

T. Waddell, M. Verheij, W. Allum et al.

Рак желудка

Совместные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Европейского общества хирургической онкологии (ESSO) и Европейского общества лучевой терапии и онкологии (ESTRO) по диагностике, лечению и организации наблюдения за больными

Рак желудка (РЖ) относится к наиболее распространенным онкологическим заболеваниям и занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. Сегодня эта патология остается одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем. Особенно актуальным с точки зрения клиницистов является решение проблемы безопасности и эффективности комбинаций лучевой терапии и расширенных оперативных вмешательств, а также применение различных вариантов медикаментозной терапии, выбор тактики лечения в конкретных клинических случаях.

В 2012 г. в странах Европы было диагностировано ~140 тыс. новых случаев РЖ, который, таким образом, среди прочих онкологических заболеваний по своей распространенности занимает 6-е место. Гораздо важнее, однако, то, что РЖ как онкологическая причина смерти находится на 4-м месте, вызывая ежегодно ~107 тыс. летальных исходов (J. Ferlay et al., 2013). Распространенность РЖ в мире постепенно снижается. Тем не менее происходит относительное увеличение числа новых случаев опухолей пищеводно-желудочного соединения и кардии желудка. Пик распространенности приходится на седьмое десятилетие жизни, при этом заболевание вдвое чаще встречается у мужчин. Особенно распространен РЖ в Восточной Азии, Южной Америке и Восточной Европе. Наименьшее число случаев регистрируют в США и Западной Европе (D. Forman et al., 2006).

Факторами риска развития РЖ являются мужской пол, табакокурение, инфицирование *Helicobacter pylori*, атрофический гастрит, резекция желудка и болезнь Менетрие. Изредка пациенты могут иметь генетическую предрасположенность к РЖ, в частности при наследственном неполипозном колоректальном раке, семейном аденоматозном полипозе, наследственном диффузном РЖ и синдроме Пейтца-Еггерса. Если данные анамнеза позволяют заподозрить наследственную предрасположенность, пациента следует направить на консультацию к генетику, который должен провести обследование согласно рекомендациям Международного консорциума по РЖ (R. Fitzgerald et al., 2010) (V, B).

Диагностика и патоморфология

В Японии и Корее, где распространенность РЖ значительно выше, чем в западных странах, скрининг на РЖ является рутинной практикой. Заболевание чаще всего манифестирует потерей массы тела, дисфагией, диспепсией, рвотой, чувством быстрого насыщения и/или железодефицитной анемией.

Диагноз устанавливают на основании данных гастроскопической или хирургической биопсии, которую должен выполнять опытный патологоанатом. Результат морфологического заключения следует оформлять в соответствии с требованиями ВОЗ (IV, C).

В 90% случаев РЖ представляет собой аденокарциному, которая в зависимости от гистологических особенностей, согласно классификации Лорена, бывает диффузного (недифференцированного) и интестинального (высокодифференцированного) типов. Настоящие рекомендации не распространяются на более редкие виды РЖ, в частности на гастроинтестинальные стромальные опухоли, лимфомы и нейроэндокринные опухоли.

Определение стадии процесса и оценка риска

Стартовое обследование должно включать врачебный осмотр, развернутый общий анализ крови, изучение печеночных и почечных показателей, эндоскопию, компьютерную томографию с контрастным усилением органов грудной клетки и брюшной полости ± малого таза. Позитронно-эмиссионная томография, если ее проведение доступно, улучшает визуализацию вовлеченных лимфоузлов/метастазов и тем самым облегчает определение стадии процесса. Однако в некоторых случаях, в частности при муцинозных опухолях, этот метод может оказаться неинформативным (III, B) (табл. 1).

Эндоскопическая сонография помогает определить распространенность опухоли и обеспечивает точную оценку ее стадии по рубрикам «Т» и «N». В то же время при опухолях антральной локализации этот метод не столь информативен (III, B). Лапароскопию ± лаваж брюшной полости (для обнаружения малигнизированных клеток) рекомендуется проводить у всех пациентов с РЖ IB-III стадий, на которых опухоль считается потенциально курабельной. Цель этого исследования заключается в обнаружении скрытых метастазов (J. Nath et al., 2008; G. de Graaf et al., 2007) (III, B).

В практической деятельности необходимо использовать классификацию «TNM», устанавливая соответствующие стадии на основании VII версии Рекомендаций и руководства Объединения международного контроля над онкологическими заболеваниями — UICC (L. Sobin et al., 2009) / Объединенного американского противоопухолевого комитета — AJCC (S. Edge et al., 2010) (табл. 2, 3). Тщательное определение стадии РЖ является главным условием для выбора адекватного метода лечения.

Таблица 1. Исследования, применяемые для диагностики и определения стадии РЖ	
Исследование	Цель
Рутинные исследования крови	Выяснить наличие железодефицитной анемии Оценить функцию почек и печени для выбора оптимальной лечебной тактики
Эндоскопия + биопсия	Получить образцы тканей для диагностики, гистологической классификации и определения молекулярных биомаркеров (например, наличия HER2)
Компьютерная томография органов грудной клетки + живота ± малого таза	Определить стадию процесса, в частности для того, чтобы выяснить, поражены ли регионарные/отдаленные лимфоузлы и имеются ли метастазы
Эндоскопическая сонография	Точно оценить стадию по рубрикам «Т» и «N» для потенциально операбельных опухолей Определить распространение опухоли в проксимальном и дистальном направлениях
Лапароскопия + лаваж брюшной полости	Исключить скрытые метастазы, локализующиеся в диафрагме/брюшине
Позитронно-эмиссионная томография (если доступна)	Улучшить распознавание скрытых метастазов (у некоторых пациентов)

Таблица 2. TNM классификация РЖ (7-я версия Рекомендаций AJCC/UICC)		
Первичная опухоль (Т)	Регионарные лимфоузлы (N)	Отдаленные метастазы (M)
TX – первичную опухоль оценить нельзя T0 – доказательства наличия опухоли отсутствуют Tis – рак in situ; внутриэпителиальная опухоль без инвазивного прорастания в собственную пластинку T1a – опухоль прорастает в собственную пластинку или мышечный слой слизистой оболочки T1b – опухоль прорастает в подслизистую основу T2 – опухоль прорастает в собственную пластинку мышечной оболочки T3 – опухоль проникает в субсерозную соединительную ткань без инвазии в брюшину, покрывающую внутренние органы, и смежные структуры* T4a – опухоль проникает в серозную оболочку (брюшину, покрывающую внутренние органы) T4b – опухоль проникает в смежные органы**	NX – состояние регионарных лимфоузлов неизвестно N0 – метастазы в регионарные лимфоузлы отсутствуют N1 – метастазы в 1-2 регионарных лимфоузла N2 – метастазы в 3-6 регионарных лимфоузлов N3 – метастазы в ≥7 регионарных лимфоузлов	MX – наличие отдаленных метастазов неизвестно M0 – отдаленные метастазы отсутствуют M1 – есть отдаленные метастазы или положительные результаты цитологического исследования брюшины
*K T3 следует относить также те опухоли, при которых в процесс вовлечены желудочно-толстокишечная или желудочно-печеночная связки либо большой или малый сальники, но без перфорации в висцеральный листок брюшины, покрывающий эти органы. **K Под смежными органами понимают селезенку, поперечную ободочную кишку, печень, диафрагму, поджелудочную железу, брюшную стенку, надпочечники, почки, тонкую кишку и ретроперитонеальные ткани.		

План лечения

План лечения должен быть составлен с учетом мнения разных специалистов. Ведущая роль в такой междисциплинарной группе принадлежит хирургам, химио- и лучевым терапевтам, гастроэнтерологам, радиологам и патоморфологам, а также, если это возможно, диетологам и медицинским сестрам (IV, C).

Лечение локальных/локально-регионарных форм

Оперативное вмешательство

Единственным подходом, который может привести к излечению, является резекция желудка. Возможности хирургического метода резко ограничены распространенностью патологического процесса. Кроме того, у большинства больных после этого вмешательства наблюдается рецидивирование, поэтому, начиная с IB стадии, применяют комбинированный подход. Объем вмешательства определяется стадией РЖ. Так, на ранних стадиях процесса (T1a) эффективной может оказаться эндоскопическая резекция. Для этого опухоль должна быть высокодифференцированной, иметь размер ≤2 см, не выходить за

Таблица 3. Стадийная классификация AJCC/UICC			
Стадия	Стадия T	Стадия N	Стадия M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIB	T1	N3	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
IIIA	T2	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1	M0
IIIB	T3	N3	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	N0-1	M1
IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2-3	M0
IV	Любая	Любая	M1

пределы слизистой оболочки и не изъязвляться (M. Tada et al., 2000) (III, B). При таких условиях риск метастазирования в лимфатические узлы практически отсутствует. Согласно рекомендациям Национального онкологического центра (н. Токио) указанные критерии допустимо распространять также на больных, у которых не выявлена инвазия опухоли в лимфатические и кровеносные сосуды, а морфологическая картина соответствует интестинальному типу. Таким образом, эндоскопическую резекцию возможно применять при неизъязвляющемся и остающемся в пределах слизистой оболочки РЖ вне зависимости от его размеров; изъязвляющемся РЖ, не выходящем за пределы слизистой оболочки, если размер опухоли составляет <3 см; раннем инвазивном РЖ (в подслизистую основу — sm1) размером <3 см. В расширенной группе риск метастазирования в лимфоузлы также остается низким. Поэтому у таких больных для точного гистологического анализа необходимо выполнять эндоскопическую подслизистую резекцию en bloc (T. Gotoda et al., 2010) (III, B).

В тех случаях, когда РЖ T1 стадии не подходит под критерии, допускающие проведение эндоскопической резекции, методом выбора является оперативное вмешательство, которое по своему объему уступает операциям при других стадиях опухоли (см. ниже). Так, диссекцию лимфоузлов ограничивают перигастральной областью, включая локальные N2 узлы (D1a или D1b в зависимости от расположения первичной опухоли). В будущем благодаря картированию сигнальных лимфоузлов эти подходы, возможно, изменятся.

Радикальная гастрэктомия показана пациентам с операбельными стадиями болезни (IB-III). Выполнение субтотальной гастрэктомии возможно, если макроскопически проксимальный край опухоли отстоит от пищеводно-желудочного соединения на расстоянии до 5 см. Если же это расстояние составляет 8 см, РЖ следует считать диффузным. Таким пациентам необходимо проводить тотальную гастрэктомию (III, A), обычно в сочетании с периперационной терапией (см. ниже).

Объем диссекции лимфоузлов, применяемой в ходе радикальной гастрэктомии, является предметом дискуссий. При этом выбирать приходится между D1- (удаление перигастральных узлов) и D2-диссекцией (удаление перигастральных узлов, а также узлов, располагающихся вдоль левой желудочной, общей печеночной, селезеночной артерий и чревного ствола). Согласно классификации, приведенной в VII версии Рекомендаций UICC/AJCC, для точного определения стадии РЖ следует провести биопсию не менее 15 лимфоузлов (L. Sobin et al., 2009; S. Edge et al., 2010). По данным обсервационных исследований и рандомизированных клинических испытаний (РКИ), проведенных в азиатских странах, D2-диссекция по своему влиянию на выживаемость превосходит D1-диссекцию (II, B). Правда, в таких западных исследованиях, как Dutch (J. Bonenkamp et al., 1999) и MRC (A. Cuschieri et al., 1996), каких-либо прогностических преимуществ D2-диссекции выявить не удалось. В то же время через 15 лет от начала наблюдения за пациентами, включенными в РКИ Dutch (I. Songun et al., 2010), благодаря D2-диссекции отмечалось снижение частоты локально-регионарного рецидивирования и смертности, связанной с РЖ, хотя эти позитивные результаты отчасти нивелируются увеличением послеоперационной смертности и количеством осложнений. Недавний метаанализ, объединивший данные 12 РКИ, не подтвердил преимуществ D2-лимфаденэктомии в отношении влияния на общую выживаемость (ОВ). С другой стороны, этот подход обеспечивал положительные эффекты у пациентов, которым резекцию желудка проводили без спленэктомии и/или панкреатэктомии (L. Jiang et al., 2013). В настоящее время в западной медицине преобладает точка зрения, согласно которой у соответствующих категорий пациентов D2-диссекции следует считать рутинным вмешательством, которое должно выполняться в специализированных крупных центрах, укомплектованных квалифицированными хирургами и имеющих возможность организовать должный уровень послеоперационного ухода (J. Dikken et al., 2013) (I, B).

Было показано, что лапароскопические вмешательства могут служить альтернативой операциям открытого типа, так как ассоциируются с меньшим числом послеоперационных осложнений и более коротким восстановительным периодом. Преимущества дистальной гастрэктомии удалось подтвердить и в ряде метаанализов (М. Memon et al., 2008; L. Haverkamp et al., 2013), хотя некоторые вопросы при этом остаются открытыми, в частности вопрос о влиянии вмешательства на отдаленные исходы и трудностях, сопровождающих лапароскопическое удаление лимфоузлов (I. A). Частота послеоперационных осложнений особенно высока при тотальной гастрэктомии. Поэтому до сих пор не выработано единое мнение о том, какая техника создания анастомоза наиболее предпочтительна у больных, перенесших тотальную лапароскопическую гастрэктомию. В настоящее время в Японии (JCOG-0912), Корее (KLASS и KLASS-02), Китае проходит ряд РКИ, в которых сопоставляется эффективность лапароскопического и открытого вмешательства при РЖ. Результаты этих исследований должны пролить свет на роль лапароскопического подхода в лечении таких пациентов.

Периоперационная химиотерапия

Исследование UKMRCMAG1C было первым РКИ, в котором у пациентов с РЖ операбельных (II–III) стадий сопоставлялась эффективность периоперационной химиотерапии с помощью 6 курсов ECF (эпирубицин 50 мг/м² в первый день, цисплатин 60 мг/м² в первый день, 5-фторурацил (5-FU) 200 мг/м²/сут на протяжении 21 дня) и изолированного хирургического вмешательства (D. Cunningham et al., 2006). По результатам исследования, химиотерапия повышает 5-летнюю выживаемость с 23 до 36%, причем токсические эффекты лечения поддаются коррекции. Аналогичные данные получены в РКИ FNCLCC и FFCD, в которых оценивали 28-дневную схему периоперационного введения цисплатина (100 мг/м² в первый день) и 5-FU (800 мг/м²/сут на протяжении 5 дней) (M. Ychou et al., 2011). В большинстве стран Европы, в т.ч. Великобритании, периоперационная химиотерапия стала частью стандарта оказания медицинской помощи соответствующим пациентам (I. A). Поскольку капецитабин не нужно вводить через центральный венозный катетер, а по своей эффективности при далеко зашедшем процессе препарат не уступает 5-FU, во многих клиникеских центрах в периоперационном периоде вместо схемы ECF используют схему ECX (эпирубицин, цисплатин, капецитабин) (IV, C). При наличии противопоказаний к применению тех или иных средств может быть рассмотрен вопрос о целесообразности назначения других комбинаций на основе платины и фторпиримидина.

Адьювантная химиорadiотерапия

Особенности распространения РЖ в организме больного обуславливают необходимость проведения адьювантного лечения. У пациентов с ≥IV стадией рака пищевода или РЖ, которым выполнялось оперативное вмешательство без использования периоперационной химиотерапии, лечение, проводимое в специальных учреждениях адьювантной терапии, должно включать или химиорadiотерапию, или химиотерапию (см. ниже). Доступная в настоящее время информация не позволяет отдать предпочтение какому-то одному из этих адьювантных подходов. Ожидается, что определенную ясность в этот вопрос внесут результаты еще не завершенного РКИ CRITICS (фазы III), в котором больных, получивших после оперативного вмешательства 3 цикла химиотерапии, рандомизировали в группы адьювантной химиотерапии и адьювантной химиорadiотерапии.

В РКИ North American Intergroup-0116 было показано, что адьювантное лечение, включавшее 5 циклов 5-FU/лейковорина (28 дней) в сочетании с лучевой терапией (45 Гр на 25 фракций в течение 5 недель), которую назначали во время второго и третьего циклов, оказывало более благоприятное действие на 5-летнюю выживаемость, чем изолированное выполнение оперативного вмешательства. Через 10 лет от начала наблюдения эта тенденция сохранялась, таким образом, относительный риск (ОР) для ОВ составил 1,32 в пользу адьювантной химиотерапии (S. Smalley et al., 2012) (I, A). Указанный подход в США стал стандартным, хотя в Европе широкой поддержки он не получил, что объясняется поздними токсическими эффектами и высоким уровнем хирургического обеспечения, использованного в данном РКИ. У 54% больных объем лимфаденэктомии был меньше, чем того требует D1-диссекция. Следовательно, послеоперационная химиорadiотерапия может компенсировать недостаточную радикальность оперативного вмешательства (II, B). Этот вывод подтверждается ретроспективным анализом результатов РКИ Dutch D1D2, согласно которому химиорadiотерапия снижает частоту местного рецидивирования после выполнения D1-резекции, но, с другой стороны, не демонстрирует каких-либо преимуществ у пациентов, которым проводилась D2-резекция (J. Dikken et al., 2010) (IV, B). В то же время данные, полученные в других РКИ и нерандомизированных исследованиях, свидетельствуют о том, что послеоперационная химиорadiотерапия, даже назначаемая больным с оптимальной D2-резекцией, потенциально эффективна (S. Kim et al., 2005; J. Lee et al., 2012; W. Zhu et al., 2012) (I, B). Так ли это на самом деле, предполагается установить на основании результатов нескольких еще не завершенных РКИ. Сравнительный анализ, проведенный ретроспективно

в рамках исследования Dutch D1D2, также подтвердил достоверное увеличение ОВ и снижение частоты местного рецидивирования у тех пациентов с микроскопически неполной (R1) резекцией, которым назначали химиорadiотерапию (J. Dikken et al., 2010) (IV, B).

В современных режимах послеоперационной химиорadiотерапии предусматривается облучение в общей дозе 45 Гр, разделенной на 25 фракций, каждая из которых составляет 1,8 Гр. При этом еженедельно пациент получает 5 фракций с помощью 3D конформной или модулируемой по интенсивности лучевой терапии. Целевыми объектами служат желудочное ложе (в т.ч. оставшаяся часть желудка, если таковая имеется), анастомозы и дренирующие региональные лимфоузлы.

Адьювантная химиотерапия

В крупном метаанализе, который выполняли с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента, получавшего адьювантную терапию в связи с РЖ, было показано, что во всех обследованных подгруппах химиотерапия с 5-FU оказалась на 6% эффективнее, чем изолированное оперативное вмешательство (ОР 0,82; 95% доверительный интервал 0,76–0,90; p<0,001) (X. Paoletti et al., 2010) (I, A). Более отчетливо преимущества такого подхода были продемонстрированы не в западных, а в азиатских исследованиях. Соответственно в Европе этот подход не получил широкого распространения, что связано не только с недостаточным обоснованием его преимуществ, но и с рутинным применением периоперационной химиотерапии. Увеличение выживаемости пациентов-азиатов, которым проводили D2-резекцию, а после назначали адьювантную химиотерапию, подтверждено в РКИ ACTS-GC, оценивавшем адьювант S-1 (M. Sasako et al., 2011) (I, A). В РКИ CLASSIC, изучавшем эффективность адьювантной комбинированной терапии капецитабином/оксалиплатином, выявлено достоверное увеличение ОВ, а также показателя выживаемости без заболевания (S. Noh et al., 2013).

Лечение заболевания на далеко зашедших и метастатических стадиях

Палиативная химиотерапия и лучевая терапия

У пациентов с IV стадией заболевания следует рассмотреть целесообразность применения палиативной химиотерапии, которая по сравнению с поддерживающим лечением, назначаемым изолированно, улучшает выживаемость (A. Wagner et al., 2006) (I, A). При этом во внимание также следует принимать сопутствующие заболевания и функциональный статус пациента (II, B). Хотя в палиативных целях резекцию первичной опухоли проводить обычно не рекомендуется, у небольшого количества пациентов с далеко зашедшими стадиями заболевания и высокой эффективностью системной терапии оперативное вмешательство выполнять допустимо. Эффективностью системной терапии следует оценивать с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Другие методы визуализации можно использовать в том случае, если требуется отследить состояние уже известных очагов опухоли (например, магнитно-резонансную томографию применяют при вовлечении в процесс костной ткани).

Используют комбинированные схемы, основу которых составляют препараты платины и фторпиримидина. Вопрос о целесообразности назначения тройных схем пока что остается открытым. Однако в одном из метаанализов удалось продемонстрировать, что добавление к препаратам платины и фторпиримидина антрациклиновых производных достоверно повышает эффективность терапии (A. Wagner et al., 2006) (I, A). По данным РКИ UKREAL-2 (D. Cunningham et al., 2008), эффективность таких схем, как ECF, ECX, EOF (эпирубицин, оксалиплатин, 5-FU) и EOX (эпирубицин, оксалиплатин, капецитабин), сопоставима. По сравнению со схемой ECF схема EOX, не требуя установки центрального венозного катетера и ассоциируясь с более низким риском тромбоэмболических осложнений, в то же время увеличивает медиану выживаемости (11,2 vs 9,9 мес; ОР 0,80; 95% ДИ 0,66–0,97; p=0,02) (N. Starling et al., 2009). Кроме того, в метаанализе было показано, что в рамках как двойной, так и тройной схемы терапии капецитабин отчетливее, чем 5-FU, повышает выживаемость (A. Okines et al., 2009) (I, A).

Альтернативная схема выбора включает таксан или иринотекан плюс 5-FU (M. Dank et al., 2008). Добавление к 5-FU/цисплатину (DCF) доцетаксела, вводимого в течение 3 недель, увеличивает эффективность терапии, но одновременно повышает ее токсичность, в т.ч. частоту фебрильной нейтропении (E. Van Cutsem et al., 2006) (I, C). Таким образом, необходимо продолжать изучение модифицированной схемы DCF для того, чтобы, увеличив ее эффективность, уменьшить выраженность побочного действия.

У пациентов, сохраняющих адекватный функциональный статус, химиотерапия второго ряда (иринотекан, доцетаксел и паклитаксел) по сравнению с оптимальным поддерживающим лечением способствует повышению выживаемости и улучшению качества жизни (P. Thuss-Patience et al., 2011; J. Kang et al., 2012; H. Ford et al., 2013; A. Roy et al., 2013; S. Ueda et al., 2012) (I, A). В одном из РКИ (фаза III), в котором непосредственно сопоставлялись паклитаксел и иринотекан, было показано, что оба препарата обладают аналогичной эффективностью. При этом медиана выживаемости

среди японских пациентов составила 8–9 мес (S. Ueda et al., 2012) (I, A). Напротив, если после назначения химиотерапии выбора заболевание продолжает прогрессировать в течение >3 мес, возможно, следует обсудить целесообразность повторного назначения той же комбинации препаратов (IV, C).

У больных с манифестным, далеко зашедшим местным процессом либо рецидивом заболевания эффективна гипофракционная лучевая терапия. Также назначают хорошо переносимые методы, купирующие кровотечение, симптомы обструкции, болевой синдром (J. Tey et al., 2007) (III, B).

Индивидуализированный подход

Благодаря международным исследовательским программам увеличивается число установленных патогенетических механизмов, которые ответственны за развитие и прогрессирование как РЖ, так и солидных опухолей других органов. Стало понятно, что этим опухолям присуще значительное молекулярное разнообразие, а в их основе, вероятно, лежат самые разнообразные генетические и эпигенетические нарушения (N. Deng et al., 2012). Полученные данные могут иметь большое значение для выбора терапевтической тактики, в частности для определения тех ключевых механизмов развития опухоли, которые играют ведущую роль у каждого конкретного больного.

В РКИ ToGA (фаза III) у пациентов с HER-2-положительным РЖ, на долю которого приходится 10–15% всех случаев заболевания, статистически и клинически значимое улучшение таких показателей, как частота ответа на терапию, выживаемость без прогрессирования болезни и ОВ, отмечалось при добавлении к комбинации цисплатин/фторпиримидин трастузумаба (медиана ОВ 13,8 vs 11,1 мес; ОР 0,74; 95% ДИ 0,60–0,91; p=0,0048) (Y. Bang et al., 2010). Эффективность трастузумаба выглядит еще более отчетливой, если воспользоваться традиционной дефиницией HER-2-позитивного варианта болезни (IHC2+ или IHC3+/FISH-позитивный РЖ). У таких пациентов медиана ОВ возрастает с 11,8 до 16,0 мес (ОР 0,65). Благодаря результатам РКИ ToGA трастузумаб был лицензирован в Европе для использования при HER-2-позитивном (IHC3+ или IHC2+/FISH-позитивном) РЖ в комбинации с капецитабином или 5-FU и цисплатином. В настоящее время эти схемы считаются для таких пациентов стандартными (I, A).

В РКИ AVAGAST, оценивавшем эффективность комбинации бевацизумаба и химиотерапевтических препаратов выбора, не удалось продемонстрировать увеличения ОВ, хотя и частота ответа на терапию, и выживаемость без прогрессирования болезни были достоверно выше (A. Ohtsu et al., 2011) (I, C). Недавно подтверждено, что еще один препарат, блокирующий ангиогенез, — рамусирумаб, — будучи препаратом второго ряда, по сравнению с оптимальной поддерживающей терапией умеренно (на 1,4 мес) повышает выживаемость (C. Fuchs et al., 2013) (I, B). Ни одно из указанных средств не вошло в рутинную клиническую практику.

Анти-EGFR препараты не улучшают исходов. Об этом свидетельствуют результаты РКИ (фаза III), в которых цетуксимаб (F. Lordick et al., 2013) и панитумумаб (T. Waddell et al., 2013) комбинировали с химиотерапевтическими средствами первого ряда, а также РКИ (фаза III), в котором сопоставлялась эффективность gefitinibi с таковой оптимальной поддерживающей терапии на фоне введения препаратов резерва (D. Ferry et al., 2012) (I, D).

К прочим перспективным молекулярным мишеням у пациентов с далеко зашедшими стадиями болезни относят:

- гиперэкспрессию или амплификацию MET-рецепторов (изучается в фазе III РКИ);
- амплификацию FGFR (проходит этап предварительной оценки).

Наблюдение и перспективы клинического внедрения

У больных с операбельным РЖ применяющиеся сложные методы лечения нередко вызывают появление симптоматики, которая ухудшает показатель качества жизни, связанного со здоровьем. Регулярное обследование способствует своевременному распознаванию и коррекции симптомов, психологической поддержке пациента, ранней диагностике рецидивов. В то же время доказательства того, что регулярное обследование улучшает исходы, отсутствуют (W. Allum et al., 2011; IGCC Working Group, 2013; D. D'Ugo et al., 2013) (III, B). Сегодня изучаются новые подходы, направленные на оптимизацию обследования таких больных, в частности самонаблюдение пациентов и обслуживание специально обученным сестринским персоналом.

При далеко зашедших стадиях болезни идентификация пациентов, нуждающихся в назначении препаратов второго ряда и включения в РКИ, требует проведения регулярных обследований, которые позволяют распознавать признаки прогрессирования РЖ еще до того, как наступит существенное клиническое ухудшение (IV, B).

При подозрении, что у больного возник рецидив либо прогрессирует РЖ, необходимо собрать анамнез, провести физикальное обследование и выполнить рутинные анализы крови. Рентгенологическое обследование следует проводить в том случае, если решается вопрос о целесообразности назначения химио- или радиотерапии (IV, B).

По материалам: Ann Oncol (2013) 24 (suppl 6): vi57-vi63.

Перевод с англ. Глеба Данина

