

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В.А. Чубенко, Р.В. Орлова

*Адьювантное лечение
опухолей ЖКТ - это
лекарственная терапия,
направленная на
уничтожение отдаленных
микрометастазов после
радикального
хирургического лечения с
целью увеличения
безрецидивной и общей
выживаемости*

В последние годы, несмотря на существенный прогресс в клинической онкологии, хирургический метод играет ведущую роль в лечении больных злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В странах Западной Европы, Японии и США в связи с активным проведением программ скрининга у 75% больных раком желудка и ободочной кишки выявляются опухоли, которые могут быть радикально удалены. Однако, как показывают результаты исследований, около 50% пациентов впоследствии погибает от отдалённых метастазов. Это означает, что у этих больных наряду с первичной опухолью уже имеются микрометастазы, которые, к сожалению, не всегда можно выявить с помощью самых современных методов исследования.

Теоретически возможность метастазирования появляется с началом ангиогенеза в опухоли, т. е. когда она достигает в диаметре 1 мм. Сроки клинического проявления отдаленных метастазов (или продолжительность так называемого безрецидивного периода, т. е. времени от первичного лечения до клинической манифестации метастазов) зависят от ряда биологических особенностей опухоли, в том числе от порога метастазирования и скорости роста. Это означает, что в случае позднего начала метастазирования и медленного роста метастазов безрецидивный период будет длиннее, чем в случае ранней диссеминации и быстрого роста.

Адьювантное лечение опухолей ЖКТ - это лекарственная терапия, направленная на уничтожение отдаленных микрометастазов после радикального хирургического лечения с целью увеличения безрецидивной и общей выживаемости. В некоторых случаях с адьювантной целью наряду с лекарственной терапией, используют лучевую терапию, основной целью которой является профилактика местного рецидива в области послеоперационного рубца.

Какие больные уже имеют отдаленные микрометастазы во время первичного лечения и должны подвергаться адьювантной терапии? Абсолютных признаков микродиссеминации нет, есть только косвенные. Считается, что с большей вероятностью это может быть у больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах (N+) и с неблагоприятными морфологическими признаками в первичной опухоли (низкая дифференцировка, инвазия кровеносных сосудов и т. д.). В этом обзоре мы попытаемся проанализировать современные клинические исследования, которые оценивают эффективность адьювантной терапии при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта.

Адьювантная терапия рака пищевода

Пятилетняя выживаемость больных после радикального лечения рака пищевода составляет лишь 25%. Поэтому необходимость проведения дополнительного системного лечения данной группы пациентов не вызывает сомнений. По данным литературы, до настоящего времени в мире было проведено три клинических исследования 3 фазы по оценке результатов хирургического лечения с последующей адьювантной химиотерапией и только хирургического лечения [4, 5, 9, 31]. В эти исследования было включено более 500 пациентов, которым изначально выполнялась трансторакальная эзофагоэктомиа и лимфодиссекция с последующей рандомизацией на две группы: I) наблюдение; II) адьювантная химиотерапия (цисплатин+этопозид). Анализ отдаленных результатов не выявил преимуществ в улучшении общей выживаемости больных резектабельным раком пищевода, получавших химиотерапию (61 и 52% соответственно; $p=0,13$). Интересно, в исследовании японской онкологической группы JCOG9204 (2003 г.) было отмечено некоторое увеличение без-

рецидивной выживаемости больных, которым было проведено адъювантное лечение (55 и 45% соответственно; $p=0,037$). При более детальном анализе в зависимости от стадии заболевания у пациентов с pN1 было показано увеличение 5-летней выживаемости до 52% в группе адъювантной химиотерапии, по сравнению с одним хирургическим лечением 38% ($p=0,041$). Таким образом, на основании только этого исследования был сделан вывод о целесообразности проведения адъювантной химиотерапии больным, имеющим pN1-стадию заболевания. Однако мета-анализ 12 рандомизированных и нерандомизированных исследований цисплатин-содержащих адъювантных схем лечения рака пищевода не показал достоверных преимуществ данной стратегии лечения – снижение риска смерти $42\% \pm 23,7\%$ в группе комбинированного лечения по сравнению с $68\% \pm 8\%$ в группе только хирургического лечения [6].

Использование лучевой терапии с адъювантной целью также не увеличивает продолжительность жизни больных [47]. Однако во всех исследованиях указывается на значительное снижение риска возникновения местного рецидива, особенно в подгруппе пациентов, подвергшихся паллиативной резекции [9]. Teniere et al. (1991 г.) указывает на снижение развития локорегионального рецидива в группе пациентов с pN0, получающих адъювантную лучевую терапию [40]. Xiao et al. показали эффективность адъювантной лучевой терапии у больных III стадии и pN1 [47]. Общая 5-летняя выживаемость составила 31,7% в группе хирургического лечения и 41,3% в группе комбинированного лечения ($p=0,4474$). У больных с позитивными лимфатическими узлами 5-летняя выживаемость была 14,7 и 29,2% соответственно ($p=0,0698$). 5-летняя выживаемость больных III стадии была 13,1 и 35,1% ($p=0,0027$) соответственно. Таким образом, из приведенных выше исследований показанием для назначения адъювантной лучевой терапии является паллиативная резекция рака пищевода.

Представляет интерес международное исследование 3 фазы японской онкологической группы лечения рака пищевода (1993 г.), в котором сравнивается эффективность лучевой терапии (50 Гр) и химиотерапии (цисплатин и виндезин) в адъювантном режиме. К сожалению, в нем не было контрольной группы пациентов, кому не назначался ни один из видов послеоперационного лечения. В исследуемых группах различий в частоте местного рецидива и общей выживаемости больных не было (44 и 42% соответственно).

В настоящее время проводятся многочисленные исследования неoadъювантного лечения резектабельного рака пищевода, т.к. в отличие от адъювантной терапии, предоперационная химио-лучевая терапия значительно улучшает результаты лечения больных [27].

Таким образом, современные рекомендации по лечению рака пищевода не включают проведения адъювантной терапии.

Адъювантная терапия рака желудка

Прогноз больных операбельным раком желудка (РЖ) определяется, в первую очередь, стадией заболевания. Выживаемость больных с T1-2N0M0 после радикальных операций составляет 70-95%. Показатель 5-летней выживаемости резко снижается до 50% при размере опухоли T3 и до 20% при наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы. В 2002 г. Janunger с соавт. [20] рассматривая проблему лечения РЖ на основе мета-анализа 21 рандомизированного исследования, подчеркивали, что 5-летняя выживаемость больных при местнораспространенной стадии (T2N2-3M0, T3N1-2M0, T4N0-1M0) после хирургического лечения остается низкой и не превышает 15-25%. Учитывая эти неудовлетворительные результаты, очевидным является необходимость проведения профилактической системной терапии. С другой стороны, все исследования прошлых лет свидетельствуют об отсутствии какого-либо значимого влияния адъювантной химиотерапии на выживаемость, как безрецидивную, так и общую. В целом послеоперационная химиотерапия увеличивает эти показатели не более чем на 5% [3, 8, 14-16, 21, 23, 25, 29, 35, 37]. В этих исследованиях были использованы митомицин С-содержащие схемы, комбинации фторпиримидинов, антрациклинов, препаратов платины и иринотекана. Подобные противоречивые данные не позволяют определить роль системной терапии после радикального хирургического лечения.

Наиболее интересным является использование с адъювантной целью у этой категории больных комбинированного лечения.

Целесообразность использования химио-лучевой терапии у больных местнораспространенным РЖ было показано в 2001 году в рандомизированном исследовании SWOG/Intergroup 9008 – INT-0116 [26]. Было рандомизировано 603 больных с высоким риском рецидива заболевания после радикального хирургического лечения, на две группы: 1-я получала только химиотерапию 5-фторурацил/лейковорин, 2-я – аналогичную химиотерапию + облучение 45Гр. Результаты, сообщенные авторами, показали значительную разницу в медианах выживаемости: в 1-ой группе больных этот показатель составил 21 мес., во 2-ой - 42 мес., безрецидивная выживаемость - 19 мес. и 30 мес. соответственно, 3-х летняя выживаемость - 40 и 50% соответственно. Это было первое исследование так называемого «режима Макдональда» (по имени основного исследователя), которое показало эффективность адъювантной **химио-лучевой терапии** у больных раком желудка. На сегодняшний день на основе исследования INT-0116 стандартом лечения операбельного рака желудка в США является послеоперационная химиолучевая терапия.

В Западной Европе на основе исследования MAGIC стандартом лечения больных операбельным раком желудка является неoadъювантная и адъювантная химиотерапия по схеме ECF (3 цикла до операции и 3 цикла после операции) [11]. Медиана выживаемости у больных,

получавших комбинированное лечение, составила 24 месяца, по сравнению с 20 месяцами – при одном хирургическом лечении ($p=0,009$). Пятилетняя выживаемость составила 36 и 23% соответственно. К сожалению, в настоящее время не было проведено исследований, которые бы сравнили европейский и американский подходы к лечению рака желудка. На сегодняшний день продолжается исследование CALG 80101, в котором используется комплексная терапия рака желудка (периоперационная химиотерапия в сочетании с послеоперационной лучевой терапией).

В настоящее время изучается огромное число новых препаратов и их комбинаций в лечении рака желудка. Исследование REAL-2 показало преимущество режима EOX (эпирубицин, оксалиплатин, капецитабин) по сравнению со стандартной схемой ECF (эпирубицин, цисплатин, 5-фторурацил) [12]. Ирринокан-содержащие схемы не продемонстрировали улучшения общей и безрецидивной выживаемости [2,7]. В настоящее время проводится швейцарско-итальянское исследование, в котором анализируется эффективность периоперационной химиотерапии по схеме DCF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил) – 4 цикла до операции, 4 - после оперативного вмешательства. Данные этого исследования в настоящий момент не опубликованы.

Таким образом, в клинической онкологии сделан огромный прогресс в лечении операбельного рака желудка. Используются многочисленные комбинации препаратов, различные режимы, дозы. Однако результаты лечения, по сравнению с другими новообразованиями, остаются неудовлетворительными. Какие пути преодоления сложившейся проблемы? Вероятно, необходимо выявлять определенные молекулярные маркеры карциногенеза и прогрессии опухоли и создавать целенаправленные препараты к этим мишеням. В настоящее время проходят фазы клинических испытаний таргетные препараты – матузумаб (гуманизированное моноклональное антитело против EGFR-рецептора), бевацизумаб (гуманизированное моноклональное антитело против VEGF), gefитиниб и эрлотиниб – ингибиторы тирозинкиназы EGFR [22, 32, 38, 39, 41, 44]. На основе предварительных результатов клинических исследований I и II данные препараты, по-видимому, смогут улучшить отдаленные результаты лечения операбельного рака желудка.

На сегодняшний день на основании проведенных исследований только адьювантная химиотерапия больным

операбельным раком желудка не проводится. Стандартом лечения данной группы пациентов является сочетание неoadьювантной и адьювантной химиотерапии (периоперационная) по схеме ECF (Западная Европа), либо адьювантная химио-лучевая терапия (лейковорин+5-фторурацил+лучевая терапия) (Северная Америка).

Адьювантная терапия рака ободочной кишки

Высокая вероятность наличия отдаленных метастазов у многих больных первичным раком ободочной кишки позволяет заключить, что достаточно часто заболевание является уже системным к моменту хирургического лечения. Так, по данным I. Vogel и соавт., циркулирующие в крови опухолевые клетки обнаружены у 40%, а микрометастазы в костный мозг у 39% больных I–II стадиями рака ободочной кишки [45]. Стадия опухоли на момент резекции остается единственным самым важным прогностическим фактором в предвидении вероятности остаточных микрометастазов. В опухолях более высокого риска с прорастанием всей толщи кишечной стенки [стадия II (Dukes B2)] или с вовлечением региональных лимфатических узлов [стадия III (Dukes C)], риск микроскопической резидуальной или метастатической болезни значительно выше. Выживаемость больных в зависимости от стадии заболевания представлена в табл. 1[43].

Таким образом, для адекватного лечения этих больных недостаточно выполнения только оперативного вмешательства. Стандартом в лекарственном лечении рака ободочной кишки является обязательное использование **адьювантной химиотерапии** у больных стадией Duke's C (ТлюбоеN1-3M0). Противоопухолевое лечение назначается не позднее 45 дней после операции и включает в себя режим Mayo (5-фторурацил 425 мг/м² в 1-5 день, лейковорин 20 мг/м² в 1-5 день) или de Gramont (лейковорин 200 мг/м² перед введением 5-фторурацила 400 мг/м² в/в струйно после лейковорина, в последующем 600 мг/м² 22-часовая инфузия в 1-2-й день с интервалом 2 недели).

Закончены рандомизированные клинические исследования по сопоставлению активности капецитабина (1956 пациентов с III стадией рака ободочной кишки, X-ACT) и UFT (NSABP C-06, 1452 пациента с III стадией KPP) против 5-фторурацила с лейковорином в адьювантной терапии (табл. 2). Было показано, что пероральная и парентеральная терапия фторпиримидинами одинаково

Таблица 1

Выживаемость больных раком ободочной кишки в зависимости от стадии заболевания

Стадия	T-стадия	N-стадия	M-стадия	5-летняя выживаемость (%)
I	T1 или T2	N0	M0	93,2
IIA	T3	N0	M0	84,7
IIB	T4	N0	M0	72,2
IIIA	T1 или T2	N1	M0	83,4-59,8
IIIB	T3 или T4	N1	M0	64,1-42
IIIC	T любой N2	N2	M0	44,3-27,3
IV	T любой N любой	N любой	M1	8,1

Таблица 2

Результаты рандомизированного изучения адъювантной терапии 5-фторурацилом+ фолиниевая кислота (лейковорин) с капецитабином и UFT у больных раком ободочной кишки II и III стадиями

Исследования	Число больных	Схема	DFS	OS
X-Act	1987	5-ФУ+Лейковорин	60,6%	77,6%
		Капецитабин	64,2%	81,3
			P=0,05	P=0,07
NSABP C-06	1608	5-ФУ+Лейковорин	68,3%	78,7%
		UFT/FA	66,9%	78,7%
			P=0,79	p=0,88

Примечание. DFS – безрецидивная выживаемость; OS – общая выживаемость.

эффективна, адъювантная терапия одинаково эффективна как в группе пожилых, так и в группе молодых пациентов [13, 42, 46].

Однако на ASCO 2003 г были доложены промежуточные результаты III фазы международного рандомизированного исследования (MOSAIC TRIAL) по эффективности адъювантной химиотерапии 5-фторурацила/лейковорина (контроль) по сравнению с FOLFOX4 с включением **элоксатина**. Было показано, что у больных с III стадией рака ободочной кишки, получавших схему FOLFOX4, на 25 % снижается риск возникновения рецидивов. Безрецидивная выживаемость (4-летняя) в контрольной группе составила 69,8%, в исследуемой – 76,4% (p<0,001). Пока не установлены статистически значимые преимущества FOLFOX4 для общей выживаемости. 4-летняя выживаемость в исследуемой группе 84,9%, в группе лейковорин+5-фторурацил 82,8% [13].

Роль **иринотекана** в адъювантном лечении изучалась в трех больших исследованиях Cancer and Leucemia Group B C89803 (CALGB C89803), Pan European Trial in Adjuvant Colon Cancer-3 (PETACC-3) и ACCORD 2 [33,36]. В группе больных, получавших иринотекан и болюс 5-фторурацила и лейковорина, умерло 2,2%, смертность же от всех причин составила от 0 до 0,8%. Причинами ранней смерти были многочисленные проявления гастроинтестинальной токсичности, тромбоэмболические осложнения либо их сочетание. В исследовании PETACC-3, где применялись еженедельные длительные инфузии 5-фторурацила (вместо болюсного введения), не наблюдалось случаев смертей, связанных с лечением. Артериальные и венозные тромбоэмболические осложнения обычно не были связаны с применением иринотекана. В настоящий момент завершено исследование (CALGB C89803), включавшее 1264 пациента с III стадией КРР, которым в адъювантном режиме назначались комбинации IFL или болюс 5-фторурацила с лейковорином. Средний период наблюдения составил 2,6 года. Комбинация IFL, по сравнению со стандартной терапией, не улучшила показатели общей и безрецидивной выживаемости, но значительно увеличила риск развития диареи и миелосупрессии. В исследованиях ACCORD2 и PETACC-3 различий в общей и безрецидивной выживаемости не было.

Таким образом, на основании проведенных исследований эффективности и токсичности различных режимов лечения схема **FOLFOX4** рассматривается как наиболее эффективная при проведении адъювантного ле-

чения у больных раком ободочной кишки с метастазами в лимфатические узлы.

Адъювантная химиотерапия больных раком ободочной кишки без региональных метастазов (Dukes B- B1 – T1-2 N0M0, B2 – T3-4 N0M0) не целесообразна. Это подтверждается в рандомизированном исследовании QUASAR (ASCO, 2004)[19], в которое с 1994г. по 2003г. было включено 3238 пациентов КРР стадии Дьюкс В. В исследовании участвовали 150 центров из 17 стран мира. Больные были рандомизированы на группу контроля (не получали химиотерапии) и исследуемую группу (получала химиотерапию 5-фторурацил 370 мг/м²+ лейковорин (высокие 175 мг/м² или низкие 25 мг/м² дозы) ± левamisол). Риск смерти в группе с химиотерапией и контролем был 0,88 (p=0,15), риск рецидива – 0,82 (p=0,02). Однако больным со II стадией заболевания, имеющим ряд неблагоприятных признаков: молодой возраст пациента; особенности морфологической картины опухоли (прорастание стенки кишки, низкая дифференцировка опухоли); повышение РЭА выше нормы через 4 недели после операции; желание больного - оправдано проведение профилактической химиотерапии.

Использование **биотерапии** с адъювантной целью при раке ободочной кишки представляется очень перспективным. В настоящее время для этого применяются аутологичные вакцины и моноклональные антитела.

Несомненным преимуществом моноклональных антител перед химиотерапией является возможность терапевтического воздействия на неделящиеся клетки в фазе G0, которые обычно нечувствительны к цитостатикам, а также сосудистый компонент в опухоли. По этой причине чрезвычайно интересным представляется комбинирование стандартной химиотерапии с моноклональными антителами. Подобные исследования проводятся в настоящее время в 250 онкологических центрах мира.

Цетуксимаб (эрбитукс, также известный как C-225) – это моноклональное антитело, предотвращающее связывание с внеклеточным доменом рецептора EGFR, первый из ингибиторов подобного типа, который недавно был одобрен FDA для лечения метастатического колоректального рака. Возможность использования препарата в адъювантном лечении находится пока в стадии изучения.

Включение **бевацизумаба** (авастина) – гуманизованного антитела, действующего на васкулярный эндотелиальный фактор роста, в программы лечения рака

Таблица 3
Смертность в исследовании AVANT

Лечебная группа	Процент смертельных исходов	Число смертей	Причина
FOLFOX	0,6	4	КРР
FOLFOX plus Avastin®	0,4	3	КРР
XELOX plus Avastin	1,0	7	КРР – 2
			ССП-2
			Неизвестная причина-3

Примечание: КРР – колоректальный рак, ССП – сердечно-сосудистая патология.

ободочной кишки, несомненно, является шагом вперед на пути лечения данного заболевания. Для определения целесообразности его применения в адьювантном режиме в конце 2004 г. были начаты два исследования:

- NSABP C-08 – планировалось включить 2500 больных;

- AVANT – планировалось включить 3450 больных.

Однако в 2006 году исследование AVANT было приостановлено вследствие проявлений токсичности, связанной с препаратом бевацизумаб [28]. В этом исследовании больные были рандомизированы на 3 группы:

- FOLFOX4

- FOLFOX4+бевацизумаб

- XELOX+бевацизумаб

Северо-американская группа по оценке безопасности (DSMB-Data Safety Monitoring Board) в 2006 году остановила проведение данного исследования из-за роста смертей пациентов в 3-й группе на фоне введения бевацизумаба (табл. 3).

Таким образом, применение ингибиторов ангиогенеза в адьювантном режиме требует дальнейшего изучения.

Суммируя приведенные выше данные, можно заключить, что сегодня адьювантная терапия должна проводиться после операции всем больным раком ободочной кишки с регионарными метастазами (N+), так как позволяет достоверно увеличивать показатели общей и безрецидивной выживаемости. Вопрос о целесообразности проведения адьювантного лечения больным без регионарных метастазов (N0) решается индивидуально. Это означает, что химиотерапию целесообразно проводить при наличии определенных молекулярных маркеров (MSI, LOH, TS, TGF-beta) и других неблагоприятных факторов риска, которые указаны выше.

Рак прямой кишки

Как и при других локализациях опухолей желудочно-кишечного тракта, основным прогностическим маркером рака прямой кишки является стадия заболевания. При использовании только хирургического метода 5-летняя выживаемость больных, по данным литературы, составляет при II стадии – 60–75%, при III – 35–40%, при IV стадии – менее 10%. Частота локальных рецидивов достигает 20–50% при II и III стадиях болезни [1]. Поэтому, учитывая неудовлетворительные результаты одного оперативного лечения, необходима комплексная стратегия терапии операбельного рака прямой кишки. Она включает в себя хирургический и химио-лучевой методы.

Облучение оказывает воздействие на опухоль и зоны ее регионарного лимфогенного метастазирования, предотвращая развитие местного рецидива, а химиотерапия способствует уничтожению микрометастазов, препятствуя диссеминации опухолевого процесса.

Схема послеоперационного химио-лучевого лечения представляет собой два обязательных этапа: 1 – сочетание химиотерапии (с целью радиосенсибилизации – 5-фторурацил) и лучевой терапии;

2 – системное воздействие химиотерапии (схема химиотерапии на основе фторпиримидинов).

В США на сегодняшний день стандартом лечения рака прямой кишки является послеоперационная химио-лучевая терапия (5-фторурацилсодержащие схемы и облучение в дозе 45-55 Гр). В Западной Европе, учитывая тщательное предоперационное стадирование, описание краев резекции (кишечных, окружающей клетчатки) в удаленном препарате, активно применяется предоперационная лучевая или химио-лучевая терапия [18] с целью повышения уровня выполнения радикальных сфинктеросохраняющих операций (R0).

Важнейшим для определения тактики адьювантного лечения больных раком прямой кишки стало рандомизированное исследование Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG 7175, 1986 г.) [17], в котором больные были разделены на 4 группы:

- оперативное лечение;

- операция+химиотерапия;

- операция+лучевая терапия;

- операция+химио-лучевое лечение (ХЛЛ).

В качестве химиопрепарата был выбран, традиционно, 5-фторурацил. Результаты исследования представлены в табл. 4. Наиболее высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости, а также локального контроля достигались в группе комплексного метода лечения.

Преимущества использования с адьювантной целью химио-лучевого лечения по сравнению с облучением были подтверждены в исследовании Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group (NCCNG 49-47-51). Частота локальных рецидивов при этом снизилась с 87 до 75%, 5-летняя безрецидивная выживаемость возросла с 38 до 58%, а общая выживаемость с 48 до 58% [24]. В настоящее время закончено многоцентровое исследование, в котором проводилось сравнение болюсного и пролонгированного введения 5-фторурацила на фоне лучевой терапии (Southwest Oncology Group 9415/Intergroup 0153) [30]. Достоверного различия в обеих

Таблица 4
Сравнительная оценка различных методов адьювантного лечения рака прямой кишки, по данным исследования GITSG 7175

Вид лечения	Частота локальных рецидивов, %	Безрецидивная выживаемость, %	Общая выживаемость, %
Операция	24	46	45
Операция+лучевая терапия	20	52	52
Операция+ химиотерапия	27	54	50
Операция+лучевая терапия+ химиотерапия	11	70	58

исследуемых группах по общей и безрецидивной выживаемости выявлено не было. Пятилетняя общая выживаемость 70 и 69%, безрецидивная выживаемость 61 и 63% соответственно. Общая пятилетняя выживаемость во всех группах на фоне комплексного лечения составила 83, 74 и 55%; пятилетняя безрецидивная выживаемость - 78, 67 и 47% для пациентов с pN0, pN1, and pN2-3 соответственно. Эффективность использования пероральных фторпиримидинов (капецитабин) в качестве радиосенсибилизатора в настоящее время исследуется [10]. На сегодняшний день продолжается исследование II фазы, оценивающее роль оксалиплатина в лечении рака прямой кишки [34]. По предварительным результатам в исследуемой группе увеличивается количество полных патологических регрессов опухоли при предоперационной химио-лучевой терапии, а также безрецидивная выживаемость при адьювантном режиме.

Таким образом, послеоперационное химио-лучевое лечение является стандартным вариантом адьювантной терапии больных раком прямой кишки.

На сегодняшний день для рака поджелудочной железы, гепатоцеллюлярного и халаджиоцеллюлярного рака, злокачественных карциноидов желудочно-кишечного тракта нет международных клинических исследований, подтверждающих необходимость проведения адьювантного лечения для опухолей данных локализаций.

Литература

1. Канаев С.В. Химио-лучевое лечение рака прямой кишки // *Практ.онкол.* – 2002. – Vol.3. – P.123-129.
2. Ajani J.A., Baker J., Pisters P.W. et al. CPT-11 Plus Cisplatin in Patients With Advanced, Untreated Gastric or Gastroesophageal Junction Carcinoma: Results of a Phase II Study // *Cancer.* – 2002. – Vol.94(3). – P.641-646 // *Cancer.* – 2002. – Vol.94. – P.641-646.
3. Altinbas M., Kaplan B. Ucar K.5-FU plus leucovorin (Mayo Regimen) for concurrent chemoradiotherapy after surgery in patients with resectable locally advanced gastric carcinoma: Preliminary results of a phase II study // *Proc. ASCO.* – 2004. – Abstr. 4196 // *Proc.ASCO.* – 2004.
4. Ando N., Iizuka T., Ide H. et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study-JCOG9204 // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P.4592-4596 // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P.4592-4596.
5. Ando N., Iizuka T., Kakegawa T. et al. A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: the Japan Clinical Oncology Group Study // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1997. – Vol.114. – P.205-209.
6. Bhansali M.S., Vaidya J.S. Bhatt R.G., Patil P.K., Badwe R.A., Desai P.B. Chemotherapy for carcinoma of the esophagus: a comparison of evidence from meta-analyses of randomized trials and of historical control studies // *Ann. Oncol.* – 1996. – Vol.7. – P.355-359.
7. Blanke C.D., Haller D.G., Benson A.B. et al. A Phase II Study of Irinotecan With 5-Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Previously Untreated Gastric Adenocarcinoma // *Ann. Oncol.* – 2001. – Vol.12. – P.1575-1580.

Заключение

На основании вышеизложенного применяется в качестве **стандартного метода** лечения :

1. Адьювантная химиотерапия:

- рак ободочной кишки стадии Duke's C (схемы Мейо либо DeGramont, либо, предпочтительно, FOLFOX4);

- рак ободочной кишки стадии Duke's B при наличии перечисленных факторов риска (схемы Мейо либо DeGramont, либо, предпочтительно, FOLFOX4);

2. Адьювантная химио-лучевая терапия :

- рак прямой кишки (схемы- оксалиплатин+капецитабин, Мейо)

Примечание: рак желудка:

- сочетание адьювантной с неоадьювантной химиотерапией в Западной Европе;

- адьювантная химио-лучевая терапия (в США).

Адьювантная химиотерапия возможна (но не является стандартом) при раке пищевода стадией pN1 после радикального хирургического лечения (схема – цисплатин+вепезид).

На сегодняшний день для лечения опухолей желудочно-кишечного тракта других локализаций адьювантная терапия в качестве стандартного метода нецелесообразна.

8. Bokemeyer C., Kollmannsberger C., Budach W. Adjuvant radiochemotherapy (RTx/CTx) using 5-FU/Folinic acid (FA) / cisplatin (DDP) ± paclitaxel (P) and radiation in patients (pts) with completely (R0) resected high-risk gastric cancer (UICC stages II-IV (M0): An extended phase II study of the AIO/ARO/ACO // Proc. ASCO. – 2004.
9. Christophe Mariette, Guillaume Piessen, Jean-Pierre Triboulet. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities // Lancet. Oncol. – 2007. – Vol.8. – P.545-553.
10. Corvo R., Pastrone I., Scolaro T. Radiotherapy and oral capecitabine in the preoperative treatment of patients with rectal cancer: rationale, preliminary results and perspectives // Tumori. – 2003. – Vol.89. – P.361-367.
11. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: final results of a randomized, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 23 (16S). – 2005. – Abstr. 4001 // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2005.
12. Cunningham D., Rao S., Starling N. et al. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 24 (18S). – 2006. – Abstr. LBA4017 // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2006. – Vol.24.
13. deGramont A., Boni C., Navarro M. et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years // Proc. of the Gastrointestinal Cancers Symposium. – 2005. – Abstr. 167 // Proc. of the Gastrointestinal Cancers Symposium. – 2005.
14. Di Bartolomeo M., Bajetta E., Bordogna E. et al. Improved adjuvant therapy outcome in resected gastric cancer patients according to node involvement. 5-years results of a randomized study by the Italian Trials in Medical Oncology Group // Proc. ASCO. – 2000.
15. Earle C., Maroun Y. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients revising a meta-analysis of randomized trials // Eur.J.Cancer. – 1999. – Vol.35. – P.1059.
16. Escudero M.P., Alonso V., Valencia J. et al. Adjuvant postoperative chemoradiotherapy in gastric carcinoma // Proc. ASCO. – 2004.
17. Gastrointestinal Tumor Study Group. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer // N. Engl. J. Med. – 1986. – Vol.315. – P.1295.
18. Glynne-Jones R., Debus J. Improving chemoradiotherapy in rectal cancer // Oncologist. – 2001. – Vol.6. – P.29-34.
19. Gray R.G., Barnwell J., Hills R. et al. QUASAR: A randomized study of adjuvant chemotherapy (CT) vs observation including 3238 colorectal cancer patients // ASCO. – 2004.
20. Janunger K.G., Hafstrom L., Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis // Europ. J. Surg. – 2002. – Vol.168. – P.597-560.
21. Janunger K.G., Hafstrom L., Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis // Europ. J. Surg. – 2002. – Vol.168(11). – P.597-608. // Europ. J. Surg. – 2002. – Vol.168. – P.597-608.
22. Jonjic N., Kovac K., Krasevic M. et al. Epidermal Growth Factor-Receptor Expression Correlates With Tumor Cell Proliferation and Prognosis in Gastric Cancer. Anticancer Res 1997; 17 (5B): 3883-3888 // Anticancer. Res. – 1997. – Vol.17. – P.3883-3888.
23. Joubadi H., Sabraoui S., Acharki A. Adjuvant chemotherapy for gastric carcinomas with positive lymph nodes: Experience with a weekly schedule of irinotecan + 5 FU + folinic acid // Proc.ASCO. – 2004.
24. Krook J.E., Moertel C.G., Gunderson L.L. et al. Effective surgical adjuvant therapy for high_risk rectal carcinoma // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol.324. – P.709-715.
25. Kwon H.-C., Kim M.C., Kim S. H. Postoperative adjuvant chemoradiation using oral capecitabine and 5-fluorouracil, cisplatin (FP) in completely resected locally advanced gastric cancer // Proc. ASCO. – 2004.
26. Macdonald J., Smalley S., Benedetti J. et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival and overall survival in resected adenocarcinoma of stomach and g.e.junction (study SWOG 9008) // 4th Int. Conf. Biolog. Prev. Treatment of Gastrointest. Malign. – 2001.
27. Mariette C., Triboulet J.P. Is preoperative chemoradiation effective in treatment of oesophageal carcinoma? // Lancet Oncol. – 2005. – Vol.6. – P.635-637.
28. Monica R. McLemore. The role of the data safety monitoring board: why was the Avastin phase III clinical trial stopped? // Clinical. Journal of Oncology Nursing. – 2007. – Vol.10. – P.152-154.
29. Panzini I., Gianni L. et al. Adjuvant chemotherapy and gastric cancer: meta-analysis of 17 randomized trials // Prog. of the 25th Congress ESMO. – 2000.
30. Poplin E.A., Benedetti J.K., Estes N.C. Phase III Southwest Oncology Group 9415/Intergroup 0153 randomized trial of fluorouracil, leucovorin, and levamisole versus fluorouracil continuous infusion and levamisole for adjuvant treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23. – P.1819-1825.
31. Pouliquen X., Levard H., Hay J.M., McGee K., Fingerhut A., Langlois-Zantin O. 5-Fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus. A multicenter randomized trial. French Associations for Surgical Research // Ann. Surg. – 1996. – Vol.223. – P.127-133.
32. Rao S., Starling N., Benson M. et al. Phase I study of the humanized epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody EMD 72000 (matuzumab) in combination with ECX (epirubicin, cisplatin and capecitabine) as first line treatment for advanced oesophagogastric (OG) adenocarcinoma // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23.