

Отделение
торако-абдоминальной
онкологии ФГУ
Клиническая больница УДП
РФ, кафедра онкологии и
гематологии ГОУ РГМУ
им. Н.И.Пирогова

ДОСТИЖЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ ОПУХОЛЕЙ ЖКТ В 2010 ГОДУ: ШАГИ ВПЕРЕД ИЛИ РЕМИНИСЦЕНЦИИ ПРОШЛОГО?

М.Д. Тер-Ованесов, А.В.Левицкий

Начать анализ изменений, произошедших в последний год первого десятилетия XXI века необходимо с оценки изменений, произошедших в классификации рака пищевода и желудка. Этот раздел принципиально отражает те прогрессивные изменения, которые на протяжении последних лет происходят в подходах к хирургическому лечению опухолей данной локализации и определяют сближение позиций западной и восточной хирургических школ.

На рубеже тысячелетий онкологическая наука претерпевает значимые изменения в стандартах лечения широкого спектра злокачественных опухолей. Особенно ярко эти изменения проявляются в подходах к лечению онкопатологии органов желудочно-кишечного тракта.

Начать анализ изменений, произошедших в последний год первого десятилетия XXI века в первую очередь необходимо с оценки изменений, произошедших в классификации рака пищевода и желудка. Этот раздел принципиально отражает те прогрессивные изменения, которые на протяжении последних лет происходят в подходах к хирургическому лечению опухолей данной локализации и определяют сближение позиций западной и восточной хирургических школ.

Классификация рака пищевода

Предыдущая редакция классификации Американской Объединенной Комиссии по раку пищевода (American Joint Committee on Cancer – AJCC) была, с одной стороны, достаточно слабо стратифицирована, т.к. не дифференцировала пациентов по распространенности лимфогенного метастазирования в зависимости от локализации опухоли, а с другой стороны – в ней полностью отсутствовала гармонизация с классификациями по раку желудка и другими опухолями органов ЖКТ. Относительно первого положения о слабой стратификации по символу N в литературе сказано достаточно много. В первую очередь – это отсутствие адекватного разделения пациентов по лимфогенной распространенности в зависимости от локализации первичной опухоли и вовлечению различных групп лимфатических узлов в трех регионарных зонах лимфогенного метастазирования – на шее, билатерально в средостении и в брюшной полости, в области верхнего перигастрального коллектора и по ходу ветвей чревного ствола. Следует отметить, что попытка унификации поражения шейных и забрюшинных лимфоузлов в виде подгруппы M1a при верхнегрудной и нижнегрудной локализации опухоли, включенных в предыдущую классификацию, не оправдали себя и не нашли отражения в новой редакции. Однако в новой классификации отмечается прогрессивное стремление к стандартизации объемов радикального хирургического лечения в сочетании с гармонизацией с новой классификацией рака желудка.

Для создания новой редакции классификации рака пищевода по запросу Американской Объединенной Комиссии по Раку (AJCC) был объединен большой массив данных различных пациентов с первичным операбельным раком пищевода – участие принимали ведущие онкологические институты (всего приняло участие 13 институтов) из 5 стран мира с трех континентов (Азия, Европа и Северная Америка). В единую базу данных было включено 4627 пациентов (после проверки на повторения и соответствие критериям включения данные были обезличены). Для проведения этапного стратификационного анализа в 2006 году был создан Всемирный Коллаборационный Комитет по Раку Пищевода (Worldwide Esophageal Cancer Collaboration – WECC) (Rice T.W. et al., 2009), которым была разработана последняя 7-я редакция классификации рака пищевода по системе T (tumour) N (node) M (metastasis).

Основным отличием данной системы стадирования являлась не простая стратификация с определением статистической достоверности различий выживаемости между группами, а проведение проспективного исследования, основанно-

го на методике случайных выборок по методу Forest (Forest plot) с возможностью обучения программе и последующего проведения проспективного прогнозирования отдаленных результатов. Таким образом, программа выбирает комплекс факторов, взаимодействие которых определяет отдаленный прогноз лечения (Ishwaran H. et al., 2009 [13]).

Заключительной фазой создания классификации явилась гармонизация классификации рака пищевода и рака желудка, что потребовало проведения консенсусной конференции экспертов WECC, желудочной программы AJCC и Международного Противоракового Союза (Union International Contra Cancer - UICC) с целью принятия единой номенклатуры, классификации и выделения значимых прогностических факторов (Rice T.W. et al., 2009 [20]).

С целью гармонизации классификаций рака органов ЖКТ была изменена классификация символа Т – глубины опухолевой инвазии. Так, в ранний рак пищевода были включены все эпителиальные дисплазии высокой степени злокачественности (high grade dysplasia HGD), включая неинвазивный рак – то, что ранее классифицировалось как carcinoma-in-situ. В то же время все опухоли с вовлечением окружающих структур были разделены на резектабельные Т4а (инвазия плевры, перикарда, диафрагмы) и малорезектабельные (с инвазией в аорту, трахею или тела позвонков).

Более новаторским явилось объединение всех лимфатических коллекторов шейно-надключичной зоны, средостения, верхних перигастральных и забрюшинных узлов в регионарные зоны. Однако в отличие от всех предыдущих классификаций, построенных по анатомическому принципу, данная классификация в качестве критерия лимфогенной распространенности использует, как

и при раке желудка, количественный критерий, определяя адекватный объем лимфодиссекции. По символу N в отличие от неинформативного бимодального распределения (6-я классификация AJCC/UICC) используется 4 степенная градация, аналогичная стадированию при раке желудка:

- N0 – нет лимфогенных метастазов;
- N1 – поражено от 1 до 2 лимфатических узлов;
- N2 – поражено от 3 до 6 лимфатических узлов;
- N3 – поражено более 7 лимфатических узлов.

Классификацию отдаленных метастазов в настоящей редакции в связи с включением шейных и чревных узлов в регионарные коллекторы упростили до двух группы (также исключена группа Mx): M0 – нет отдаленных метастазов и M1 – наличие отдаленных метастазов.

Следует оговориться, что если для рака пищевода без поражения лимфатических узлов объем лимфодиссекции не оговорен, а классификация рекомендует удалять не менее 15 узлов, то при наличии метастазов в лимфатических узлах рекомендуется удалять 22-26 узлов. В зависимости от глубины инвазии при опухолях pT1 рекомендовано удалять 10-12 узлов, pT2 – 15-22 узлов, а при pT3-4 – от 31 до 42 лимфатических узлов. По данным исследователей классификации, большее количество удаленных лимфатических узлов характеризуется улучшением выживаемости, особенно при поражении ограниченного количества коллекторов (от 1 до 6), что является крайне логичным, т.к. отражает, с одной стороны, адекватное клиническое стадирование (нивелирование феномена миграции стадии), а с другой – определяет возможность адекватного локального контроля зон хирургического вмешательства.

Одним из наиболее значимых изменений новой редакции явилось принципиальное разделение рака пище-

Выживаемость больных аденокарциномой пищевода

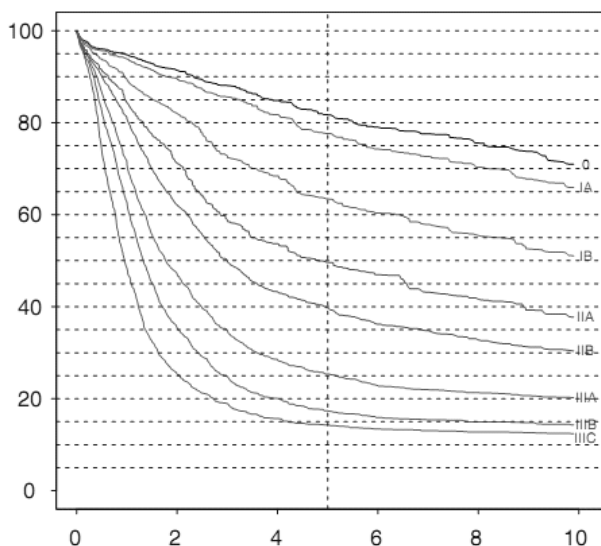


Рис.1. Скорректированная выживаемость пациентов аденокарциномой пищевода с учетом 7-й редакции классификации AJCC по раку пищевода

Выживаемость больных плоскоклеточным раком пищевода

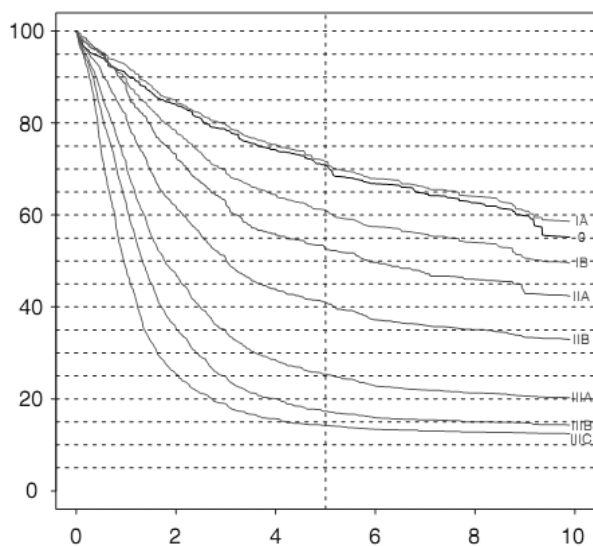


Рис.2. Скорректированная выживаемость пациентов плоскоклеточным раком пищевода с учетом 7-й редакции классификации AJCC по раку пищевода

вода на плоскоклеточный рак (SCC) и аденокарциному (AC). Также в морфологической стратификации учитываются следующие неанатомические характеристики: степень дифференцировки и локализация опухоли. Следует отметить, что различия в выживаемости пациентов в зависимости от степени морфологической дифференцировки отражены в прогнозе отдаленных результатов между аденокарциномой и плоскоклеточным раком при I и II стадиях заболевания. Так, если при первом типе прогноз достоверно лучше при G1 и G2 (высоко- и умереннодифференцированный тип) против G3 (низкодифференцированный), то при втором типе группа G1 отделена в классификации от G2 и G3. Также для плоскоклеточного рака пищевода pT2-3N0M0 локализация в верхне-среднегрудном отделе пищевода разделена с нижнегрудным отделом. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от морфологической структуры опухоли представлены на диаграммах 1 и 2.

Дополнительным прогностическим фактором для раннего рака пищевода (аденокарцинома) pT1 явилась протяженность опухоли. У оперированных пациентов с протяженностью поражения менее и более 3 см показатели 3-летней выживаемости отличались достоверно: 93% против 46% (разница высокодостоверна, $p < 0,001$). Кроме того, достоверно увеличивалась частота поражения регионарных лимфатических коллекторов: 10% против 47% ($p < 0,001$). На основании проведения многофакторного анализа при аденокарциноме пищевода pT1 протяженность опухоли более 3 см стала независимым фактором отрицательного прогноза.

Классификация рака пищеводно-желудочного перехода (ПЖП)

Длительное время локализация опухоли в зоне ПЖП является предметом оживленных дискуссий. С учетом прогностических характеристик рак проксимального отдела желудка с переходом на пищевод характеризуется наиболее пессимистическим прогнозом отдаленных результатов лечения среди других локализаций опухоли в желудке и приближается к отдаленным результатам лечения рака пищевода (Ilias E.J. et al., 2007 [12]; Siewert JR, 2007 [23], Тер-Ованесов М.Д., 2007 [2]).

Примером попытки создания универсальной классификации для аденокарциномы зоны ПЖП является классификация, предложенная J.R. Siewert, A.H. Holscher и соавт. уже более 10 лет назад – в 1996 году [22] и нашедшая широкое применение в конце XX века (Stein H. et al., 2003 [28]). В основу классификации положено два принципа: гистологическая структура опухоли – аденокарцинома и ее локализация в зоне пищеводно-желудочного перехода. Определяющим фактором является локализация эпигастрической опухоли относительно пищеводно-желудочного перехода и зоны анатомической кардии. Авторы выделяли 3 типа опухоли:

- I тип – аденокарцинома дистального отдела пищевода, эпигастрической которой расположен в пределах от 1 до 5 см выше зоны пищеводно-желудочного перехода

(Z-линии) с возможностью распространения через последнюю в сторону желудка;

- II тип – истинная аденокарцинома зоны пищеводно-желудочного перехода (истинный рак кардии), эпигастрический расположен в пределах 1 см проксимально (орально) и 2 см дистально (аборально) от Z-линии.

- III тип – рак с локализацией основного массива опухоли в субкардиальном отделе желудка (от 2 до 5 см аборально от Z-линии) и возможным вовлечением дистальных отделов пищевода.

В новом издании классификации произошли кардинальные перемены: опухоли, локализованные в области ПЖП с распространением на желудок в пределах 5 см, рассматриваются как **рак пищевода**. Данный вопрос на протяжении всей истории хирургии пищевода и желудка являлся предметом острых дискуссий. Это в первую очередь определялось точкой зрения различных хирургов: если торакальные хирурги смотрели на данную зону сверху – вниз, т.е. от пищевода в сторону желудка, то желудочные хирурги наоборот смотрели на нее снизу вверх, со стороны желудка. Эти особенности во многом породили различные подходы к объему хирургических вмешательств при опухолях пищеводно-желудочного перехода (ПЖП). Так, если торакальные хирурги пропагандировали чресплевральные доступы к пищеводу (левосторонний типа Ohsawa-Garlock либо правосторонний типа Ivor-Lewis или McKwoen-Nakayama), то абдоминальные хирурги часто использовали трансхиатальный подход (типа Denk). И если этот принципиальный спор не полностью разрешен и в данной классификации, т.к. она не дифференцирует объем резекции пищевода в зависимости от типа опухоли (аденокарцинома или плоскоклеточный рак), то все же в ней четко отражен принцип необходимости выполнения резекции пищевода с выполнением медиастинальной лимфодиссекции. Последнее положение нашло отражение в обязательном количестве удаленных лимфатических узлов.

Классификация рака желудка

Несмотря на стойкое снижение заболеваемости, рак желудка по-прежнему остается одной из ведущих проблем современной клинической онкологии, занимая четвертое место и второе место в структуре онкологической летальности (более 700 тысяч случаев). Ежегодно в мире диагностируется более 1 млн. новых случаев заболевания, а одногодичная летальность превышает 60% (Parkin D.M. et al., 2002 [19]; Ter-Ovanesov M.D. et al., 2009 [29]).

В связи с многообразием форм заболевания проблема адекватного стадирования опухоли оставалась крайне актуальной. В связи с различными подходами к диагностике и лечению длительное время в мире существовало два основных полюса: Восточный, основанный на доктрине Японской Ассоциации по раку желудка (Japan Gastric Cancer Association – JGCA, правопреемницы Японского Исследовательского Общества по Раку Желудка), и

Западный, основывающийся на доктрине ограниченной хирургии в рамках программ комбинированного лечения (MacDonalds J. Et al., 2000 [18]). Эти идеологические различия в диагностике и лечении четко отражались в подходах к классификации рака желудка в различных редакциях (Sasako M. et al, 1997 [21]).

Основу разделения лимфатических коллекторов по «этапам метастазирования» в Японской классификации определяла совокупность данных анатомо-морфологических исследований по лимфодинамике желудка в норме и патологии, а также эмпирические данные выживаемости, полученные с учетом метастатического поражения различных коллекторов. Этот принцип позволяет рассматривать классификацию Японской Ассоциации по Раку Желудка (1998 [15]) как «анатомическую» (“anatomical classification”), в противоположность «количественному» принципу (“quantitive classification”), лежавшему в основе 6 редакции классификации Международного Противоракового Союза (UICC, 2002 [25]).

На VIII Международном Конгрессе по раку желудка (Krakow, Poland, 2009) была начата работа над созданием единой универсальной системы стадирования рака желудка с гармонизацией данных, аккумулированных двумя системами (Sano T., 2009). При этом необходимо учитывать, что если более половины случаев рака желудка приходится на развивающиеся страны, то и новая система стадирования должна была стать легко применимой в различных медицинских социумах. Это обуславливает ограниченное применение сложных методик иммуногистохимии или ПЦР при стандартном TNM стадировании. В широком смысле слова задачей новой клас-

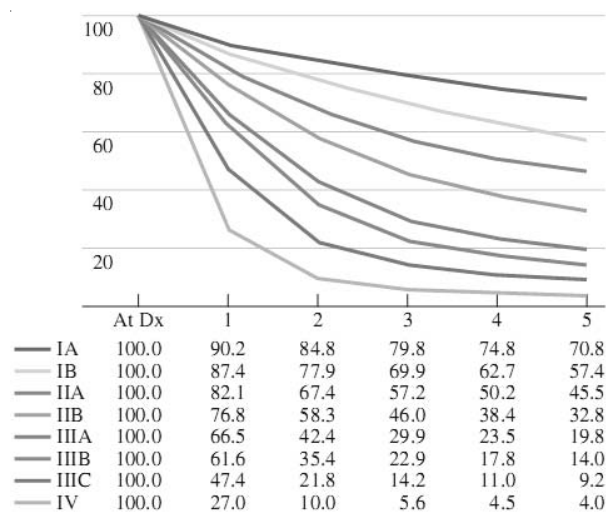


Рис. 3. Выживаемость 10601 пациентов, оперированных по поводу рака желудка (данные SEER в период с 1973 по 2005 годы. Стадия Ia – 1194 пациентов, Стадия Ib – 655 пациентов, стадия IIa – 1161 пациентов, стадия IIb – 195 пациентов, стадия IIIa – 1031 пациентов, стадия IIIb – 1660 пациентов, стадия IIIc – 1053 пациентов, стадия IV – 6148 пациентов. Скорректированная выживаемость пациентов аденокарциномой желудка с учетом 7 редакции классификации AJCC по раку желудка

сификации явилась необходимость гармонизации классификации рака желудка с целью унификации подходов к стадированию и лечению.

Основные изменения в классификации рака желудка

Основными ключевыми изменениями, рекомендуемыми к клиническому применению в новой редакции классификации (Edge SB et al., 2009 [7]) являются следующие:

- Классификация рака желудка включает опухоли дистальных отделов органа, а также опухоли проксимальных 5 см без вовлечения ПЖП (если соотнести с классификацией J.R.Siewert (1996), то даже 3 тип, характеризующийся наихудшим прогнозом и полностью соответствующий раку желудка, будет рассматриваться как рак пищевода);

- Изменения категории pT соответствуют всем остальным отделам ЖКТ, т.е. опухоли pT2 – вовлечение мышечного слоя стенки органа, pT3 – вовлечение субсерозного слоя, pT4 – прорастание серозной оболочки (pT4в – вращание в окружающие структуры);

- С учетом развития и внедрения эндоскопических технологий категория pT1 разделяется на T1a – вовлечение собственной пластинки слизистой или мышечной оболочки слизистой – и T1в – вращание в подслизистый слой. Т.к. рак желудка, даже при локализации в пределах слизистой оболочки, может давать лимфогенные метастазы (в отличие от рака ободочной кишки), то и разделение T1 отражает возможный инвазивный характер опухоли и не включает cancer in-situ (Tis);

- Особое значение в настоящее время придается лимфогенной распространенности рака желудка – символ pN отражает в первую очередь прогностическую характеристику лимфогенной распространенности в сочетании с превалированием ограниченных объемов лимфодиссекции, присущих большинству клиник западных стран. В этой связи в отличие даже от предыдущей классификации данный индекс может быть определен при количестве удаленных узлов менее 15, причем символ N3 определяется при поражении более 7 лимфатических узлов;

- Обязательное включение в систему стадирования данных о перитонеальном лаваже – наличие свободных опухолевых клеток рассматривается как метастатическое поражение (M1). Этот фактор отражает сближение позиций Восточной и Западной школ в плане прогнозирования отдаленных результатов лечения. Этот фактор, не нашедший отражения в широкообсуждаемых протоколах комбинированного лечения РЖ (MAGIC trial, Accord 07 FFCD), является крайне значимым и определяет принципиально другой подход к комбинированному лечению с проведением программ интраперитонеальной гипертермической химиоперфузии (М.И.Давыдов и соавт., 2010 [1]).

Заключение по классификации рака пищевода и желудка

Для определения клинической значимости фактор адекватного стадирования распространенности процес-

са сложно переоценить. Однако система стадирования должна быть простой и клинически значимой, т.е. отражать основные прогностические характеристики опухолевой распространенности с целью выбора адекватной тактики лечения. Последние изменения в системе TNM отражают стремление к упрощению достаточно громоздкой классификации, применявшейся ранее, в сочетании с попыткой дополнительного включения значимых прогностических факторов, влияющих на отдаленные результаты. Возможно, это позволит более адекватно проводить стратификацию пациентов по различным клиническим группам и оптимизирует тактику лечения.

Тенденции в современных мультидисциплинарных подходах к комбинированному лечению рака пищевода

Несмотря на современные достижения агрессивной онкохирургии в сочетании с поступательным развитием интенсивной терапии, результаты хирургического лечения местно-распространенного рака пищевода далеки от удовлетворительных. Это совокупность факторов, таких как высокая агрессивность течения заболевания, раннее и широкое лимфогенное метастазирование, как в средостении, так и в регионарных лимфатических коллекторах брюшной полости, забрюшинного пространства и шейно-надключичной области. Немаловажным фактором является травматичность хирургического лечения, особенно в случаях местнораспространенного процесса, сопряженная с высокими цифрами послеоперационных осложнений и летальности. Все эти мотивы определяют то, что на протяжении трех последних десятилетий, онкологи пытаются оптимизировать тактику комбинированного лечения этого прогностически неблагоприятного заболевания с целью увеличения резектабельности, числа радикальных R0 резекций, а главное – улучшения отдаленных результатов лечения.

На сегодняшний день отдаленные результаты хирургического лечения рака пищевода являются наилучшими за весь прошедший период отработки и внедрения этого метода в клиническую практику. Если в 70-е годы общая выживаемость пациентов при всех стадиях процесса составляла 4%, то к 80-м этот показатель вырос до 20%, а к концу 90-х составляет в крупных специализированных центрах практически 30% (Jamieson G.G., 2004 [14]). В анализе, посвященном отдаленным результатам хирургического лечения 4627 пациентов, проведенном Worldwide Esophageal Cancer Collaboration (WECC, 2008), авторы показали, что выживаемость при местнораспространенном раке пищевода (pT3-4) находится в интервале 10-40% и зависит, в первую очередь, от статуса регионарных лимфатических коллекторов.

Однако и в группе комбинированного лечения с проведением предоперационной неoadъювантной химио- или химио-лучевой терапии большинство авторов не получили ожидаемого улучшения отдаленных результатов по сравнению с хирургическим лечением. В 4 про-

токолах с неoadъювантной химиотерапией было продемонстрировано, что как в группе комбинированного, так и в группе хирургического лечения медиана выживаемости находится в интервале от 8 до 18 месяцев, без статистически достоверных различий в выживаемости. Более оптимистичные данные были продемонстрированы в протоколах с неoadъювантной химио-лучевой терапией. При проведении такого варианта комбинированного лечения у части пациентов (по различным данным от 19 до 27%) отмечается полная регрессия как первичного очага, так и лимфогенных метастазов. В этой группе все авторы отмечают наилучшие показатели отдаленных результатов лечения. Этим объясняется крайний интерес, который вызывают опубликованные данные многоцентрового проспективного исследования, проведенного в 6 специализированных онкологических центрах США и Европы в период с 1985 по 2009 годы (Vallbohmer D. et al., 2010 [30]). Исследование включало пациентов с местнораспространенным раком пищевода (плоскоклеточный рак, аденокарцинома) (cT3-4N0-1M0), получавших предоперационное лечение (неoadъювантная химио- и химио-лучевая терапия) с подтвержденным у них полным регрессом опухоли и лимфогенных метастазов (pT0N0M0R0). Всего в исследовании было скринировано 1673 пациента – полная регрессия первичной опухоли после индукционной терапии на основании данных морфологического исследования выявлена у 299 пациентов (18%). На момент хирургического лечения пациенты (229 мужчин, 70 женщин, средний возраст 60 лет) имели стадию уpT0N0M0R0. Большинство пациентов (284) получили предоперационную химио-лучевую терапию, тогда как у 15 была проведена химиотерапия. Наиболее часто предоперационная химиолучевая терапия проводилась в конкурентном режиме с длительной инфузией 5-ФУ на фоне ЛТ до СОД 40-45 Гр. Трансторакальная резекция пищевода выполнена у 255 пациентов, тогда как у 44 пациентов вмешательство выполнено трансхиатально, без торакотомии. Среднее количество удаленных лимфатических узлов было равно 20 (интервал от 1 до 77 узлов).

30-дневная послеоперационная летальность составляла 2,4%, тогда как 90-дневная летальность составляла 5,7%. Общая 5-летняя выживаемость составила 55%, опухолевая специфическая выживаемость составила 68%. Частота рецидива заболевания составила 23,4% (местный рецидив заболевания 3,3% против системного прогрессирования в 20,1%). Согласно сравнительному анализу не получено достоверной разницы в зависимости от формы опухоли, а также типа проведенной неoadъювантной терапии (количество пациентов в группе неoadъювантной химиотерапии не позволяет провести достоверное исследование ее эффективности).

При проведении многофакторного анализа единственным фактором, достоверно влияющим на отдаленные результаты лечения, являлся возраст пациентов.

Данное исследование, аккумулирующее опыт нескольких ведущих клиник мира, занимающихся хирур-

гическим и комбинированным раком пищевода, интесен с нескольких позиций. Во-первых, в литературе были публикации, постулирующие отсутствие эффективности в выполнении хирургического этапа у пациентов, получивших химио-лучевое лечение с полным патоморфозом первичного очага и зон регионарного лимфогенного метастазирования (Stahl M. et al, 2005 [26]; Bedenne L. Et al, 2007 [4]). Авторы показали отсутствие улучшения отдаленных результатов в случае полного патоморфоза при выполнении хирургического этапа лечения. Так, анализ материалов Bedenne L. (2007) продемонстрировал, что в группе только химио-лучевой терапии, несмотря на увеличение частоты локального рецидива заболевания (с 57 до 66%, разница достоверна) 2-летняя выживаемость лучше, нежели в группе с последующим выполнением хирургического этапа: 40% против 34%. Однако при последующем анализе группы плоскоклеточного рака пищевода Stahl M. и соавт. (2008 [27]) не показали улучшение отдаленной выживаемости у пациентов, которым после проведения химио-лучевой терапии выполнен хирургический этап (R0 резекция): 3-летняя выживаемость в группе с хирургическим лечением составила 56,5% против 37%. Таким образом, на основании данных опубликованного в 2010 многоцентрового исследования можно сделать вывод, что проведение химио-лучевой терапии является лишь эффективным индуктором и плацдармом для последующего хирургического лечения, а пациенты с полным патоморфозом – это та группа, в которой онкологи могут ожидать наилучшие отдаленные результаты лечения (Donahue J.M. et al., 2009 [6]). Во вторых, представленные данные позволяют отметить, что в ведущих специализированных клиниках мира современная тенденция – это проведение неoadъювантной химио-лучевой терапии (в конкурентном режиме), а не химиотерапии, эффективность которой при местно-распространенном раке пищевода достоверно ниже (табл. 3).

Представленное исследование позволяет отметить, что на сегодняшний день абсолютное большинство хирургов отдают предпочтение трансторакальным резекциям пищевода как более адекватным в плане радикальности вмешательства и объема медиастинальной лимфодиссекции.

В дополнение следует отметить, что в исследование были включены лишь пациенты с полным опухолевым патоморфозом, тогда как хорошо известно, что практически у 40-50% пациентов будет либо стабилизация, либо даже прогрессирование заболевания, что негативно скажется на отдаленных результатах лечения, даже при проведении им хирургического этапа. На сегодняшний день существует тенденция исключения таких пациентов из программ хирургического лечения в связи с его бесперспективностью. К сожалению, предикторы эффективности предоперационной терапии до настоящего времени неизвестны, что делает проведение такой терапии своего рода тестом на возможность и целесообразность выполнения хирургического этапа.

Консервативное лечение рака желудка с применением таргетных препаратов

На протяжении двух последних лет пристальное внимание онкологов привлекает расширение арсенала средств комбинированного противоопухолевого лечения с применением таргетных препаратов. С учетом обсуждаемой в данной статье темы наиболее интересным событием последнего года в консервативном лечении опухолей ЖКТ является расширение арсенала средств терапии рака желудка с включением таргетных препаратов трастузумаб (Herceptin) и бевацизумаб (Avastin) при лечении метастатического рака желудка – исследования ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) (2010 [3]) и Avagast (2010 [17]).

Материалы исследования ToGA уже публиковались достаточно широко и в 2009, однако и в 2010 году результаты исследования вновь подробно обсуждались на ASCO с пристальным вниманием к проблеме качества жизни у пациентов, получающих комбинированную терапию. Напомню, что исследование ToGA – это открытое международное рандомизированное контролируемое исследование III фазы, изучавшее результаты комбинированной терапии диссеминированного рака желудка и ПЖП с гиперэкспрессией рецептора HER2/neu (erb-B2). В исследовании принимали участие 122 исследовательских центра из 24 стран мира. Основным критерием включения пациентов был доказанный морфологически метастатический рак желудка или зоны пищеводно-желудочного перехода с гиперэкспрессией HER2/neu. Определение гиперэкспрессии рецепторов второго типа эпидермального фактора роста проводилось методом ИГХ – в случае умеренно положительной реакции обязательным было подтверждение методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). При раке желудка его амплификация или гиперэкспрессия выявляется в интервале от 7 до 34% (Gravalos C. et al., 2008 [9]; Hofmann M. et al., 2008 [10]). Следует отметить, что гиперэкспрессия данного рецептора является важным прогностическим маркером при раке желудка, определяя агрессивность опухоли и неблагоприятный прогноз течения заболевания.

Трастузумаб – это моноклональное антитело, мишенью которого является HER2/neu, индуцирует антителозависимую клеточную цитотоксичность, а также ингибирует опосредованную внутриклеточную передачу сигнала (Hudis C.A., 2007 [11]).

Высокая эффективность трастузумаба в сочетании с хорошей переносимостью определяет широкое применение этого таргетного препарата в лечении распространенного и метастатического рака молочной железы (Smith I. et al., 2007 [24]).

Для рака желудка в нескольких исследованиях также был продемонстрирован аддитивный эффект сочетания системной полихимиотерапии и трастузумаба при гиперэкспрессии рецепторов HER2/neu (Fujimoto-Ouchi K. et al., 2007 [8]). Учитывая, что в последние несколько лет по-

казатели эффективности полихимиотерапии метастатического рака желудка остаются на уровне медианы выживаемости менее 12 месяцев (Wagner A.D. et al., 2006 [32]), а также неблагоприятное течение заболевания у пациентов с гиперэкспрессией HER2\neu (Gravalos C. et al., 2008), назрела необходимость проведения доказательного исследования клинической эффективности подобной комбинации.

Следует отметить, что в исследование ToGA включались пациенты метастатическим раком желудка, которым проводилась стандартная терапия первой линии (Kang Y.K. et al., 2009 [16]): дублетная схема с включением препаратов цисплатина и фторпиримидинов (5-фторурацил либо кселода). Можно отметить, что выбранная схема лечения с двумя активными препаратами все же на сегодняшний день не является оптимальной – с учетом публикаций предпочтение следует отдать комбинациям с включением таксанов (таксотер) либо с включением препаратов платины 3 поколения (оксалиплатин) (VanCutsem E. et al., 2006 [31]; Cunningham et al., 2008 [5]).

В период с сентября 2005 по декабрь 2008 года был проведен скрининг 3803 пациентов с первичным метастатическим раком желудка. В исследование было включено 594 пациента. При проведении ИГХ и FISH гиперэкспрессия HER2\neu была отмечена у 446 пациентов (76%).

Полученные в настоящем исследовании результаты явились достаточно оптимистическими. Так, в группе, получавшей комбинированную терапию с включением трастузумаба, медиана времени последующего наблюдения составила 18,6 месяцев, тогда как в группе ПХТ – 17,1 месяц. Медиана общей выживаемости в первой группе составила 13,8 месяцев против 11,1 месяцев во второй группе (разница между группами статистически достоверна, $p=0,0046$), что соответствовало 26% снижению риска смерти. Медиана времени до прогрессирования в первой группе составила 6,7 месяцев, что было статистически достоверно лучше, нежели во второй группе – 5,5 месяцев ($p=0,0002$). Однако наиболее впечатляющие различия в показателях выживаемости были получены в группе с гиперэкспрессией HER2\neu при проведении комбинированного лечения: медиана выживаемости в данной группе составила 16 месяцев и была также статистически значимо выше, нежели в группе ПХТ – лишь 11,8 месяцев (разница между группами достоверна, $p=0,036$).

Профиль безопасности был сходен между группами, без достоверных различий между ними. Наиболее частыми нежелательными явлениями в обеих группах были тошнота, рвота и нейтропения. Частота нежелательных побочных явлений 3-4 степени и НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы между группами не различались (соответственно по 68% и 6% в обеих группах).

Таким образом, данные исследования ToGA позволяют рекомендовать применение препарата трастузумаб в комбинированной терапии диссеминированного рака желудка и пищевода-желудочного перехода у больных с гиперэкспрессией рецепторов HER2\neu.

Другим крайне интересным исследованием, представленным на ASCO (Chicago, USA) в 2010 году, были материалы применения другого таргетного антиангиогенного препарата бевацизумаб (Avastin) при раке желудка – AVAGAST (Kang et al, 2010). В исследование включались пациенты с диссеминированным раком желудка или проксимального отдела желудка с переходом на пищевод. Основной первичной целью являлось изучение общей выживаемости. Пациенты рандомизировались на две группы: стандартная дублетная схема ХТ с применением цисплатина и фторпиримидинов (5-фторурацил или кселода) в сочетании с бевацизумабом или плацебо в соотношении 1:1. В исследование было включено 774 пациента: 49% пациентов из Азиатско-Тихоокеанского региона, 32% из Европы и 19% из Америки. Медиана выживаемости пациентов с проведением ПХТ составила 10,1 месяцев, а в группе с ПХТ+бевацизумаб – 12,1 месяцев ($p=0,1002$). Клиническая эффективность лечения в группе с применением бевацизумаба была статистически достоверно лучше, нежели в группе ПХТ: 48 против 37% ($p=0,003$). Время до прогрессирования было также достоверно лучше в группе комбинированной терапии: 29,5 против 38,0 месяцев ($p=0,0121$). Достаточно интересным являлись результаты исследования при стратификации данных по регионам. Так, во всех группах авторы получили улучшение результатов выживания по сравнению с контролем, однако различия между группами не являлись статистически достоверными. Медиана выживаемости в Азии, Европе и США в группах с ПХТ и комбинированной терапией составили соответственно 12,1; 8,6 и 6,8 месяцев против 13,9; 11,1 и 11,5 месяцев. Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало эффективность применения бевацизумаба в комбинированной терапии рака желудка (клиническая эффективность) в сочетании с выраженной гетерогенностью отдаленных результатов на различных континентах. Также результаты исследования продемонстрировали необходимость выделения прогностических факторов с целью определения показаний к применению препарата в клинической практике.

Заключение

Таким образом, вышеприведенные исследования демонстрируют поступательное движение онкологии в лечении опухолей верхних отделов ЖКТ в 2010 году. Последовательное изменение классификации рака пищевода и желудка, внесение изменений в классификацию рака проксимального отдела желудка с переходом на пищевод в сочетании с определением стандартов хирургического лечения могут способствовать увеличению агрессивности хирургического лечения в совокупности с гармонизацией систем морфологического стадирования опухолей данной локализации. Параллельно с теоретическими вопросами классификации активно идет процесс внедрения новых принципиальных схем и программ лечения, позволяющих уже на этапе неoadьювантной терапии получить хороший эффект, вплоть до полной регрессии первичной опухоли и регионарных лимфо-

генных метастазов, что в сочетании с агрессивным хирургическим подходом способствует улучшению отдаленных результатов лечения такого прогностически неблагоприятного заболевания, как рак пищевода. С другой стороны, расширение арсенала методов диагностики диссеминированных опухолей в сочетании с применением новых достижений таргетной терапии позволя-

ет несколько улучшить результаты лечения пациентов благодаря применению современных препаратов. Отработка и дальнейшее совершенствование подобных вариантов терапии может служить улучшению результатов лечения, а исследование механизмов канцерогенеза – новыми точками приложения в дальнейшем прогрессе клинической онкологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Буйденко Ю.В., Полоцкий Б.Е., Горбунова В.А., Абдуллаев А.Г. Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия при раке желудка: существует ли реальная возможность изменить прогноз? // Вестник Онкологического Научного Центра им. Н.Н.Блохина РАМН. – Т.21. – №1. – 2010. – С.11-21.
2. Тер-Ованесов М.Д. Факторы прогноза хирургического лечения рака проксимального отдела желудка / Диссертация на соискание... докт. мед. наук, Москва, 2007.
3. Bang Y-J, 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, randomised controlled trial // Lancet. – 2010. – Vol.376. – P.687-697.
4. Bedenne L, Michel P, Bouche O et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation one in squamous cancer of the esophagus: FFCD9102 // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol.25. – P.1160-1168.
5. Cunningham D et al. // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol.41-46. – P.3581.
6. Donabue JM, Nichols F.C., Li Z. et al. Complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer is associated with enhanced survival // Ann. Thorac. Surg. – 2009. – Vol.87. – P.392-398.
7. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C. et al., editors. "AJCC cancer staging manual." 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2009. p.117-26.
8. Fujimoto-Ouchi K, Sekiguchi F, Yasuno H, Moriya Y, Mori K, Tanaka Y. Antitumor activity of trastuzumab in combination with chemotherapy in human gastric cancer xenograft models // Cancer Chemother Pharmacol. – 2007. – Vol.59. – P.795-805.
10. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target // Ann. Oncol. 2008. – Vol.19. – P.1523-1529.
11. Hofmann M, Stoss O, Shi D. et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study // Histopathology. – 2008. – Vol.52. – P.797-805.
12. Hudis C.A. Trastuzumab – mechanism of action and use in clinical practice // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol.357. – P.39-51.
13. Ilias E.J., Kassab P., Prado-Castro O.A., Safatle N.F. et al. Difference in stage, morbidity, mortality and survival between proximal and distal gastric cancer. 7th International Gastric Cancer Congress, Suppl. // Journal of the Brazilian Medical Association, Oral pres-n, May, 2007. – P.67.
14. Ishwaran H., Blackstone E.H., Apperson-Hansen C. et al. A novel approach to cancer staging: application, to esophageal cancer // Biostatistics. – 2009. – Vol.10. – P.603-620.
15. Jamieson G.G., Mathew G., Ludemann R. et al. Postoperative mortality following esophagectomy and problems in reporting its rate // Brit. J. Surg. – 2004. – Vol.91. – P.943-947.
16. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition // Gastric Cancer (1998). – Vol.1. – P.10-24.
17. Kang Y, Ohtsu A, VanCutsem E. et al. AVAGAST: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC) // J. Clin. Oncol. – Vol.28. – 2010 (abstr. LBA 4007). – 18 s.
18. 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 randomised phase III noninferiority trial // Ann. Oncol. – 2009. – Vol.20. – P.666-673.
19. MacDonald J., Smalley S., Benedetti N. et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival and overall survival in resected adenocarcinoma of the stomach and GE-junction. In Programs/Proceedings of ASCO19. – 2000.
20. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics. – 2002. CA // J. Clin. – 2005. – Vol.5. – P.77-108.
21. Rice T.W., Rusch V.W., Apperson-Hansen C. et al. Worldwide esophageal cancer collaboration // DisEsophagus. – 2009. – Vol.22. – P.1-8.
22. Sasako M., Sano T., Katai H., Maruyama K. Gastric Cancer. – Oxford University Press, Oxford. – 1997.
23. Siewert J.R., Holscher A.H., Becker K. et al. Kardiakarzinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation // Chirurg. – 1996. – Vol.58. – P.25-34.
24. Siewert J.R., Ott K. The new credo: Induction chemotherapy – consequences for surgical strategies of proximal gastric cancer. 7th International Gastric Cancer Congress, Suppl // Journal of the Brazilian Medical Association, Distinguished lecture, 2007, May. – P.2-3.

25. *Smith I, Procter M, Gelber R.D. et al.* for the HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial // *Lancet*. – 2007. – Vol.369. – P.29-36.
26. *Sobin L.H., Wittekind C., eds.* TNM Classification of Malignant Tumours. 6th ed. New York: Wiley-Liss. – 2002.
27. *Stabl M., Wilke H., Leblmann N. et al.* Long-term results of a phase III study investigating chemoradiation with and without surgery in locally advanced squamous cell carcinoma (LA-SCC) of the esophagus // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol.26(suppl): abstr. – P.4530.
28. *Stabl M., Stuschke M., Leblmann N. et al.* Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P.2310-2317.
29. *Stein H.J., Siewert J.R.* Surgical approach to adenocarcinoma of the gastric cardia // *Operat Techn Gen Surg.* – 2003. – Vol.5. – P.14-22.
30. *Ter-Ovanesov M.D., Bang Y., Zalceberg J., Roth A., Wu C.* Registry of gastric cancer treatment evaluation (REGATE): baseline characteristics of 10299 patients from 22 countries. 45th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), Orlando, Florida. – 2009. – P.220.
31. *Valloher D., Holscher A.H., DeMeester S., DeMeester T., Peters J., Lerut T., Swisher S.G., Bollschweiler E. and Hofstetter W.* A Multicenter Study of Survival After Neoadjuvant radiotherapy / Chemotherapy and Esophagectomy for tomorrow Esophageal Cancer // *Annals of Surgery*. – Vol.252. – 2010. – №5.
32. *Van Cutsem E. et al.* // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol.24. – P.4991-4997.
33. *Wagner A.D., Grothe W., Haerting J., Kleber G., Grothey A., Fleig W.E.* "Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol.24. – P.2903-2909.