

## МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК ЖЕЛУДКА: НОВОЕ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

*Л.М. Когония, А.Г. Корнилова*

*ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)*

В связи с неудовлетворительными результатами лекарственной терапии при раке желудка постоянно ведутся поиски новых препаратов со щадящим спектром побочных эффектов. По результатам некоторых исследований было сделано предположение, что Her-2-положительный статус при раке желудка связан с агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом. По данным публикаций оценивается клиническая эффективность и безопасность трастузумаба в комбинации с химиотерапией первой линии у больных метастатическим раком желудка с гиперсекрецией Her-2.

**Ключевые слова:** рак желудка, химиотерапия, таргетная терапия.

### METASTATIC CANCER OF THE STOMACH (WHAT'S NEW IN DRUG THERAPY)

*L.M. Kogonia, A.G. Kornilova*

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)*

Based on the non-satisfactory results of the medicamental treatment of gastric cancer, the constant search is being carried out for new drugs with a sparing specter of side effects. Given the results of some investigations, it was assumed that Her-2-positive status of gastric cancer was associated with the aggressive disease course and unfavorable prognosis. According to publications data, clinical efficiency and safety of trastuzumab in combination with the first-line chemotherapy was assessed in patients with metastatic gastric cancer and Her-2 hypersecretion.

**Key words:** gastric cancer, chemotherapy, targeted therapy.

По мировым оценкам рак желудка занимает четвертое место в структуре онкологической заболеваемости и является второй по частоте причиной смерти от раковых заболеваний. Данные научной литературы свидетельствуют о том, что при первичном обращении рак желудка I и II стадий диагностируется в США в 24% случаев, в России – в 23,3%; местнораспространенный рак III стадии в России выявляется в 30% случаев. Первично-метастатический рак в США составляет 33%, а в России – 41% [2, 4].

Известно, что в США из числа больных с локальной формой рака желудка, выявленной при первичной диагностике, у 45% в течение 5 лет развиваются метастазы. Регионарная форма у 85% пациентов прогрессирует и переходит в метастатическую фазу болезни. В Великобритании среди пациентов с резектабельной опухолью, получивших дооперационную химиотерапию, 5-летняя выживаемость составляет 36%. Однако при распространенных или метастатических формах порога 5-летней выживаемости достигают только 5-20% больных при медиане общей выживаемости ме-

нее 1 года [4, 14]. Из числа ежегодно диагностированных больных в 85% случаев сразу или в течение 2-3 лет болезнь переходит в метастатический этап. При этом необходимо отметить, что медиана выживаемости больных метастатическим раком желудка, леченных симптоматически, исчисляется сроком в 3-4 месяца.

Мета-анализ рандомизированных исследований II и III фазы продемонстрировал, что применение комбинированных схем химиотерапии приводит к существенному повышению показателей общей выживаемости по сравнению с химиотерапией одним препаратом или симптоматической поддерживающей терапией. При диссеминированном раке желудка основным методом лечения является лекарственная терапия. Однако прежде чем изложить материал о новых достижениях в лекарственном лечении этой нозологии, необходимо провести небольшой исторический обзор, касающийся применения различных химиопрепаратов.

Большинство онкологов считают наиболее оптимальным режимом лечения диссеминированной фор-

мы гастроэзофагеального рака схему химиотерапии, включающую 5-фторурацил (5-ФУ) и препараты платины. Однако необходимо помнить, что химиотерапия диссеминированного рака желудка началась в 60-х гг. именно с 5-ФУ. В первых отчетах сообщалось, что эффективность препарата варьирует от 15 до 50%. Такой разброс в цифрах эффективности сейчас объясняют несовершенством критериев оценки: о результатах судили по рентгенологическим изменениям, в основном – первичной опухоли [3]. Механизм действия 5-ФУ и его метаболизм были хорошо изучены в начале 90-х гг. прошлого столетия: антиметаболит 5-ФУ является имитатором физиологического пиримидина, участвующего в строительстве нуклеозидов и нуклеотидов ДНК. На синтез фторпиримидиновых метаболитов расходуется тимидилат синтетаза (TS) – ключевой фермент, катализирующий превращение уридина в тимидин, что ведет к прекращению синтеза ДНК в опухолевых клетках. В настоящее время установлено прогностическое значение экспрессии TS в опухолевых клетках при ответе на терапию фторпиримидинами (FU): у больных с низким исходным уровнем TS эффект при применении FU был достигнут в 50%, а при высоком уровне – в 5% случаев. Избыток в опухоли TS, который обеспечивает нормальное превращение урацила в тимидин и синтез дефектных фторпиримидинов, недостаточен для выраженного противоопухолевого действия. 5-ФУ быстро метаболизируется, время его полужизни в сыворотке составляет от 6 до 20 минут [14].

Недостаточность эффекта 5-ФУ, вводимого струйно, объясняют его короткой жизнью в крови (20 минут) и краткостью экспозиции на опухолевые клетки. Усилить эффект препарата пытались с помощью различных модуляций, которые развивались в разных направлениях:

- с помощью перехода на капельное или инфузионное введение: инфузионные режимы позволили незначительно (до 30%) повысить эффективность лечения 5-ФУ без выигрыша в отдаленной выживаемости с повышением медианы на 2 месяца, с серьезным снижением частоты мукозитов [21] и миелотоксичности [7, 21];

- использованием метаболитов 5-ФУ;

- добавлением в режим химических агентов – лейковарина, аллопуринола, Pаla: применение лейковарина вместе с 5-ФУ приводит к образованию стойкого тройного комплекса TS и основного метаболита FU – фтордезоксифторидина монофосфата с метаболитом лейковарина – 5-формилтетрагидрофолатом, что проявляется в более выраженном (до 35-40%) непосредственном эффекте лечения и повышении медианы выживаемости до 8-9 месяцев. Продолжение исследований моделирующего эффекта FU аллопуринолом и Pala было приостановлено, так как первый препарат снижал токсичность высоких доз, но ослаблял его противоопухолевую эффективность, Pala же несколько

усиливал противоопухолевую эффективность, но не влиял на продолжительность жизни больных;

- созданием оральных препаратов. Так, в СССР была синтезирована транспортная форма фторурацила – фторафур (Ft), неизменный препарат циркулировал в крови от 6 до 16 часов. Превращение Ft происходит в печени и опухолевых клетках монооксигеназной системы, при этом образуется FU и 4-гидроксибутинол. В опухолевых клетках фторурацила из Ft было больше, чем после внутривенного введения FU. Эффект Ft в режиме монотерапии при раке желудка варьировал от 10 до 25%. Далее на основе Ft был создан препарат УФТ – смесь фторафура и урацила в молярном соотношении 1:4. Эффективность этого препарата при метастатическом раке желудка составила 15-30% [7, 14].

Третье поколение препаратов, построенных на основе Ft, – S-I – представляет собой смесь фторафура с хлордигидрооксипиримидином (замедляет дегидратацию FU) и оксанатом калия (тормозит фосфорилирование в нормальной слизистой). Компоненты, входящие в состав S-I, обеспечивают длительную циркуляцию 5-ФУ, повышают его концентрацию после превращения Ft во фторурацил и защищают слизистую желудочно-кишечного тракта [21]. В Японии S-I является препаратом выбора для лечения метастатического рака желудка: объективный эффект составляет 40-50% с медианой выживаемости в 7-8 месяцев. При использовании этого препарата были выявлены прогностические значения показателей TS [3].

Следующим препаратом для внутреннего приема явился капецитабин, представляющий собой фторпиримидиновый карбамат, который был синтезирован по рациональным теоретическим соображениям. Неактивный сам по себе, капецитабин быстро всасывается из желудка. В печени под действием фермента карбоксилэстеразы происходит образование 5-дезоксифторцитидина. Следующий этап метаболизма осуществляется в печени и опухолях ферментом цитидиндиаминазой, экспрессия которого в этих тканях повышена. При этом образуется 5-дезоксифторцитидин, который превращается в опухолевых клетках во фторурацил с помощью тимидинфосфорилазы (TP). Этот фермент катализирует фосфорилирование тимидина в тимин, что является важнейшим этапом синтеза ДНК. Он регулирует опухолевую пролиферацию и является фактором, стимулирующим ангиогенез. В ходе исследований было замечено два важных факта:

- если TP в опухоли мало, больные с диагнозом рак желудка резистентны к фторпиримидинам;

- экспрессия этого фермента в опухоли выше, чем в нормальных тканях.

Большое количество TP ассоциировалось с плохим прогнозом для жизни, частым вовлечением в опухолевый процесс лимфатических узлов, агрессивным образованием опухолевых сосудов. Для эффективно-

сти капецитабина предпочтительнее средние значения TP [3].

С наименьшей активностью изучались возможности применения различных режимов введения 5-ФУ:

– капельное введение один раз в неделю 500-600 мг/м<sup>2</sup> (6 доз);

– капельное вливание 600 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни лечения, вместе со струйным в эти же дни – 400 мг/м<sup>2</sup>;

– непрерывная инфузия малых доз фторурацила по 200 мг/м<sup>2</sup> 28 дней ежедневно или больших доз – по 2,4-2,6 мг/м<sup>2</sup> в течение 24 часов еженедельно [3]. Таким образом, фторпиримидиновые препараты – фторурацил с лейковорином, S-1 и капецитабин – в течение последних 35 лет традиционно составляли основу для построения комбинационных режимов терапии метастатического рака желудка.

Сочетание фторпиримидинов и препаратов из группы производных платины (5-ФУ+цисплатин) экстенсивно изучалось в клинической онкологии с 1980 г. Оно упоминается в большинстве более поздних клинических исследований: противоопухолевая эффективность этого лечения, по данным разных авторов, составляет до 40%, время до прогрессирования заболевания в среднем достигает 6 месяцев, показатели общей выживаемости – от 10 до 12 месяцев [4, 5, 16].

В большинстве исследований сообщаются сравнимые цифры эффективности данной схемы химиотерапии как при гастроэзофагеальном раке, так и при раке желудка, хотя одно клиническое исследование предполагает улучшение противоопухолевой эффективности при гастроэзофагеальном раке по сравнению с раком желудка: соответственно 48 и 37% [20].

Более современным и обычно используемым режимом химиотерапии является схема FOLFOX (болюсное и внутривенное введение 5-ФУ+лейковарин+оксалиплатин), которая в последние 15 лет успешно применяется для лечения колоректального рака. Основанием для применения этого режима при раке желудка явились данные, полученные в ходе клинического (по третьей фазе) сравнительного изучения схемы 5-ФУ+цисплатин со схемой 5-ФУ+оксалиплатин (the German FLO-regimen) [4]. В работе было показано снижение токсичности и сравнимая эффективность вышеуказанных схем химиотерапии, при этом отмечена большая приемлемость и эффективность (FLO-regimen) у больных в возрасте старше 65 лет.

Имеет ли смысл добавлять третий химиопрепарат к этому известному и уже состоявшемуся сочетанию медикаментов? Только один препарат – доцетаксел – продемонстрировал в рандомизированном исследовании определенную активность при добавлении к стандартной схеме фторпиримидин+платина (DCF). По сравнению с сочетанием фторпиримидин+платина, DCF-режимы продемонстрировали улучшение противоопухолевой эффективности (37 и 25%,  $p=0,01$ ) и

показателей времени до прогрессирования заболевания (5,6 и 3,7 месяца,  $p<0,001$ ), при этом улучшалась общая выживаемость (9,2 и 8,6 месяца) и двухлетняя общая выживаемость (18 и 9%,  $p=0,02$ ).

В 2006 г. FOOD and DRUG ADMINISTRATION (FDA) подтвердил возможность применения доцетаксела с 5-ФУ+цисплатином. К сожалению, режим DCF продемонстрировал выраженную гематологическую токсичность, включая развитие фебрильной нейтропении в 29% случаев. Половина больных вынуждены были прервать лечение по причине развития различных серьезных побочных явлений или в связи с отказом от химиотерапии («отзыв информированного согласия»).

В американском рандомизированном исследовании II фазы в Memorial Sloan-Kettering было проведено сравнение эффективности стандартной схемы DCF при поддержке профилактического использования колониестимулирующих факторов с модифицированной (mDCF), в которой была редуцирована болюсная доза доцетаксела и цисплатина с двухдневными инфузиями 5-ФУ и лейковарина [21]. Модифицированная схема продемонстрировала меньшую токсичность по сравнению со стандартной: фебрильная нейтропения составила соответственно 6 и 17%, тошнота+рвота III-IV степени – 3% против 20. При этом mDCF обладала даже несколько большей эффективностью. Тем не менее, 30% пациентов в возрасте старше 56 лет, получившим лечение по этой схеме, потребовалась госпитализация в связи с развившимися побочными явлениями, что подтвердило мнение о том, что данный режим относительно тяжело переносится больными. Эти наблюдения позволяют сделать вывод о том, что схема mDCF предпочтительна для молодых пациентов с удовлетворительным общесоматическим статусом и без сопутствующих заболеваний, которые согласны на определенный риск развития лекарственной токсичности в ходе химиотерапии.

Не менее актуальными являются исследования по применению препаратов из группы антрациклинов в лечении этого заболевания. В Англии с 1990 г. наиболее часто используется схема химиотерапии с включением в нее эпирубицин+цисплатин+5-ФУ (ECF) или подобные режимы [8]. Однако, несмотря на стандартное использование этой схемы, никогда не проводилось рандомизированное исследование по оценке эффективности трипл-ECF и схем фторпиримидины+препараты платины.

Одним из мотивирующих моментов по включению антрациклинов в схемы химиотерапии явились данные, полученные Cochrane meta-analysis [28] при анализе трех клинических исследований, в которых изучалась отрицательная оценка ECF по сравнению с MCF: митомицин+цисплатин+5-ФУ [20].

Поскольку удалось оценить результаты лечения только у трети включенных в исследование пациентов, создалось впечатление о значительной токсичности

схемы MCF, однако выявить большую эффективность в группах больных, получавших ECF и 5-ФУ+цисплатин, не удалось в силу множественных отклонений в дозовых режимах.

В рандомизированном исследовании CALGB 80403/ECOG II фазы оценивались результаты лечения 1206 больных, получавших три схемы химиотерапии: ECF, FOLFOX или цисплатин+иринотекан+цетуксимаб (моноклональное антитело против рецепторов эпидермального фактора роста-EGFR) [9]. Все три режима показали практически равную противоопухолевую активность, одинаковое время до прогрессирования заболевания, а также равную общую выживаемость. Однако режим FOLFOX+цетуксимаб оказался менее токсичным, чем ECF+цетуксимаб, что позволило говорить о некотором, хотя и шатком, преимуществе применения антрациклинов при этом заболевании. Основываясь на этих данных, клиницисты редко используют антрациклинсодержащие схемы химиотерапии при метастатическом гастроэзофагеальном раке.

Все еще остается неопределенным вопрос, необходимо ли продолжать I линию химиотерапии до прогрессирования основного заболевания или она должна быть прекращена после 4-6 месяцев лечения. Ответ на этот вопрос может зависеть как от опыта клинициста, так и от географии: например, стандартная практика в Англии состоит в четком соблюдении 6-месячной последовательной химиотерапии, даже если нет признаков прогресса заболевания или серьезной токсичности [8]. С другой стороны, в странах Восточной Азии продолжают лечение, не всегда ориентируясь на прогрессирование опухоли или возникновение побочных явлений [17]. В США не определено отношение к вопросу о продолжении химиотерапии в том или ином случае. В частности, ряд исследователей строго придерживаются мнения о необходимости продолжать I линию терапии до прогрессирования заболевания. Подобная практика базируется на том, что гастроэзофагеальные раки среднечувствительны к проведению химиотерапии, а поэтому продолжение лечения может предотвратить или отсрочить прогрессирование процесса (радиологически и клинически). Учитывая кумулятивную токсичность, возникающую при применении платиновых препаратов (особенно развитие дозолимитирующей нейтропатии в результате использования оксалиплатина), может быть рассмотрен вопрос о преимущественном применении только фторпиримидинов после 3-4 месяцев химиотерапевтического лечения. Эти данные, по аналогии с результатами исследования OPTIMOX-111 (последовательное осуществление монотерапии 5-ФУ после предшествующего лечения по схеме FOLFOX) при диссеминированной форме колоректального рака, могут рассматриваться для гастроэзофагеальных раков.

Что касается целесообразности проведения II линии химиотерапии при гастроэзофагеальном раке,

то в последнее время опубликованы результаты трех исследований, которые свидетельствуют о ее эффективности [11, 15, 25]. Предполагается наличие преимущества применения как иринотекана, так и таксанов+паклитаксел или доцетаксел в случае развития прогрессирования процесса после I и даже II линии химиотерапии фторпиримидинами или в сочетании их с платиновыми препаратами. Иринотекан и таксаны обладают сравнимой эффективностью, хотя в одном из японских исследований (WJOG4007) отмечена меньшая токсичность при применении паклитаксела, и большинство получавших его пациентов далее были переведены на III линию химиотерапии.

В последние 15 лет активно разрабатываются медицинские подходы к широкому применению таргетных препаратов при гастроэзофагеальном раке. Несмотря на преимущества комбинированной терапии, прогноз в случае распространенного рака желудка или пищеводно-желудочного перехода остается неблагоприятным, в связи с чем назрела необходимость в поиске новых способов лечения с приемлемыми профилями безопасности.

Одной из хорошо изученных терапевтических мишеней является рецептор 2-го типа эпидермального фактора роста человека (Her-2, синоним Erb-B2), относящийся к семейству рецепторов, участвующих в пролиферации, апоптозе, адгезии, миграции и дифференциации опухолевых клеток. При раке желудка в 7-34% случаев обнаруживается его амплификация или гиперэкспрессия. Поскольку гиперэкспрессия Her-2 наблюдается в среднем у 20% больных с диагнозом рак желудка, то по аналогии с раком молочной железы (РМЖ) ряд исследователей предложили использовать трастузумаб. Этот препарат является моноклональным антителом, мишенью которого служит Her-2, индуцирующий антителозависимую клеточную цитотоксичность. Он ингибирует Her-2-опосредованную передачу сигнала и предотвращает расщепление внеклеточного домена Her-2 [13].

Было продемонстрировано, что при Her-2-положительном РМЖ трастузумаб повышает выживаемость больных как на ранних стадиях, так и при обнаружении метастазов, в связи с чем в настоящее время этот препарат входит в стандарты терапии при данной нозологии. У больных метастатическим РМЖ гиперэкспрессия Her-2 и амплификация его гена являются предиктором лучшего прогноза при применении трастузумаба [23]. Однако эта зависимость прослеживалась менее отчетливо на ранних стадиях РМЖ и пока не была подтверждена при других типах опухолей с гиперэкспрессией Her-2 [12]. В доклинических исследованиях трастузумаба при раке желудка был выявлен аддитивный противоопухолевый эффект при совместном применении трастузумаба с капецитабином или цисплатином либо с комбинацией обоих препаратов

[12]. Позже, несмотря на противоречивость данных, по результатам некоторых исследований было сделано предположение, что Her-2-положительный статус при раке желудка связан с агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом.

Из-за высокой потребности в новых подходах к терапии рака желудка, при котором частота встречаемости Her-2-положительных опухолей сходна с аналогичным показателем при РМЖ [22], было обоснованное проведение клинического исследования этого препарата в терапии рака желудка. Целью этого исследования (ToGA-Trastuzumab for Gastric Cancer) стала оценка клинической эффективности и безопасности трастузумаба в комбинации с химиотерапией I линии у больных распространенным раком желудка или пищеводно-желудочного перехода с гиперэкспрессией Her-2.

В исследовании ToGA добавление трастузумаба к фторпиримидинам+цисплатин у пациентов с гастроэзофагеальным раком и аденокарциномой желудка с позитивной реакцией гиперэкспрессии Her-2 по данным ИГХ или fluorescent in situ hybridization (Her-2/CEP17 ratio [5]) привело к улучшению результатов лечения [6]: противоопухолевая эффективность составила соответственно 47 и 35% ( $p=0,0017$ ), среднее время до прогрессирования заболевания – 6,7 и 5,5 месяца ( $p=0,0002$ ), а показатели общей выживаемости – 13,8 и 11,1 месяца ( $p=0,0046$ ). Лучшие данные были получены в результате добавления трастузумаба в группе больных с позитивной реакцией гиперэкспрессии Her-2-3+ или FISH-реакцией 2+.

К сожалению, оценка других таргетных препаратов – бевацизумаба, цетуксимаба, панитумумаба и gefитиниба – оказалась негативной при наличии антител к анти-EGFR [10, 18, 19, 27].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин А.М., Базин И.С. Справочное руководство по лекарственной терапии солидных опухолей. М., 2007.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и СНГ в 2006 г. // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. М., 2008. №9 (Прил. 1).
3. Тюляндин С.А. Химиотерапия рака желудка // Практич. онкол. 2001. №3. С.44-51.
4. Ajani J.A., Rodriguez W., Bodoky G. et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial // J. Clin. Oncol. 2010. V.28. P.1547-1553.
5. Al-Batran S.E., Hartmann J.T., Probst S. et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie // J. Clin. Oncol. 2008. V.26. P.1435-1442.
6. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial // Lancet. 2011. V.376. P.687-697.
7. Comis R., Carter S. A review of chemotherapy in gastric cancer // Cancer. 1974. V.34. P.1576.
8. Cunningham D., Starling N., Rao S. et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer // N. Engl. J. Med. 2008. V.358. P.36-46.
9. Enzinger P., Burtness B., Hollis D. et al. CALGB 80403/ECOG 1206: A randomized phase II study of three standard chemotherapy regimens (ECF, IC, FOLFOX) plus cetuximab in metastatic esophageal and GE junction cancer // J. Clin. Oncol. 2010. V.28. P.4006.
10. Ferry D., Dutton S., Mansoor W. et al. Phase III multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gefitinib versus placebo in esophageal cancer progressing after chemotherapy, COG (Cancer Oesophagus Gefitinib) // Ann. Oncol. 2012. V.23 (Suppl. 9). P.20-31.
11. Ford H., Marshall A., Wadsley J. et al. Cougar-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma // J. Clin. Oncol. 2013. V.31. P.52-58.
12. Fujimoto-Ouchi K., Mori K. Antitumor activity of trastuzumab in combination with chemotherapy in human gastric cancer xenograft models // Cancer Chemother. Pharmacol. 2007. V.59. P.795-805.
13. Hudis C.A. Trastuzumab-mechanism of action and use in clinical practice // N. Engl. J. Med. 2007. V.357. P.39-51.
14. Jemal A., Siegel R. Cancer statistics // J. Clin. Oncol. 2007. V.57. P.43-48.
15. Kang J.H., Lee S.I., Lim D.H. et al. Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A Randomized Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care With Best Supportive Care Alone // J. Clin. Oncol. 2012. V.30. P.1513-1518.
16. Kang Y.K., Kang W.K., Shin D.B. et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomized phase III noninferiority trial // Ann. Oncol. 2009. V.20. P.666-673.
17. Koizumi W., Narahara H., Hara T. et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial // Lancet. 2008. V.9. P.215-221.
18. Lordick F., Bodoky G., Chung H. et al. Cetuximab in combination with capecitabine and cisplatin as first-line treatment in advanced gastric cancer: Randomized controlled phase III EXPAND study // Ann. Oncol. 2012. V.23 (Suppl. 9). P.3-8.
19. Ohtsu A., Shah M.A., Van Cutsem E. et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study // J. Clin. Oncol. 2012. V.29. P.3968-3976.
20. Ross P., Nicolson M., Cunningham D. et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer // J. Clin. Oncol. 2002. V.20. P.1996-2004.
21. Shah M., Shibata S., Stoller R. et al. Random assignment multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF) versus DCF with growth factor support (GCSF) in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma (GE) // J. Clin. Oncol. 2010. V.28. P.4014.

22. Slamon D.J., Godolphin W. Studies of the HER2-n proto-oncogene in human breast and ovarian cancer // Science. 1989. V.244. P.707.
23. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer // N. Engl. J. Med. 2001. V.344. P.783-792.
24. Tournigand C., Cervantes A., Figer A. et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer-a GERCOR study // J. Clin. Oncol. 2006. V.24. P.394-400.
25. Ueda S., Hironaka S., Yasui H. et al. Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial // J. Clin. Oncol. 2012. V.30. P.4002.
26. Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group // J. Clin. Oncol. 2006. V.24. P.4991-4997.
27. Waddell T., Chau I., Barbachano Y. et al. A randomized multicenter trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOC) plus panitumumab in advanced esophagogastric cancer (REAL3) // J. Clin. Oncol. 2012. V.30. P.40-48.
28. Wagner A.D., Unverzagt S., Grothe W. et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer // www.cohrane database syst. rev:CD004064.

## РОЛЬ ЭНДОТОКСИНА В РАЗВИТИИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И МЕТОДЫ ЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ В КРОВИ

**Е.В. Русанова<sup>1</sup>, А.Г. Ниязатов<sup>2</sup>, И.М. Протас<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

<sup>2</sup>ООО «НПФ "Рохат"», Москва

<sup>3</sup>ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Тяжесть и длительность гнойно-воспалительных заболеваний различной локализации напрямую зависят от концентрации липополисахаридов (эндотоксина) в крови. Определение этой величины и ее динамики в процессе терапии позволяет уточнять тактику лечения и проводить его своевременную коррекцию. Выявление уровня эндотоксина в биологических жидкостях является необходимой составляющей диагностики в лечебно-профилактических учреждениях. В настоящее время получили распространение высокочувствительные методы: LAL-тест в различных его модификациях и МАЧ-тест.

**Ключевые слова:** эндотоксин, липополисахарид, гнойно-воспалительные заболевания, эндотоксинемия, грамотрицательные микроорганизмы.

### THE ROLE OF ENDOTOXIN IN DEVELOPMENT OF SUPPURATIVE-SEPTIC DISEASES AND METHODS OF ENDOTOXIN LEVEL DETERMINATION IN BLOOD

**E.V. Rusanova<sup>1</sup>, A.G. Niyazmatov<sup>2</sup>, I.M. Protas<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

<sup>2</sup>"Rohat" Scientific-and-Production Co., Ltd., Moscow

<sup>3</sup>Research Institute of Epidemiology and Microbiology n.a. N.F. Gamalei, Moscow

The severity and duration of suppurative inflammation of different locations is directly dependent on the level of lipopolysaccharides (endotoxin) in blood. Detection of this value and its dynamics during therapy enables determination of the treatment tactics and its correction. Examination of endotoxin level in biological fluids is a necessary diagnostic component in the therapeutic-and-prophylactic institutions. Today, highly sensitive methods such as LAL-test in different modifications and MAP-test (method of activated particles) are widely practised.

**Key words:** endotoxin, lipopolysaccharide, suppurative inflammation, endotoxemia, gram-negative microorganisms.