

ВОЗМОЖНОСТИ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова»
Минздравсоцразвития РФ

(рак желудка, рак поджелудочной железы, колоректальный рак)

В.А. Чубенко

На сегодняшний день существуют четкие стандарты проведения адъювантной терапии при раке желудка, поджелудочной железы и толстой кишки

На сегодняшний день лекарственное лечение злокачественных опухолей применяется в следующих вариантах (табл.1):

- самостоятельно (при неэффективности хирургического и/или лучевого лечения с целью излечения);
- неoadъювантный режим (как первичное лечение для локализованных стадий заболевания, когда хирургический и/или лучевой метод недостаточно эффективен с целью уменьшения размера опухоли, возможности выполнения органосохранных операций, оценки чувствительности клеток к химиотерапии);
- адъювантный режим (после хирургического и/или лучевого лечения с целью снижения риска рецидива и увеличения общей выживаемости вследствие воздействия на микрометастазы);
- паллиативное лечение (при распространенных злокачественных новообразованиях с целью улучшения качества жизни и попытки увеличения ее продолжительности);
- регионарная перфузия [2].

Таблица 1.

Место лекарственной терапии злокачественных опухолей

Самостоятельно	Неoadъювантный режим	Адъювантный режим	Паллиативное лечение	Регионарная перфузия
Лейкозы	рак анального канала	анapластическая астроцитомa	метастатические солидные опухоли	меланома
Неходжкинские лимфомы	рак мочевого пузыря	рак молочной железы		саркомы мягких тканей
лимфомы Ходжкина	рак молочной железы	колоректальный рак		
миеломная болезнь	рак шейки матки	рак желудка		
Герминогенные опухоли	рак пищевода	меланома		
Мелкоклеточный рак легкого	немелкоклеточный рак легкого	немелкоклеточный рак легкого		
Опухоль Вильмса	опухоли головы и шеи	остеогенная саркома		
Эмбриональная рабдомиосаркома	рак яичников	рак поджелудочной железы		
	остеогенная саркома			
	рак прямой кишки			
	мякотканые саркомы			

Таблица 2.

5-летняя общая выживаемость больных после хирургического лечения в зависимости от стадии заболевания

Стадия заболевания	Рак желудка	Рак поджелудочной железы	Колоректальный рак	
			рак толстой кишки	рак прямой кишки
IA	70,8	31,4	74	74,1
IB	57,4	27,2		
IIA	45,5	15,7	66,5	64,5
IIB	32,8	7,7	58,6	51,6
IIIA	19,8	6,8	73,1	74
IIIB	14		51,7	45
IIIC	9,2		28	33,4
IV	4	2,8	5,7	6

В обзоре будут рассмотрены подходы к адьювантной терапии при раке желудка, раке поджелудочной железы и раке толстой кишки. Прежде чем обсуждать стандарты назначения профилактического лечения, необходимо ответить на следующие вопросы:

- зачем необходима адьювантная терапия?
- кому необходимо ее назначать (селекция пациентов)?

Зачем нужна адьювантная терапия?

Операция является основным методом лечения рака желудка, рака поджелудочной железы и рака толстой кишки. Данные 5-летней общей выживаемости после хирургического лечения представлены в табл. 2 [4].

Анализируя данные таблицы, становится очевидным, что только хирургического лечения ранних стадий заболевания является недостаточным. Около трети пациентов при колоректальном раке и раке желудка и 2/3 больных раком поджелудочной железы погибают через некоторое время от отдаленных метастазов. Вероятно, это связано с «естественной историей роста» злокачественных опухолей, т.е. к моменту обнаружения первичной опухоли уже имеются отдаленные микрометастазы, которые мы не можем определить современными методами (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография и т.д.) [7]. С этой точки зрения для радикального лечения и увеличения продолжительности жизни этой группы больных необходима дополнительная системная терапия (адьювантное лечение).

Кому необходимо назначать адьювантную терапию?

На сегодняшний день абсолютных признаков наличия микрометастазов у больных после операции нет. Существуют определенные маркеры с целью выделения групп риска, универсальные, практически для всех солидных опухолей. К ним относятся:

- стадия заболевания (размер опухоли – категория T, число лимфатических узлов, пораженных опухолевыми клетками – категория N+);
- осложненная форма опухоли (перфорация, наличие опухолевых эмболов в сосудах, низкая дифференцировка опухоли);
- молекулярно-генетический профиль опухоли;
- высокий уровень маркера в плазме крови (PЭА, СА19-9, СА72-4);
- молодой возраст больных.

Рак желудка

Исторически результаты опубликованных мета-анализов Earle C. et al. (1999), Nakajima T. et al. (1994) и Paoletti X. et al. (2010) диктуют необходимость проведения дополнительного лечения после радикальной операции (табл. 3) [12].

Таблица 3.

Результаты основных мета-анализов адьювантного лечения резектабельного рака желудка

Автор	Число исследований	Снижение смертности
Earle C.	13	0,8 (0,66-0,97)
Nakajima T.	10	0,63 (0,51-0,78)
Paoletti X.	17	0,82 (0,76-0,9)

На сегодняшний день больных резектабельным раком желудка можно условно разделить на 3 популяции: азиатская, европейская и североамериканская. Данные проведенных клинических исследований и мета-анализов об эффективности неoadьювантного, периоперационного и адьювантного лечения между этими подгруппами несколько противоречивы [12]. С одной стороны, это связано с различным дизайном и небольшим числом включенных пациентов. С другой стороны – результаты, с точки зрения общей и безрецидивной выживаемости, в азиатской популяции обусловлены, вероятно, этиологическими и биологическими особенностями рака желудка в этом регионе, влиянием программ скрининга, которые отсутствуют в Европе и Северной Америке, а также более тщательными подходами к хирургическому лечению (D2-лимфодиссекция, опыт хирурга, который выполняет оперативное вмешательство). В этой связи, географические различия привели к формированию **различных стандартов лечения резектабельного рака желудка (T2-4N0M0, ТлюбоеN+M0)**:

1. Послеоперационная химиолучевая терапия в Северной Америке.
2. Периоперационная химиотерапия в Европе.
3. Адьювантная химиотерапия в Азии.

Данные основных клинических исследований адьювантного лечения резектабельного рака желудка представлены в табл. 4, 5 [9].

Анализируя данные табл. 4, становится понятным, что формирование стандартов определялось качеством хирургического лечения (оптимальная лимфодиссекция D2 и субоптимальная D0-1), а также количеством включен-

Таблица 4.

Результаты клинических исследований III фазы адьювантной терапии резектабельного рака желудка

Название исследования	Дизайн	Число больных	Число больных раком пищеводно-желудочного соустья или нижней трети пищевода	D2-ЛД	Относительный риск
Intergroup-0116 (США)	н/ХЛТ	556	20%	10%	1,35 (1,09-1,66), p=0,005
MAGIC (Англия)	н/периХТ	503	26%	38%	0,75 (0,6-0,93), p=0,009
ACTS-GC (Япония)	н/S-1	1059	0	100%	0,68 (0,52-0,87), p=0,003
CLASSIC (Азия)	н/XELOX	1035	0	100%	0,72 (0,52-1), p=0,0493

Примечание. Н – наблюдение, ХЛТ – химиолучевая терапия, периХТ – периоперационная химиотерапия, ЛД – лимфодиссекция. S-1 применялся в течение 1 года, XELOX – в течение 6 месяцев. В исследовании CLASSIC – основная цель – безрецидивная выживаемость.

Таблица 5.

3-летняя безрецидивная и общая выживаемость больных на фоне адьювантной терапии

В	INT 0116		MAGIC		ACTS-GC		CLASSIC	
	О	ХЛТ	О	ХТ	О	ХТ	О	ХТ
3OS	41%	50%	31%	44%	70,1%	80,1%	78%	83%
3DFS	31%	48%	25%	40%	59,6%	72,2%	59%	74%

Примечание. В – выживаемость, О – операция, ХЛТ – химиолучевая терапия, OS – общая выживаемость, DFS – безрецидивная выживаемость.

ных больных раком желудочно-кишечного соустья и нижней трети пищевода, которые являются неблагоприятной группой, с точки зрения прогноза заболевания, и требуют мультидисциплинарного подхода терапии (предоперационная химиотерапия, лучевая терапия). Безусловно, после завершения в Европе исследования DutchD1D2, которое продемонстрировало снижение риска рецидива и смертности от рака желудка после D2-лимфодиссекции, и включение данного объема операции в стандарты хирургического лечения в европейской и североамериканской популяции, необходим пересмотр текущих рекомендаций: нужна ли послеоперационная лучевая терапия или периоперационная химиотерапия в условиях адекватного хирургического контроля? [16]. Анализируя роль послеоперационной химиолучевой терапии, с одной стороны, мы располагаем результатами ряда исследований у больных после D2-лимфодиссекции и химиолучевого лечения по сравнению с только оперативным вмешательством: медиана безрецидивной и общей выживаемости составила 76 и 53 месяца (p=0,016) и 95 и 63 месяцев (p=0,02), соответственно [11]. С другой стороны, на сегодняшний день опубликованы результаты исследования ARTIST, в котором также оценивалась роль лучевой терапии в сочетании с химиотерапией после D2-лимфодиссекции [13]. Из 458 больных 228 получали химиотерапию цисплатин+капецитабин, а 230 – сочетание химиотерапии и лучевой терапии. Оказалось, что 3-летняя безрецидивная выживаемость не различалась и составила 74,2% и 78,2%, соответственно (p=0,0862). Особенность данного исследования заключается в том, что большинство включенных больных (до 60%) не имели метастазов в регионарных лимфатических узлах. В связи с этим, ожидаются результаты исследования ARTIST II,

в котором одним из критериев включения было наличие N+. Относительно периоперационной химиотерапии в литературе нет данных о прямом сравнении данного метода и адьювантного лечения (в исследовании MAGIC в контроле была только операция). Скорее всего, ответ на вопрос о необходимости неадьювантной терапии будет получен из исследования PRODIGY (предоперационное введение доцетаксела, оксалиплатина и S-1 с последующим послеоперационным S-1 в сравнении с адьювантным S-1 у больных после D2-лимфодиссекции).

Анализируя данные таблицы 5, возникает вопрос о целесообразности выбранных методов адьювантного лечения больных после R0-резекции, поскольку увеличение общей выживаемости составляет лишь 3-12%. Каковы же перспективы:

- интенсификация режима (увеличение дозы препаратов, комбинация разных цитостатиков, раннее начало химиотерапии – на следующий день после операции, интраперитонеальное введение);
- комбинация с таргетной терапией;
- ПЭТ и адьювантная терапия;
- селекция пациентов на основе молекулярных маркеров;
- использование новых препаратов;
- оптимизация программ скрининга.

Интенсивный режим. На сегодняшний день результаты исследований CALGB80101 в Северной Америке и AMC 0201 в Корее демонстрируют эффективность, сходную со стандартным режимом (табл. 6). В первом к схеме 5-фторурацил/лейковорин перед и после лучевой терапии был добавлен цисплатин и эпирубицин. Во втором было увеличено время приема фторпиримидинов от 3 месяцев до 1 года в комбинации с цисплатином и митомици-

Таблица 6.

Эффективность интенсивных режимов адьювантной терапии после R0-резекции

В	CALGB80101		AMC 0201		AMC 0101	
	С	иС	С	иС	С	иС
3OS	50%	52%	75,40%	73,20%	59,60%	71,20%
3DFS	46%	47%	66,50%	63,80%	50%	60,20%

Примечание. В – выживаемость, OS – общая выживаемость, DFS – безрецидивная выживаемость, С – стандартный режим, иС – интенсивный режим.

ном С [9]. Лишь в одном исследовании AMC 0101, в котором производилось сравнение комбинации интраперитонеального введения цисплатина и внутривенной инфузии митомицина С на следующие сутки после операции в сочетании с фторпиримидином в течение 1 года со стандартным режимом (митомин С+фторпиримидин), было зарегистрировано увеличение общей и безрецидивной выживаемости (при медиане наблюдения 6,6 лет) [10].

Таргетная терапия. В эру «таргетной» терапии проводится исследование MAGIC-B, в котором оценивается эффективность бевацизумаба в сочетании с периперитонеальной химиотерапией (эпирубицин, капецитабин, цисплатин). Кроме того, учитывая позитивные результаты исследования TOGA, в настоящее время изучается роль трастузумаба в адьювантном режиме у больных HER2-положительным раком желудка.

Роль позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). В исследовании MUNICON комбинация цисплатина и 5-фторурацила назначалась в качестве индукционной предоперационной химиотерапии в зависимости от результатов ПЭТ [6]. При положительном ответе через 2 недели после первого цикла (уменьшение метаболической активности более чем на 35%) индукционная химиотерапия продолжалась еще 12 недель, в случае отсутствия метаболического эффекта выполнялась операция. В результате медиана безрецидивной выживаемости составила 29,7 и 14,1 месяцев ($p=0,002$), а медиана общей выживаемости при метаболическом ответе не была достигнута ($p=0,015$). В настоящее время продолжают исследования о целесообразности интенсификации режимов химиолучевой терапии в пре- и послеоперационном режиме в зависимости от результатов ПЭТ.

Молекулярные маркеры. На сегодняшний день анализируются различные предиктивные и прогностические маркеры при резектабельном раке желудка. Например, высокая экспрессия SPARC, SULF1, INHBA связана с плохим прогнозом; уровень IGFR, TS, Reg IV важен для выбора адьювантной терапии (S-1) [15]. Однако, полученные данные пока имеют лишь научное значение и находятся на стадии разработки.

Таким образом, адьювантная терапия является стандартом лечения резектабельного рака желудка. Однако, в настоящее время универсального режима не существует. Назначение периперитонеальной химиотерапии, послеоперационной химио- или химиолучевой терапии определяется так называемым «географическим» различием

рака желудка. Роль таргетной терапии и различных биомаркеров (метаболических и молекулярно-генетических) с целью селекции пациентов активно изучается и требует проведения крупных рандомизированных исследований.

Рак поджелудочной железы

Это наиболее агрессивная и прогностически неблагоприятная злокачественная опухоль. На момент постановки диагноза только у 10-20% больных возможно выполнение радикальной операции (I-II стадия). При этом 7 из 10 погибают в течение 5 лет при размере образования до 2 сантиметров (T1). Безусловно, роль адьювантной терапии при раке поджелудочной железы противоречива. С одной стороны, она необходима для улучшения результатов лечения, с другой – биологические особенности злокачественных клеток делают их устойчивыми к лечебным воздействиям. Тем не менее, на сегодняшний день адьювантная терапия входит в **стандарт лечения рака поджелудочной железы (T1-3NлюбойM0)** [14]. Наиболее эффективным препаратом остается гемцитабин. Также изучаются 5-фторурацил, капецитабин, препараты платины, таксаны, иринотекан. Первое рандомизированное исследование адьювантной терапии рака поджелудочной железы (GITSG) было проведено в 1985 году, в котором изучалась эффективность фторпиримидина в комбинации с лучевой терапией и последующим еженедельным поддерживающим режимом 5-фторурацилом в течение двух лет [8]. В исследование были включены 43 больных, 22 из них были прооперированы, а 21 – подверглись операции в комбинации с химиолучевой терапией. Медиана общей выживаемости составила 12,6 и 17,1 месяцев, соответственно. На сегодняшний день в нескольких исследованиях (ESPAC, RTOG-9704, CONKO1, ESPAC3) продемонстрирована некоторая эффективность химиотерапии в сочетании или без лучевой терапии в качестве адьювантного лечения [3].

В исследовании ESPAC одна группа больных находилась под наблюдением, второй был назначен 5-фторурацил струйно, 3-5-фторурацил+лучевая терапия, 4 – лучевая терапия. 5-летняя общая выживаемость составила 21% в группе с химиотерапией по сравнению с 8% – без нее ($p=0,009$).

В исследовании RTOG-9704 сравнивалась эффективность гемцитабина и 5-фторурацила в сочетании с лучевой терапией. При этом медианы общей выживаемости практически не различались: 20,5 месяцев в группе

Таблица 7.

Эффективность таргетной терапии в адьювантном режиме у больных раком ободочной кишки после R0-резекции

В	NCCTG-NO147 (k-ras wt)		PETACC8 (k-ras wt)		NSABP C-08		AVANT		
	Ц+ХТ	ХТ	Ц+ХТ	ХТ	Б+ХТ	ХТ	Б+ХТ (folfox)	Б+ХТ (xelox)	ХТ
3OS	92,0%	85,2%	HR 1,092 (0,813-1,466)		HR 0,96 (0,79-1,15)		HR 1,31 (1,03-1,67)	HR 1,27 (0,99-1,62)	
3DFS	92,3%	69,8%	78,0%	75,1%	77,40%	75,50%	73%	75%	76%

гемцитабина и 16,9 месяцев в группе 5-фторурацила (p=0,09).

Эффективность монотерапии гемцитабином была показана в исследовании CONKO1. Безрецидивная выживаемость составила 13,4 месяца на фоне гемцитабина и 6,9 месяцев при наблюдении (p<0,001). Общая выживаемость – 22,1 и 20,2 месяца, соответственно (p=0,005).

Сравнение эффективности комбинации лейковорина и 5-фторурацила с гемцитабином было проведено в исследовании ESPAC3. Медианы общей выживаемости были одинаковыми – 23 и 23,6 месяцев, соответственно.

Таким образом, гемцитабин или 5-фторурацил являются стандартом адьювантного лечения резектабельного рака поджелудочной железы.

Каковы же стратегии улучшения результатов лечения? Среди них:

- комбинация препаратов (ESPAC4 – сравнение гемцитабина и капецитабина с монотерапией гемцитабином);
- включение в схемы таргетной терапии (CONKO-005 – гемцитабин+эрлотиниб);
- интенсификация режима (гемцитабин+эрлотиниб+химиолучевая терапия);
- предоперационная химиотерапия;
- поиск молекулярных маркеров прогноза и чувствительности (SPARC, бета-тубулинIII, Her2/neu, VEGF).

Колоректальный рак

Основными факторами, определяющими назначение адьювантной терапии, являются стадия заболевания и состояние лимфатических узлов (N+). С 2003 года после получения результатов исследования MOSAIC **стандартом лечения больных раком толстой кишки категории ТлюбоеN+M0 (III стадия) после радикальной операции является схема FOLFOX4**. В исследование было включено 2246 больных, 6-летняя общая выживаемость в группе FOLFOX4 составила 72,9%, а в группе 5-фторурацил/лейковорин – 68,7% (p=0,023) [18]. При этом не было зарегистрировано значимых различий, с точки зрения выживаемости, между двумя схемами лекарственного лечения для II стадии заболевания. Для улучшения результатов лечения были предприняты следующие попытки:

- новые препараты (иринотекан);
- комбинация с таргетной терапией (бевацизумаб, цетуксимаб);
- молекулярно-генетические маркеры (селекция пациентов).

Новые препараты. В исследование PETACC-3 было включено 3278 больных, из них 2094 – с III стадией за-

болевания [17]. Одна группа получала в течение 6 месяцев FOLFIRI, другая – 5-фторурацил и лейковорин. Результаты лечения оказались одинаковыми: 5-летняя безрецидивная выживаемость и 5-летняя общая выживаемость были 56,7% и 54,3% (p=0,106), 73,6% и 71,3% (p=0,094), соответственно. Учитывая полученные данные, было проведено исследование эффективности иринотекана и 5-фторурацила/лейковорина у больных III стадии с высоким риском рецидива (N2, N1 с перфорацией или окклюзией сосудов). Данные о 5-летней общей выживаемости между двумя группами не различались (67% и 61%) [19]. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании CALGB89803. Таким образом, можно сделать вывод, что иринотекан неэффективен в адьювантном режиме.

Таргетная терапия. На сегодняшний день подведены результаты ряда исследований, в которых была оценена эффективность комбинации химиотерапии и таргетной терапии (бевацизумаб или цетуксимаб) в адьювантном режиме [18]. Различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости получено не было. В связи с этим ни цетуксимаб, ни бевацизумаб не являются лечебной опцией у больных после радикальной операции (табл.7).

Селекция пациентов. Молекулярно-генетические маркеры. Согласно международным стандартам проведение адьювантного лечения в рутинной практике всем больным раком ободочной кишки II стадии (T3-4bN0M0) не рекомендуется [5]. Однако, учитывая результаты исследования MOSAIC, где отмечалась тенденция к увеличению 5-летней безрецидивной выживаемости больных II стадии (82,3% и 74,6%, соответственно), предлагается выделять в этой группе высокий и низкий риск рецидива заболевания [1]. Традиционно к признакам высокого риска относятся pT4, осложненные формы опухоли (перфорация), лимфоваскулярная инвазия, патоморфологический анализ менее 12 лимфатических узлов, плохая дифференцировка опухоли и, под вопросом, возраст (молодые – до 40, пожилые – старше 75 лет). Учитывая накопленные данные о молекулярном портрете опухолевых клеток, в настоящий момент активно изучается роль генетических маркеров. Одним из них является уровень микросателлитной нестабильности (MSI). Высокий уровень активности данного гена приводит к нарушению процессов репарации ДНК, что является благоприятным прогностическим фактором. При ретроспективном анализе эффективности 5-фторурацила у больных II стадией заболевания оказалось, что высокий уровень MSI в опухолевых клетках на фоне лечения приводит к снижению общей выживаемости [18]. Несмотря на то, что данный

маркер требует дальнейшего изучения его прогностической и предиктивной значимости, NCCN стандарт рекомендует его определение у больных со II стадией заболевания [5]. В случае высокого его значения пациентам не рекомендуется терапия фторпиримидинами. Другими генетическими маркерами, определяющими тактику адьювантной терапии больных II стадией, могут быть гуанилат циклаза С (для определения микрометастазов в лимфатических узлах), делеция аллеля и потеря гетерозиготности в 17p и 18q-хромосомах, определение генетического профиля опухоли («ColoPrint»).

Таким образом, FOLFOX является стандартом адьювантной терапии больных раком ободочной кишки III стадии уже в течение 8 лет. Добавление новых препаратов, интенсификация режима, использование таргетной терапии в настоящее время не изменили ситуацию. Безусловно, огромное значение имеет поиск различных предиктивных и прогностических маркеров с целью селекции пациентов для улучшения результатов лечения.

Заключение

На сегодняшний день существуют четкие стандарты проведения адьювантной терапии при раке желудка, поджелудочной железы и толстой кишки. Несмотря на это, результаты профилактического лечения невысоки: в целом, увеличение общей 5-летней выживаемости наблюдается до 10%. Безусловно, это связано с многими факторами: биология опухолевых клеток, «естественная история роста опухоли», наличие стволовых клеток и микроокружения, отсутствие абсолютной чувствительности к лекарственным препаратам, эмпирический выбор лекарственных средств, токсичность цитостатиков. Проведенные клинические исследования с интенсификацией использованных режимов или комбинацией с новыми цитостатиками или таргетной терапией не привели к значимому эффекту. В связи с этим, очевидно, необходим поиск новых метаболических, циркулирующих в крови, молекулярно-генетических маркеров с целью максимальной селекции пациентов для выбора адьювантной терапии.

Список литературы

1. Andre T. et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial // J. Clin. Oncol. – Vol.27(19). – 2009. – P.3109-3116.
2. DeVita V., Lawrence T., Rosenberg S. Cancer. Principles and Practice of Oncology. 9th edition, 2011.
3. Dragovich T. et al. Pancreatic cancer treatment and management, 2012. Emedicine.medscape.com
4. Edge S., Compton C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. – Vol.17 (6). – 2010. – P.1471.
5. Engstrom P. et al. Colon cancer, version 2.2011. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
6. Geoffrey Y. Adjuvant therapy in esophagogastric adenocarcinoma: controversies and consensus. Gastrointestinal Cancer Research. – Vol.5 (3). – 2012.
7. Goldie J. Scientific basis for adjuvant and primary (neoadjuvant) chemotherapy. Semin Oncol. – Vol.14(1). – 1987.
8. Kalsner M. et al. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg. – Vol.120(8). – 1985. – P. 899-903.
9. Kang Y., Yoo C. Adjuvant treatment for localized advanced gastric cancer: differences among geographic regions. ASCO. – ID1092-9118/10/1-10. – 2012. – P.e31-e34.
10. Kang Y. et al. Postoperative adjuvant chemotherapy for grossly serosa-positive advanced gastric cancer: a randomized phase III trial of intraperitoneal cisplatin and early mitomycin C plus long-term doxifluridine plus cisplatin (iceMFP) versus mitomycin C plus short-term doxifluridine (Mf) // J. Clin. Oncol. – Vol.26. – 2008. abstr. LBA4511.
11. Kim S. et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – Vol.63(5). – 2005. – P.1279-1285.
12. Knight G. et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: a systematic review and practice guideline for North America // Gastric Cancer. – 2012. – PMID: 22467061.
13. Lee J. 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. – Vol.20(3). – 2012. – P. 268-273.
14. NCCN. Practice guidelines in oncology, pancreatic adenocarcinoma. – Vol.2. – 2010.
15. Osbima T. et al. Investigatory study of biomarkers for gastric cancer based on a cDNA bank // ASCO. – 2012. – Abstr. 44e. – P.4070.
16. Songum I. et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial // Lancet. Oncology. – Vol.11. – 2010. – P.439-449.
17. Van Cutsem E. et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3 // J. Clin. Oncol. – Vol.27(3). – 2009. – P.3117-3125.
18. Van Loon K., Venook A. Adjuvant treatment of colon cancer: what is next? Current Opinion in Oncology. – Vol.23. – 2011. – P.403-409.
19. Ychou M. et al. A phase III randomized trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer. Ann Oncol. – Vol.20. – 2009. – P.674-680.