

АДЬЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЖЕЛУДКА

Д.Т. Арыбжанов, И.Р. Рахматуллина

Южно-Казахстанский областной онкологический диспансер, г. Шымкент, Казахстан
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

Арыбжанов Дауранбек Турсункулович,

зав. отделением химиотерапии и эндоваскулярной онкологии
ГККП Южно-Казахстанского областного онкологического
диспансера, канд. мед. наук,
160021, Казахстан, г. Шымкент, ул. А. Байтурсынова, б/н,
тел. 8 (7252) 22-19-54,
e-mail: davran_a@mail.ru

Рахматуллина Ирина Робинзоновна,

декан лечебного факультета БГМУ, д-р мед. наук,
профессор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологи-
ческой анатомии БГМУ

В статье проанализированы результаты рандомизированных многоцентровых исследований, посвященных выяснению роли адьювантной и неоадьювантной химиотерапии, таргетной терапии, адьювантного химиолучевого лечения в улучшении результатов хирургического лечения рака желудка.

Ключевые слова: рак, желудок, лечение, адьювантная химиотерапия, таргетная терапия, химиолучевая терапия.

ADJUVANT TREATMENT OF GASTRIC CANCER

D.T. Arybzhanov, I.R. Rakhmatullina

South Kazakhstan Regional Oncology Dispensary, Shymkent, Kazakhstan
Bashkir State Medical University, Ufa

The article analyzes the results of a randomized multicenter studies devoted to elucidate the role of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy, targeted therapy, adjuvant chemoradiation therapy in improving the results of surgical treatment of gastric cancer.

Keywords: gastric cancer, treatment, adjuvant chemotherapy, targeted therapy, chemoradiation therapy.

Несмотря на успехи в лечении рака желудка, эта патология продолжает оставаться сложной для лечения болезнью. Почти миллион новых случаев заболевания и более 738 000 смертей происходят от рака желудка ежегодно, что делает его четвертым по распространенности злокачественным новообразованием и второй наиболее распространенной причиной смерти, связанных с раком в мире [18]. Отмечены географическая изменчивость заболевания, более чем 70% случаев приходится на развивающиеся страны, и большинство из них в Восточной Азии [18]. В западном мире рак желудка часто диагностируется на поздних стадиях, и лишь малая часть с локальной стадией заболевания, с возможностью для радикального лечения, в отличие от Японии, где пациенты чаще диагностируются на ранней стадии, вероятно, из-за распространения программы скрининга рака желудка [24].

Однако, несмотря на комплексное лечение, результаты остаются неудовлетворительными, так как большинство из тех, кто получал лечение по поводу

локализованного заболевания, в конечном итоге рецидивируют с неизлечимыми локорегиональными или отдаленными метастазами. В настоящее время существует потребность для более глубокого понимания биологии этого агрессивного заболевания и разработки более эффективных методов лечения, которые могут улучшить результаты. Радикальная операция является единственным методом, который может привести к потенциальному излечению от локализованного заболевания, однако большинство пациентов рецидивируют после лечебной резекции с локорегиональной или метастатической болезнью, ведущей к плохой общей выживаемости [10,37].

Хирургическое лечение остается единственным видом радикального лечения рака желудка. Стандартные рекомендации при резектабельных аденокарциномах желудка - резекция со свободным краем, по крайней мере D1 лимфодиссекция и удаление не менее 15 лимфатических узлов. Общая 5-летняя выживаемость пациентов после резекции желудка

остаётся низкой из-за локорегионарных рецидивов. Результаты большого североамериканского исследования (Gastrointestinal Cancer Intergroup Trial INT 0116)) сообщили, что послеоперационная химиолучевая терапия имеет преимущество в выживаемости по сравнению с только хирургическим лечением, которое привело к режиму, который принимается как стандарт лечения. Совсем недавно MAGIC / UK Medical Research Council (MRC) исследование показало, что периоперационная химиотерапия привела к улучшению общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Таким образом, доступны две успешные стратегии, чтобы улучшить результаты лечения больных с локализованным раком желудка. Важно понимать механизмы или пути, участвующие в развитии рака желудка и метастазировании. Идентификация новых молекул, имеющих решающее значение для биологии опухоли, может привести к новым терапевтическим подходам при этой злокачественной опухоли [11].

Хотя лечебная D2 резекция является стандартным методом лечения резектабельного рака желудка, 40-60 % пациентов с местнораспространённым раком имеют опыт рецидивов после хирургического лечения [16,19].

Различные подходы комплексного использования химиотерапии, лучевой терапии или комбинации обоих методов получили оценку в клинических испытаниях в последние несколько десятилетий в попытке улучшить результаты лечения больных раком желудка после операции.

Адьювантная химиотерапия, назначаемая для уменьшения рецидивов, показала ограниченную и непоследовательную эффективность в проведенных клинических испытаниях. Тем не менее, недавний крупный мета-анализ (GASTRIC group), в котором были оценены 3838 пациентов из 17 испытаний, показал небольшое, но существенное преимущество адьювантной химиотерапии после радикальной резекции рака желудка [отношение рисков (OR) 0,82, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,76-0,90, $p < 0,001$] [17]. Авторы предположили, что послеоперационная адьювантная химиотерапия по схемам на основе фторурацила была ассоциирована со снижением риска смерти при раке желудка, по сравнению с только хирургическим лечением. В Японии адьювантная S-1 терапии стала стандартным методом выбора при лечении пациентов с распространённым раком желудка после D2 резекции, на основе положительных результатов клинического исследования ACTS-GC [52]. Через один год после набора и рандомизации 1059 пациентов, первый промежуточный анализ показал, что и общая выживаемость и безрецидивная выживаемость были значительно выше в S-1 группе, и исследование было прекращено в соответствии с рекомендацией Комиссии по мониторингу. Впоследствии, обновленные данные 5-летних результатов подтвердили преимущество выживаемости в группе адьювантной S-1 терапии; общая пятилетняя выживаемость в S-1 группе и в группе только хирургического лечения были 71,7% и 61,1% (OR 0,669,

95% ДИ 0.540-0.828), а безрецидивная выживаемость в группе S-1 и хирургической группе были 65,4% и 53,1 % (OR 0,653, 95% ДИ 0.537-0.793), соответственно [55]. Соответственно, новые клинические рекомендации JGCA лечения рака желудка [27] рекомендуют S-1 адьювантную химиотерапию в качестве стандартного лечения для пациентов стадий II-III, за исключением T1 и T3/N0, в течение первого года после R0 резекции желудка с D2 лимфаденэктомией. В последнее время промежуточный анализ международного (Корея, Китай, Тайвань), многоцентрового, рандомизированного исследования третьей фазы испытаний (CLASSIC) сообщил в качестве тезиса, результаты [1] сравнения группы адьювантной химиотерапии капецитабин + оксалиплатин (CAPOX) с группой наблюдения после резекции D2, в общей сложности у 1035 пациентов с местно-распространённым раком. После медианы наблюдения 34,4 месяцев, 3-летняя выживаемость без признаков заболевания была значительно выше в группе CAPOX (74 % против 60%; OR = 0,56, 95% ДИ 0.44-0.72, $p < 0,0001$), хотя разница в общей выживаемости пока не наблюдалась. Нежелательные явления 3 и 4 степени произошли в 49% пациентов в группе CAPOX, о тяжелой степени токсичности сообщается в 7% из них, что согласуется с известными профилями безопасности CAPOX. Окончательный общий результат испытаний по оценке клинических преимуществ адьювантной химиотерапии после резекции D2 все еще ожидается, хотя запланированный промежуточный анализ достиг свою основную критическую точку 3-летней выживаемости без признаков заболевания. На основе результатов двух рандомизированных исследований (ACTS-GC и CLASSIC), настоятельно рекомендуется адьювантная химиотерапия на основе препаратов производных 5-FU после резекции D2, чтобы достичь лучших текущих клинических преимуществ для пациентов с резектабельными формами желудка рака. Несколько рандомизированных исследований, которые в основном проводились в Восточной Азии, оценили роль адьювантной химиотерапии при раке желудка за последние три десятилетия, однако, большинство из них не были достаточно крупными, чтобы доказать преимущества и часто использовали схемы, которые сейчас могли бы считаться относительно менее эффективными схемами лечения [9,30,35,43]. До конца 1990-х годов не было достигнуто консенсуса о том, что адьювантная химиотерапия дает преимущества в лечении раннего рака желудка [22]; достаточно скромная общая выживаемость с тех пор была продемонстрирована в последующих мета-анализах при этой ситуации [15,26,39,50,61]. Этот анализ был в большинстве своем основан на данных исследований, проведенных на Дальнем Востоке, и только два небольших рандомизированных исследования, проведенных в западных странах, продемонстрировали преимущество адьювантной химиотерапии [7,44]. В последнее время мета-анализ большого числа пациентов (N = 3838), содержащий данные 17 рандомизированных исследований, показал

скромное 6% абсолютное улучшение общей выживаемости в группе послеоперационной адъювантной химиотерапии 5-фторурацилом по сравнению с только хирургическим лечением (55,3% против 49,6%, ОР 0,82, 95% ДИ 0,76 - 0,90, $p < 0,001$). В отличие от предыдущих мета-анализов, которые не смогли продемонстрировать преимущества адъювантной химиотерапии у западных пациентов, в этом мета-анализе не было зарегистрировано никаких существенных перекрестных рандомизированных исследований или выбора режима химиотерапии, тем самым показывая преимущества у всех пациентов [51]. Два крупнейших и наиболее известных рандомизированных исследования адъювантной химиотерапии при раке желудка проводились в Восточной Азии, ACTS-GC [52] и CLASSIC [2] исследования, оба из которых были проведены, чтобы оценить роль химиотерапии после D-2 резекции. ACTS-GC - рандомизированное исследование 1059 японских пациентов со стадией II или III после D-2 резекции рака желудка, которые подлежали наблюдению в течение 1 года после адъювантной S-1 химиотерапии [52]. S-1 является пероральным активным лекарственным средством, содержащим тегафур (предшественник 5-фторурацила), гимерацил (ингибитор дигидропиримидиндегидрогеназы, которая деградирует фторурацил) и отерацил (ингибирует фосфорилирование фторурацила) в молярном соотношении 1:0,4:1. К третьему году в группе S-1 было продемонстрировано значительное 10% улучшение общей выживаемости по сравнению с только хирургическим лечением (80,1% против 70,1%, $p=0,002$), а обновленные результаты показывают улучшение общей 5-летней выживаемости почти на 11% по сравнению с только хирургическим лечением (5 летняя общая выживаемость 72,6% против 61,4%; ОР 0,65, 95% ДИ 0,53-0,81) [54]. В корейском исследовании III фазы CLASSIC сообщается [2], что были рандомизированы 1035 пациентов со стадией II-IIIb рака желудка после операции D2 резекции для адъювантной химиотерапии CAPOX (капецитабин 1000 мг/м², дни 1-14, раз в 3 недели и оксалиплатин 130 мг/м², день 1, раз в 3 недели x 8 циклов) или только для наблюдения. Независимые данные комитета мониторинга о результатах промежуточного анализа показали, что значительно улучшилась 3-летняя выживаемость без прогрессии в группе с адъювантной химиотерапией по схеме CAPOX по сравнению с только хирургическим лечением (74% против 60%; ОР 0,56, 95% ДИ, 0,44-0,72, $p < 0,0001$). Была также незначительная тенденция к улучшению общей выживаемости (ОР 0,74, 95% ДИ 0,53-1,03, $p=0,0775$), хотя еще нет данных для анализа общей выживаемости. Основываясь на этих данных, уже сейчас ясно, что даже после оптимальной (D-2) желудочной резекции, есть преимущества, которые будут получены от эрадикации микрометастазов с помощью адъювантной химиотерапии. Тем не менее, несмотря на эти данные и данные предыдущих мета-анализов, которые поддерживают использование адъювантной химиотерапии, она редко практикуется за пре-

делами Восточной Азии в связи с общим мнением об отсутствии пользы от него в западных центрах, а также в связи с наличием других доказанных стратегий, таких как периоперационная химиотерапия или адъювантная химиолучевая терапия.

Несмотря на радикальные операции, у большинства пациентов с ранним раком желудка развиваются локо-региональные или отдаленные метастазы из-за наличия occultной болезни в этих местах во время первичного выявления. В то время как операция направлена на устранение всех макроскопических очагов заболевания, она не имеет никакого влияния на микро-метастазы, которые уже имеются на момент выявления. Адъювантная химиотерапия и лучевая терапия направлены на уничтожение микро-метастазов в надежде на улучшение результатов. Улучшение выживаемости было продемонстрировано при адъювантном химиолучевом лечении или при адъювантной химиотерапии, однако не было доказано никаких преимуществ при использовании только адъювантной лучевой терапии [5,13,20,34,37,52,62,66]. Различные варианты комбинированного и комплексного лечения распространенного рака желудка с применением неоадъювантной, адъювантной химиотерапии в системном и локальном режимах, в сочетании с лучевой терапией, хирургическим лечением являются предметом дискуссии в последние десятилетия, в связи с бурным развитием эры противоопухолевой химиотерапии во всем мире [4,6,14,21,25,29,33,40,42,45,49,56,58,59,63,65,67]. Результаты этих исследований позволяют сделать предварительные выводы об эффективности, безопасности и преимуществах различных сочетаний методов в отношении результатов выживаемости больных [12,28,32,41,47,48,55,60,64,68].

Учитывая положительные результаты межгруппового 0116 испытания (Southwest Oncology Group 9008), [37] адъювантная химиолучевая терапия с ограниченной (D0 или D1) лимфаденэктомией часто используется в Соединенных Штатах. Были сообщены обнадеживающие результаты адъювантной химиолучевой терапии после операции выполненной с лечебной целью у больных с аденокарциномой желудка или кардиоэзофагеальным раком, демонстрируя значительное превосходство радиохимиотерапии перед только хирургическим лечением в отношении безрецидивной и общей выживаемости [36,37]. Тем не менее, важно учитывать, что более чем 50% пациентов в этом исследовании подверглись резекции желудка без лимфодиссекции (D0), а ограниченные лимфодиссекции (D1) и расширенные (D2) лимфаденэктомии проводились только в 36% и 10% случаев, соответственно. Таким образом, большинство резекций были выполнены недостаточно и неадекватно для достижения локорегионального контроля, который позже был улучшен адъювантной лучевой терапией. В Корее и Японии, однако, профилактическая лимфаденэктомия D2 позволяет достичь хорошего локорегионального контроля с гораздо меньшей морбидностью и летальностью, чем лучевая терапия, а также до сих

пор не получено преимуществ в выживаемости в пользу адьювантной химиолучевой терапии после D2 резекции [53] от продолжающихся рандомизированных контролируемых испытаний в Европе и Корее.

Неoadьювантная химиотерапия часто используется для лечения местно-распространенного рака желудка в США и Западной Европе, с тех пор как в исследовании MAGIC сообщили о первых положительных результатах. MAGIC исследование у пациентов с раком желудка и желудочно-пищеводного соединения показало, что группа периоперационной химиотерапии, по сравнению с группой только с хирургическим лечением, показала значительное улучшение в резектабельности, а также в выживаемости без признаков заболевания и общей выживаемости [10]. Кроме того, последняя III фаза рандомизированного исследования федерального национального противоракового центра и Международной французской федерации рака органов пищеварительной системы в 28 французских центрах также сообщает о положительных результатах подобных MAGIC [64]. Несмотря на обнадеживающие результаты, однако есть ограничения, которые препятствуют их применению в качестве стандартного лечения рака желудка, потому что оба исследования включали большой процент больных с опухолями дистального отдела пищевода и кардиоэзофагеальным раком, и менее 50 % пациентов завершили послеоперационную химиотерапию, как первоначально планировалось, а самое главное не было стандартизированной системы предоперационного стадирования. Более того, без анализа объема хирургического вмешательства, польза неoadьювантной химиотерапии в дополнение к D2 резекции остается неясной.

Прогноз пациентов с распространенным раком желудка по-прежнему неблагоприятный даже на фоне заметных достижений в химиотерапии на протяжении последних десятилетий. Кроме того, ответ опухоли и прогноз сильно варьируют даже в пределах одной стадии. Таким образом, глубокое понимание биологии рака имеет важное значение для лучшего лечения рака желудка в будущем. Рак в основном генетическая болезнь, и лежащие в его основе молекулярные aberrации определяют клиническое поведение опухоли, таких как резистентность к терапии, рецидивы и метастазы, что в конечном счете приводит к смерти. Таким образом, выяснение лежащих в его основе биологических механизмов поможет выявить потенциальные диагностических маркеры и, что более важно, терапевтические цели. Наиболее изученные до сих пор молекулярные мишени при раке желудка включают рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), а также фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторов. Избыточная экспрессия EGFR наблюдается во многих опухолях, включая рак желудка, что связывают с опухолевой инвазией, более слабо дифференцировкой опухоли и худшим прогнозом [31]. Трастузумаб (Герцептин®) является человеческим моноклональным антителом, которое

воздействует на человеческие типы EGFR 2 (HER-2/neu, ErbB-2). Белки семейства HER способны регулировать рост клеток, их выживаемость, адгезию, миграцию и дифференциацию, которые усилены или ослаблены при раке [23]. В рандомизированном клиническом исследовании больных с HER-2 положительным распространенным, в основном метастатическим раком желудка (ToGA), доказана эффективность трастузумаба в комбинации с химиотерапией [3]. Медиана общей выживаемости была значительно увеличена в группе трастузумаба (13,8 против 11,1 месяцев; OR 0,74, $p=0,0046$) без нежелательной токсичности, в том числе сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, выживаемость была наиболее выражена в подгруппе с гиперэкспрессией HER-2/neu (медиана 16 месяцев). Действительно, недавние успехи в исследовании ToGA показывают, что другие биологические пути могут быть использованы для разработки новых терапевтических агентов. Значение этого исследования огромно, результаты следует учитывать при планировании и проведении таргетной терапии. Прежде всего, необходима дополнительная диагностика для успешного определения подгруппы пациентов, которые получают преимущество от назначения таргетного препарата. Пациенты с высоким уровнем HER-2 экспрессии при иммуногистохимическом окрашивании показали клинические преимущества трастузумаба. Таким образом, следует отметить, что надежное клиническое молекулярное тестирование имеет первостепенное значение для успешной целенаправленной терапии. Во-вторых, цель должна быть доминирующей в биологии рака, и ее модуляция должна изменять клиническое поведение рака. Ингибирование HER-2 трастузумабом, который связан с плохим прогнозом, приводит к улучшению клинических результатов, продлевая выживаемость. Наконец, HER-2 и трастузумаб примеры типов диагностических маркеров или биомаркеров фундаментальных в биологической терапии рака. HER-2 сам по себе является маркером прогноза и одновременно терапевтической мишенью, таким образом, простое HER-2 тестирование способно генерировать важную информацию, чтобы разработать оптимальные клинические решения. Кроме того, понимание генетических и молекулярных различий между азиатским и западным клиническим течением рака желудка может помочь установить индивидуальные стратегии лечения. Клинические и патологические проявления рака желудка между двумя топографическими регионами различны, и это различие должно быть принято во внимание при глобальном планировании многоцентровых исследований. На самом деле, эта географическая разница была подтверждена в подгруппе недавно опубликованного исследования Авастина при раке желудка (AVAGAST) [46]. Бевацизумаб (Авастин®) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против VEGF, который является клеточно-специфическим эндотелиальным митогеном и наиболее мощным драйвером ангиогенеза в онкогенезе, поскольку он увеличивает проника-

емость микрососудов. Ингибирование VEGF бевацизумабом оказало положительное влияние на результаты лечения пациентов нескольких злокачественных опухолей в том числе толстой кишки, легкого и рака почки, а также рецидивирующей глиобластомы [57]. При гастроэзофагеальном раке VEGF избыточно экспрессируется до 60 %, значительно выше уровнем, чем HER-2/neu, и его избыточная экспрессия коррелирует с продвинутой стадией, высоким риском рецидива, и низкой выживаемостью [38]. AVAGAST был международным, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым клиническим испытанием фазы III, в котором оценивался эффект антиангиогенного средства бевацизумаба в сочетании с химиотерапией (цисплатин плюс капецитабин) в качестве терапии первой линии у пациентов с неоперабельной продвинутой стадией рака желудка [46]. Хотя в исследовании AVAGAST не достигнута первичная конечная цель без каких-либо существенных различий в общей выживаемости (12,1 месяцев в группе бевацизумаба в комбинации с химиотерапией по сравнению с 10,1 мес в группе плацебо в комбинации с химиотерапией; ОР 0,87, $p=0,1002$), тогда как выживаемость без прогрессирования (6,7 против 5,3 месяца; ОР 0,80, $p=0,0037$), и общая частота ответа (46,0 % против 37,4 %, $p=0,0315$) были значительно лучше в группе бевацизумаба. Следует отметить, что предварительный анализ подгруппы продемонстрировал региональные различия в эффективности бевацизумаба, пациенты, зарегистрированные только в Пан-Америке продемонстрировали значительное увеличение выживаемости с добавлением бевацизумаба (медиана выживаемости 11,5 против 6,8 месяцев; ОР 0,63, 95% ДИ от 0,43 до 0,94). Пока не ясно, связано это с генетическими различиями, или с различиями в стандартах лечения, таких как паллиативные резекции и химиотерапия второй линии. Несмотря на это, безусловно, определено дальнейшее направление будущих исследований и клинических испытаний.

В целом, можно отметить, что исследователями продемонстрированы преимущества химиотерапии в дополнение к хирургическому лечению для ранних стадий рака желудка, хотя существуют определенные различия в подходах к лечению во всем мире. В то время как периоперационный подход с химиотерапией до и после операции на желудке обычно используется в Европе и Австралии, большинство пациентов раком желудка в Северной Америке после операции получают химиолучевое лечение. Напротив, в Восточной Азии адъювантная химиотерапия фторпиримидинами используется после резекции желудка D2.

Важным шагом на пути к улучшению результатов лечения рака желудка является определение стандартов оказания помощи. Международной междисциплинарной группой экспертов предложены 22 принципа, отражающие оптимальное ведение пациентов, которые были оценены на целесообразность и необходимость [8]. В результате определены следующие значимые моменты:

- 1) предоперационная компьютерная томография брюшной полости/таза;
- 2) позитронно-эмиссионное томографическое сканирование не рутинное исследование;
- 3) рассмотрение адъювантной терапии;
- 4) дальнейшие клинические испытания;
- 5) междисциплинарное принятие решений;
- 6) адекватная поддержка в госпитале;
- 7) оценка 16 или более лимфатических узлов;
- 8) при метастатической болезни - хирургия только для паллиативного лечения основных симптомов;
- 9) опытные хирурги в лечении рака желудка;
- 10) и опытные хирурги как для лечения рака желудка и применения лапароскопической хирургии для лапароскопической резекции.

Следующие принципы рекомендуется учитывать, но они не являются необходимыми: 1) диагностическая лапароскопия до лечения; 2) междисциплинарный подход; 3) генетическая оценка диффузных раков при семейной истории, или возрасте менее 45 лет; 4) эндоскопическое выбор при T1aN0, (5) D2 LN рассечение в курабельных случаях; 6) D1 LN рассечение для раннего рака или пациенты с сопутствующими заболеваниями; 7) анализ замороженных срезов края; 8) неэкстренные случаи выполняются в больницах с объемом более 15 резекции в год; 9) и хирургом с более чем 6 резекции в год. Таким образом, существуют многочисленные неуточненные вопросы в адъювантном лечении больных раком желудка, которые определяются различными факторами, в том числе биологией опухоли, индивидуальной чувствительностью к терапии, генетическими факторами и др., которые будут являться предметом дальнейших исследований.

Список литературы

1. Bang Y., Kim Y.W., Yang H. et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer: results of the phase III CLASSIC trial. 2011 ASCO Annual Meeting // J Clin Oncol. – 2011. – Vol. 29.
2. Bang Y.J., Kim Y.W., Yang H.K. et al Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial // Lancet. – 2012.
3. 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 gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 687-697.
4. Chen S., Feng X., Li Y. et al. Efficacy and safety of XELOX and FOLFOX6 adjuvant chemotherapy following radical total gastrectomy // Oncol Lett. – 2012. – Vol. 3. – №4. – P. 781-786.
5. Chin J. A phase II study of preoperative chemotherapy with modified FOLFOX6 followed by surgery and postoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma / Chen S.S., Yang X.C., Chi F., Yu W.Z., Wang Z.B., Ning F.L., Yu Z.S., Hao Y.Z., Li M.L., Wang F., Geng D.Z., Liu L.H., Dong X.J., Peng X.Z., Ji C.X. // Cancer Res. – 2013. – Vol. 25. – №4. – P. 479-481.
6. Chung M.J., Kim H., Jung Y.S., Shin S.K., Hyung W.J., Noh S.H., Seong J., Lee Y.C., Song S.Y. A pilot

study for preoperative concurrent chemoradiotherapy with S-1 and cisplatin for locally advanced gastric cancer // *Hepatogastroenterology*. – 2013. – Vol. 60. – №122. – P. 382-386.

7. Cirera L., Balil A., Batiste-Alentorn E. et al. Randomized clinical trial of adjuvant mitomycin plus tegafur in patients with resected stage III gastric cancer // *J Clin Oncol*. – 1999. – Vol. 17. – №12. – P. 3810-3815.

8. Coburn N., Seevaratnam R., Paszat L. et al. Optimal Management of Gastric Cancer: Results From an International RAND/UCLA Expert Panel // *Ann Surg*. – 2013.

9. Coombes R.C., Schein P.S., Chilvers C.E. et al. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. International Collaborative Cancer Group // *J Clin Oncol*. – 1990. – Vol. 8. – №8. – P. 1362-1369.

10. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 355. – №1. – P. 11-20.

11. *Curr Treat Options Oncol*. Treatment options for surgically resectable gastric cancer / Rajdev L. // – 2010. – Vol. 11. – №1-2. – P. 14-23.

12. Dikken J.L., van Sandick J.W., Maurits Swellengrebel H.A., et al. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS) // *BMC Cancer*. – 2011. – Vol. 2. – №11. – P. 329.

13. Dikken J.L., Jansen E.P., Cats A. et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer // *J Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 28. – №14. – P. 2430-2436.

14. D'Ugo D., Rausei S., Biondi A., Persiani R. Preoperative treatment and surgery in gastric cancer: friends or foes? // *Lancet Oncol*. – 2009. – Vol. 10. – №2. – P. 191-195.

15. Earle C.C., Maroun J.A. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials // *Eur J Cancer*. – 1999. – Vol. 35. – №7. – P. 1059-1064.

16. Gallo A., Cha C. Updates on esophageal and gastric cancers // *World J Gastroenterol*. – 2006. – Vol. 12. – №957. – P. 3237-3242.

17. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. Paoletti X., Oba K., Burzykowski T., Michiels S., Ohashi Y., Pignon J.P., et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303. – P. 1729-1737.

18. GLOBOCAN 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide // IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France International Agency for Research on Cancer. – 2010.

19. Gunderson L.L. Gastric cancer-patterns of relapse after surgical resection // *Semin Radiat Oncol*. – 2002. – Vol. 12. – P. 150-161.

20. Hallissey 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. – Vol. 343. – №8909. – P. 1309-1312.

21. Han D.S., Suh Y.S., Kong S.H. et al. Outcomes of surgery aiming at curative resection in good responder to induction chemotherapy for gastric cancer with distant metastases // *J Surg Oncol*. – 2013. – Vol. 107. – №5. – P. 511-516.

22. Hermans J., Bonenkamp J.J., Boon M.C. et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials // *J Clin Oncol*. – 1993. – Vol. 11. – №8. – P. 1441-1447.

23. Hudis C.A. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice // *N Engl J Med*. – 2007. – Vol. 357. – P. 39-51.

24. Inoue M., Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan // *Postgrad Med J*. – 2005. – Vol. 81. – №957. – P. 419-424

25. Iwasaki Y., Sasako M., Yamamoto S. et al. Gastric Cancer Surgical Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by gastrectomy for clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancers (JCOG0210) // *J Surg Oncol*. – 2013. – Vol. 107. – №7. – P. 741-745.

26. Janunger K.G., Hafstrom L., Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis // *Eur J Surg*. – 2002. – Vol. 168. – №11. – P. 597-608.

27. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) // *Gastric Cancer*. – 2011. – Vol. 14. – P. 113-123.

28. Kerkar S.P., Kemp C.D., Duffy A. et al. The GYMSSA trial: a prospective randomized trial comparing gastrectomy, metastasectomy plus systemic therapy versus systemic therapy alone // *Trials*. – 2009. – Vol. 23. – №10. – P. 121.

29. Kodera Y., Ito S., Mochizuki Y. et al. A phase II study of radical surgery followed by postoperative chemotherapy with S-1 for gastric carcinoma with free cancer cells in the peritoneal cavity (CCOG0301 study) // *Eur J Surg Oncol*. – 2009. – Vol. 35. – №11. – P. 1158-1163.

30. Krook J.E., O'Connell M.J., Wieand H.S. et al. A prospective, randomized evaluation of intensive-course 5-fluorouracil plus doxorubicin as surgical adjuvant chemotherapy for resected gastric cancer // *Cancer*. – 1991. – Vol. 67. – №10. – P. 2454-2458.

31. Ku G.Y., Ilson D.H. Esophagogastric cancer: targeted agents // *Cancer Treat Rev*. – 2010. – Vol. 36. – P. 235-248.

32. Kundel Y., Purim O., Idelevich E. et al. Postoperative chemoradiation for resected gastric cancer--is the Macdonald Regimen Tolerable? a retrospective multi-institutional study // *Radiat Oncol*. – 2011. – Vol. 29. – №6. – P. 127.

33. Lei Chen, Ming-Quan Song, Hui-Zhong Lin et al.. Chemotherapy and resection for gastric cancer with synchronous liver metastases // *World J Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 19. – №13. – P. 2097-2103.

34. Leong T., Joon D.L., Willis D. et al. Adjuvant

- chemoradiation for gastric cancer using epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil before and after three-dimensional conformal radiotherapy with concurrent infusional 5-fluorouracil: a multicenter study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2011. – Vol. 79. – №3. – P. 690-695.
35. Lise M., Nitti D., Marchet A. et al. Final results of a phase III clinical trial of adjuvant chemotherapy with the modified fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin regimen in resectable gastric cancer // *J Clin Oncol.* – 1995. – Vol. 13. – №11. – P. 2757-2763.
36. Macdonald J.S., Benedetti J., Smalley S. et al. Chemoradiation of resected gastric cancer: a 10-year follow-up of the phase III trial INT0116 (SWOG 9008) // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27.
37. 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 // *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 345. – №10. – P. 725-730.
38. Maeda K., Chung Y.S., Ogawa Y. et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma // *Cancer.* – 1996. – Vol. 77. – P. 858-863.
39. Mari E., Floriani I., Tinazzi A. et al. Ann Oncol. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials // A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente) – 2000. – Vol. 11. – №7. – P. 837-843.
40. Mi D.H., Li Z., Yang K.H., et al. Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Int J Hyperthermia.* – 2013. – Vol. 29. – №2. – P. 156-167.
41. Minn A.Y., Hsu A., La T. et al. Comparison of intensity-modulated radiotherapy and 3-dimensional conformal radiotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer // *Cancer.* – 2010. – Vol. 116. – №16. – P. 3943-3952.
42. Misleh J.G., Santoro P., Strasser J.F., Bennett J.J. Multidisciplinary management of gastric cancer // *Surg Oncol Clin N Am.* – 2013. – Vol. 22. – №2. – P. 247-264.
43. Nakajima T., Nashimoto A., Kitamura M., et al. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. Gastric Cancer Surgical Study Group // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – №9175. – P. 273-277.
44. Neri B., Cini G., Andreoli F. et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy versus control after curative resection for gastric cancer: 5-year follow-up // *Br J Cancer.* – 2001. – Vol. 84. – №7. – P. 878-880.
45. Ning Z., Chen D., Liu A. et al. Efficacy of Chemotherapy Combined with Targeted Arterial Infusion of Verapamil in Patients with Advanced Gastric Cancer // *Cell Biochem Biophys.* – 2013.
46. Ohtsu A., Shah M.A., 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 // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 3968-3976.
47. Okuyama T., Korenaga D., Edagawa A. et al. Prognostic effects of oral anti-cancer drugs as adjuvant chemotherapy for 2 years after gastric cancer surgery // *Surg Today.* – 2012. – Vol. 42. – №8. – P. 734-740.
48. Orhan O., Eroglu C., Kaplan B. et al. Whole abdominal field versus standard field radiotherapy plus concomitant and adjuvant chemotherapy for patients with locally advanced gastric cancer // *J Radiat Res.* – 2011. – Vol. 52. – №2. – P. 168-175.
49. Osti M.F., Agolli L., Bracci S. Adjuvant chemoradiation with 5-fluorouracil or capecitabine in patients with gastric cancer after D2 nodal dissection // *Anticancer Res.* – 2012. – Vol. 32. – №4. – P. 1397-1402.
50. Panzini I., Gianni L., Fattori P.P. et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses // *Tumori.* – 2002. – Vol. 88. – №1. – P. 21-27.
51. Paoletti X., Oba K., Burzykowski T., Michiels S. et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis // *JAMA.* – 2010. – Vol. 303. – №17. – P. 1729-1737.
52. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., Kinoshita T. et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 357. – №18. – P. 1810-1820.
53. Sasako M. Principles of surgical treatment for curable gastric cancer // *J Clin Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 274-275.
54. Sasako M., Kinoshita T., Furukawa H. Five-year results of the randomized phase III trial comparing S-1 monotherapy versus surgery alone for stage II/III gastric cancer patients after curative D2 gastrectomy ACTS-GC study // *Ann Oncol.* – 2010. – Vol. 21. – №8. – P. 225-249.
55. Sasako M., Sakuramoto S., Katai H. et al. Five-Year Outcomes of a Randomized Phase III Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With S-1 Versus Surgery Alone in Stage II or III Gastric Cancer // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 4387-4393.
56. Schwartz G.K., Winter K., Minsky B.D. et al. Randomized phase II trial evaluating two paclitaxel and cisplatin-containing chemoradiation regimens as adjuvant therapy in resected gastric cancer (RTOG-0114) // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – №12. – P. 1956-1962.
57. Shah M.A., Jhawer M., Ilson D.H. et al. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 868-874.
58. Shulman K., Haim N., Wollner M., Bernstein Z. et al. Postoperative chemotherapy in gastric cancer, consisting of etoposide, doxorubicin and cisplatin, followed by radiotherapy with concomitant cisplatin: A feasibility study // *Oncol Lett.* – 2012. – Vol. 3. – №5. – P. 1154-1158.

59. Sonnenblick A., Rottenberg Y., Kadouri L., Wygoda M. et al. Long-term outcome of continuous 5-fluorouracil/cisplatin-based chemotherapy followed by chemoradiation in patients with resected gastric cancer // *Med Oncol.* – 2012. – Vol. 29. – №5. – P. 3035-3038.

60. Sougioultzis S., Syrios J., Xynos I.D. et al. Palliative gastrectomy and other factors affecting overall survival in stage IV gastric adenocarcinoma patients receiving chemotherapy: a retrospective analysis // *Eur J Surg Oncol.* – 2011. – Vol. 37. – №4. – P. 312-318.

61. Sun P., Xiang J.B., Chen Z.Y. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer // *Br J Surg.* – 2009. – Vol. 96. – №1. – P. 26-33.

62. Valentí V., Hernández-Lizoain J.L., Martínez Regueira F. et al. Analysis of postoperative morbidity in patients with gastric adenocarcinoma treated using a protocol of preoperative chemoradiotherapy and surgery // *Cir Esp.* – 2009. – Vol. 86. – №6. – P. 351-357.

63. Yamada S., Ritchim P., Charkrabandhu T., Jongraksat W. Combination 5-fluorouracil/cisplatin versus 5-fluorouracil/leucovorin adjuvant chemotherapy efficacy for R0 gastric resection in locally invasive gastric cancer // *J Med Assoc Thai.* – 2012. – Vol. 95. – №12. – P. 1517-1523.

64. Ychou M., Boige V., Pignon J.P., et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – №13. – P. 1715-1721.

65. Yonemura Y., Endou Y., Shinbo M. et al. Safety and efficacy of bidirectional chemotherapy for treatment of patients with peritoneal dissemination from gastric cancer: Selection for cytoreductive surgery // *J Surg Oncol.* – 2009. – Vol. 15. – №4. – P. 311-316.

66. Yoney A., Bati Y., Akboru H., Isikli L., Unsal M. A retrospective comparison of concurrent 5-fluorouracil or oral UFT in postoperative chemoradiation for gastric adenocarcinoma // *Cancer Radiother.* – 2010. – Vol. 14. – №1. – P. 19-23.

67. Yoshikawa T., Sasako M., Yamamoto S., Sano T., Imamura H., Fujitani K., Oshita H., Ito S., Kawashima Y., Fukushima N. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer // *Br J Surg.* – 2009. – Vol. 96. – №9. – P. 1015-1022.

68. Yu C., Yu R., Zhu W., Song Y., Li T. Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 138. – №2. – P. 255-259.

ПРЕДПОСЫЛКИ К ПОНИМАНИЮ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Р.Р. Бакиев

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет

Бакиев Раушан Рифович,

аспирант кафедры онкологии с курсами ИПО БГМУ,
450000, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,
тел. 8 (347) 237-43-58,
e-mail: Taskira777@mail.ru

В статье представлены данные о росте и развитии ткани молочной железы. Приведен подробный морфогенез молочной железы с привязкой процессов, происходящих с эпителием молочной железы в течении жизни женщины, с изменениями стромы.

Ключевые слова: молочная железа, развитие, жировая ткань.

PREREQUISITE TO UNDERSTANDING THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF BREAST CANCER

R.R. Bakiev

Bashkir State Medical University

The article presents data on the growth and development of breast tissue. A detailed morphogenesis mammary gland, occurring in mammary epithelium during the life of the woman with the changes of the stroma was presented.

Keywords: breast, development, adipose tissue.