

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N13.](#)

Текущий раздел: **Обзоры**

Лечение местно-распространенного неоперабельного рака желудка: современное состояние и перспективы

Ружникова А.А.^{1, 2}, к.м.н. Кононова Г.В.³, профессор Вальков М.Ю.^{1, 2}

¹ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Росздрава, 163000 г. Архангельск, пр. Троицкий, 51.

²ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», 163061 Архангельск, пр. Обводный канал, 145А.

³Компания «ГлаксoСмитКляйн», медицинский отдел.

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/ruzhnikova_v13.htm

Статья опубликована 30 июня 2013 года.

Контактная информация:

¹**Рабочий адрес:** 163001, Россия, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51. ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России. Кафедра лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии, тел. +7 (8182) 671974,

²**Рабочий адрес:** 163045, Россия, г. Архангельск, пр. Обводный канал 145, к.1. ГБУЗ АО «АКОД», тел +7 (8182) 276470,

Ружникова Анна Алексеевна – аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии СГМУ, врач онколог химиотерапевтического отделения ГБУЗ АО «АКОД», тел. +8 911 564 9069, ruzhnikova-a@mail.ru

Кононова Галина Владимировна – к.м.н., старший региональный медицинский советник по онкологии и гематологии, тел. +7 911 871 3705, galina.v.kononova@gsk.com

Вальков Михаил Юрьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии СГМУ, тел. +7 911 554 5795, m.valkov66@gmail.com

Контактное лицо: Ружникова Анна Алексеевна, тел.: +8 911 564 9069, ruzhnikova-a@mail.ru

Резюме

Рак желудка (РЖ) занимает 2 место в структуре летальности от онкологических заболеваний. Доля больных исходно местно-распространенным неоперабельным раком желудка (МРНРЖ) составляет до 30%. Только 25-40% больных локализованной аденокарциномой желудка могут быть кандидатами для потенциально радикального хирургического лечения. До настоящего времени не существует единого стандарта в лечении таких больных. Все виды лечения можно подразделить на: 1) направленные на продление жизни (химиотерапия (ХТ), таргетная терапия (ТТ), лучевая терапия (ЛТ)); 2) направленные на снятие симптомов (ХТ, ЛТ, паллиативные операции, лазерная деструкция, фотодинамическая терапия, аргонплазменная коагуляция и др.). Настоящий обзор посвящен современному состоянию методов лечения при МРНРЖ на основе доказательств, полученных из рандомизированных исследований и метаанализов, а также перспективы развития методов.

Ключевые слова: *местно-распространенный неоперабельный рак желудка, лучевая терапия, лекарственная терапия, симптоматическая терапия.*

Treatment for locally-advanced gastric cancer: current status and perspectives.

Ruzhnikova A.A.^{1,2}; Kononova G.V.³, PhD; Valkov M.Y.^{1,2}, MD, prof.

¹Northern State Medical University, 163000, Troitsky Ave, 51, Arkhangelsk, Russia

²Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital, 163061 Obdodny canal av. 145A, Arkhangelsk, Russia

³ GlaxoSmithKline plc., Russia, Department of oncology and immunology

Summary

Gastric cancer takes 2nd place in the structure of mortality from cancer. The proportion of patients with initially locally advanced inoperable gastric cancer (LAIGC) is up to 30%. Only 25-40% of patients with localized adenocarcinoma of the stomach may be candidates for potentially curative surgical treatment. So far, there is no established standard in the treatment of such patients. All treatments can be divided into: 1) aimed at prolonging life (chemotherapy (CT), targeted therapy (TT), radiation therapy (RT)), and 2) to handle the symptoms (CT, RT, palliative surgery, laser destruction, photodynamic therapy, argon coagulation, etc.). The present review focuses on modern methods of treatment for the LAIGC based on the evidence obtained from randomized controlled trials and metaanalyses. Perspectives of CT, TT, RT in locally-advanced inoperable gastric cancer and implementation of new technologies are also discussed.

Key words: locally advanced gastric cancer, radiation therapy, drug therapy, best supportive care.

Оглавление:

Введение

1. Лечение МРНРЖ с целью продления жизни
 - 1.1. Химиотерапия или симптоматическая терапия МРНРЖ?
 - 1.2. Монохимиотерапия (моно-ХТ) или комбинированная ХТ?
 - 1.3. Какой режим ПХТ?
 - 1.4. Новые препараты
 - 1.5. Таргетная терапия
 - 1.6. Лучевая терапия
2. Лечение МРНРЖ, направленное на снятие симптомов

Заключение

Список литературы

Введение

В мировой структуре онкологической заболеваемости РЖ составляет 50% всех опухолей ЖКТ и 12,3% опухолей других локализаций, занимая четвертое место после рака легкого, молочной железы и толстой кишки. В то же время он является второй по частоте причиной смерти после рака легкого [39]. Риск РЖ возрастает пропорционально возрасту, причем в 64% всех случаев заболевания возникают у больных старше 60 лет. Наиболее часто РЖ встречается в странах Восточной Азии (Японии, Китае, Корее), Южной Америке и Восточной Европе [20]. Заболеваемость в Российской Федерации (РФ) в 2010 г. составила 28,0 на 100 тыс., в Архангельской области (АО) – 36,3 на 100 тыс. населения [6].

Хирургическое лечение является единственным методом, способным излечить больных РЖ I-II стадии, редко III стадии. Однако резектабельность РЖ в целом составляет 25-50% [98], а частота рецидивов после радикальных операций достигает 60% [22, 54]. На момент обращения контингент больных местно-распространенным, неоперабельным РЖ (МРНРЖ) составляет около 30%, и, к сожалению, на протяжении многих лет не имеет

тенденции к снижению [4]. Больные МРНРЖ, метастатическим и рецидивным РЖ имеют плохой прогноз: медиана выживаемости при симптоматической терапии составляет 3-5 месяцев. Согласно рекомендациям ESMO, ХТ является единственным методом лечения таких пациентов и носит паллиативный характер.

В недавнем обзоре Cochrane показано, что ХТ при МРНРЖ и метастатическом РЖ увеличивает медиану продолжительности жизни до 10-11 месяцев, однако сопровождается увеличением риска серьезных побочных эффектов [93]. Паллиативная ЛТ назначается при прогрессирующей дисфагии [56, 63], причем эти рекомендации исходят главным образом из клинической практики, а не из исследований, и, таким образом, носят эмпирический характер. Большинство больных МРНРЖ сегодня получают симптоматическую терапию.

Важно отметить, что в настоящее время отсутствует практика разделения МРНРЖ и метастатического РЖ, хотя часть больных МРНРЖ могут длительное время оставаться без отдаленных метастазов и, таким образом, потенциально нуждаться в локальном лечении [91]. Крупные межцентровые рандомизированные исследования должны дать ответ на вопрос о целесообразности новых стратегий.

Если рассматривать проблему в целом, до настоящего времени не существует единого стандарта в лечении больных МРНРЖ. Все виды лечения можно подразделить на: 1) направленные на продление жизни (ХТ, ТТ, ЛТ); 2) направленные на снятие симптомов (ХТ, ЛТ, паллиативные операции, лазерная деструкция, фотодинамическая терапия, аргонплазменная коагуляция и др.).

Настоящий обзор посвящен характеристике современного состояния лечения при МРНРЖ и перспективам изменения существующей практики в ближайшем будущем на основе опубликованных результатов исследований.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

1. Лечение МРНРЖ с целью продления жизни

1.1 Химиотерапия или симптоматическая терапия МРНРЖ?

До недавнего времени эффективность ХТ при распространенном РЖ подвергалась сомнениям. Оправданным вариантом лечения считалась лучшая поддерживающая терапия (ЛПТ). По данным официальной российской статистики за 2009 г. из 12621 больных РЖ ХТ получили только 0,1 % [6]. Таким образом, при МРНРЖ, который встречается у 8-20% вновь выявленных больных (это от 3 до 7 тысяч человек ежегодно), специальное противоопухолевое лечение получают единицы. В 2006 г. Wagner et al. опубликовали метаанализ, в котором были обобщены данные 3 рандомизированных исследований, и показали, что использование ХТ при распространенном РЖ приводит к сокращению риска смерти по сравнению с ЛПТ (отношение рисков (ОР) 0,39; 95% ДИ: 0,28-0,52, 184 пациента), увеличению медианы общей выживаемости с 4,3 мес. до 11 мес. [92]. По данным другого систематического обзора, опубликованного Cochrane в 2010 г., при использовании ХТ первичный ответ опухоли, представляющий собой сумму полных, частичных регрессий и стабилизации опухолевого роста, составил от 33% [74] до 50% [62] (всего 88 пациентов). Время до прогрессирования составило 6,5-7,8 месяцев при ХТ в сравнении с 2,7-2,0 мес. при ЛПТ ($p < 0,0001$) [18, 80]. На основании результатов этих исследований сегодня считается неэтичным отказывать больному распространенным (локально и/или системно) неоперабельным РЖ в проведении ХТ. Но эти положительные по результатам исследования привели к возникновению новых вопросов, на которые необходимо дать ответ.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

1.2 Монохимиотерапия (моно-ХТ) или комбинированная ХТ?

Исходя из того что большинство пациентов на момент постановки диагноза РЖ имеют запущенную стадию болезни и не могут быть радикально прооперированы, ХТ в данной ситуации может быть направлена на снижение тяжести симптомов и улучшение выживаемости. Часто общее состояние больных МРНРЖ компрометировано, в связи с этим труден выбор между противоопухолевой эффективностью и токсичностью, иными словами, между несколькими химиопрепаратами и одним.

В течение многих лет наиболее широко используемым противоопухолевым препаратом в лечении РЖ являлся 5-фторурацил (5-ФУ), с частотой ответа опухоли 10 - 20% [52].

Кроме того, такие препараты как Митомицин С (ММС), адриамицин, этопозид и BCNU показали аналогичные результаты в исследованиях [19]. С конца 70х - начала 80х годов стали применять комбинированные схемы лечения, где по-прежнему в качестве одного из компонентов использовался 5-ФУ. Частота ответов составляла 25-30%, медиана общей выживаемости 5-7 месяцев (табл. 1).

Таблица 1. Комбинации химиопрепаратов при неоперабельном местно-распространенном и метастатическом РЖ

Режимы ХТ	N	Объективный Ответ, %	Медиана общей выживаемости, мес.	Автор, год
Схемы I поколения				
ФАМ (5-ФУ, адриамицин, ММС)	453	33	6.5	Gohmann, 1989 [29]
5-ФУ, кармустин	80	26	5.5	Gohmann, 1989 [29]
ФАМе (5-ФУ, адриамицин, ломустин)	76	25	7	GTSG, 1984 [89]
Схемы II поколения				
FAР (5-ФУ, адриамицин, цисплатин)	26	50	9	Moertel, 1986 [60]
FRPPIR (5-ФУ, цисплатин, эпирубицин)	22	27	НД	Kyoto RG, 1992 [51]
FR (5-ФУ, цисплатин)	21	24	НД	Kyoto RG, 1992 [51]
FLER (5-ФУ/лейковорин, эпирубицин, цисплатин)	90	35	8	Cervantes, 1993 [18]
ЕАР (этопозид, адриамицин, цисплатин)	67	64	9	Preusser, 1989 [73]
FAMTX (5-ФУ,	100	59	НД	Klein, 1989 [46]

адриамицин, высокие дозы MTX)				
ECF (эпирубицин, продленная инфузия 5-ФУ, цисплатин)	235	61	8.4	Bamias, 1996 [11]
5-ФУ = 5-фторурацил; ММС = митомицин С; MTX = метотрексат; НД = нет данных				

Достижения в области фундаментальных исследований привели к более глубокому пониманию механизмов действия многих химиотерапевтических препаратов. В результате в конце 80-х годов были разработаны схемы второго поколения с использованием препаратов платины и антрациклинов: FAMTX (5-ФУ, адриамицин, высокие дозы метотрексата), PF (5-ФУ, цисплатин), FAP (5-ФУ, адриамицин, цисплатин), EAP (этопозид, адриамицин, цисплатин) и другие. Несмотря на сравнительно высокую частоту ответа опухоли (24-61%), медиана выживаемости при комбинированной ХТ существенно не изменялась по сравнению с таковой при монокимиотерапии (5,5-9,0 месяцев) (табл. 1) Многокомпонентные схемы, кроме того, сопровождались высокой частотой токсических эффектов [46, 73].

В недавнем обзоре Cochrane 2010 г. были обобщены результаты 13 проспективных рандомизированных исследований, включавших 1914 больных неоперабельным местнораспространенным, рецидивным и метастатическим РЖ. Сравнивались режимы моно-ХТ 5ФУ и ПХТ двумя и тремя препаратами с использованием цисплатина, антрациклинов, 5-ФУ. Анализ показал преимущество комбинированной ХТ по сравнению с моно-ХТ. Время до прогрессирования (ВДП), медиана ОВ составили 5,6 против 3,6 мес., ОР 0,67 (95% ДИ: 0,49 – 0,93) и 8,3 мес. против 6,7 мес., ОР 0,82 (95% ДИ: 0,74-0,92). Токсичность в целом была выше в группе ПХТ, но разница не была статистически значимой. Токсические смерти были зарегистрированы у 1,5% и 1,1% при ПХТ и моно-ХТ соответственно [93]. Недостатком большинства исследований в этом метаанализе было то, они включали сочетание 5-ФУ и антрациклинов, без препаратов платины. Поэтому, вероятно, оптимальные результаты не были достигнуты. Таким образом, на сегодняшний день при многообразии схем ХТ в моно- или комбинированном режиме не существует единого стандарта в выборе лечения. В настоящее время большинство онкологов при исходно

удовлетворительном состоянии больных склоняются к выбору многокомпонентных схем ХТ, от которых ожидается больший противоопухолевый эффект.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

1.3 Какой режим ПХТ?

В начале 1980-х годов схемой выбора была комбинация FAM (5-фторурацил, доксорубин и митомицин-С), ее первичная эффективность в ранних исследованиях составляла 30% [19]. Однако в проведенных рандомизированных исследованиях продолжительность жизни по сравнению с монотерапией 5-ФУ была одинаковой [21], а в более поздних исследованиях эффективность комбинации FAM уменьшилась до 9–25%. В начале 90-х годов после проведения рандомизированного исследования, в котором комбинация FAM характеризовалась наименьшей выживаемостью, ей на смену пришла комбинация FAMTX (5-фторурацил, доксорубин, метотрексат) с частотой ответа от 33 до 50%. Выживаемость пациентов, получавших FAMTX, была выше (42 против 29 недель, $p = 0,004$). Токсичность была одинаковой (4+ степень, FAMTX, 4%; FAM, 3%) [45, 101, 102]. При сравнении FAMTX с комбинацией EAP (этопозид, доксорубин, цисплатин) при равной эффективности последняя оказалась менее токсичной [41].

В конце 90-х годов все чаще стали использоваться комбинации с включением препаратов платины (цисплатин). Одним из таких режимов является комбинация PF (цисплатин 100 мг/м² внутривенно в 1 день, 5-ФУ 1000 мг/м² внутривенно в 1-5 дни, интервал – 4 недели). Данная комбинация в настоящее время считается основной для лечения распространенного РЖ и используется в качестве эталона, с которым сравнивают все другие схемы лечения.

В рандомизированном исследовании EORTC сравнивалась эффективность комбинаций FAMTX, FUP (цисплатин, длительные инфузии 5-ФУ) и ELF (этопозид, лейковорин, 5-фторурацил) [95]. Результаты были разочаровывающими. Первичная эффективность всех трех комбинаций не превышала 20%, а средняя продолжительность жизни была одинаковой и составила в среднем около 7 мес. Схема ELF была предложена для лечения пожилых и ослабленных больных, как обладающая минимальной токсичностью. Она до

настоящего времени пользуется популярностью в связи с простотой проведения и возможностью применения амбулаторно.

На сегодняшний день известно только одно исследование, в котором было продемонстрировано преимущество цисплатин-содержащей комбинации ECF (эпирубицин, цисплатин, длительные инфузии 5-фторурацила) по сравнению с FAMTX [37]. Частота объективных эффектов (45% и 21%) и средняя продолжительность жизни (8,9 и 5,7 мес.) были достоверно лучше для ECF. Приблизительно одинаковые результаты отмечены в исследованиях, где сравнивались цисплатин-содержащие комбинации: ECF с EEC (эпирубицин, этопозид, цисплатин) [37], ECF с MCF (митомицин, цисплатин, 5-ФУ) [75], медиана ОВ составила от 5,5 до 9 месяцев (табл. 2).

Таблица 2. Сравнение эффективности схем комбинированной ХТ при распространенном РЖ в рандомизированных исследованиях III фазы

Режимы ХТ	N	Объективный ответ, %	Медиана выживаемости, мес.	Автор, год
FAMTX	133	12	6,7	Vanhoefer et al. [95]
ELF	132	9	7,2	
FUP	134	20	7,2	
5-FU	105	11,4	7,1	Ohtsu et al. [67] (JCOG9205)
CF	105	34,3	7,3	
UFTM	70	8,6	6	
ECF	67	15,3	5	Icli et al. [37]
EEC	64	20,3	6	
ECF	111	45	8,9	Webb et al. [97]
FAMTX	108	21	5,7	
ECF	289	42,4	9,4	Ross et al. [75]
MCF	285	44,1	8,7	

CF = цисплатин, 5-ФУ; ECF = эпирубицин, цисплатин, 5-ФУ; EEC = эпирубицин, этопозид, цисплатин; ELF = этопозид, лейковорин, 5-ФУ; FAMTX = 5-ФУ, доксорубицин, метотрексат; 5-FU = 5-ФУ; FUP = инфузия 5-ФУ, цисплатин; Japan Clinical Oncology Group (JCOG) = Японская клиническая онкологическая группа; MCF =

митомидин С, цисплатин, 5-ФУ; UFTM = урацил, 5-ФУ, тегафур, митомидин С.

Открытым остается вопрос выбора 2- или 3-компонентной ПХТ. В метаанализ Cochrane 2010 г. сравнения были проведены между схемами ECF и PF, ECF и EF (эпирубицин, 5-ФУ). В 1-е сравнение было включено 3 исследования и 501 больной, медиана ОВ была в пользу ECF: 9,4 против 7,3 месяцев, ОР 0,77 (95% ДИ: 0,62-0,95). Во 2-е сравнение вошли 7 исследований и 1147 больных, медиана ОВ при ECF составила 9,4 мес. против 6,5 мес. при EF, ОР 0,82 (95% ДИ: 0,73-0,92). Токсическая смертность была выше в группе ECF: 3,3% против 0,6%. Таким образом, было показано статистически значимое увеличение выживаемости при использовании комбинации трех химиопрепаратов (на основе платины с добавлением антрациклинов) в лечении распространенного РЖ [93].

Очевидно, таким образом, что четких стандартов лекарственного лечения больных местно-распространенным неоперабельным и метастатическим РЖ не существует. Схема PF считается стандартной в США, Корее и Японии, в то время как в Европе предпочтение чаще отдают схеме ECF. Многие, считая комбинации с включением цисплатина слишком токсичными, продолжают использовать «бесплатиновые» режимы (ELF или FAMTX). По объективному ответу опухоли платиновые комбинации с антрациклинами дают некоторые преимущества (30-35%), которые, однако, не влияют существенным образом на продолжительность жизни больных диссеминированным РЖ (8-9 мес.) [96, 97]. Токсичность этих режимов является существенным фактором, особенно для пожилых пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией и плохим общим состоянием. Поэтому выбор того или иного режима должен определяться конкретной клинической ситуацией. Так, при лечении пациентов молодого возраста в общем удовлетворительном состоянии без сопутствующих осложнений, таких как кровотечение, более предпочтительно назначать режимы с включением платины, например PF, ECF, EAP. У лиц пожилого возраста и ослабленных больных обоснованно назначение комбинации ELF, которая обладает умеренной токсичностью и может осуществляться в амбулаторных условиях [95].

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

1.4 Новые препараты

В последние годы возрос интерес к новым цитостатикам: таксанам, иринотекану, препарату платины III поколения оксалиплатину, пероральным фторпиримидинам (капецитабин, UFT, S-1). Их стали активно внедрять в схемы лечения распространенного РЖ (моно-ХТ, 2-, 3-компонентная комбинированная ХТ). Ранние исследования показали, что первичная эффективность этих препаратов в монорежиме и комбинациях не уступает предшествующим схемам лечения, а медиана ОВ на некоторых из них превышает условный рубеж в 9 месяцев.

Таксаны. Доцетаксел и паклитаксел в монотерапии I, II линии показали непосредственную эффективность 11–24% [7, 12, 65, 84]. Дальнейшие исследования были направлены на изучение присоединения таксанов к стандартной схеме PF. Паклитаксел-содержащие схемы показали объективный ответ 22-51%, с медианой выживаемости 6-14 мес. [35, 49, 77].

Van Cutsem et al. в исследовании V-325 [94], где участвовало 445 больных распространенным РЖ (96% имели отдаленные метастазы), сравнивали схемы DCF (доцетаксел, цисплатин, 5-ФУ) со стандартной PF. Комбинация DCF продемонстрировала превосходство над PF, время до прогрессирования составило 5,2 и 3,7 месяца ($p < 0,001$), риска рецидива через год снизился на 32%. Медиана ОВ в группе DCF составила 10,2 мес. по сравнению с 8,5 мес. в группе с PF ($p < 0,001$). Экспериментальный режим также привел к увеличению 2-летней ОВ с 9% до 18% ($p = 0,02$). Ценой этому была более высокая частота нейтропении (82% против 57%) на схеме DCF, что, однако, не привело к повышению числа смертей от токсичности. Средний возраст пациентов, включенных в это исследование, составил 55 лет, что значительно ниже среднего возраста больных РЖ. В связи с этим остается открытым вопрос о переносимости схемы DCF у лиц пожилого возраста.

Еще в одном рандомизированном исследовании, где участвовало 106 пациентов, были проанализированы схемы с еженедельным назначением доцетаксела (wTCF, доцетаксел 30 мг/м² в/в в 1 и 8 дни, каждые 3 недели). Частота объективного ответа в группе с wTCF достигла 49%, по сравнению с DCF в исследовании V-325 (37%), тяжелая токсичность оказалась заметно ниже (фебрильная нейтропения 4% против 29%; 3 или 4 степени диареи 10% против 19% соответственно) [87].

Roth et al опубликовали результаты рандомизированного исследования, в котором сравнивался стандартный режим ECF с комбинацией TC (доцетаксел, цисплатин) и TCF

(плюс инфузия 5-FU). Объективный ответ, полученный на TCF (37%) был выше, чем с TC (18%) или ECF (25%), а медиана ОБ была сопоставима в группах (8,2-11,0 мес.) [76].

Иринотекан. В 2005 году Dank et al. [25] сообщили о результатах III фазы рандомизированного исследования, где сравнили иринотекан-содержащий режим ILF (иринотекан, лейковорин, 5-ФУ) со стандартной схемой PF. Объективный ответ был выше в группе ILF (31,8 % против 25,8%). Различия во времени до прогрессирования (5,8 против 4,2 мес.) и ОБ (9,0 по сравнению с 8,7 мес.) не были статистически значимыми. Важным аспектом данного анализа явился низкий уровень тяжелой токсичности на схеме ILF, за исключением диареи (у 0,93% больных). Таким образом, иринотекан-содержащий режим, имеющий эквивалентную эффективность с цисплатин-содержащими режимами и благоприятный профиль токсичности, может быть использован в качестве альтернативы при противопоказаниях к цисплатину и/или антрациклинам.

В другое рандомизированное исследование, проведенное Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 9912 [16], было включено 704 пациента. Сравнивали дублет иринотекан-цисплатин (IP) и монотерапию 5-ФУ или новым пероральным фторпиримидином S-1. Частота объективного ответа на IP значительно превосходила таковую при монорежимах (38% против 9% и 28%, соответственно). Медиана выживаемости на IP составила 12,3 мес. по сравнению с 10,8 мес. на монокимиотерапии ФУ ($p = 0,055$). Однако, комбинированная ХТ была более токсична, чем моно-ХТ. Гематологическая токсичность в виде нейтропении 3 и более степени в группе IP была отмечена у 74%, в группе фторпиримидинов - у 13-16%. Исследование иринотекана в комбинации продолжается в III фазе.

Пероральные фторпиримидины. Изучается возможность применения в составе комбинированной химиотерапии новых пероральных фторпиримидинов (капецитабина, UFT), которые по своим фармакокинетическим параметрам не уступают 5-ФУ в длительных внутривенных инфузиях. Одним из основных недостатков комбинированной ХТ, содержащей инфузии 5-ФУ, является необходимость имплантировать центральный венозный катетер. Эта процедура увеличивает затраты на лечение, в том числе на связанные с ней катетер-ассоциированные осложнения. Пероральные фторпиримидины представляют собой привлекательную альтернативу 5-ФУ.

Капецитабин. Koizumi et al. [48] изучали эффективность лечения пациентов с распространенным и рецидивным РЖ, которые получали моно-ХТ капецитабином (828 мг/м^2 перорально два раза в день в течение 3 недель с 7 дневным перерывом), не менее 2

курсов. Объективный ответ у 31 включенных пациентов составил 19,4%, а медиана общей выживаемости - 8,1 мес. Медиана длительности ответа и времени до прогрессирования заболевания составили 4,1 месяца и 2,8 месяца соответственно. Токсичность 3 и более степени была редкой.

В другом рандомизированном исследовании [40] из Кореи, включавшем 316 пациентов с поздними стадиями РЖ, сравнивали дублет ХР (капецитабин, цисплатин) со стандартной схемой РР. Основная цель исследования заключалась в том, чтобы доказать, что выживаемость без прогрессирования (ВБП) при использовании режима ХР не меньше чем при РР. Медиана ВБП в группе ХР была 5,6 мес. по сравнению с РР 5,0 мес. (ОР 0,81, 95% ДИ: 0,63-1,04). Медиана ОВ составила 10,4 мес. на ХР против 9,3 мес. при РР (ОР 0,85, 95% ДИ: 0,65-1,11). Токсичность сравниваемых режимов была схожа, наиболее часто встречающаяся нейтропения 3 и 4 степени, отмечена у 16 и 19% больных. Только ладонно-подошвенный синдром был заметно выше в группе капецитабина (22% против 4%), но поддавался коррекции.

Не меньшую эффективность по критерию ОВ продемонстрировал капецитабин сравнительно с 5-ФУ и в триплетных схемах лечения. В исследовании REAL-2 [23], включавшем 1002 больных распространенным раком пищевода, пищеводно-желудочного соустья и желудка (из них 269 больных МРНРЖ) сравнивали схемы ECF, ECX (эпирубицин, цисплатин, 5-ФУ или капецитабин), EOF, EOX (эпирубицин, оксалиплатин, 5-ФУ или капецитабин). Медиана выживаемости больных с отдаленными метастазами составила 9,3 мес. по сравнению с 14,0 мес. при местно-распространенном раке (ОР 1,54; 95% ДИ: 1,34 - 1,78; $p < 0.001$). По сравнению со стандартным режимом ECF комбинация EOX позволила улучшить медиану продолжительности жизни до 11,2 мес. против 9,2 мес. при ECF (ОР 0,80; 95% ДИ: 0,66-0,97), $p = 0,02$ и 1-годичную выживаемость (47% против 38%). Однако, замена цисплатина на оксалиплатин привела к достоверному снижению частоты тромбозов с 15,1% до 7,6% ($p = 0,0003$). Замена 5-ФУ в схеме ECF на капецитабин (ECX) привела к увеличению частоты ладонно-подошвенного синдрома (4% против 10%) и нейтропении (42% против 51%) 3-й и выше степени. Благодаря этому исследованию, режим EOX во многих центрах стал стандартным. Альтернативой ему может служить режим ECX.

S-1. Относительно новое производное четвертого поколения *S-1* содержит 2 биохимических модулятора, позволяющих усиливать эффект 5-фторурацила. Японский опыт применения S-1 в монотерапии при распространенном РЖ, включающий более 4000

пациентов, показал эффективность этого препарата – объективный ответ зарегистрирован у 32-49% больных, медиана ОВ составляет более 8 мес., 1-годичная ОВ – более 30% [47, 78].

S-1 был также изучен в комбинации с препаратами платины. В одном из исследований изучали комбинацию цисплатин (75 мг/м^2 , внутривенно в 1 день) и S-1 (50 мг/м^2 ежедневно 1-21 дни каждые 28 дней) у 47 больных [8]. Объективный ответ был зарегистрирован в 51% случаев, медиана ОВ составила 10,9 месяцев. Токсичность 3 или 4 степени (главным образом, нейтропения, усталость, тошнота и рвота) наблюдались у 26%. Следует отметить, что существуют различия в индивидуальной переносимости препарата S-1 для белой и азиатской рас. В связи с этим суточная доза препарата различалась, составляя 50 и 80 мг/м^2 соответственно.

Koizumi et al. [48] провели рандомизированное исследование, где сравнили цисплатин + S-1 и моно-ХТ S-1. В анализ было включено 305 больных распространенным РЖ. Схема монотерапии включала S-1 ежедневно перорально дозу 80 мг/м^2 на два приема в течение 28 дней. При комбинации больные получали S-1 в той же дозе в течение 21 дней в сочетании с цисплатином (60 мг/м^2), внутривенно в 8 день. Лечение по обеим схемам проводили с интервалом в 2 недели. Медиана общей выживаемости в группе комбинированного лечения по сравнению с моно-ХТ составила 13,0 мес. против 11,0 мес. (ОР 0,77; $p=0.04$). Токсических смертей не зарегистрировано. Наиболее частыми осложнениями 3 или 4 степени в группе моно-ХТ были нейтропения (11%), анорексия (6%), анемия (4%), диарея (3%). В группе комбинированной терапии профиль тяжелой токсичности составили нейтропения (40%), анорексия (30%), анемия (26%), тошнота и лейкопения (по 11%).

Недавно Shitara et al. [83] опубликовали ретроспективное сравнение режимов S-1+цисплатин (SP) и капецитабин+цисплатин (XP). В анализ были включены результаты исследования SPIRIT, где ХТ по схеме SP получили 50 пациентов с распространенным РЖ и двух других исследований (AVAGAST, ToGA), где лечение по схеме XP получили 26 пациентов. Объективный ответ был зарегистрирован у 43,2% пациентов в группе SP и у 50% - в XP ($p = 0,62$). Медиана времени до прогрессии в группе SP по сравнению с XP составила 5,8 мес. против 5,2 мес., ($p = 0,91$), медиана ОВ 13,8 мес. против 13,5 мес. соответственно ($p = 0,97$). Токсичность 3 и более степени не имела статистически значимых различий в сравниваемых группах, хотя ладонно-подошвенный синдром 1-2 ст.

был наиболее частым в ХР группе, 3 ст. не регистрировался. Таким образом, схемы SP и ХР показали схожую эффективность и безопасность у пациентов с распространенным РЖ. В исследовании III фазы Ajani et al. из США [9] преимущества S-I-содержащей схемы S-1+ цисплатин сравнительно со стандартной PF получено не было. По-видимому, успешный опыт применения S-1 на азиатских пациентах на Европу и Северную Америку экстраполировать пока преждевременно.

Оксалиплатин. В рандомизированном исследовании III фазы [10], включавшем 220 пациентов (медиана возраста 64 года) с метастатической аденокарциномой пищевода и желудка, сравнивали режимы FLP (5-ФУ, лейковорин, цисплатин) и FLO (5-ФУ, лейковорин, оксалиплатин). В целом, токсичность была ниже в группе FLO. В подгрупповом анализе у больных старше 65 лет (94 пациента) объективный ответ (41% против 18%; $p=0,012$) и время до прогрессирования (6,0 против 3,1 месяцев; $p = 0,029$) на FLO были выше по сравнению с FLP. Токсичность 3 и более степени была низкой в обеих группах. Таким образом, схема FLO возможно будет предпочтительна в лечении пожилых пациентов, что требует подтверждения в проспективных исследованиях.

Комбинация оксалиплатина с капецитабином доказала свою эффективность и безопасность в лечении колоректального рака и в настоящее время активно исследуется и внедряется в I линию терапии РЖ. На сегодняшний день известно исследование II фазы [36], в котором применяли ХТ оксалиплатин и капецитабин (XELOX) пациентам с неоперабельным РЖ ($n=50$). Пациенты получали максимум восемь циклов оксалиплатина 130 мг/м^2 в 1-й день с капецитабином 1000 мг/м^2 перорально дважды в день с 1 по 14 дни 3-недельного цикла. Объективный ответ составил 42% (95% ДИ: 28,6–56,7). Медиана времени до прогрессирования и общая выживаемость составили 5,8 (95% ДИ: 3,4–8,2) и 11,1 мес. (95% ДИ: 5,6–16,5) соответственно. Наиболее часто встречались гематологическая токсичность – нейтропения 3 и 4 ст. (12%), а также – тошнота (34%), ладонно-подошвенный синдром (26%), диарея (24%) и нейропатия (22%). Токсических смертей зарегистрировано не было.

В систематическом обзоре и метаанализе эффективности и переносимости ХТ при распространенном РЖ сообщества Cochrane [93] были сделаны следующие выводы:

- Схема ECF имеет статистически значимое преимущество в общей выживаемости (ОР 0,77, 95% ДИ: 0,62-0,95) сравнительно с PF (без антрациклинов);

- Схема ECF дает преимущество по ОВ перед сочетанием 5-ФУ с антрациклином (ОР 0,83, 95% ДИ: 0,76-91);
- Схемы, содержащие цитостатики нового поколения (иринотекан, доцетаксел, пероральные фторпиримидины, оксалиплатин), не показали статистически значимого преимущества перед стандартными платино-содержащими схемами, однако, имеют ряд преимуществ в виде более низкой токсичности и удобства приема, в связи с чем могут быть использованы в качестве альтернативы, а также II линии лечения РЖ.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

1.5 Таргетная терапия

Действие таргетных препаратов (ТП) направлено на определенные антигены-мишени на мембранах и внутри раковых клеток, что, по замыслу, позволяет достичь высокой специфичности воздействия. В настоящее время испытания II, III фазы рандомизированных исследований по лечению распространенного РЖ включают множество ТП (табл. 3).

Таблица 3. Таргетная терапия распространенного РЖ (исследования II и III фазы)

Автор, год	Режимы ХТ	N	ОО, %	ВДП, месяцы	ОВ, месяцы
Анти-HER2 терапия					
Bang et al. [14]	Trastuzumab + cisplatin/5FU	298	47%	6,7	13,8
	Cisplatin/5FU alone	296	35%	5,5	11,1
Pishviain et al. [72]	Lapatinib + capecitabine	67	22%	28% at 5 m	NS
Анти-EGFR терапия					
Pinto et al. [71]	Cetuximab + FOLFIRI	38	44%	8,0	16
Pinto et al. [70]	Cetuximab + docetaxel/cisplatin	72	41%	5,0	9
Han et al. [32]	Cetuximab + FOLFOX	40	50%	5,5	9,9
Kim et al. [43]	Cetuximab + XELOX	44	52%	6,5	11,5
Enzinger et al. [27]	Cetuximab + ECF	67	58%	5,9	11,5
Anti-VEGF терапия					

Ohtsu et al. [66]	Bevacizumab + cis/capecitabine	387	46%	6,7	12,2
	Placebo + cis/capecitabine	387	37%	5,3	10,1
Shah et al. [82]	Bevacizumab + cis/irinotecan	47	65%	8,3	12,3
Shah et al. [81]	Bevacizumab + docetaxel/cis/5-FU	44	67%	12,0	16,8
Терапия ингибиторами тирозинкиназы VEGF					
Sun et al. [85]	Sorafenib + doce/cisplatin (I линия)	44	41%	5,8	13,6
Kim et al. [42]	Sorafenib + cisplatin/cape (I линия)	21	63%	10,0	16,7
Bang et al. [13]	Sunitinib (2nd line)	76	3%	2,3	6,8
Moehler et al. [58]	Sunitinib (2nd line)	52	4%	1,3	5,8
N – число пациентов, ОО – объективный ответ, ВПД – время до прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, исследования III фазы выделены цветом					

Наибольший интерес представляют рандомизированные многоцентровые исследования III фазы. В исследовании ToGA [14] изучали эффективность комбинации трастузумаба с фторпиримидином (5-ФУ или капецитабин) и цисплатином по сравнению со стандартной схемой PF в I линии лечения больных МРНРЖ и метастатическим HER2-позитивным РЖ. Из 3800 больных, подходивших под условия включения, 22% (n=594) имели HER2-позитивный РЖ. В группе трастузумаба объективный ответ составил 47% против 35% в группе PF, время до прогрессирования 6,5 против 5,7 месяцев (ОР 0,71, 95% ДИ: 0,59-0,85; $p = 0,0002$), медиана ОВ 13,8 против 11,1 месяца (ОР 0,74, 95% ДИ: 0,60-0,91; $p = 0,0046$) соответственно. Профиль токсичности был схожим, токсические смерти были зарегистрированы у 3% больных в группе трастузумаба против 1% в группе ХТ, кардиальные нежелательные явления встречались у 6% больных обеих групп.

В другом масштабном рандомизированном исследовании III фазы AVAGAST [66] оценивали эффективность добавления к стандартной ХТ (цисплатин+капецитабин) бевацизумаба. Рандомизировано 774 пациента. В группе бевацизумаба объективный ответ по сравнению с ХТ составил 46% против 37%, время до прогрессирования 6,7 против 5,3 месяцев (ОР 0,8; $p=0,003$), медиана ОВ составила 12,2 против 10,1 месяцев (ОР 0,87, $p=0,1002$). Токсичность в обеих группах была приемлемой, без увеличения частоты

кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) 3 и более степени, перфорации ЖКТ в группе бевацизумаба, что соизмеримо с таковой при колоректальном раке (2,3%).

В целом, накопленный опыт исследований ТП в лечении РЖ позволяет сделать следующие предварительные выводы:

- Гиперэкспрессия HER2 определяется приблизительно у 20% больных РЖ, сочетание трастузумаб + ХТ значительно увеличивает общую выживаемость пациентов с HER2+ РЖ. В настоящее время комбинация трастузумаба с ХТ (цисплатин + 5-ФУ/капецитабин) разрешена к применению.
- Добавление бевацизумаба к стандартной химиотерапии метастатического и МРНРЖ приводит к улучшению безрецидивной, но не общей выживаемости.
- Эрлотиниб и гефитиниб признаны неэффективными.
- Цетуксимаб и бевацизумаб повышают эффективность 5-ФУ, иринотекана, оксалиплатина, цисплатина и доцетаксела по данным исследований II фазы. Исследования III фазы продолжаются.
- Эффективность лапатиниба в комбинации с ХТ изучается в исследовании III фазы LOGIC.
- Сорафениб в комбинации с доцетакселом признан перспективным на основании исследования фазы II, необходимы исследования III фазы.
- Эффективность сунитиниба, эверолимуса оценивается в текущих исследованиях II фазы.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

1.6 Лучевая терапия

Декларативно единственным эффективным методом лечения РЖ считается хирургическое лечение. Однако кандидатами для потенциально радикального хирургического лечения могут быть только 25-40% больных локализованной аденокарциномой желудка [69]. Доля больных исходно МРНРЖ, по данным разных авторов, составляет до 30% [1, 2, 3]. Учитывая отсутствие отдаленных метастазов, в таких ситуациях помимо системного лечения, требуются и локальные методы противоопухолевого воздействия, в первую очередь - ЛТ. Аденокарциному желудка относят к радиорезистентным опухолям. В адъюванте ЛТ не улучшала выживаемость больных при РЖ и была менее эффективна в

сравнении с химиотерапией [31]. По данным других исследователей, ЛТ в лечении РЖ более эффективна, чем ХТ, по крайней мере, при локализации опухоли в кардиальном отделе [99, 103]. В отдельных публикациях сообщается о высокой непосредственной эффективности ЛТ, заключающейся в ослаблении выраженности симптомов, связанных с ростом опухоли и достигающей 66-85%, а также увеличении медианы продолжительности жизни больных до 5-15 месяцев [15, 59, 64, 79] (табл. 5).

Таблица 5. Результаты применения ЛТ в лечении нерезектабельного местно-распространенного или рецидивного рака желудка

Исследования	n	Лечение	ЛТ	ХТ	Результаты
Рандомизированное Mayo Clinic [59]	48	ДЛТ ± ХТ	35,0-37,5 Гр в течение 4-5 недель	5 FU одновременно с ДЛТ	Медиана ОВ 13 и 6 месяцев и 5- летняя ОВ 12% против 0% в пользу ДЛТ +5- FU
Рандомизированное GITSG [79]	90	ХТ ± ДЛТ	50 Гр расщепленный курс в течение 8 недель	5FU одновременно с ДЛТ, затем консолидация 5FU/MeCCNU	4-летняя ОВ 18% против 7% в пользу ХТ + ДЛТ
Рандомизированное EORTC [15]	90	ДЛТ ± ХТ	55,5 Гр в течение 6 недель	5FU	14% (3 больных) длительная выживаемость ДЛТ и 5FU
Ретроспективное MGH [64]	32	ДЛТ ± ХТ	45-55 Гр в течение 5-6 недель	5FU одновременно с ДЛТ, затем консолидация 5FU/MeCCNU	ДЛТ + ХТ: медиана ОВ 14 месяцев для неоперабельной и остаточной; 4- летняя ОВ 10%

Примечание: ДЛТ = дистанционная лучевая терапия; ХТ = химиотерапия; 5-FU = 5-фторурацил; МеCCNU = семустин; (GITSG) = группа исследования опухолей желудочно-кишечного тракта; European organization for research and treatment of cancer (EORTC) = Европейская организация по исследованию и лечению рака; MGH = госпиталь Massachusetts; Гр = Грей					

Большинство исследований III фазы показали преимущество комбинированной ХЛТ по сравнению с ЛТ в лечении МРНРЖ и рецидивного/резидуального РЖ.

В рандомизированном исследовании Moertel et al. [59] пациенты получали либо ЛТ (35,0 - 37,5 Гр в течение 4-5 недель), либо комбинацию ЛТ по той же схеме с ХТ 5-ФУ в течение первых 3 дней ЛТ. Медиана ОВ, 5-летняя ОВ была значимо выше в группе ХЛТ по сравнению с ЛТ: 13,0 против 6,0 месяцев, 12% против 0%, соответственно.

В исследовании EORTC [15] больным местно-распространенным РЖ проводили ЛТ в дозе 55,5 Гр за 6 недель в сочетании или без одновременной ХТ 5-ФУ, с последующей операцией. Трехлетняя выживаемость 22 пациентов с резидуальной опухолью после резекции в группе ХЛТ составила 14%.

В других исследованиях сравнивали ХТ с ХЛТ. В исследовании GITSG [79] было включено 90 больных неоперабельным либо резидуальным (микро- и макроскопическая остаточная опухоль) после паллиативной резекции РЖ. Лечение проводили в режиме ХЛТ или ХТ (5-FU/МеCCNU). Облучение проводили в режиме традиционного фракционирования расщепленным курсом до СОД 50 Гр. После ХЛТ 4-летняя выживаемость была статистически значимо выше по сравнению с ХТ (18% против 6% соответственно). Другое исследование GITSG [90] не показало преимущества ХЛТ по сравнению с ХТ, возможно, это было обусловлено тем, что 50% пациентов в этой группе не получили оптимальную дозу ЛТ.

Ретроспективный анализ, проведенный в клинике Mayo (MGH), показал преимущество в локальном контроле и общей выживаемости при использовании комбинированной ХЛТ. Длительная выживаемость была зарегистрирована у 10% пациентов, получавших ХЛТ

после субтотальной резекции с остаточной опухолью (MGH) или неоперабельной болезнью [30, 64], тогда как дополнительная химиотерапия не приводила к излечению больных.

Wieland и Hummen применяли ЛТ у больных с неоперабельным РЖ. Суммарную очаговую дозу (СОД) по возможности довели до 60 Гр, 1,5 - 2,0 Гр за фракцию. Показатели 3- и 5-летней выживаемости составили 11% (9 из 82) и 7% (5 из 72) соответственно [100]. В клинике Архангельского онкологического диспансера дистанционное облучение до условно радикальной дозы 50-66 Гр в эквиваленте на традиционное фракционирование при МРНРЖ приводило к 3-летней выживаемости у 25-32% больных МРНЖ. При симптоматическом лечении и паллиативной химиотерапии более 3 лет выживали 3% больных [5].

Whittington et al. было проведено исследование [99], в котором больным с неоперабельной аденокарциномой пищевода или пищеводно-желудочного соустья, назначалась комбинированная терапия (ХЛТ) или монотерапия (ЛТ, ХТ). Локальный ответ был выше в группе ХЛТ по сравнению с ЛТ и ХТ (52% против 4% и 0%). Медиана ОВ в группе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией составила 10 против 5 месяцев.

В целом, можно заключить, что роль ЛТ в лечении МРНРЖ серьезно недооценена. Несмотря на то, что до настоящего времени нет согласия относительно объемов облучения, разовой, суммарной дозы, опубликованные исследования чаще давали позитивные результаты.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

2. Лечение МРНРЖ, направленное на снятие симптомов

Выделяют несколько методов симптоматического лечения: 1) паллиативная ХТ; 2) паллиативные операции (резекция опухоли, наложение анастомозов, гастростомы); 3) эндоскопическая лазерная терапия или установка стентов; 4) паллиативная ЛТ.

Наиболее частыми симптомами, сопровождающими рост локальной опухоли в желудке, являются боль, кровотечение (кровавая рвота, мелена) и обструкция (дисфагия, рвота, непроходимость). Они могут оказывать значительное влияние на качество жизни пациента. Медиана ОВ больных местно-распространенным неоперабельным, метастатическим и рецидивным РЖ без лечения составляет 3-5 месяцев. Проведение паллиативной операции направлено на облегчение симптомов, улучшение выживаемости, минимизации послеоперационных осложнений, смертности, а также необходимости

длительной госпитализации [38, 55, 68]. По данным ряда авторов, резекция первичной опухоли приводит к увеличению ОВ до 8-12 месяцев [17, 34, 57, 61].

При невозможности выполнить резекцию опухоли накладывают обходной гастроэнтероанастомоз (ГЭА). Облегчение симптомов после ГЭА временное и не имеет преимуществ в выживаемости по сравнению с полной или проксимальной паллиативной резекцией желудка [17, 26, 57].

Применяются различные эндоскопические методы паллиативного лечения симптомов, связанных с обструкцией. Лазерная абляция опухоли может быть эффективна, но наступающее облегчение носит временный характер и требует повторного лечения [52]. Использование расширяющих стентов облегчает симптомы высокой кишечной непроходимости у 85-90% пациентов с опухолями желудочно-пищеводного соустья или кардиального отдела желудка [24, 46].

Облучение в настоящее время не является стандартом лечения больных МРНРЖ, и, как правило, назначается в монорежиме или в комбинации с ХТ с паллиативной целью для купирования симптомов РЖ [28, 44, 56, 59]. В облегчении симптомов ЛТ и ХЛТ достаточно эффективны: 50-75% больных МРНРЖ и метастатическим РЖ отмечают субъективное улучшение, а медиана времени ответа составляет 4-18 месяцев [15, 59, 79, 80]. Так, Teu et al. [88] ретроспективно оценили результаты паллиативной ЛТ у пациентов с симптоматическим местно-распространенным или рецидивирующим РЖ. В исследование было включено 33 пациента в период с ноября 1999 года по декабрь 2004 года. 17 пациентов получили СОД 30 Гр (10 фракций), остальные от 8 до 40 Гр. Медиана ОВ составила 145 дней, 1-годичная выживаемость - 8%. На ЛТ ответили 13 из 24 (54%) пациентов с кровотечением, 2 из 8 (25%) пациентов с болью и 2 из 8 (25%) больных с обструкцией. Медиана продолжительности ответа для пациентов с кровотечением, болью и обструкцией составила 140, 102 и 105 дней, соответственно.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Заключение

В обзоре обобщены результаты рандомизированных исследований II, III фазы и обзоров с конца 70-х годов по настоящее время по лечению больных неоперабельным локально-распространенным и метастатическим РЖ. Несмотря на многообразие режимов ХТ, даже

самые эффективные приводят к противоопухолевому эффекту, включающему комбинацию полных, частичных регрессий и стабилизации опухоли, не более чем у 50% больных и медиану ОВ, не превышающую 12 мес. Трудно поддается объяснению то, что в большинстве исследований не разделено понятие МРНРЖ и метастатический РЖ, которые, по нашему убеждению, требуют различного подхода в лечении.

На основании результатов рандомизированных исследований комбинированная платино-содержащая ХТ (PF, ECF) показала преимущество в ОВ больных МРНРЖ по сравнению с ЛПТ и моно-ХТ. Цитостатики нового поколения, такие как иринотекан, доцетаксел, пероральные фторпиримидины, оксалиплатин, не показали статистически значимого преимущества перед стандартными платино-содержащими схемами, однако, характеризуются более низкой токсичностью и удобством приема, в связи с чем могут быть использованы в качестве альтернативы, а также во II линии лечения РЖ. Пожилым, ослабленным больным может быть применена моно-ХТ 5-ФУ, бесплатиновые режимы (ELF, 5-ФУ+лейковорин, капецитабин и др.), которые не ухудшают качество жизни и практически не уступают по эффективности платиносодержащим схемам в исследованиях. Современные достижения в медицине и изучение молекулярно-генетических характеристик больных РЖ позволили развивать новое направление в лечении – таргетную терапию. На сегодняшний день зарегистрировано 2 таргетных препарата для лечения РЖ: трастузумаб и бевацизумаб. Остальные таргетные препараты пока не доказали свою эффективность, или находятся на клинических испытаниях.

Лучевая терапия в настоящее время не является стандартным методом лечения МРНРЖ, чаще носит паллиативный характер, назначается с целью купирования симптомов. Однако имеется опыт применения ЛТ при МРНРЖ в лечебной дозе, было показано улучшение безрецидивной и общей выживаемости таких больных при сравнении с ЛПТ. Проблема состоит в отсутствии согласия относительно сроков проведения, фракционирования, дозы облучения, а также возможности одновременного либо последовательного применения ЛТ с ХТ. В рамках исследований предстоит выяснить, какие больные МННРЖ могут быть кандидатами для ЛТ и ХЛТ.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Список литературы:

- 1 *Важенин А.В.* Лучевая терапия в комбинированном и паллиативном лечении рака желудка. Челябинск. 2000. 198 с.
- 2 *Вальков М.Ю., Золотков А.Г., Асахин С.М., Калашников А.Р.* Возможности лучевой терапии при неоперабельном раке желудка. // Паллиативная медицина и реабилитация. 1999. № 2. 41с.
- 3 *Вальков М.Ю., Петелин Г.И., Мардынский Ю.С., с соавт.* Лучевая терапия до условно радикальной дозы в лечении больных местно-распространенным неоперабельным раком желудка. // Российский онкологический журнал. 2008. № 3. С. 29-34.
- 4 *Давыдов М. И.* Современные методы диагностики и лечения рака желудка. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1997. № 1. С. 35-38.
- 5 *Петелин Г.И.* Лучевая терапия в лечении больных местно-распространенным неоперабельным раком желудка: автореферат диссертации кандидата медицинских наук : 14.00.19 / Петелин Григорий Иванович ; Северный государственный медицинский университет. Обнинск. 2007. 18 с.
- 6 *Чиссов В.И., Старинский В.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. // Москва: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010 г. С. 28.
- 7 *Ajani J.A., Fairweather J., Dumas P. et al.* Phase II study of Taxol in patients with advanced gastric carcinomas. // Cancer Journal From Scientific American. 1998. V. 4. P. 269–274.
- 8 *Ajani J.A., Lee F.C., Singh D.A. et al.* Multicenter phase II trial of S-1 plus cisplatin in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. // Journal of Clinical Oncology. 2006. V. 24. P. 663– 667.
- 9 *Ajani J.A., Rodriguez G., Bodoky G. et al.* Gastrointestinal Cancers Symposium. 2009. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 (CS) with cisplatin/5-FU (CF) as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer (FLAGS). // Gastrointestinal Cancer Research. 2009. V. 3. N6. P. 239–244.
- 10 *Al-Batran S-E., Hartmann J.T., Probst S. et al.* Phase III Trial in Metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: A study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. // Journal of Clinical Oncology. 2008. V. 26. P. 1435–1442.

- 11 *Bamias A., Hill M.E., Cunningham D. et al.* Epirubicin, cisplatin and protracted venous infusion of 5-fluorouracil for esophagogastric adenocarcinoma. // *Cancer*. 1996. V. 77. P. 1978–1985.
- 12 *Bang Y.J., Kang W.K., Kang Y.K. et al.* Docetaxel 75 mg/m² is active and well tolerated in patients with metastatic or recurrent gastric cancer: a phase II trial. // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2002. V. 32. P. 248–254.
- 13 *Bang Y-J., Kang Y-K., Kang W. et al.* Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. // *Investigational New Drugs*. 2010. P. 1–10.
- 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, randomized controlled trial. // *Lancet*. 2010. V. 376 (9742). P. 687–97.
- 15 *Bleiberg H., Goffin J.C., Dalesio O. et al.* Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in resectable gastric cancer. A randomized trial of the gastro-intestinal tract cancer cooperative group of the EORTC. // *European Journal of Surgical Oncology*. 1989. V. 15. P. 535–543.
- 16 *Boku N., Yamamoto S., Shirao K. et al.* Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). // *Journal of Clinical Oncology*. 2007. V. 25. N 18S. P. Abstract LBA4513.
- 17 *Bozzetti F., Bonfanti G., Audisio R.A. et al.* Prognosis of patients after palliative surgical procedures for carcinoma of the stomach. // *Surg Gynecol Obstet journal*. 1987. V. 164. P. 151–154.
- 18 *Cervantes A., Villar-Grimalt A., Abad A. et al.* 5-Fluorouracil, folinic acid, epidoxorubicin and cisplatin (FLEP) combination chemotherapy in advanced measurable gastric cancer. A phase II trial of the Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy (TTD). // *Annals of Oncology*. 1993. V. 4. P. 753–757.
- 19 *Cocconi G.* Chemotherapy of advanced gastric cancer: to be completely rewritten? // *Annals of Oncology*. 1994. V. 5. P. 8–11.
- 20 *Crew K.D., Neugut A.I.* Epidemiology of gastric cancer. // *World Journal of Gastroenterology*. 2006. V. 12. N 3. P. 354–362.
- 21 *Cullinan S., Moertel C., Fleming F. et al.* A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma: fluorouracil versus

fluorouracil and doxorubicin versus fluorouracil, doxorubicin and mitomycin. // *Journal of the American Medical Association*. 1985. V. 253. P. 2061–2067.

22 *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. P. 11–20.

23 *Cunningham D., Starling N., Rao S. et al.* Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. // *New England Journal of Medicine*. 2008. V. 358. P. 36–46.

24 *Cusumano A., Ruol A., Segalin A. et al.* Push-through intubation: effective palliation in 409 patients with cancer of the esophagus and cardia. // *Annals of Thoracic Surgery*. 1992. V. 53. P. 1010–1014.

25 *Dank M., Zaluski J., Barone C. et al.* Randomized phase 3 trial of irinotecan (CPT-11) + 5FU/folinic acid (FA) vs CDDP + 5FU in 1st-line advanced gastric cancer patients. // *Journal of Clinical Oncology*. 2005. ASCO Annual Meeting Proceedings. V. 23. N. 16S. Part I of II. P. 4003.

26 *Ekbom G.A., Gleysteen J.J.* Gastric malignancy: resection for palliation. // *Surgery*. 1980. V. 88. P. 476–481.

27 *Enzinger P., Burtress B., Hollis D. et al.* CALGB 80403/ECOG 1206: A randomized phase II study of three standard chemotherapy regimens (ECF, IC, FOLFOX) plus cetuximab in metastatic esophageal and GE junction cancer. // *Journal of Clinical Oncology*. 2010. V. 28(15s). P. abstract 4006.

28 *Falkson G., van Eden E.B.* A controlled clinical trial of fluorouracil plus imidazole carboxamide dimethyl triazeno plus vincristine plus bis-chloroethyl nitrosourea plus radiotherapy in stomach cancer. // *Medical and Pediatric Oncology*. 1976. V. 2. P. 111–117.

29 *Gohmann J.J., Macdonald J.S.* Chemotherapy of gastric cancer. // *Cancer Investigation*. 1989. V. 7. P. 39–52.

30 *Gunderson L., Hoskins B., Cohen A.M.* Combined modality treatment of gastric cancer. // *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 1983. V. 9. P. 965.

31 *Hallisey M.T., Dunn J.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. 28; N 343(8909). P. 1309–1312.

32 *Han S.W., Oh D.Y., Im S.A. et al.* Phase II study and biomarker analysis of cetuximab combined with modified FOLFOX6 in advanced gastric cancer. // *British Journal of Cancer*. 2009. V. 100. N 2.P. 298–304.

- 33 *Hartgrink H.H., Putter H., Klein K.E. et al.* Value of palliative resection in gastric cancer. // *British Journal of Surgery*. 2002. V. 89. P. 1438–1443.
- 34 *Haugstvedt T., Viste A., Eide G.E., Soreide O.* The survival benefit of resection in patients with advanced stomach cancer: the Norwegian multicenter experience. *Norwegian Stomach Cancer Trial*. // *World Journal of Surgery*. 1989. V.13. P. 617–621.
- 35 *Honecker F., Kollmannsberger C., Quietzsch D. et al.* Phase II study of weekly paclitaxel plus 24-h continuous infusion 5-fluorouracil, folinic acid and 3-weekly cisplatin for the treatment of patients with advanced gastric cancer. // *Anticancer Drugs*. 2002. V. 13. P. 497–503.
- 36 *Hui-yan Luoa, Rui-hua Xua, Feng Wanga et al.* Phase II Trial of XELOX as First-Line Treatment for Patients with Advanced Gastric Cancer. // *Chemotherapy* 2010;56:94-100.
- 37 *Icli F., Celik I., Aykan F. et al.* A randomized phase III trial of etoposide, epirubicin, and cisplatin versus 5-fluorouracil, epirubicin, and cisplatin in the treatment of patients with advanced gastric carcinoma. // *Cancer*. 1998. V. 83. P. 2475–2480.
- 38 *Isozaki H., Okajima K., Kawashima Y. et al.* Relative non-curative resection of gastric cancer: a review of 106 cases. // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 1993. V. 39. P. 657–662.
- 39 *Jemal A., Bray F., Center M.M. et al.* Global cancer statistics. // *CA – A Cancer Journal for Clinicians*. 2011. V. 61. P. 69–90.
- 40 *Kang Y., Kang W.K., Shin D.B. et al.* Randomized phase III trial of capecitabine/ cisplatin (XP) vs. continuous infusion of 5-FU/cisplatin (FP) as firstline therapy in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): Efficacy and safety results. // *Journal of Clinical Oncology*. 2006. V. 24. P. 18S (Abstract LBA4018).
- 41 *Kelsen D., Atiq O.T., Saltz L. et al.* FAMTX versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. // *Journal of Clinical Oncology*. 1992. V. 10. P. 541–548.
- 42 *Kim C., Lee J-L., Choi Y. et al.* Phase I dose-finding study of sorafenib in combination with capecitabine and cisplatin as a first-line treatment in patients with advanced gastric cancer. // *Investigational New Drugs*. 2012. V. 30. N. 1. P. 306–315.
- 43 *Kim C., Lee J-L., Ryu M-H. et al.* A prospective phase II study of cetuximab in combination with XELOX (capecitabine and oxaliplatin) in patients with metastatic and/or recurrent advanced gastric cancer. // *Investigational New Drugs*. 2011. V. 29. N. 2. P. 366–373.

- 44 *Klaassen D.J., MacIntyre J.M., Catton G.E. et al.* Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil--an Eastern Cooperative Oncology Group study. // *Journal of Clinical Oncology*. 1985. V. 3. P. 373–378.
- 45 *Klein H.O.* Long-term results with FAMTX (5-fluorouracil, adriamycin, methotrexate) in advanced gastric cancer. // *Cancer Research*. 1989. V. 9. P. 1025–1026.
- 46 *Knyrim K., Wagner H.J., Bethge N et al.* A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. // *New England Journal of Medicine*. 1993. V. 329. P. 1302–1307.
- 47 *Koizumi W., Kurihara M., Nakano S. et al.* Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. // *Oncology*. 2000. V. 58. P. 191–197.
- 48 *Koizumi W., Narahara H., Hara T. et al.* S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): A phase III trial. // *Lancet Oncology*. 2008. V. 9. P. 215–221.
- 49 *Koizumi W., Saigenji K., Ujiie S. et al.* A pilot phase II study of capecitabine in advanced or recurrent gastric cancer. // *Oncology*. 2003. V. 64. P. 232–236.
- 50 *Kollmannsberger C., Quietzsch D., Haag C. et al.* A phase II study of paclitaxel, weekly, 24-hour continuous infusion 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin in patients with advanced gastric cancer. // *British Journal of Cancer*. 2000. V. 83. P. 458–462.
- 51 *Kyoto Research Group for chemotherapy of Gastric Cancer.* Randomised, comparative study of combination chemotherapies in advanced gastric cancer: 5-fluorouracil and cisplatin (FP) versus 5-fluorouracil, cisplatin, and 4'-epirubicin (FPEPIR). // *Anticancer Research*. 1992. V. 12. P. 1983–1988.
- 52 *Loizou L.A., Rampton D., Atkinson M. et al.* A prospective assessment of quality of life after endoscopic intubation and laser therapy for malignant dysphagia. // *Cancer*. 1992. V. 70. P. 386–391.
- 53 *Macdonald J.S.* Gastric cancer: chemotherapy of advanced disease. // *Journal of Hematology & Oncology*. 1992. V. 10. P. 37–42.
- 54 *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. P. 725–730.

- 55 *Maekawa S., Saku M., Maehara Y. et al.* Surgical treatment for advanced gastric cancer. // *Hepatogastroenterology*. 1996. V. 43. P. 178–186.
- 56 *Mantell B.S.* Radiotherapy for dysphagia due to gastric carcinoma. // *British Journal of Surgery*. 1982. P. 69–70.
- 57 *Meijer S., De Bakker O.J., Hoitsma H.F.* Palliative resection in gastric cancer. // *Journal of Surgical Oncology*. 1983. V. 23. P. 77–78.
- 58 *Moehler M., Mueller A., Hartmann J.T., et al.* An openlabel, multicentre biomarker-oriented AIO phase II trial of sunitinib for patients with chemo-refractory advanced gastric cancer. // *European Journal of Cancer*. 2011. V. 47. N. 10. P. 1511–1520.
- 59 *Moertel C.G., Childs D.S. Jr, Reitemeier R.J., et al.* Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. // *Lancet*. 1969. V. 2. P. 865–867.
- 60 *Moertel C.G., Rubin J., O'Connell M.J. et al.* A phase II study of combined 5-fluorouracil, doxorubicin and cisplatin in the treatment of advanced upper gastrointestinal adenocarcinoma. // *Journal of Clinical Oncology*. 1986. V. 4. P. 1053–1057.
- 61 *Monson J.R., Donohue J.H., McIlrath D.C. et al.* Total gastrectomy for advanced cancer. A worthwhile palliative procedure. // *Cancer*. 1991. V. 68. P. 1863–1868.
- 62 *Murad A.M., Santiago F.F., Petroianu A et al.* Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. // *Cancer*. 1993. V. 72. P. 37– 41.
- 63 *Myint A.S.* The role of radiotherapy in the palliative treatment of gastrointestinal cancer. // *European Journal of Gastroenterology &Hepatology*. 2000. V. 12. P. 381-390.
- 64 *O'Connell MJ, Gunderson LL, Moertel CG, Kvols LK.* A pilot study to determine clinical tolerability of intensive combined modality therapy for locally unresectable gastric cancer. // *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 1985. V. 11. P. 1827.
- 65 *Ohtsu A, Boku N, Tamura F et al.* An early phase II study of a 3-hour infusion of paclitaxel for advanced gastric cancer. // *American Journal of Clinical Oncology*. 1998. V. 21. P. 416–419.
- 66 *Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al.* Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. // *Journal of Clinical Oncology*. 2011. V. 29. N. 30. P. 3968–3976.
- 67 *Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K et al.* Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with

unresectable, advanced gastric cancer: the Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). // *Journal of Clinical Oncology*. 2003. V. 21. P. 54–59.

68 Ouchi K, Sugawara T, Ono H. *et al.* Therapeutic significance of palliative operations for gastric cancer for survival and quality of life. // *Journal of Surgical Oncology*. 1998. V. 69. P. 41–44.

69 Perez C, Brady LW, Halperin EC. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 4th ed: Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004. P. 2115.

70 Pinto C, Di Fabio F, Barone C, *et al.* Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and docetaxel in patients with untreated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (DOCETUX study). // *British Journal of Cancer*. 2009. V. 101. N. 8. P. 1261–1268.

71 Pinto C, Di Fabio F, Siena S, *et al.* Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). // *Annals of Oncology*. 2007. V. 18 N. 3. P. 510–517.

72 Pishvaian M, Sakaeva D, Hsieh RK. A global, multicenter phase II trial of lapatinib plus capecitabine in gastric cancer. // *Journal of Clinical Oncology*. 2011. V. 29 (suppl 4; abstr 88).

73 Preusser P, Wilke H, Achterrath W *et al.* Phase II study with the combination of etoposide, doxorubicin and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. // *Journal of Clinical Oncology*. 1989. V. 7. P. 1407–1417.

74 Pyrhonen S., Kuitunen T., Nyandoto P. *et al.* Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. // *British Journal of Cancer*. 1995. V. 71. P. 587–591.

75 Ross P, Nicolson M, Cunningham D *et al.* Prospective randomized trial of comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. // *Journal of Clinical Oncology*. 2002. V. 20. P. 1996–2004.

76 Roth AD, Fazio N, Stupp R *et al.* Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: A randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. // *Journal of Clinical Oncology*. 2007. V. 25. P. 3217–3223.

77 Ryoo BY, Kim TW, Choi SJ *et al.* A phase II trial of paclitaxel (T) and carboplatin (C) for advanced gastric cancer refractory to 5-fluorouracil (F) and cisplatin/heptaplatin (P). // *American Society of Clinical Oncology*. 2001. V. 20. P. 128b.

- 78 *Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N et al.* Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1Mtegafur-0.4Mgimestat-1Motastat potassium) in advanced gastric cancer patients. // *European Journal of Cancer*. 1998. V. 34. P. 1715–1720.
- 79 *Schein P, Novak J (for GITSG).* Combined modality therapy (XRT-chemo) versus chemotherapy alone for locally unresectable gastric cancer. // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1982. V. 49. P. 1771.
- 80 *Scheithauer W., Kornek G, Hejna M. et al.* Palliative chemotherapy versus best supportive care in patients with metastatic gastric cancer: a randomized trial. // *Annals of Hematology*. 1996; Vol. 73 (Suppl 2). P. A181.
- 81 *Shah MA, Jhaver M, Ilson DH, et al.* Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. // *Journal of Clinical Oncology*. 2011. V.29. N. 7. P. 868–74.
- 82 *Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, et al.* Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. // *Journal of Clinical Oncology*. 2006. V. 24. N. 33. P. 5201–5206.
- 83 *Shitara K, Sawaki A, Matsuo K et al.* A retrospective comparison of S-1 plus cisplatin and capecitabine plus cisplatin for patients with advanced or recurrent gastric cancer. // *International Journal of Clinical Oncology*. 2012. P. (abstract 22552360).
- 84 *Sulkes A, Smyth J, Sessa C et al.* Docetaxel (Taxotere) in advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial. EORTC Early Clinical Trials Group. // *British Journal of Cancer*. 1994. V. 70. P. 380–383.
- 85 *Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, et al.* Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. // *Journal of Clinical Oncology*. 2010. V. 28. N. 18. P. 2947–2951.
- 86 *Takahashi M, Abe M.* Intra-operative radiotherapy for carcinoma of the stomach. // *European Journal of Surgical Oncology*. 1986. V. 12. P. 247.
- 87 *Tebbutt N, Sourjina T, Strickland A et al.* ATTAX: Randomised phase II study evaluating weekly docetaxel-based chemotherapy combinations in advanced esophago-gastric cancer, final results of an AGITG trial. // *Journal of Clinical Oncology*. 2007. V. 25. P. 4528a.
- 88 *Tey J, Back MF, Shakespeare TP. et al.* The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. // *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2007. V. 67. P. 385–388.

- 89 *The Gastrointestinal Tumor Study Group*: randomised study of combination chemotherapy in unresectable gastric cancer. // *Cancer*. 1984. V. 5. P. 13–17.
- 90 *The-Gastrointestinal-Tumor-Study-Group*. The concept of locally advanced gastric cancer. // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1990. V. 66. P. 2324.
- 91 *Tsukiyama I., Akine Y., Kajiura Y.* Radiation therapy for advanced gastric cancer. // *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 1988. V. 15. N. 1. P. 123–127.
- 92 *Wagner A.D., Grothe W., Haerting J. et al.* Chemotherapy in advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis based on aggregate data. // *Journal of Clinical Oncology*. 2006. V. 24. P. 2903–2909.
- 93 *Wagner A.D., Unverzagt S. et al.* Chemotherapy for advanced gastric cancer (Review). // *The Cochrane Collaboration*, 2010.
- 94 *Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. et al.* Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 Study Group. // *Journal of Clinical Oncology*. 2006. V. 24. P. 4991– 4997.
- 95 *Vanhoefer U., Rougier P., Wilke H. et al.* Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. // *Journal of Clinical Oncology*. 2000. V. 18. P. 2648–2657.
- 96 *Waters J.S., Norman A., Cunningham D. et al.* Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: Results of a randomized trial. // *British Journal of Cancer*. 1999. V. 80. P. 269 –272.
- 97 *Webb A., Cunningham D., Scarffe J.H. et al.* Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. // *Journal of Clinical Oncology*. 1997.V. 15. P. 261–267.
- 98 *Weese J.L., Nussbaum M.L.* Gastric cancer – surgical approach // *Journal of Hematology & Oncology*. 1992. V. 10. P. 31–35.
- 99 *Whittington R., Coia L.R., Haller D.G. et al.* Adenocarcinoma of the esophagus and esophago-gastric junction: the effects of single and combined modalities on the survival and patterns of failure following treatment. // *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 1990. V. 19. P. 593.

- 100 *Wieland C., Hymmen U.* Mega-volt therapy of malignant stomach neoplasms. // Strahlentherapie. 1970. V. 140. P. 20.
- 101 *Wils J., Bleiberg H., Dalesio O. et al.* An EORTC gastrointestinal group evaluation of the combination of sequential methotrexate and 5-fluorouracil combined with adriamycin (FAMTX) in advanced gastric cancer. // Journal of Clinical Oncology. 1986. V. 4. P. 1799–1803.
- 102 *Wils J., Klein H., Wagener D. et al.* Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin—A step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. // Journal of Clinical Oncology. 1991. V. 9. P. 827–831.
- 103 *Zhang Z.X., Gu X.Z., Yin W.B. et al.* Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) report on 370 patients // International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 1998. V. 42. P. 929–934.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

[© Вестник РНЦРР Минздрава России](#)

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