

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N14.](#)

Текущий раздел: **Обзоры**

Адьювантная химиотерапия рака желудка.

*Нечаева М.Н.^{1,2}, д.м.н. Левит М.Л.^{1,2}, д.м.н., профессор Вальков М.Ю.^{1,2} **

¹ ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск

² ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск»

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/nechaeva_v14.htm

Читать полный текст статьи в PDF:

http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/nechaeva_v14.pdf

Статья опубликована 30 марта 2013 года.

Контактная информация:

¹ **Рабочий адрес:** 163001, Россия, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51. ГБОУ ВПО СГМУ Минздравсоцразвития России. Кафедра лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии, тел. +7 (8182) 67-19-74.

² **Рабочий адрес:** 163045, Россия, г. Архангельск, пр. Обводный канал 145, к.1. ГБУЗ АО «АКОД», тел. +7 (8182) 27-64-70.

Нечаева Марина Николаевна – аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии СГМУ, врач-онколог химиотерапевтического отделения ГБУЗ АО «АКОД», тел. +7(921)246-91-53, sm_nechaev@mail.ru.

Левит Михаил Львович – д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии СГМУ, тел. +7(911)553-62-11.

Вальков Михаил Юрьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии СГМУ, тел. +7(911)554-57-95.

Контактное лицо:

Вальков Михаил Юрьевич, +79115545795. m_valkov@mail.ru

Резюме

Рак желудка является второй по частоте причиной смерти от злокачественных новообразований в мире. Основным методом лечения РЖ признано хирургическое удаление опухоли, но этот метод эффективен только при ранних стадиях заболевания. Вопрос о необходимости и показаниях к адьювантной химиотерапии при РЖ до сих пор остается противоречивым. Статья посвящена

обзору состояния адъювантной химиотерапии РЖ на текущий момент и оценке возможных перспектив ее развития на основе опубликованных результатов рандомизированных исследований и мета-анализов.

Ключевые слова: рак желудка, адъювантная химиотерапия.

Adjuvant chemotherapy of stomach cancer.

Nechaeva M.N.^{1,2}, DM Levit M.L.^{1,2}, DM, professor Valkov M.Yu.^{1,2*}

¹Northern State Medical University, 163000 Arkhangelsk, Troitsky av. 51, Arkhangelsk, Russia

²Arkhangelsk Clinical Cancer Center, 163045 Arkhangelsk, Obvodny kanal av. 145, Arkhangelsk, Russia

* The author, responsible for correspondence m_valkov@mail.ru

Summary

Stomach cancer (SC) is the second most common cause of death from cancer in the world. Surgical removal of the tumor is still considered as the main treatment for SC, but this method is effective only in the early stages of the disease. The need of and indications to adjuvant chemotherapy for SC still remain unclear. The article reviews the status of the adjuvant chemotherapy for SC, assessing the potential and prospects of its development on the basis of the published studies and meta-analysis.

Keywords: stomach cancer, adjuvant chemotherapy.

Оглавление:

Введение

Изложение основного материала

- 1. Исследования эффективности АХТ в азиатских странах**
- 2. Европейские и американские исследования**
- 3. Данные мета-анализов**
- 4. Выбор схемы химиотерапии**
- 5. Адъювантная химиотерапия или адъювантная химиолучевая терапия (АХЛТ)?**
- 6. Новые агенты**

Заключение

Список литературы

Введение

Рак желудка (РЖ) является распространенным в мире заболеванием - составляет 50% от всех злокачественных новообразований ЖКТ и более 12% от злокачественных

новообразований других локализаций. В структуре причин смертности от злокачественных опухолей РЖ занимает вторую позицию мире (Jemal et al., 2007) и уступает лишь раку легкого. Как в мире, так и в России, смертность от РЖ практически равна по значению заболеваемости. Известно, что в 2010 г. заболеваемость в России составляла 22,7, смертность - 24,3 на 100000 населения (Чиссов и др., 2012). В России доля больных потенциально излечимым РЖ 1-2 стадии составляет не более 20% (Чиссов и др., 2010; Красильников, 2012).

Основным методом лечения резектабельного РЖ продолжает оставаться хирургический, который в настоящий момент чаще всего применяется без добавления лекарственной терапии. Как видно из статистических данных, только хирургическое лечение в 2009 году в России получили 71,9% больных (Чиссов и др., 2010). В то же время очевидно, что эффективность этого метода снижается пропорционально стадии опухоли. Так, после радикального хирургического лечения, согласно данным американского популяционного регистра SEER, 5-летняя выживаемость составляет при 1А стадии 95%, 1В стадии 85%, 2 стадии 54%, 3А стадии 37%, 3Б стадии 11% (Altekruse et al., 2007), близкие показатели выживаемости зарегистрированы в Европе (Catalano et al., 2009).

Несмотря на то, что аденокарцинома желудка традиционно считается относительно малочувствительной к химиотерапии опухолью, адъювантная химиотерапия (АХТ) является самым обсуждаемым в настоящее время, дополнительным к хирургическому, методом лечения.

Результаты международных исследований противоречивы, поэтому в настоящий момент не существует стандартов АХТ при РЖ. Это касается как показаний к АХТ, так и конкретных схем. В настоящем обзоре мы попытались дать характеристику состоянию адъювантной химиотерапии РЖ на данный момент и оценить возможные перспективы ее развития на основе опубликованных результатов исследований.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Изложение основного материала

1. Исследования эффективности АХТ в азиатских странах

В целом опыт АХТ в азиатских странах достаточно успешен. Результаты рандомизированных исследований III фазы обобщены в таблице 1.

Таблица 1. Сводные данные клинических исследований АХТ РЖ III фазы в азиатском регионе: сравнение с хирургическим методом

Авторы	Страна	Количество пациентов	Схема АХТ	различия ОВ, ОР (95% ДИ)
Nakajima T. 1980	Япония	120	5-фторурацил митомидин С цитарабин	5 лет 64% и 67% против 50%, P<0,05
Yu W. 1998	Корея	248	5-фторурацил митомидин С	5 лет 38,7% против 29,3% в (p = 0,219)
Nakajima T. 1999	Япония	573	5-фторурацил митомидин С УФТ	0,738 (0,498-1,093)
Nashimoto A. 2003	Япония	252	5-фторурацил митомидин С цитарабин	0,60 (0,31-1,18)
Nakajima T. 2007	Япония	190	тегафур	ОР = 0,48, P = 0,017
Sakuramoto S. 2007	Япония	1059	S-1	0,57 (0,40–0,81)
Sasako M. 2010	Япония	1059	S-1	0,67 (0,54 – 0,83)
Miyashiro I. 2011	Япония	268	цисплатин 5-фторурацил	5 лет 62% против 61%, P=0,482
Bang Y.J. 2012	Южная Корея, Китай, Тайвань	1035	капецитабин оксалиплатин	0,56 (0,44–0,72)

ОР=отношение рисков. Значение ОР менее 1 означает снижение риска смерти при АХТ
ДИ=доверительный интервал. Полужирным текстом выделены исследования со статистически значимыми различиями.

Nakajima. T. et al. включили в протокол исследования 120 пациентов с РЖ I-IV стадий после радикальной хирургической операции. В соответствии со схемой лечения, больные были разделены на 3 группы. В группе А (n=42) пациенты получали 0,08 мг/кг митомидина С внутривенно дважды в неделю в течение 5 недель, в группе В (n=40) -

комбинацию 0,04 мг/кг митомицина С, 5 мг/кг 5-фторурацила и 0,4 мг/кг цитарабина внутривенно дважды в неделю в течение 5 недель, и в группе С (n=38) - только хирургическое лечение. Доля III стадии составила 38%, 38% и 45% соответственно. Не было зарегистрировано смертей, связанных с осложнениями АХТ, но часто отмечалась клинически значимая гепатопатия. Пятилетняя ОВ в группах А и В составила 64% и 67% соответственно, против 50% в группе контроля. Разница в ОВ между группами В и С была статистически значима ($P<0,05$), между группами А и С – не значима. При анализе в подгруппах наибольшую выгоду получили пациенты с более распространенными стадиями (Nakajima et al., 1980).

В рандомизированном исследовании Yu W. et al. из Кореи осуществлен анализ эффективности ранней АХТ митомицином и 5-фторурацилом. Все пациенты получили хирургическое лечение РЖ с лимфодиссекцией не менее D2. В группу АХТ было отобрано 125 пациентов, в группу только хирургического лечения – 123 пациента. После хирургического вмешательства и гистологического исследования послеоперационного материала 39 пациентов имели I стадию, 50 - II стадию, 95 - III стадию и 64 пациента - IV операбельную стадию РЖ по классификации TNM 6 версии. В группе АХТ дополнительно в 1 день послеоперационного периода брюшную полость пациента промывали 1,5% раствором глюкозы, и далее интраперитонеально вводили митомицин С в дозе 10 мг/м² в 1 литре подогретого до 37⁰ С раствора 1,5% глюкозы с максимальной возможной скоростью. Раствор митомицина находился в брюшной полости в течение 23 часов, после чего в течение 1 часа брюшную полость осушали. В дальнейшем интраперитонеально ежедневно вводили 5-фторурацил в дозе 700 мг/м² в 1 литре 1,5 % глюкозы с добавлением натрия бикарбоната, всего 4 введения. Интраперитонеальные катетеры удаляли на 6 день послеоперационного периода. В группе только хирургического лечения 5-летняя ОВ составила 29,3% против 38,7% в группе АХТ ($P=0,219$). При анализе подгрупп только при III стадии 5-летняя ОВ в группе хирургического лечения была значимо ниже – 18,4% против 49,1% в группе АХТ ($P=0,011$) (Yu et al., 1998).

В другое японское исследование, результаты которого были опубликованы в 1999 г., Nakajima T. et al. включили 579 пациентов с операбельным РЖ. Стратификация проводилась по стадии заболевания (T1, n=188 и T2, n=323). В группе комбинированного лечения применяли АХТ по схеме: митомицин 1,4 мг/м² и фторурацил 166,7 мг/м² дважды в неделю через 3 недели после операции, и далее УФТ 300 мг в сутки в течение 18 месяцев, пациентам группы контроля проводилась только резекция желудка без дополнительного лекарственного лечения. В группе лекарственного лечения не было

зарегистрировано серьезной токсичности. Медиана наблюдения составила 72 месяца, погибли 59 пациентов контрольной группы и 47 пациентов группы комбинированного лечения. При анализе в этом исследовании не выявлено статистически значимых различий в выживаемости между группами больных - 5-летняя ОВ составила 82,9% в группе контроля против 85,8% в группе АХТ, ОР=0,738 (95% ДИ 0,498-1,093). Пятилетняя ОВ пациентов с T1 в контрольной группе и группе АХТ составила 94,9% против 92,0%, пациентов с T2 - 76,9% против 83,0%. Высокие показатели 5-летней выживаемости в обеих группах, несомненно, связаны с включением в исследование только пациентов с ранними стадиями заболевания (Nakajima et al., 1999).

Nashimoto A. et al. оценивали влияние АХТ на выживаемость у пациентов с серозо-негативным РЖ (исключая T1N0). В исследовании участвовали 13 японских центров. В лечебной группе АХТ проводилась по следующей схеме: внутривенно митомицин 1,33 мг/м², 5-фторурацил 166,7 мг/м², цитарабин 13,3 мг/м² дважды в неделю в течение первых 3-х недель после операции, и далее перорально фторурацил 134 мг/м² в сутки в течение 18 месяцев до суммарной дозы 67 г/м². При анализе не было выявлено статистически значимых различий в выживаемости, как общей, так и безрецидивной (5-летняя БРВ составила 88,8% в группе АХТ против 83,7% в группе только хирургического лечения, P=0,14, 5-летняя ОВ – 91,2% и 86,1% соответственно; P=0,13) (Nashimoto et al., 2003).

В 2007 г. Nakajima T. et al. представили результаты исследования эффективности моно-АХТ тегафуром у 190 пациентов с РЖ T2 N1-2. Пациенты были рандомизированы в две группы: только хирургического лечения и с добавлением АХТ тегафуром 360 мг/м² в день перорально в течение 16 месяцев. Токсичность АХТ была незначительной, без связанных с лекарственной терапией смертей. Медиана наблюдения составила 6,2 лет, ОВ и БРВ были значимо выше в группе АХТ, ОР=0,48, P=0,017 и ОР=0,44, P=0,005 соответственно (Nakajima et al., 2007).

Sakuramoto S. et al. в исследовании ACTS-GC (The Adjuvant Chemotherapy Trial of S-1 for Gastric Cancer) оценивали препарат S-1 в АХТ у японских больных РЖ II-III стадии после (D2) резекции желудка (Sakuramoto et al., 2007). В протокол были включены 1059 пациентов. Препарат S-1 назначался в дозе 80 мг/м²/сут. в течение 4 недель с 2-недельным перерывом, начало АХТ не позднее 45 дней после операции, длительность приема препарата 1 год. Промежуточный анализ через 1 год показал, что в группе АХТ ОР составило 0,57 (95% ДИ, 0,40-0,81; P=0,0016). Всего 65,8% больных завершили терапию S-1 в полном объеме. Негативные проявления 3-4 степени в группе комбинированного лечения в основном были представлены анорексией (6,0%), тошнотой (3,7%) и диареей (3,1%). Трехлетняя ОВ составила 80,1% и 70,1% для групп АХТ и хирургического

лечения, ОР=0,68 (95% ДИ 0,52-0,87; P=0,003). Пятилетняя ОВ составила 71,7% и 61,1 % соответственно, ОР=0,67 (95% ДИ 0,54-0,83) (Sakuramoto et al., 2007; Wu et al., 2008).

Также в Японии с января 1993 г. по март 1998 г. 268 пациентов с местнораспространенным РЖ (Т3-4, N0-2), выходящим за пределы стенки желудка, были рандомизированы для сравнения сочетания интраоперационной химиотерапии и АХТ после D2 резекции желудка с только хирургическим лечением. В группе АХТ пациенты получали цисплатин 70 мг/м² интраоперационно внутривенно и в последующем внутривенно в той же дозе на 14 день. Также вводили внутривенно 5-фторурацил в дозе 700 мг/м² с 14 по 16 день, а далее через 4 недели после оперативного вмешательства – препарат УФТ 267 мг/м² перорально в течение 12 месяцев. Неудивительно, что весь протокол завершили только 38,5% пациентов группы АХТ. При оценке 5-летней ОВ не было выявлено значимой разницы между группами – 62,0% в группе АХТ против 60,9% группы только хирургического лечения (P=0,482), при оценке 5-летней БРВ эти показатели составили 57,5% и 55,6% (P=0,512) соответственно. Следует отметить, что это одно из немногих исследований из Азии, не показавшее преимущества АХТ перед хирургическим лечением. При этом различий в токсичности между группами авторами отмечено не было (Miyashiro et al., 2011).

Исследование CLASSIC проводилось в Китае, Корее и Тайване. В протокол были рандомизированы 1035 пациентов операбельным РЖ II-IIIВ стадии после гастрэктомии с лимфодиссекцией D2. В режиме АХТ использовалась схема CAPOX (оксалиплатин 130 мг/м² в/в в 1 день + капецитабин 1000 мг/м² перорально с 1 по 14 дни, всего 8 курсов). При оценке 3-летней БРВ составила 59% в группе хирургического лечения и 74% в группе АХТ, ОР=0,56, 95% ДИ 0,44-0,72, P<0,0001. Должное количество курсов получили 67% пациентов, почти все – со снижением доз. Негативные проявления 3-4 степени были зарегистрированы у 279 из 496 пациентов (56%) в группе АХТ и у 30 из 478 пациентов (6%) в группе только хирургического лечения. В группе АХТ чаще всего регистрировались тошнота (n=326), нейтропения (n=300) и анорексия (n=294). При анализе подгрупп было выявлено, что наибольшую пользу получили пациенты с метастазами в регионарных лимфоузлах (Bang et al., 2012).

Таким образом, в странах Азии эффективность сочетания хирургического лечения с АХТ показана в серии больших исследований: ее преимущество было статистически значимым, либо проявлялось в виде явной тенденции. Исключение составляет исследование Miyashiro I. (Miyashiro et al., 2011), в котором была использована избыточно токсичная схема лекарственного лечения. Далеко не всегда эти результаты были успешно экстраполированы на европейские страны и страны Северной Америки.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

2.Европейские и американские исследования

Изучению проблемы АХТ РЖ было посвящено множество клинических исследований Европы и США, и их результаты носят противоречивый характер. Более того, в большинстве из них преимущества АХТ перед только хирургическим лечением не показано (табл. 2).

Таблица 2. Сводные данные клинических исследований по сравнению хирургического и комбинированного с АХТ лечения РЖ III фазы в Европе и США

Авторы	Страна	Количество пациентов	Схема АХТ	различия ОВ, ОР (95% ДИ)
Coombes R. et al., 1990	международное	315	FAM	0,85 (0,64-1,13)
Grau J.J. et al., 1993	Испания	134	Митомицин	0,65 (0,43-0,99)
Macdonald J.S. et al., 1995	США	193	FAM	0,94 (0,71-1,26)
Lise M. et al., 1995	Италия	314	FAM2	0,85 (0,64-1,14)
Tsavaris N. et al. 1996 г.	Греция	84	FEM	0,57 (0,35-0,94)
Cirera L. et al., 1999	Испания	148	Митомицин тегафур	0,60 (0,39 – 0,93)
Chipponi J et al., 2002	Франция	205	PLF	39% против 39%
Di Costanzo F. et al., 2003	Италия	258	PELF	0,90 (0,64–1,26)
Bouché O. et al., 2005	Франция	260	PF	0,74 (0,54-1,02)
Cunningham D. et al., 2006	Великобритания	503	ECF	0,75 (0,60 – 0,93)
De Vita F. et al., 2007	Италия	228	ELFE	0,91 (0,69–1,21)

Авторы	Страна	Количество пациентов	Схема АХТ	различия ОВ, ОР (95% ДИ)
Kulig J. et al., 2010	Польша	309	ЕАР	41,3 мес. против 35,9 мес., p = 0,398

ОР=отношение рисков. Значение ОР менее 1 означает снижение риска смерти при АХТ.

ДИ=доверительный интервал. Схемы АХТ см. в тексте. Полужирным шрифтом выделены исследования со статистически значимыми различиями в пользу АХТ

В крупное международное исследование Coombes R. et al. в 1981-84 гг. было отобрано 315 пациентов с операбельным РЖ (доля стадии III 71%), которые после проведения операции либо получали АХТ по схеме FAM (5-фторурацил 600 мг/м², митомицин С 30 мг/м², доксорубин 10 мг/м² внутривенно каждые 8 недель, всего 6 курсов), либо наблюдались без АХТ. В данном исследовании не было обнаружено значимого различия между группами больных – ОР=0,85 (95% ДИ 0,64-1,13, P=0,21), но было отмечено, что пациенты с более распространенным заболеванием (T3-T4) имели некоторую пользу от применения АХТ (P=0,04) (Coombes et al., 1990).

В Испании Grau J. et al. провели рандомизированное исследование эффективности митомицина С в адъювантном режиме при РЖ. Было набрано 134 пациента, которых распределили в 2 группы: только хирургического лечения и АХТ митомицином С в монорежиме в дозе 20 мг/м² в/в каждые 6 недель до 4 курсов, с началом лечения в первые 6 недель после операции. Медиана наблюдения составила 105 месяцев. В группе контроля 49 из 66 (74%) пациентов умерли вследствие прогрессирования РЖ, против 40 из 68 (59%) пациентов в лечебной группе, различия статистически значимы (P<0,025). Частота метастазирования в печень в группе АХТ была ниже, чем в группе контроля (8/68 против 19/66). Токсичность схемы АХТ была невысокой, в основном наблюдались тромбоцитопения, лейкопения, тошнота и рвота. Различия ОВ были статистически значимы, ОР=0,65 (95% ДИ 0,43-0,99) в пользу группы с АХТ (Grau et al., 1993).

В своем протоколе Macdonald J.S. et al. (1995 г.) оценили результаты лечения 193 больных операбельным РЖ I-III стадии, получавших хирургическое лечение и АХТ по схеме FAM. Статистически значимых различий в ОВ, ОР=0,94 (95% ДИ 0,71-1,26), и БРВ между группами пациентов (P=0,45), также не было выявлено. Это позволило авторам не рекомендовать схему FAM как стандартную для АХТ РЖ (Macdonald et al., 1995).

Модификация схемы - FAM 2 (5-фторурацил 400 мг/м², митомицин С 40 мг/м², доксорубин 10 мг/м² внутривенно каждые 43 дня, всего 7 курсов) изучалась в

итальянском протоколе Lise M. et al. В исследование было набрано 314 больных операбельным РЖ II-III стадии. Пятилетняя ОВ составила 70% при II и 32% при III стадии. При анализе не отмечено статистически значимых различий в общей выживаемости пациентов – ОР для АХТ составило 0,85 (95% ДИ 0,64-1,14). Учитывая токсичность схемы (например, негематологическая токсичность 4 ст. достигала 29%), FAM 2 не рекомендована для проведения АХТ при РЖ (Lise et al., 1995).

В Греции в исследование Tsavaris N. et al. (1996) набирали пациентов с высоким риском рецидива РЖ после операции (III стадия и T1-3 с низкой дифференцировкой опухоли). В группе АХТ использовали режим FEM (5-фторурацил 600 мг/м² 1, 8, 29 и 36 дни, эпирубицин 45 мг/м² в 1 и 29 дни, митомицин 10 мг/м² в 1 день внутривенно), 3 курса с 8-недельным интервалом. Химиотерапию начинали через 2-3 недели после операции. При медиане наблюдения 66 месяцев в группе АХТ прогрессирование опухоли выявлено у 27/42 (64%), против 34/42 (81%) пациентов в группе только оперативного лечения. Различия не были статистически значимыми. Только в подгруппе с низкодифференцированными опухолями АХТ была ассоциирована с тенденцией к увеличению выживаемости (P=0,085) (Tsavaris et al., 1996).

В испанском исследовании Cirera L. et al. сравнивали две группы пациентов с РЖ III стадии: получавших только оперативное лечение, либо его сочетание с АХТ. Схема химиотерапии включала относительно раннее, в течение 28 дней после операции, введение митомицина 20 мг/м² внутривенно болюсно в 1 день и далее через 30 дней перорально тегафура 400 мг/м² 2 раза в сутки в течение 3 месяцев. Химиотерапия переносилась без значимой токсичности. Общая и безрецидивная выживаемость была выше в группе АХТ - 56% и 51% в группе АХТ и 36% и 31% в группе контроля, ОР=0,60 (95% ДИ 0,39 – 0,93) и 0,55 (95% ДИ 0,36 – 0,85) соответственно (Cirera et al., 1999).

В исследовании из Франции Chirponi J. et al. рандомизировали 205 больных РЖ с поражением лимфоузлов и/или серозной оболочки: 104 пациента в группу только резекции или гастрэктомии с лимфаденэктомией D1/D2 и 101 в группу АХТ по схеме PF (цисплатин + 5-фторурацил). В исследуемой группе АХТ проводилась по схеме: лейковорин 200 мг/м², фторурацил 375 мг/м² с эскалацией во время 2-9 курсов до 500 мг/м², цисплатин 15 мг/м² ежедневно 5 дней, 9 курсов с интервалом 4 недели. Вследствие значимой токсичности, 54% пациента не смогли получить запланированное лечение. Пятилетняя ОВ в обеих группах была одинаковой и составила 39% (Chirponi et al., 2004).

Di Costanzo F. et al. с 1995 по 2000 гг. включили в протокол по изучению эффективности АХТ по схеме PELF 4 курса каждый 21 день (цисплатин 40 мг/м² 1 и 5 дни, эпирубицин 30 мг/м² 1 и 5 дни, лейковорин 100 мг/м² с 1 по 4 дни, 5-фторурацил 300 мг/м² с 1 по 4 дни)

258 итальянских больных РЖ IB - IV (T4N2M0) стадий. Доля III-IV стадий составила 61%, доля опухолей с метастатическим поражением лимфатических лимфоузлов – 83%. При анализе было показано, что АХТ не привела к увеличению как БРВ (ОР=0,92; 95% ДИ 0,66–1,27), так и ОВ (ОР=0,90; 95% ДИ 0,64 – 1,26) по сравнению с хирургическим лечением (Di Costanzo et al, 2003).

Во Франции Bouché O. et al. включили в рандомизированное исследование 260 пациентов с операбельным РЖ II-III-IVM0 стадиями, которые получали либо только хирургическое лечение, либо операцию с АХТ по следующей схеме: в срок до 14 дня после операции проводили 5-суточную инфузию 5-фторурацила в дозе 800 мг/м² в сутки. Далее через 1 месяц двухкомпонентная АХТ включала 5-суточную инфузию 5-фторурацила в дозе 1000 мг/м² в сутки и цисплатин 100 мг/м² во 2 день каждые 28 дней. Пяти- и 7-летний показатели ОВ значимо не различались, составив 41,9% и 34,9% в группе контроля против 46,6% и 44,6% в группе АХТ, лог-ранговый тест P=0,22, ОР=0,74 (95% ДИ 0,54-1,02; P=0,063). Тем не менее, выявлены статистически значимые различия в БРВ, которая была выше в группе АХТ - ОР 0,70 (95% ДИ 0,51-0,97; P=0,032). Однако снова отмечалась низкая комплаентность: в связи с высокой токсичностью схемы - только 48,8% пациентов получили более 80% запланированной дозы химиопрепаратов (Bouché et al., 2005).

Cunningham D. et al. включили 503 пациента с операбельным РЖ II-IV (M0) стадий в рандомизированное исследование MAGIC, проведённое в Великобритании. При этом доля опухолей с исходным диаметром менее 4 см составила около 30%. Половина больных, 250 человек, получили 3 предоперационных курса и 3 послеоперационных курса ХТ по схеме ECF (цисплатин 60 мг/м² 1 день, эпирубицин 50 мг/м² 1 день, продленная инфузия 5-фторурацила 200 мг/м² 21 день). Всю программу АХТ вследствие значимой токсичности завершили только 42% больных. В группе комбинированного лечения патологоанатомическая стадия опухолей была значимо меньше, что, по мнению авторов, отражает эффективность нео-АХТ – доля T1 - T2 составила 51,7% против 36,8% соответственно (P=0,002), доля N0 - N1 – 84,4% против 70,5% соответственно (P=0,01). Пятилетняя ОВ была выше в группе ХТ - 36% против 23%, ОР= 0,75 (95% ДИ 0,60–0,93; P=0,009), также как и безрецидивная - ОР= 0,66 (95% ДИ 0,53–0,81; P<0,001) (Cunningham et al., 2006).

В другом итальянском исследовании GOIM 9602 De Vita F. et al. изучили влияние АХТ по схеме ELFE (эпирубицин 60 мг/м² 1 день, лейковорин 100 мг/м² с 1 по 5 дни, 5-фторурацил 375 мг/м² с 1 по 5 дни, этопозид 80 мг/м² с 1 по 3 дни, каждые 3 недели, 6 курсов) на выживаемость у 228 больных РЖ IB-IIIВ стадий после резекций D1. В группе АХТ 3-4 степень токсичности, включая рвоту, мукозиты и диарею, наблюдалась у 21,1%,

8,4% и 11,8% пациентов соответственно. Гематологические осложнения 3-4 степени (лейкопения, анемия, тромбоцитопения) встречались у 20,3%, 3,3% и 4,2% пациентов соответственно. Пятилетняя ОВ в группе АХТ составила 48,0%, в группе оперативного лечения – 43,5% (ОР=0,91; 95% ДИ 0,69-1,21; P=0,61); 5-летняя БРВ - 44% и 39% соответственно (ОР=0,88; 95% ДИ 0,78-0,91; P=0,305), в подгруппе пациентов с метастазами в регионарных лимфоузлах соответственно 41% и 34% (ОР=0,84; 95% ДИ 0,69-1,01; P=0,068), 39% и 31% (ОР=0,88; 95% ДИ 0,78-0,91; P=0,051). Таким образом, и в этом исследовании не выявлено статистически значимого положительного влияния АХТ на выживаемость больных РЖ (De Vita et al., 2007).

В польском исследовании, результаты которого были опубликованы в 2010 году, Kulig J. et al. рандомизировали 309 пациентов (доля III стадии 98 человек), в группе АХТ проводили 3 курса ХТ по схеме ЕАР каждые 28 дней (доксорубин 20 мг/м² в 1 и 7 день, цисплатин 40 мг/м² во 2 и 8 день, этопозид 120 мг/м² в 4, 5, и 6 день). Медиана наблюдения ОВ составила 41,3 месяца (95% ДИ 24,5-58,2) в группе АХТ и 35,9 месяцев (95% ДИ 25,5-46,3) в группе контроля (P=0,398). В группе АХТ было зарегистрировано 4 смерти (2,8%), связанные с токсичностью лечения: трое пациентов погибли вследствие сепсиса на фоне миелодепрессии, один пациент погиб из-за развития сердечной недостаточности. У 22% пациентов группы с АХТ была зарегистрирована токсичность 3-4 степени. При анализе подгрупп выявлено, что статистически значимое преимущество в выживаемости АХТ принесла пациентам с поражением серозной оболочки и метастазами в 7-15 регионарных лимфоузлах (Kulig et al., 2010).

Таким образом, американские и европейские исследования демонстрируют тенденцию к улучшению выживаемости при применении АХТ, указывается на пользу АХТ при распространённых формах РЖ, хотя, возможно, вследствие небольшого числа наблюдений, чаще статистически незначимую. Это предопределяет необходимость использования мета-анализов для увеличения статистической мощности. К настоящему моменту опубликовано несколько мета-анализов по АХТ при РЖ.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

3. Данные мета-анализов

Основные результаты мета-анализов рандомизированных исследований по изучению роли АХТ при операбельном РЖ представлены в таблице 3.

Таблица 3. Сводные данные мета-анализов по оценке эффективности АХТ в сравнении с только хирургическим лечением при операбельном РЖ

Авторы	Количество исследований	Год	Количество пациентов	ОР (95% ДИ)
Hermans	11	1993	2096	0,88 (0,78–1,08)
Earle	13	1999	1990	0,80 (0,66–0,97)
Mari	20	2000	3658	0,82 (0,75–0,89)
Panzini	17	2002	3118	0,72 (0,62-0,84)
Sun	12	2009	3809	0,78 (0,71–0,85)
Paoletti	17	2010	3838	0,82 (0,76-0,90)
Wen Tao	35	2012	7927	0,91 (0,85-0,97)

Первый мета-анализ 11 рандомизированных исследований, проведенный в 1993 г. на основании данных 2096 пациентов Hermans J. et al. (Hermans et al., 1993), выявил статистически незначимую тенденцию к улучшению выживаемости пациентов при АХТ на основе 5-фторурацила (ОР=0,88, 95% ДИ 0,78-1,08) по сравнению с только хирургическим лечением. Позже, в 1994 г. те же авторы опубликовали расширенный мета-анализ (Hermans, Bonenkamp, 1994), и пересчитали отношение рисков смерти. В расширенный анализ вошли еще 2 рандомизированных исследования III фазы, в результате различия достигли значимого уровня, ОР составило 0,82 (95% ДИ 0,68-0,98) в пользу АХТ.

В 1999 г. Earle and Maroun (Earle, Maroun, 1999) провели мета-анализ 13 европейских рандомизированных исследований III фазы, опубликованных с 1980 г по 1996 гг., не включавших азиатских пациентов. При сравнении АХТ с результатами только оперативного лечения было показано статически значимое улучшение выживаемости пациентов, получавших АХТ после радикальной операции (ОР=0,80; 95% ДИ 0,66–0,97). Анализ в подгруппах показал, что наиболее явным преимуществом АХТ было в исследованиях, где не менее двух третей пациентов имели метастазы в региональных лимфоузлах (ОР=0,74; 95% ДИ 0,59–0,95).

В мета-анализе 20 рандомизированных проспективных исследований, проведенных с 1983 по 1999 гг. (3568 пациентов) Mary et al. (Mary et al., 2000) выявили снижение риска смерти на 18% при АХТ (ОР=0,82; 95% ДИ 0,75–0,89, P<0,001). Причём, что интересно, наиболее велики были различия в выживаемости по сравнению с хирургическим лечением при монокимиотерапии митомицином С, либо фторафуром (ОР=0,48, 95% ДИ 0,35-0,65), тогда как при полихимиотерапии эффект был значительно скромнее – ОР=0,85 (95% ДИ 0,74-0,97) и ОР=0,87 (95% ДИ 0,75-0,99) для схем включавших и не включавших антрациклины.

Panzini et al. в 2002 г опубликовали данные мета-анализа 17 исследований за период с 1981 г. по 1999 г. В группах АХТ ОР составило 0,72 (95% ДИ 0,62–0,84) (Panzini et al., 2002).

В мета-анализ 12 европейских и азиатских исследований (8/4), отобранных из электронных баз данных (PubMed, EMBASE, Cochrane library, American College of Physicians Journal Club, DARE, Health Technology Assessment Database, NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), ISI Web of Knowledge and the Chinese Biomedical Literature Database (CBM)) за период с января 1998 г. по декабрь 2007 г. Sun et al. включили данные 3809 пациентов. Во всех исследованиях в схемах АХТ использовались производные фторурацила, как в монорежиме, так и в составе комбинаций с антрациклинами, митомицином и цисплатином. При общем анализе 12 исследований выявлено снижение риска смерти при использовании АХТ: ОР=0,78, 95% ДИ 0,71–0,85. При анализе отдельных исследований 5-летняя ОВ составила 13-56% для европейских исследований и 70-84% для японских исследований. В 3 исследованиях с использованием пероральных фторпиримидинов зарегистрировано статистически значимое улучшение ОВ (ОР=0,63, 95% ДИ 0,52-0,78). Остальные 8 исследований внутривенных режимов также показали статистически значимое улучшение выживаемости (ОР=0,80, 95% ДИ: 0,71-0,89). Наилучшие результаты показали японские исследования с использованием пероральных фторпиримидинов после D2-резекции (Sun et al., 2009).

Группой The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group (Paoletti et al., 2010) осуществлён мета-анализ рандомизированных исследований по АХТ при РЖ, с включением как азиатских, так и не-азиатских протоколов (всего 31 исследование, 6390 пациентов). В окончательный анализ 2010 г вошли 17 исследований с доступными индивидуальными данными пациентов, где АХТ проводилась главным образом на основе фторпиримидинов (3838 пациентов). В группе АХТ было выделено 4 подгруппы в зависимости от режима лекарственной терапии: монокимиотерапия (МХТ), 5-фторурацил и митомицин С, 5-фторурацил и митомицин С с антрациклинами, 5-фторурацил и митомицин С с другими препаратами без антрациклинов, другая полихимиотерапия (ПХТ). Только 1 исследование (134 человека) не включало производные фторпиримидинов (Grau et al., 1993). Применение АХТ в данном мета-анализе привело к статистически значимому улучшению 5-летней ОВ (ОР=0,82; 95% ДИ 0,76-0,90; P<0,001) и БРВ (ОР=0,82; 95% ДИ 0,75-0,90; P<0,001). Не было выявлено различий ОВ между режимами АХТ (P=0,13). Адьювантная химиотерапия приводила к значимому повышению 5-летней ОВ с 49,6% до 55,3%.

В наиболее крупном недавно опубликованном мета-анализе (Wen-Tao et al., 2012) оценены результаты 35 рандомизированных европейских и азиатских исследований. В группе АХТ было 4043 пациента, в группе хирургического контроля - 3884 пациента. В исследование были включены: 21 европейское исследование, 4 исследования из США и 10 исследований из Азии. Дополнительно учитывались данные 4 китайских исследований (238 пациентов в группе АХТ и 252 пациента в группе контроля). Адьювантная ХТ статистически значимо снижала риск смерти (ОР=0,91, 95% ДИ 0,85- 0,97, P=0,002, и была более эффективна для пациентов из Азии, по сравнению с не-азиатскими пациентами. При анализе подгрупп, ОР составил 0,93 (95% ДИ 0,86-1,01) в Европе, 0,94 (95% ДИ 0,77-1,15) в США, 0,85 (95% ДИ 0,74-0,98) в азиатских странах (кроме Китая) и 0,82 (95% ДИ 0,66-1,02) в Китае. Очевидно, что только в азиатских странах разница в выживаемости пользу АХТ статистически значима.

Таким образом, можно утверждать, что АХТ является действенным средством улучшения выживаемости больных РЖ в азиатских странах. С другой стороны, даже мета-анализы не дают однозначного ответа о ее эффективности на европейской и американской популяции. Причины этих различий могут быть разнообразными. Возможно влияние генетических особенностей опухолей у различных рас, особенностей питания азиатов, высокий уровень скрининга для выявления ранних стадий РЖ, начало АХТ немедленно после операции, широкое применение в хирургической практике лимфодиссекций не менее D2 (в отличие, например, от хирургической практики в США), широкое использование иммунотерапии совместно с АХТ (Shimada, Ajani, 1999; Earle et al., 2002; Ohtsu et al., 2006; Matuschek et al., 2011; Viúdez-Berrall et al., 2012). Необходимо также учитывать существенную неоднородность популяций больных в распределении по стадиям: азиатские исследования значительно чаще включают больных РЖ с менее распространёнными опухолями. В любом случае, следует признать, что азиатская (главным образом, японская) популяция больных раком желудка в настоящее время существенно отличается от американской и европейской.

Это предопределяет как поиск новых препаратов и комбинаций, так и отбор групп больных, которым дополнительное лекарственное воздействие может помочь. И в первую очередь это касается больных РЖ в европейских странах и Америке.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

4.Выбор схемы химиотерапии

В настоящий момент при РЖ рекомендовано множество схем химиотерапии (Woll et al., 2008; ESMO, 2010; Переводчикова, 2011). При этом, учитывая «профилактический»

характер АХТ, чрезвычайно важно соблюсти баланс между эффективностью схемы и сохранением качества жизни пациента. Иными словами, получить выигрыш в выживаемости, не увеличивая токсичности. В связи с этим, возникает вопрос – какую из схем ХТ, применяемых для лечения РЖ, более целесообразно использовать в адъювантном режиме? Является ли ПХТ более эффективной, чем МХТ в данном случае?

В 2000 г. Mari E. et al. в своем мета-анализе 20 европейских исследований провели (Mari et al., 2000) отдельный анализ для подгрупп с МХТ, ПХТ с антрациклинами и без них. В 7 исследованиях изучались схемы АХТ 5-ФУ+антрациклин-содержащие режимы и в 13 - сочетании 5-ФУ с митомицином С и/или препаратами нитрозомочевины. В результате показан лучший эффект при использовании митомицина в монорежиме, и не выявлено улучшения результатов при добавлении антрациклинов в схемы АХТ. Однако полихимиотерапия в адъюванте, тем не менее, давала небольшое, но статистически значимое преимущество в выживаемости сравнительно с только хирургическим лечением: ОР составило 0,85 (95% ДИ 0,74-0,97) и 0,87 (95% ДИ 0,75-0,99) для схем включавших, и не включавших антрациклины. На выводы из данного мета-анализа могло повлиять неравнозначное количество исследований с МХТ (3) и ПХТ (17), высокая гетерогенность ($\chi^2=13,1$, $P<0,001$), а также учёт результатов одного исследования МХТ Grau J. et al. дважды.

Di Bartolomeo et al., Италия, (Di Bartolomeo et al., 2007) провели рандомизированное исследование альтернирующей комбинации FOLFIRI и доцетаксела с цисплатином в сравнении с митомицином С в монорежиме. В исследование были рандомизированы 169 больных РЖ с метастазами в регионарные лимфоузлы и/или рТ3-4 после радикальной операции. Адъювантная ХТ в группе А включала лечение по схеме FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м² в 1 день, лейковорин 100 мг/м² 1-2 дни, 5-фторурацил 400-600 мг/м² 1-2 дни, интервал 2 недели, 4 курса) с последующим переходом на комбинацию доцетаксела 85 мг/м² 1 день и цисплатина 75 мг/м² 1 день каждые 3 недели, 3 курса. В группе В больные получали митомицин С (8 мг/м² 1-2 дни каждые 42 дня, 4 курса). АХТ завершили 76% пациентов в группе А и 70% в группе В. Самым тяжелым осложнением 3-4 степени в группе А была нейтропения - 35% случаев с развитием фебрильной нейтропении у 1 пациента, и диарея - в 11% случаев. В группе В были зарегистрированы тромбоцитопения в 10% и нейтропения в 7% случаев. В целом, как видно, все режимы показали удовлетворительную переносимость. Расчётная 3 летняя ОВ составила 73,5 против 62,4 % ($P=0,1634$), БРВ - 67,4 против 50,2 % ($P=0,0449$) в пользу группы А. Таким образом, в данном исследовании зарегистрировано преимущество поли-ХТ при ее сравнимой токсичности с моно-ХТ.

В корейском исследовании Chang H.M. et al. (Chang et al., 2003) сравнивали три комбинации АХТ. После резекции желудка 416 пациентов больных РЖ IV-IIIВ стадий были рандомизированы в 3 группы: 5-фторурацил в монорежиме (F, 133 пациента), 5-фторурацил в комбинации с митомицином С (FM, 131 пациент) и 5-фторурацил + доксорубин + митомицин С (FAM, 131 пациент). Медиана наблюдения составила 91 месяц. Пятилетняя ОВ составила 67,2% для F, 67,0% для FM и 66,7% для FAM режимов (P=0,97). При анализе не было выявлено статистически значимых различий в выживаемости между группами. Пятилетняя БРВ составила 62,1%, 63,3% и 62,5% соответственно (P=0,83). Гематологическая токсичность чаще встречалась в группах ПХТ, но мукозиты (в частности, стоматит) чаще отмечались в группе 5-фторурацила.

В последнее время пристальное внимание уделяется *платино-содержащим* режимам АХТ.

В японском исследовании Saji S. et al. (Saji et al., 2002) пациенты были рандомизированы в 2 группы: цисплатин 5 мг/м² в день в течение 6 недель плюс 5-фторурацил 300 мг/м² в сутки 1-5 дни, внутривенно болюсно, с последующим приёмом перорально УФТ 200 мг 2 раза в день до прогрессирования либо непереносимой токсичности, и только УФТ. Четырехлетняя ОВ составила 47,6% в первой группе и 41,3% во второй, ОР составило 0,74 (95% ДИ 0,47-1,16, P=0,189). Четырехлетняя БРВ составила 50,1% и 39,3% соответственно, ОР=0,65 (95% ДИ 0,42-1,00, P=0,049). Однако уровень качества жизни пациентов в течение года после операции был статистически значимо ниже в группе комбинированной АХТ.

В итальянском протоколе ITMO сравнивали группу АХТ по схеме EAP (цисплатин 40 мг/м² в сутки во 2 и 8 день + доксорубин 20 мг/м² в сутки в 1 и 7 дни + этопозид в сутки 120 мг/м² в 4, 5, 6 дни с последующим назначением 5-фторурацила и лейковорина) и группу только хирургического лечения. Всем 274 пациентам провели гастрэктомию с Д2 лимфодиссекцией. В группе АХТ 5-летняя ОВ составила 52% против 48% в группе только хирургического лечения, P=0,869, а БРВ 49% против 44% соответственно, P=0,421. При анализе подгрупп у пациентов с метастазами РЖ более чем в 6 лимфатических узлах, выявлено статистически значимое увеличение ОВ – 42% против 20% (Bajetta et al., 2002).

Cascinu S. et al. сравнили результаты комбинированного лечения 397 больных операбельным РЖ с инвазией в серозную оболочку (стадия pT3 N0) с и/или поражением лимфоузлов (стадия pT2 или pT3 N1, N2, N3) – опухолей, отличающихся высоким риском рецидива. Адьювантная ХТ по схеме PELFw (цисплатин 40 мг/м², лейковорин 250 мг/м², эпидоксорубин 35 мг/м², 5-фторурацил 500 мг/м², глутатион 1,5 г/м² еженедельно в течение 8 недель) с поддержкой филграстимом для профилактики фебрильной

нейтропении проведена 201 пациенту. Остальные 196 пациентов получали АХТ по схеме 5-фторурацил 375 мг/м^2 в сутки и лейковорин 20 мг/м^2 в сутки 5 дней ежемесячно в течение 6 месяцев. Пятилетняя ОВ составила 52% в группе PELFw и 50% в группе 5-FU/LV. В сравнении с 5-FU/LV, PELFw не снижала риск смерти (ОР=0,95, 95% ДИ 0,70–1,29) или рецидива (ОР=0,98, 95% ДИ 0,75–1,29). У менее 10% пациентов в обеих группах зарегистрирована 3 и 4 степень токсичности. Основными токсическими эффектами были нейтропения (чаще встречалась в группе PELFw) и мукозиты, в т.ч. диарея (чаще встречались в группе 5-FU/LV). Тем не менее, только 19 пациентов (9,4%) полностью завершили лечение в группе PELFw против 85 (43%) в группе 5-FU/LV (Cascinu et al., 2007).

В опубликованном нами ранее ретроспективном анализе (Нечаева и др., 2013) выживаемость радикально прооперированных больных РЖ имела тенденцию к улучшению в случае применения в схеме АХТ платиносодержащих препаратов, ОР 0,25, 95% ДИ 0,03-1,93.

В Италии Carlomagno C. et al. включали в протокол больных РЖ I-IV стадий (всего 54 пациента, у 36 (67%) III стадии) с октября 2002 по июнь 2008. Всем пациентам после радикального оперативного лечения проводили АХТ по схеме FOLFOX-4 (оксалиплатин 85 мг/м^2 , в 1 день; лейковорин 100 мг/м^2 в 1 и 2 дни; 5-фторурацил 400 мг/м^2 болюс в 1 и 2 дни; 5-фторурацил 600 мг/м^2 продленная инфузия 22 часа в 1 и 2 дни; каждые 14 дней), всего от 8 до 12 курсов. Закончили 8 курсов АХТ 22 (41%) пациента, 12 курсов – 16 (30%) пациентов. Токсичность лечения оценивалась в соответствии с National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. Во время АХТ прогрессирование было зарегистрировано у 3 больных, 1 пациент погиб через 14 дней после 4 курса АХТ. В 7 случаях АХТ была прервана в связи с выраженной токсичностью (гематологической токсичностью и развитием мукозитов), и 5 пациентов отказались продолжить рекомендованное количество курсов. Гематологическая токсичность 3-4 степени зарегистрирована в виде: нейтропении у 57% (!), тромбоцитопении у 2% и анемии у 2% пациентов. Периферическая нейропатия была зарегистрирована менее чем у половины больных (46%, из них только в 2% - 4 степени). У 5 пациентов наблюдалась 3 степень диспепсии. Тем не менее, переносимость данной схемы АХТ авторы считают удовлетворительной. Полностью завершили программу АХТ 38 (70,4 %) пациентов. Медиана наблюдения составила 33,1 мес. (3,5-79,4 мес.), считая от даты оперативного вмешательства, у 17 пациентов (31,5%) зарегистрировано прогрессирование заболевания. Медиана БРВ составила 49,7 мес. (40,7-58,8 мес.) и ОВ 57,9 мес. (49,6-66,2 мес.). Расчётная 3-летняя БРВ - 57%, ОВ - 67%. При многофакторном анализе риск смерти был выше у больных старше 65 лет (ОР=4,1,

P=0,01), женщин (OR=2,6, P=0,04), и пациентов, получивших менее 8 курсов АХТ (OR=2,78, P=0,04) (Carlomagno et al., 2010).

Таким образом, в настоящий момент нет достаточных данных для выбора «наилучшей» схемы адъювантной ХТ при РЖ и по этому вопросу не существует стандартных рекомендаций. Более высокая ожидаемая противоопухолевая эффективность многокомпонентных и интенсивных схем ПХТ нивелируется низкой комплаентностью и значительно более высокой токсичностью, сравнительно с МХТ и дублетами. По этой причине прямые сравнения не дают значимых различий. На данном этапе наиболее целесообразным представляется выбор схемы ХТ в зависимости от оценки статуса пациента вместе с профилем токсичности химиотерапевтического режима.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

5. Адъювантная химиотерапия или адъювантная химиолучевая терапия (АХЛТ)?

Как было показано выше, АХТ часто не приводит к улучшению выживаемости при операбельном РЖ, особенно в американской и европейской популяции больных. При этом иногда не уменьшается и частота локального и регионарного прогрессирования. В связи с этим, в ряде исследований оценена роль лучевой терапии (ЛТ), как метода адъювантного лечения.

В самом раннем из таких исследований британской научной группы по изучению рака желудка (British Stomach Cancer Group) (Hallsisey et al., 1994) Hallsisey M.T. et al. рандомизировали 463 пациента с РЖ в три группы: только хирургического лечения (n=145), хирургического лечения и послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) (n=153), хирургического лечения и АХТ (n=138). Рекомендованным объемом диссекции лимфоколлектора хирургического лечения была D1 резекция. Адъювантная химиотерапия проводилась по следующей схеме: митомицин С 4 мг/м², доксорубин 30 мг/м² и 5-фторурацил 600 мг/м² в 1 день внутривенно, начало в течение 4 недель после операции, всего 8 курсов с 3 недельным интервалом. В группе ЛТ пациенты получали дистанционное облучение гамма-излучением ⁶⁰Со или на линейном ускорителе в дозе 45 Гр за 35 дней, 25 фракций. В группу АХТ было набрано 115 пациентов, 62 % из них получили 6 и более курсов, 42% - запланированные 8 курсов АХТ. Без модификации доз АХТ получили 75 человек. В группе ЛТ радиотерапию получили 117 пациентов, из них полную дозу 102 пациента. Два пациента дополнительно получили 5 Гр со встречных полей. При оценке токсичность лечения была признана незначительной. Не было выявлено статистически значимых различий между группами (P=0,07), как при сравнении группы ЛТ (P=0,18), так и группы АХТ (P=0,36) с контрольной, хирургической группой.

В признанном сегодня классическим исследовании The Intergroup 0116 Macdonald J.S. et al. (Macdonald et al., 2001) рандомизировали 556 пациентов с операбельным РЖ в две группы: только хирургического лечения и с АХЛТ. Адьювантная химиолучевая терапия проводилась по следующей схеме: 5-фторурацил 425 мг/м^2 и лейковорин 20 мг/м^2 в сутки в течение 5 дней, с последующей ЛТ 45 Гр, 1,8 Гр в сутки, 5 дней в неделю в течение 5 недель, с модифицированными дозами фторурацила и лейковорина в первые четыре и последние три дня ЛТ. Месяц спустя после завершения ЛТ проводились два 5-дневных курса АХТ по схеме 5-фторурацил+лейковорин в полных дозах. Медиана выживаемости составила 27 месяцев в группе хирургического лечения в сравнении с 36 месяцами в группе АХЛТ, ОР=1,35 (95 % ДИ, 1,09–1,66; P=0,005). Отношение рисков смерти для БРВ составило 1,52 (95 % ДИ 1,23–1,86; P<0,001). В группе АХЛТ трое пациентов (1%) умерли от токсических эффектов, токсичность 3 степени в этой группе зарегистрирована у 41 % пациентов, 4 степени – у 32%. Несмотря на некоторую критику научного сообщества (исследование не имело четкого хирургического протокола, 54% резекций желудка были с лимфодиссекцией Д0 и признаны субоптимальными, наблюдалась достаточно высокая токсичность проводимой ХТ), на основании результатов данного исследования в США АХЛТ была признана стандартом лечения для операбельного РЖ.

В более позднем анализе этого протокола Smalley SR et al. (2012 г.) (Smalley et al., 2012) при медиане последующего наблюдения 10 лет выявлено, что ОВ и БРВ оставались выше в группе АХЛТ, ОР=1,32 (95% ДИ 1,10–1,60; P=0,0046) и 1,51 (95% ДИ 1,25–1,83, P<0,001) соответственно. Адьювантная ХЛТ снижала как риск локорегионарных, так и отдаленных метастазов. Рецидивные опухоли были выявлены у 21 пациента группы АХЛТ. Отдаленная токсичность в обеих группах была приемлемой.

В исследовании ARTIST, проведенном Lee J. E. et al. (Lee et al., 2012), изучена роль АХЛТ у больных РЖ из корейской популяции после хирургически оптимальной D2 резекции. В первой группе пациентам проводили 6 курсов АХТ по схеме капецитабин 2000 мг/м^2 в сутки с 1 по 14 дни + цисплатин 60 мг/м^2 в 1 день с интервалом 3 недели. В другой группе пациенты получали 2 курса АХТ по той же схеме с последующей АХЛТ (СОД 45 Гр + капецитабин в дозе 1650 мг/м^2 в сутки в течение 5 недель, и далее 2 курса АХТ капецитабин+цисплатин. Из 458 пациентов 228 были рандомизированы в первую группу, 230 - во вторую. Лечение полностью завершили 75,4% больных (172) в первой группе и 81,7% (188) во второй. При оценке результатов не было выявлено статистически значимых различий между группами по БРВ (P=0,086), но в подгруппе с метастазами в лимфоузлы (n=396), пациенты в группе АХЛТ имели значительно лучшие результаты, чем

в группе только АХТ ($P=0,037$), и при многофакторном анализе эта тенденция осталась статистически значимой ($OR=0,67$; 95% ДИ 0,47–0,99; $P=0,047$).

В текущее европейское многоцентровое исследование третьей фазы CRITICS (Dikken et al., 2011) на 2011 г. было включено 350 пациентов с резектабельным РЖ, стадии IB-IVA, в основном, из Нидерландов, Швеции и Дании. В плане – включение до 788 пациентов. Все пациенты получают предоперационно 3 курса ХТ по схеме ЕСС (эпирубицин 50 мг/м^2 в/в в 1 день, цисплатин 60 мг/м^2 в/в в 1 день и капецитабин перорально с 1 по 14 дни в дозе 1000 мг/м^2 2 раза в сутки, интервал между курсами 21 день). В Швеции вместо цисплатина пациенты получают оксалиплатин в дозе 130 мг/м^2 . Хирургический этап лечения с D1/D2 лимфодиссекцией и удалением не менее 15 лимфатических узлов осуществляют в течение 3-6 недель после последнего курса ХТ. Через 4-12 недель после оперативного вмешательства пациенты в контрольной группе получают еще 3 курса ХТ по той же схеме, в то время как в экспериментальной группе проводится АХЛТ.

Адьювантная ХЛТ включает капецитабин в дозе 575 мг/м^2 2 раза в сутки 5 дней в неделю, цисплатин 20 мг/м^2 в/в 1 раз в неделю и ЛТ 1,8 Гр в сутки, 5 фракций в неделю до СД 45 Гр. Набор в исследование в настоящий момент продолжается. Исследователи предполагают, что добавление ЛТ в данный протокол продемонстрируют улучшение ОВ до 10% у пациентов группы предоперационной ХТ и АХЛТ.

Таким образом, в ряде опубликованных исследований АХЛТ значимо улучшает результаты лечения больных резектабельным РЖ. Добавление ЛТ в схему адьювантного лечения можно считать целесообразным при высокой ($T3+$, $N+$) исходной распространенности опухоли, особенно с сочетанием с недостаточным по объёму иссечением регионарных лимфатических узлов.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

6. Новые агенты в АХТ РЖ

Учитывая современную тенденцию к индивидуализации лечения больных в зависимости от антигенного профиля злокачественной опухоли, неизбежно возникает вопрос о целесообразности включения в схемы адьювантной терапии РЖ таргетных препаратов.

По данным литературы, ген рецептора эпидермального фактора роста 2 (HER-2) гиперэкспрессирован в достаточно значимой пропорции злокачественных опухолей желудка (определяется от 6,8% до 34,0% при ИГХА), амплификацию этого гена при FISH выявляют у 7,1% - 42,6% (Hofmann et al., 2008). В исследовании ToGA частота амплификации гена HER2 и/или его гиперэкспрессия была определена в 22,1%, что примерно совпадает с его частотой при раке молочной железы. Чаше гиперэкспрессия

HER2 наблюдается при РЖ кишечного типа и раке желудочно-пищеводного соединения, что ассоциируется с плохим прогнозом (Tanner et al., 2005). Учитывая положительные результаты исследования TOGA (Bang et al., 2010) при метастатическом и неоперабельном местно-распространённом РЖ, логично предположить, что у пациентов с опухолями желудка, экспрессирующими HER-2, эффект от добавления трастузумаба будет получен и в адьюванте.

В настоящий момент исследования эффективности добавления таргетной терапии к химиотерапии в адьювантном режиме в основном находятся на стадии набора пациентов, и их результаты ещё не опубликованы.

Так, в клиническом открытом многоцентровом исследовании II фазы TOXAG изучается эффективность и безопасность комбинации оксалиплатина, капецитабина и трастузумаба и АХЛТ у пациентов с резектабельным HER2 позитивным РЖ и раком желудочно-пищеводного соустья IB-III стадий. Пациенты получают герцептин в дозе 8 мг/кг внутривенно в 1 день 1 цикла и 6 мг/кг внутривенно в 1 день каждого последующего 3-х недельного цикла в сочетании с оксалиплатином 100 мг/м² внутривенно в 1 день и капецитабином 850 мг/м² перорально 2 раза в сутки в 1-14 дни 1-3 циклов. Далее капецитабин принимается пациентом 5 дней в неделю в течение курса ЛТ. Лучевая терапия в СД 45 Гр, 5 недель, 5 дней в неделю начинается в 22 день 3-го цикла АХТ. Исследование проводится на территории Турции, и его результаты ещё не были сообщены (Roche trials database., 2013).

Также в настоящее время изучается эффективность и безопасность таргетного препарата бевацизумаб - рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела против сосудистого эндотелиального фактора роста опухоли. В 2010 году на конгрессе ASCO были доложены результаты исследования III фазы AVAGAST - изучения сравнения схемы капецитабин и оксалиплатин с добавлением бевацизумаба и без него в первой линии у пациентов с местно-распространённым РЖ. В исследование было включено 774 пациента. Пациенты получали бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг или плацебо с последующим введением цисплатина 80 мг/м² в/в в 1 день и капецитабина перорально по 1000 мг/м² 2 раза в сутки 14 дней, с интервалом 3 недели. Цисплатин вводили только первые 6 курсов, капецитабин и бевацизумаб – до прогрессии заболевания или непереносимой токсичности. Медиана ОВ составила 12,1 месяцев в группе с бевацизумабом и 10,1 месяцев в группе плацебо (OR=0,87, 95% ДИ 0,73-1,03, P=0,1002). Средняя БРВ составила соответственно 6,7 месяцев против 5,3 месяцев (OR=0,80, 95% ДИ 0,68–0,93, P=0,0037), общая частота ответа опухоли – соответственно 46,0% против 37,4% (P=0,0315) (Ohtsu et al., 2011). В связи с

этим нельзя исключить возможную эффективность бевацизумаба и в адъювантном режиме.

В британском рандомизированном исследовании III фазы MAGIC-B исследуется эффективность и безопасность неoadъювантной ХТ и АХТ, включающей эпирубицин, цисплатин и капецитабин с и без добавления бевацизумаба у пациентов с резектабельным РЖ и раком гастро-пищеводного соединения. Пациенты получают по 3 курса ХТ по указанной схеме до и после операции, в лечебной группе – плюс 6 введений бевацизумаба. В плане – набор 1100 пациентов, результаты позволят оценить роль бевацизумаба при назначении в нео- и адъювантном режиме (Lotfy 2011; Чубенко, 2013).

Таким образом, использование новых таргетных препаратов и их сочетаний в адъювантных режимах вселяет определённую надежду на улучшение выживаемости больных резектабельным РЖ как азиатской, так и европейской популяции.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Заключение

В настоящем обзоре обобщён опыт применения адъювантного лечения операбельного рака желудка. Необходимо констатировать, что стандарты комбинированного лечения и даже признание его эффективности отсутствуют. Тем не менее, в ряде исследований были получены обнадеживающие результаты. На их основе можно сделать такие основанные на доказательствах рекомендации:

1. Адъювантная химиотерапия улучшает результаты хирургического лечения у азиатской популяции, и может дать выигрыш в выживаемости европейской популяции при использовании дуплетов производных фторпиримидинов и препаратов платины.
2. Адъювантная химиолучевая терапия значимо эффективнее адъювантной химиотерапии, особенно при местно-распространенных опухолях с высоким риском прогрессирования и субоптимальным уровнем лимфодиссекции.
3. В целях уменьшения токсичности АХТ и возможности проведения лечения в амбулаторных условиях в настоящее время возможно использовать схемы с оксалиплатином вместо цисплатина и пероральными фторпиримидинами (капецитабин) вместо фторурацила, что повышает качество жизни пациентов.
4. Применение таргетной терапии в адъювантном режиме в настоящий момент находится в фазе изучения и не может быть рекомендовано для рутинного использования.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). *Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В.* Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». 2012. 260 с.
2. *Красильников А.В., Потехина Е.Ф.* Состояние онкологической помощи населению Архангельской области в 2011 г. //«Оптимизация лечебно-диагностической тактики при онкологических заболеваниях: материалы научно-практической конференции». Архангельск: Архангельский клинический онкологический диспансер. 2012. С. 7-56.
3. Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO). 2010. С. 82-84.
4. *Нечаева М.Н., Левит М.Л., Вальков М.Ю.* Собственный опыт адъювантной химиотерапии при операбельном раке желудка (ретроспективный анализ) // Вестник "Российского научного центра рентгенорадиологии". 2013 (т. 13), №1 [URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/valkov2_v13.htm (Дата обращения: 30.03.2013 г.)]
5. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. *Под ред. Переводчиковой Н.И.* М.: Практическая медицина. 2011. 512 с.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. Москва: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». *Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В.* 2010. 196 с.
7. *Тюляндин С.А.* Адъювантная терапия рака желудка: настало ли ее время? // Газета общества онкологов-химиотерапевтов. 2012. № 10. С. 3-4.
8. *Чубенко В.А.* Возможности адъювантной терапии опухолей желудочно-кишечного тракта (рак желудка, рак поджелудочной железы, колоректальный рак). // Практическая онкология. 2012. Т. 13. №4. С. 249-54.
9. *Allum W. H., Hallissey M. T., Ward L. C. et al.* British Stomach Cancer Group A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report. // British Journal of Cancer. 1989. V. 60. N 5. P. 739–744.
10. *Allum W.H., Hallissey M.T., Kelly K.A.* Adjuvant chemotherapy in operable gastric cancer. 5 year follow-up of first British Stomach Cancer Group trial. // Lancet. 1989. V. 1. N 8638. P. 571-4.
11. *Altekruse S.F., Kosary C.L., Krapcho M., et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. National Cancer Institute. SEER Web site. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/sections.html.
12. A Study of the Combination of Oxaliplatin, Capecitabine and Herceptin (Trastuzumab) and Chemoradiotherapy in The Adjuvant Setting in Operated Patients With HER2+ Gastric or Gastro-Esophageal Junction Cancer (TOXAG Study). // Roche trials database. Clinical Trial

Protocol Registry. Protocol number: ML25574. <http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML25574&diseaseCategoryId=28>.

13. *Bajetta E., Buzzoni R., Mariani L., et al.* Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year results of a randomised study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group. // *Annals of Oncology*. 2002. V. 13. N 2. P. 299-307.
14. *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, randomised controlled trial. // *Lancet*. 2010. V. 376. N 9742. P. 687-697.
15. *Bang Y-J., Kim Y-W., Yang H-K., et al.* Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. // *Lancet*. 2012. V. 379. N 9813. P. 315-21.
16. *Bouche O, Ychou M, Burtin P, et al.* Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801). // *Annals of Oncology*. 2005. V. 16. N 9. P. 1488-1497.
17. *Carlomagno C., Matano E., Bianco R. et al.* Adjuvant FOLFOX-4 in patients with radically resected gastric cancer: Tolerability and prognostic factors. // *Experimental and Therapeutic medicine*. 2010. V. 1. N 4. P. 611-7.
18. *Cascinu S., Labianca R., Barone C. et al.* Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer. Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epidoxorubicin in a randomized controlled trial. // *Journal of National Cancer Institute*. 2007. V. 99. N 8. P. 601-7.
19. *Catalano V., Labianca R., Beretta G.D., et al.* Gastric cancer. // *Critical Reviews in Oncology Hematology*. 2009. V. 71. N 2. P. 127-164.
20. *Chang H.M., Jung K.H., Kim T.Y. et al.* A phase III randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in curatively resected gastric cancer. // *Annals of Oncology*. V. 13. N 11. P. 1779–1785.
21. *Chipponi J., Huguier M., Pezet D. et al.* Randomized trial of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. // *American Journal of Surgery*. 2004. V. 187. N 3. P. 440–445.
22. *Cirera L., Balil A., Batiste-Alentorn E., et al.* Randomized clinical trial of adjuvant mitomycin plus tegafur in patients with resected stage III gastric cancer. // *Journal of Clinical Oncology*. 1999. V. 17. N 12. P. 3810–3815.

23. *Coombes R., Schein P., Chilvers C., et al.* A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. // *Journal of Clinical Oncology*. 1990. V. 8. N 8. P. 1362–9.
24. *Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. // *New England Journal of Medicine*. 2006. V. 355. N 1. P. 11-20.
25. *De Vita F., Giuliani F., Orditura M., et al.* Adjuvant chemotherapy with epirubicin, leucovorin, 5-fluorouracil and etoposide regimen in resected gastric cancer patients: a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM 9602 Study). // *Annals of Oncology*. 2007. V. 18. N 8. P. 1354-1358.
26. *Di Bartolomeo M., Buzzoni R., Mariani L. et al.* Feasibility of sequential therapy with FOLFIRI followed by docetaxel/cisplatin in patients with radically resected gastric adenocarcinoma. A randomized phase III trial. // *Oncology*. 2007. V. 73. N 5-6. P. 406.
27. *Di Costanzo F., Gasperoni S., Manzione L. et al.* Postoperative chemotherapy (CT) in resected gastric cancer (GC): follow-up (FUP) vs PELF. Results of an Italian intergroup (GOIRC & GISCAD) study. // *Proceeding of 39th ASCO Meeting*. Abs. n.1189. Chicago May 31–June 3, 2003.
28. *Dikken J.L., van Sandick J.W., Maurits Swellengrebel H.A. et al.* Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS). // *BMC Cancer*. 2011. V. 11. N 329. P. 1471-2407.
29. *Douglass H.O., Stablein D.M.* The Gastrointestinal Tumor Study Group. Controlled trial of adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer. // *Cancer*. 1982. V. 49. N 6. P. 1116-1122.
30. *Earle C.C., Maroun J.A.* Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: Revisiting a meta-analysis of randomized trials. // *European Journal of Cancer*. 1999. V. 35. N 7. P. 1059–1064.
31. *Earle C.C., Maroun J., Zuraw L.* Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer? A practice guideline. // *Canadian Journal of Surgery*. V. 45. N 6. P. 438-46.
32. *Engstrom P.F., Lavin P.T., Douglas H.O. et al.* Postoperative adjuvant 5 fluorouracil plus methyl CCNU therapy for gastric cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group Study (EST 3275). // *Cancer*. 1985. V. 55. N 9. P. 1868-73.
33. *Estate J., Grau J.J., Lcobendas F., et al.* Mitomycin C as an adjuvant treatment to resected gastric cancer. A 10-year follow-up. // *Annals of Surgery*. 1991. V. 213. N 3. P. 219-21.

34. Gastric Carcinoma - Molecular Aspects and Current Advances. *Edited by Prof. Lotfy M.* 2011. 354 p.
35. *Grau J.J, Estape J., Alcobendas F. et al.* Positive results of adjuvant mitomycin C in resected gastric cancer: a randomised trial on 134 patients. *European Journal of Cancer.* 1993. V. 29. N 3. P. 340-2.
36. *Hallisey M.T., Dunn H.A., Ward L.C., Allum W.H.* The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. // *Lancet.* 1994. V. 343. N 1309. P. 12 - 28.
37. *Hermans J., Bonenkamp J.J., Boon M.C., et al.* Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: metaanalysis of randomized trials. // *Journal of Clinical Oncology.* 1993. V. 11. N 8. P. 1441-7.
38. *Hermans J., Bonenkamp H.* Meta-analyses need time, collaboration, and funding. // *Journal of Clinical Oncology.* 1994. V. 12. N 4. P. 879-80.
39. *Higgins G.A., Amadeo J.H., Smith D.E. et al.* Efficacy of prolonged intermittent therapy with combined 5FU and methyl CCNU following resection for gastric carcinoma. A Veterans Administration Surgical Oncology Group Report. // *Cancer.* 1983. V. 52. N 6. P. 1105-12.
40. *Hofmann M., Stoss O., Shi D., et al.* Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. // *Histopathology.* 2008. V. 52. N 7. P. 797-805.
41. *Huguier M., Destroyes H., Baschet C. et al.* Gastric carcinoma treated by chemotherapy after resection: a controlled study. // *American Journal of Surgery.* 1980. V. 139. N 17. P. 197-9.
42. *Jakesz R., Dittrich C., Funovics J., Hofbauer F. et al.* The effect of adjuvant chemotherapy in gastric carcinoma is dependent on tumor histology: 5-year results of a prospective randomized trial. *Recent Results // Cancer Research.* 1988. V. 110. P. 44-51.
43. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition. // *Gastric Cancer.* 1998. V. 1. N. 1. P. 10-24.
44. *Jemal A., Siegel R., Ward E., et al.* Cancer statistics 2007. // *A Cancer Journal of Clinicians.* 2007. V. 57. N 1. P. 43-66.
45. *Kim J-P.* Results of surgery on 6589 gastric cancer patients and immunochemosurgery as the best treatment of advanced gastric cancer. // *Annals of Surgery.* 1992. V. 216. N 3. P. 269-78.
46. *Krook J.E, O'Connell M.J., Wieand H.S., et al.* A prospective, randomized evaluation of intensive-course 5-fluorouracil plus doxorubicin as surgical adjuvant chemotherapy for resected gastric cancer. // *Cancer.* 1991. V. 67. N 10. P. 2454-2458.
47. *Kulig J., Kolodziejczyk P., Sierzega M. et al.* Adjuvant Chemotherapy with Etoposide, Adriamycin and Cisplatin Compared with Surgery Alone in the Treatment of Gastric Cancer: A Phase III Randomized, Multicenter, Clinical Trial. // *Oncology.* 2010. V. 78. N 1. P. 54-61.

48. Lee J., Lim do H., Kim S. et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. // *Journal of Clinical Oncology*. 2012. V. 30. N 3. P. 268-73.
49. Lise M., Nitti D., Marchet A., et al. Final results of a phase III clinical trial of adjuvant chemotherapy with the modified fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin regimen in resectable gastric cancer. // *Journal of Clinical Oncology*. 1995. V. 13. N 11. P. 2757-2763.
50. Macdonald J.S., Fleming T.R., Peterson R.F., et al. Adjuvant chemotherapy with 5-FU, adriamycin, and mitomycin-C (FAM) versus surgery alone for patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: a Southwest Oncology Group study. // *Annals of Surgical Oncology*. 1995. V 2. N 6. P. 488-494.
51. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. // *New England Journal of Medicine*. 2001. V. 345. N 10. P. 725-730.
52. Mari E., Floriani I., Tinazzi A. et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). // *Annals of Oncology*. 2000. V. 11. N 7. P. 837-43.
53. Matuschek C., Bölke E., Peiper M. et al. The role of neoadjuvant and adjuvant treatment fo adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract. // *European Journal of Medical Research*. 2011. V. 16. N 6. P.265-274.
54. Miyashiro I., Furukawa H., Sasako M. et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with intraperitoneal and intravenous cisplatin followed by oral fluorouracil (UFT) in serosa-positive gastric cancer versus curative resection alone: final results of the Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9206-2. // *Journal of Gastric Cancer*. 2011. V. 14. N 3. P. 212-8.
55. Nakajima T., Fukami A., Tacagy K. Adjuvant Chemotherapy with Mitomycin C, and with a Multi-drug Combination of Mitomycin C, 5-Fluorouracil and Cytosine Arabinoside after Curative Resection of Gastric Cancer. // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 1980. V. 10. N 2. P. 187-194.
56. Nakajima T., Takahashi T., Takagi K. et al. Comparison of 5-fluorouracil with ftorafur in adjuvant chemotherapies with combined inductive and maintenance therapies for gastric cancer. // *Journal of Clinical Oncology*. 1984. V. 12. N 2. P.1366-1371.

57. Nakajima T., Nashimoto A., Kitamura M. et al. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. Gastric Cancer Surgical Study Group. // *Lancet*. V. 354. N 9175. P. 273-7.
58. Nakajima T., Kinoshita T., Nashimoto A., et al. National Surgical Adjuvant Study of Gastric Cancer Group. Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. // *British Journal of Surgery*. 2007. V. 94. N 12. P. 1468-1476.
59. Nashimoto A., Nakajima T., Furukawa H. et al. Gastric Cancer Surgical Study Group, Japan Clinical Oncology Group. Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin, Fluorouracil, and Cytosine arabinoside followed by oral Fluorouracil in serosa-negative gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group 9206-1. // *Journal of Clinical Oncology*. 2003. V. 21. N 12. P. 2282-7.
60. Neri B., de Leonardis B., Romano S. et al. Adjuvant chemotherapy after gastric resection in node-positive cancer patients: a multicenter randomised study. // *British Journal of Cancer*. 1996. V. 73. N 4. P. 549-52.
61. Nitti D., Wils J., Dos Santos J.G., et al. Randomized phase III trials of adjuvant FAMTX or FEMTX compared with surgery alone in resected gastric cancer. A combined analysis of the EORTC GI Group and the ICGG. // *Annals of Oncology*. 2006. V. 17. N 2. P. 262-269.
62. Ohtsu A., Yoshida S, Saijo N. Disparities in gastric cancer chemotherapy between the East and West. // *Journal of Clinical Oncology*. 2006. V. 24. N 14. P. 2188-2196.
63. Ohtsu A., Shah M.A., Van Cutsem E., Rha S.Y. et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study.// *Journal of Clinical Oncology*. 2011. V. 29. N 30. P. 3968-76.
64. Okines A. F. C., Cunningham D. Multimodality treatment for localized gastro-oesophageal cancer. // *Oxford Journals Medicine Annals of Oncology*. 2010. V. 21. N 7. P. 286-293.
65. Pansini I., Gianni L., Fattorini P.P. et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. // *Tumori*. 2002. V. 88. N 1. P. 21-27.
66. Paoletti X., et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a metaanalysis. // *JAMA*. 2010. V. 303. N 17. P. 1729-1737.
67. Popiela T., Kulig J., Czupryna A. et al. Efficiency of adjuvant immunochemotherapy following curative resection in patients with locally advanced gastric cancer. // *Gastric Cancer*. 2004. V. 4. N 4. P. 240-245.

68. *Saji S., Toge T., Kurosu Y. et al.* Interim report of JFMC study no. 23-phase III randomized clinical trial on the effectiveness of low-dose cisplatin plus 5-FU as a postoperative adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. // *Cancer & chemotherapy*. 2002. V. 29. N 13. P. 2499-507.
69. *Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., et al.* Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. // *New England Journal of Medicine*. 2007. V 357. N 18. P. 1810-1820.
70. *Sasako M., Sakuromoto S., Katai H., et al.* Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. // *Journal of Clinical Oncology*. 2011. V. 29. N 33. P. 4387-93.
71. *Schiessel R., Funovics J., Schick B et al.* Adjuvant intraperitoneal cisplatin therapy in patients with operated gastric carcinoma. Results of a randomized trial. // *Acta Medica Austriaca*. 1989. V. 16. P. 68-9.
72. *Shimada K., Ajani J.A.* Adjuvant therapy for gastric carcinoma patients in the past 15 years. // *Cancer*. 1999. V. 86. N 9. P. 1657–1668.
73. *Smalley S.R., Benedetti J.K., Haller D.G. et al.* Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. // *Journal of Clinical Oncology*. 2012. V. 30. N 19. P. 2297-9.
74. *Sun P., Xiang J.B., Chen Z.Y.* Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer. // *British Journal of Surgery*. 2009. V. 96. N 1. P. 26-33.
75. *Tanner M., Hollmén M., Junttila T.T., et al.* Amplification of HER2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase II alpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. // *Annals of Oncology*. 2005. V. 16. N 2. P. 273-278.
76. *The Gastrointestinal Tumor Study Group.* Controlled trial of adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer. // *Cancer*. 1982. V. 49. N 6. P. 1116-22.
77. *The Italian Gastrointestinal Tumour Study Group.* Adjuvant treatments following curative resection for gastric cancer. // *British Journal of Surgery*. 1988. V. 75. N 11. P. 1100-4.
78. TNM classification of malignant tumours. UICC International Union Against Cancer. *Ed. by Sobin L.H., Gospodariwicz M., Wittekind C.* 7th ed. Wiley-Blackwell. 2009.
79. *Tsavaris N., Tentas K., Kosmidis P. et al.* A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, epirubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. // *Chemotherapy*. 1996. V. 42. N 3. P. 220-6.
80. *Víudez-Berrall A., Miranda-Murua C., Arias-de-la-Vega F. et al.* Current management of gastric cancer. // *Espanola de Enfermedades Digestivas*. 2012. V. 104. N 3. P. 134-141.

81. *Wansik Y., Ilwoo W. Ho Y. C. et al.* Indications for Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy of Advanced Gastric Cancer: Results of a Prospective Randomized Trial. // World Journal of surgery. 2001. V. 25. N 8. P. 985-990.
82. *Wen-Tao Shi, Lei Wei1, Jin Xiang et al.* Chinese Patients with Gastric Cancer Need Targeted Adjuvant Chemotherapy Schemes. // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. V. 13. N 10. P. 5263-5272.
83. *Woll E., Devries A., Eisterer W. et al.* Chemotherapy in Gastric Cancer. // Anticancer Research. 2008. V. 28. N 2B. P. 1217-1218.
84. *Wu A., Ji J.* Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer or Not: A Dilemma? // Journal of National Cancer Institute. 2008. V. 100. N 6. P. 376 - 377.
85. *Yu W., Whang I., Suh I. et al.* Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. // Annals of Surgery. 1998. V. 228. N 3. P. 347-354.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

[© Вестник РНЦПР Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)