



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО  
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ  
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва  
2010**

# Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке желудка

A. Okines<sup>1</sup>, M. Verheij<sup>2</sup>, W. Allum<sup>3</sup>, D. Cunningham<sup>4</sup> & A. Cervantes<sup>5</sup>

<sup>1</sup>GI Clinical Trials Unit, Royal Marsden Hospital, Sutton, UK;

<sup>2</sup>Department of Radiation Oncology and Division of Cellular Biochemistry, The Netherlands Cancer Institute—Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam, The Netherlands;

<sup>3</sup>Department of Surgery, Royal Marsden Hospital, London;

<sup>4</sup>Department of Medicine, Royal Marsden Hospital, Sutton, UK;

<sup>5</sup>Department of Hematology and Medical Oncology, INCLIVA, University of Valencia, Valencia, Spain

## Заболеваемость

- Несмотря на снижение заболеваемости, в Европе в 2006 году было зарегистрировано 159900 новых случаев и 118200 смертей, обусловленных раком желудка, что занимает четвертое и пятое места в структуре заболеваемости и смертности соответственно. Мужчины болеют в 1,5 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст 60-70 лет.
- Инфицирование *Helicobacter pylori* увеличивает риск развития рака желудка. Другими факторами риска являются мужской пол, пернициозная анемия, курение, болезнь Менетрие и генетические факторы, такие как наследственный неполипозный рак толстой кишки и синдром Peutz Jeghers.

## Диагноз

- Диагноз устанавливается на основании данных гастроскопической или хирургической биопсии и результатов гистологического заключения, соответствующего критериям ВОЗ [IV, C].

## Стадирование

- План обследования включает в себя клинический осмотр, общий и биохимический анализы крови, фиброэзофагогастроскопию, рентгенографию или КТ органов грудной клетки, КТ органов брюшной полости и малого таза.
- Эндоскопическое ультразвуковое исследование может помочь в определении проксимальной и дистальной границ опухоли, хотя ее информативность снижается при опухолях антрального отдела [III, B].
- Выполнение лапароскопии для исключения диссеминации по брюшине показано всем больным — кандидатам для оперативного лечения.
- ПЭТ может помочь в выявлении отдаленных метастазов, хотя его информативность может быть низкой при опухолях со слизеобразованием [III, B].
- Стадирование процесса осуществляется в соответствии с системой TNM 2002 года и последующим определением стадии по AJCC (таблица №1).

Таблица №1. Классификация TNM 2002 г. и стадирование по AJCC при раке желудка.

<b>Стадия 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Стадия IA</b>	T1 T1	N0 N1	M0 M0
<b>Стадия IB</b>	T2A/B T1	N0 N2	M0 M0
<b>Стадия II</b>	T2 A/B T3	N1-N2 N0	M0 M0
<b>Стадия III A</b>	T3 T4	N1 N0	M0 M0
<b>Стадия III B</b>	T3 T4	N2 N1-3	M0 M0
<b>Стадия IV</b>	T1-3 Любое T	N3 Любое N	M0 M1

- В альтернативной японской хирургической системе стадирования вместо критерия T рассматривается инвазия в серозу, применяются другие критерии для стадии N и оценивается распространенность процесса по брюшине и в печени.

## Лечение

- Планирование лечения должно обязательно осуществляться мультидисциплинарной группой, включающей хирурга, химиотерапевта, лучевого терапевта, гастроэнтеролога, патоморфолога и рентгенолога [IV,C].
- Оперативное лечение является единственным потенциально курабельным методом лечения для стадий I-IV M0. Оптимальный объем регионарной лимфаденэктомии до сих пор не установлен. В известных на сегодняшний день рандомизированных исследованиях не было показано преимущества D2 над D1 резекцией, что, по-видимому, обусловлено большей частотой осложнений после выполнения спленэктомии и резекции хвоста поджелудочной железы. В настоящее время рекомендуется выполнение D2 резекции без удаления селезенки и резекции поджелудочной железы [II, B]. Не менее 14 (оптимально — 25) лимфоузлов должно быть удалено [III, B].

## Лечение локализованных стадий

- В исследовании MAGIC пациенты с аденокарциномой желудка или гастроэзофагеального перехода II стадии и выше рандомизировались на оперативное лечение, либо на три курса предоперационной химиотерапии ECF (эпирубицин 50 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup>, непрерывная инфузия 5-фторурацила 200 мг/м<sup>2</sup> в день) с последующей операцией и тремя аналогичными курсами химиотерапии после операции. Проведение химиотерапии позволило достоверно улучшить 5-летнюю выживаемость по сравнению с одной операцией с 23% до 36%. Основной токсичностью была алоpecia, тошнота и рвота. Эти результаты были подтверждены другим исследованием FFCD, опубликованным пока лишь в форме тезиса [Ib,A]. Данный подход в настоящее время является стандартом лечения в Великобритании и некоторых странах Европы. Капецитабин, являясь равноэффективной и более удобной альтернативой инфузиям 5-фторурацила, часто входит в программы предоперационной химиотерапии (режим ECX — эпирубицин, цисплатин, капецитабин) [IV,C].

- В межгрупповом северо-американском рандомизированном исследовании было показано, что проведение 5 циклов послеоперационной адьювантной химиотерапии комбинацией фторурацил/лейковорин до, в процессе и после лучевой терапии (РОД 1,8 Гр 5 фракций в неделю в течение 5 недель до СОД 45Гр) приводит к улучшению 5-летней выживаемости на 15% [I,C]. В настоящее время данный подход является стандартным в США и Канаде. В Европе, в целом, это не вошло в рутинную практику по причине гастроинтестинальной токсичности химиолучевой терапии и отсутствия оптимального объема выполненного оперативного вмешательства. Так, в исследовании 54% больным была выполнена лимфодиссекция менее уровня D1, хотя исследователи и не нашли зависимости между выживаемостью и объемом лимфодиссекции [Ib,A].
- Совместные анализы различных исследований показали, что проведение адьювантной химиотерапии сопровождается незначительным улучшением продолжительности жизни [Ia,A]. В исследовании из Японии, включавшем 1059 больных раком желудка со II/III стадией после D2 или D3 диссекции, пациенты рандомизировались в группу адьювантной химиотерапии (пероральный фторпиримидин S1 на протяжении 12 месяцев) или наблюдения. 27% больных не смогли завершить всю запланированную химиотерапию по причине токсичности. Комбинированный подход улучшил 3-летнюю общую выживаемость с 70,1% до 81,1%. Лекарственная терапия позволяла предотвращать, главным образом, прогрессирование в регионарных лимфоузлах и по брюшине [Ib,A]. Тем не менее, эти результаты необходимо подтвердить на «европейской» популяции больных, прежде чем рекомендовать адьювантную химиотерапию в рутинную практику.
- Лечение нерадикально оперированных больных остается паллиативным.

## Лечение метастатической болезни

- Больные с IV стадией заболевания являются кандидатами для проведения паллиативной химиотерапии. Обычно используются режимы, включающие производные платины и фторпиримидины [Ia,A]. Роль комбинаций из трех препаратов остается неопределенной. Тем не менее, в одном мета-анализе было показано достоверное увеличение продолжительности жизни от добавления антрациклинов к цисплатину и фторпиримидинам [Ia,A].
- Режим ECF (эпирубицин 50 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> и непрерывная инфузия 5-фторурацила 200 мг/м<sup>2</sup>/день) на сегодняшний день является одной из наиболее активных и безопасных комбинаций Доцетаксел повышает активность цисплатина/фторурацила, но ценой значительного роста токсичности. Иринотекан в комбинации с 5-фторурацилом/лейковорином обладает схожей активностью с 5-фторурацилом/цисплатином и может применяться у отдельных больных в качестве альтернативы [Ib,A].
- В рандомизированное исследование UK NCRI было включено 1002 пациента с распространенным раком пищевода и желудка. В классическом режиме ECF цисплатин (C) заменялся на оксалиплатин (O), а 5-фторурацил (F) — на капецитабин (X). Целью данного исследования была демонстрация равной эффективности (non-inferiority) ECF, ECX, EOF and EOX. По сравнению со стандартным ECF комбинация EOX позволила улучшить медиану продолжительности жизни (с 9,9 мес. до 11,2 мес., p = 0,02). Кроме того, замена цисплатина на оксалиплатин привела к достоверному снижению частоты тромбоемболий с 15,1% до 7,6% (p = 0,0003). Основываясь на этих данных, режим EOX во многих центрах стал стандартным. Альтернативой ему может служить режим ECX. В других исследованиях также было показано, что замена цисплатина на оксалиплатин [Ia] и капецитабина на 5-фторурацил [Ia] не ухудшает результатов лечения, обладая при этом несколько меньшей токсичностью. Недавний мета-анализ про-

демонстрировал, что режимы с капецитабином по сравнению с инфузионным 5-фторурацилом достоверно улучшают продолжительность жизни больных с распространенным раком желудка [Ia,A].

- Добавление бевацизумаба, цетуксимаба, панитумумаба и трастузумаба к режимам химиотерапии исследуется в настоящее время в клинических исследованиях и остается экспериментальным.
- Не существует стандартов второй линии химиотерапии. Необходимо включение пациентов в клинические исследования по данному вопросу. Известны эффекты от комбинаций с включением таксанов и иринотекана, однако эти результаты должны быть подтверждены в рандомизированных исследованиях.
- У больных с прогрессированием заболевания, развившемся свыше 3 месяцев после завершения первой линии химиотерапии, возможно повторное назначение того же режима [IV,C].

## Наблюдение

- Нет данных, что регулярное наблюдение за больными по окончании терапии улучшает выживаемость. В большинстве случаев достаточно визитов по поводу возникновения симптомов [III, B].
- При возникновении симптомов заболевания производится физикальное обследование, анализы крови. Лучевые методы диагностики выполняются у пациентов — кандидатов для паллиативной химио- или лучевой терапии [IV,C].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581–592.
2. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 633–649.
3. Kubo A, Corley DA. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 872–878.
4. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 354–362.
5. Sobin LW. *TNM Classification of Malignant Tumours, 6th Edition (UICC)*. 2002.
6. The American Joint Committee on Cancers *Cancer Staging Handbook*. Springer 2009.
7. Sano T, Kobori O, Muto T. Lymph node metastasis from early gastric cancer: endoscopic resection of tumour. *Br J Surg* 1992; 79: 241–244.
8. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 309–315.
9. Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al. D2 lymphadenectomy alone or with paraaortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 453–462.
10. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 908–914.
11. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet* 1996; 347: 995–999.
12. Songun IPH, Meershoek-Klein Kranenbarg E, van de Velde CJH. on behalf of the DGCG. 15-years follow-up results of the randomized Dutch D1D2 trial: lower cancer-related morbidity after D2. *ECCO 15-ESMO34*, Berlin. *Eur J Cancer* 2009; 20 (Suppl): 46LBA.
13. *In International Gastric Cancer Association Consensus meeting 2009*. Krakow: Poland 2009.
14. Memon MA, Khan S, Yunus RM et al. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma. *Surg Endosc* 2008; 22: 1781–1789.
15. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.
16. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-1. *FFCD 9703 trial (Meeting Abstracts)*. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4510.
17. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725–730.
18. Kim S, Lim DH, Lee J et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postopera-

- tive chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1279–1285.
19. Jansen EP, Boot H, Verheij M, van de Velde CJ. Optimal locoregional treatment in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4509–4517.
  20. Liu TS, Wang Y, Chen SY, Sun YH. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1208–1216.
  21. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810–1820.
  22. Ajani JA, Winter K, Okawara GS et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3953–3958.
  23. Stahl M, Walz MK, Stuschke M et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851–856.
  24. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber J, Grothey A, Haerting J et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD004064.
  25. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, 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; 24: 4991–4997.
  26. Tebbutt N, Strickland A, Van Hazel G et al. ATTAX: randomised phase II study evaluating weekly docetaxel-based chemotherapy combinations in advanced esophago-gastric cancer, final results of an AGITG trial In ASCO 2007. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2007: 4528.
  27. Dank M, Zaluski J, Barone C et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008; 19: 1450–1457.
  28. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36–46.
  29. Starling N, Rao S, Cunningham D et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3786–3793.
  30. Kang YK, Kang WK, Shin DB 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; 20: 666–673.
  31. Al-Batran SE, Hartmann JT, 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; 26: 1435–1442.
  32. Okines AF, Norman AR, McCloud P et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1529–1534.
  33. Van Cutsem E, Chung H, Shen L. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC) In ASCO Annual Meeting, Orlando, FL, USA. *J Clin Oncol* 2009; LBA4509.
  34. Thuss-Patience PC, Deist T, Hinke A. Irinotecan versus best supportive care (BSC) as second-line therapy in gastric cancer: a randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) In ASCO Annual Meeting, Orlando, FL, USA. *J Clin Oncol* 2009; Abstr 4540.
  35. Tey J, Back MF, Shakespeare TP et al. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 385–388.
  36. Trumper M, Ross PJ, Cunningham D et al. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Cancer* 2006; 42: 827–834.
  37. Lacueva FJ, Calpena R, Medrano J et al. Follow-up of patients resected for gastric cancer. *J Surg Oncol* 1995; 60: 174–179.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2003 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: к.м.н. А. А. Трякин