравнении с комбинацией паклитаксела и FU (эффект в этой группе был 18 %).

Комбинация доцетаксела и орального фторпиримидина – капецитабина (Cap) также изучалась в Южной Корее. Txt применялся по 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни; Cap – по 1000 мг/м² 2 раза в день с 1-й по 14-й дни. Частичный ответ зарегистрирован в 40 %, медиана выживаемости составила 12 месяцев. На ASCO 2006 была доложена работа из Германии. Txt назначался в дозе 75 мг/м² один раз в 3 недели, Cap – 1000 мг/м² в сутки 2 раза в день в 1–14-й дни. Общий объективный ответ зарегистрирован у 55,2 % пациентов, стабилизация – у 36,8 %; медиана выживаемости составила 9,5 месяцев [5].

Отчетливый синергизм эффекта отмечался в двух германских исследованиях комбинации Txt и цисплатина (CDDP), оба препарата назначались по 75 мг/м² один раз в 3 недели. Эффективность

Таблица 2. Монотерапия доцетакселом. Активность при лечении метастатического рака желудка: II фаза исследований

Исследование	Кол-во больных	ORR ^d	Медиана TTP ^c
Sulkes (1994)	33	24	7,5
Einzig (1996)	41	17	2,8
Taguchi (1998) ^a	59	24	–
Mai (1999) ^a	21	24	–
Graziano (2000) ^b	30	5	–
Mavroudis (2000)	40	20	6
Bang (2002)	24	16	1,4
Lee (2005) ^b		21	2,6

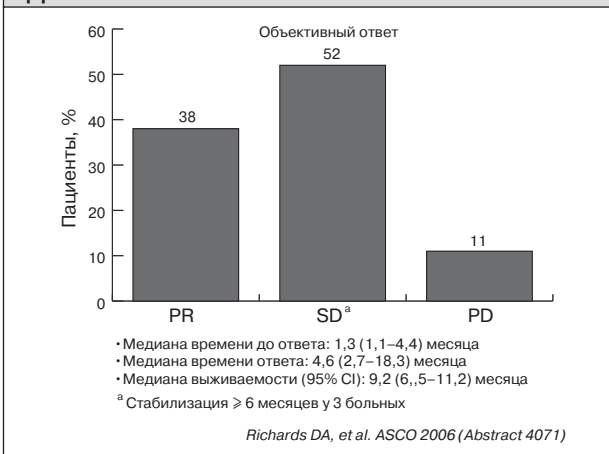
^aРецидив заболевания;

^bII линия терапии;

^cTTP – время до прогрессирования;

^dORR – общий объективный ответ.

Рисунок. Оксалиплатин – доцетаксел (US Oncology Group): эффективность



составила 33 и 41 % (полная регрессия 7 и 10 %), а медианы выживаемости – 9 и 10,4 месяцев [6, 7].

Roth et al. повысили в этой комбинации дозу Txt до 85 мг/м², оставив дозу CDDP 75 мг/м², и добились эффекта у 60 % больных. Однако режим был крайне токсичен. Нейтропении III–IV степени составили 81 % [8].

Тройная комбинация доцетаксел + цисплатин + 5 фторурацил (TCF) впервые апробирована Ostelli et al. Дозы препаратов были следующие: Txt 30 мг/м² и CDDP 20 мг/м² один раз в 2 недели и FU 200 мг/м² с 1-й по 7-й дни двухнедельного курса. Объективный ответ отмечен в 42,8 %, стабилизация – в 21,5 % [9].

Murad et al. в мультицентровом исследовании режима TPF зафиксировал общий объективный ответ в 29 %, стабилизацию – в 21 %, впервые было показано, что медиана времени до прогрессирования составила 11,4 месяца, один год выжило 49,6 % диссеминированных больных. Комбинация TPF применялась для лечения в нашей клинике у 51 пациента, общий объективный ответ наблюдался в 45 %, медиана выживаемости составила 10,4 месяца [3].

Было проведено несколько рандомизированных исследований комбинации TPF и TP. Ajani et al. рандомизировали пациентов на две группы:

- группа А: Txt 85 мг/м² + CDDP 75 мг/м² каждые 3 недели;
- группа В: Txt 75 мг/м² + CDDP 75 мг/м² 1-й день, FU 750 мг/м² 1–5-й дни каждые 3 недели.

Общий объективный ответ в группе А составил 45 %; в группе В – 52 % [10]. Данные по выживаемости отражены в табл. 3.

В мультицентровом европейском исследовании сравнивалась эффективность трех режимов комбинированной терапии на больных с диссеминированным раком желудка. Комбинация TPF (Txt 85 мг/м² + CDDP 75 мг/м² 1-й день, FU 200 мг/м²/день 1–21-й дни каждые 3 недели) привела к эффекту у 55 % больных, время до прогрессирования – 7,3 месяца, медиана выживаемости – 10,4 месяца. Режим TP (Txt 85 мг/м² + CDDP 75 мг/м² каждые 3 недели) был эффективным в 42 %, медиана времени до прогрессирования – 4,2 месяца, медиана выживаемости – 11 месяцев. Комбинация ECF (Epi 50 мг/м² 1-й день; CDDP 60 мг/м² 1-й день; FU 200 мг/м²/день 1–21-й дни)

Таблица 3. Результаты химиотерапии при метастатическом РЖ в рандомизированных исследованиях

Автор	Ajani
Режим	TP/TPF
Время до прогрессирования	3,7 / 5,2
Медиана выживаемости	8,5 / 10,2
Годичная выживаемость, %	32 / 44

Таблица 4. Еженедельное TCF/ТХ: фаза II. Предварительные результаты		
Параметры	mTCF	mTX
Эффект, % (95 % CI)		
Общий	44 (29–61)	20 (10–37)
ПР	0 (0–10)	3 (0,5–15)
ЧР	44 (29–61)	18 (8–35)
Медиана PFS, мес.	5,5	3,7
Степень 3–4 токсичности*, %		
диарея	9	3
hand-foot syndrome	6	0
фебрильная нейтропения	6	0
*35 больных в каждой группе оценены по токсичности.		

была эффективной в 40 % случаев, время до прогрессирования – 5 месяцев, медиана выживаемости – 8 месяцев [8].

На ASCO 2006 были представлены предварительные результаты австралийского исследования. Сравнивалась активность при диссеминированном РЖ комбинаций: TCF (доцетаксел + цисплатин + фторурацил) ТХ (доцетаксел + кселода) [11]. Предварительные результаты этого исследования отражены в табл. 4.

Триплет ТСХ (доцетаксел + цисплатин + капецитабин) оказался хорошо переносимым и высокоэффективным (общий объективный ответ – 67,5 %), медиана времени до прогрессирования – 7,7 месяца.

Достаточно высокая токсичность комбинации ТРФ заставляет исследователей искать пути снижения токсичности без негативного влияния на эффективность. Одним из способов решения проблемы является замена цисплатина на оксалиплатин. На 71 пациенте с метастатическим РЖ апробирована комбинация оксалиплатина и доцетаксела (Тхт 60 мг/м² 1-й день; Оха 130 мг/м² 1-й день каждые 3 недели). Лечение проводилось до прогрессирования. Результаты представлены на рисунке.

Французские исследователи на ASCO 2004 г. представили данные по результатам первой линии терапии Тхт 75 мг/м² и Ері 60 мг/м². Оба препарата вводились один раз в 3 недели. Хотя эффект был невыразительным (19 %) и стабилизация в 27,8 % случаев, медиана выживаемости составила 17,4 месяца, что существенно превышает этот показатель при использовании других схем.

Итальянские исследователи [13] после 8 циклов комбинации PELF (CDDP + Vp16 + FA + FU) дополнили лечение 4 дозами доцетаксела. После PELF эффект зафиксирован у 40 %, а после доцетаксела – у 55 % больных.

Начались исследования доцетаксела в адъювантных и неоадъювантных режимах. Chun et al. рандомизировали 88 резектабельных больных РЖ на две группы. В первой группе пациенты подверглись неоадъювантной терапии (Тхт 36 мг/м² + CDDP 40 мг/м² 1-й и 8-й дни каждые 3 недели),

затем – операции, во второй группе проводилась операция и 3 курса адъювантной терапии. Медиана безрецидивной выживаемости в группах составила соответственно 14,5 и 16,9 месяца. Общая выживаемость в первой группе достигла 29,8 месяца, во второй группе еще не достигнута [14].

Заключение

1. Доцетаксел в режиме монотерапии больных диссеминированным раком желудка равнозначен FU по непосредственным результатам и медиане общей выживаемости.

2. Двухкомпонентные комбинации менее эффективны, чем трехкомпонентные. Выживаемость при использовании трех препаратов также выше.

3. Основным направлением совершенствования лечения метастатического рака желудка служат модификации режима ТРФ за счет замены цисплатина на оксалиплатин, введения в режимы оральных фторпиримидинов и целевых препаратов.

4. Оценивается значение доцетаксела в нео- и адъювантных режимах.

Литература

1. D.M. et al. Global cancer statistics, 2002 // *Canc.J.Clin.* 2005; 55: 2,74–108.
2. Sulkes A. et al. Docetaxel in advanced gastric cancer in patients with in ad-vanced gastric cancer // *Br.J.Canc.* 1994; 79: 380–389.
3. Гарин А.М. Доцетаксел в практике лечения злокачественных опухолей. М., 2003
4. Chun H.G. et al. Weekly docetaxel and continuous infusion 5 fluorouracil in elderly patients with cancer of the stomach and distal esophagus. *Proc ASCO* 2001; abstr. 645.
5. Thuss-Patience et al. Capecitabine and docetaxel for advanced gastric cancer. *Proc ASCO* 2006; abstr. 4068.
6. Ridwelski K. et al. Docetaxel and cisplatin combination is active in advanced, metastatic and recurrent gastric cancer: Results of a pilot study and confirmatory multicentric study. *Proc ASCO* 2000; abstr. 1197.
7. Kettner E. et al. Docetaxel and cisplatin combination chemotherapy for in advanced gastric cancer: results of phase II studies. *Proc ASCO* 2001; abstr. 657.
8. Roth A.D. et al. Docetaxel – cisplatin: an effective drug combination in gas-tric carcinoma // *Ann. Oncol.* 2000; 11: 301–366.
9. Ostellino et al. 5-FU pvi in combination with weekly docetaxel and CDDP in advanced gastric cancer, phase I-II study: the dose finding step. *Proc ASCO* 2002; abstr. 2234.
10. Ajani J.A. et al. Multinational randomized phase II trial of docetaxel and cisplatin with or without 5 fluorouracil in patients with advanced gastric or GE junction adenocarcinoma. *Proc ASCO* 2000; abstr. 9571.
11. Tebbutt N. et al. Randomized Phase II study evaluating weekly docetaxel in combination with cisplatin and 5 Fu or capecitabine in metastatic oe-sophago- gastric cancer. *Proc ASCO* 2006; abstr. 4067.
12. Richards D.A. et al. PhaseII multicenter trial of docetaxel-oxaliplatin in stage IV gastroesophageal and/or stomach cancer. *Proc ASCO* 2006; abstr. 4071.
13. Cascinu S. et al. A Phase II study of sequential chemotherapy with docetaxel the weekly PELF regimen in advanced gastric cancer // *Br.J.Canc.* 2001; 84: 470–474.
14. Chun et al. Randomized Phase II trial of neoadjuvant vs adjuvant docetaxel plus cisplatin in patients with locally advanced gastric carcinoma: *Proc ASCO* 2006; abstr. 4030.