

Для цитирования: *Бобрышев А.А., Давыдов М.М., Нариманов М.Н., Поликарпова С.Б., Кирсанов В.Ю., Блиндарь В.Н.* Роль адъювантной химиотерапии в лечении местнораспространенного рака желудка. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 133–140. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-133-140

For citation: *Bobryshev A.A., Davudov M.M., Narimanov M.N., Polycarpova S.B., Kirsanov V.Y., Blindar V.N.* The role of adjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 133–140. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-133-140

РОЛЬ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

А.А. Бобрышев¹, М.М. Давыдов¹, М.Н. Нариманов², С.Б. Поликарпова¹, В.Ю. Кирсанов¹, В.Н. Блиндарь³

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия¹

Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2. E-mail: dr.abobryshev@mail.ru¹

ГБУЗ «Подольская городская клиническая больница», г. Подольск, Россия²

Россия, 142100, г. Подольск, ул. Кирова, 38²

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России, г. Москва, Россия³

Россия, 115478, г. Москва, ул. Каширское шоссе, 24³

Аннотация

Цель исследования – обобщение и обзор современных литературных научных данных, подтверждающих эффективность, безопасность и перспективы применения адъювантной химиотерапии местнораспространенного рака желудка. **Материал и методы.** В работе проведен анализ результатов международных исследований по применению предоперационной и послеоперационной лекарственной терапии местнораспространенного рака желудка. Поиск соответствующих источников производился в системах Medline, Cochrane Library за 2001–19 гг. Из проанализированных исследований 28 наиболее актуальных были использованы для написания систематического обзора. **Результаты.** Во многом увеличение показателей выживаемости достигнуто благодаря мультимодальному подходу, при котором хирургическое лечение используется совместно с химиотерапией или химиолучевой терапией. Эффективность такого подхода была доказана в ряде крупных клинических исследований. Однако, несмотря на большое количество вариантов лечения местнораспространенного рака желудка, до сих пор нет единого стандарта ведения пациентов с данным заболеванием. Одним из вариантов лечения, успешно практикующимся в ряде ведущих стран, является применение адъювантной химио- и химиолучевой терапии. **Заключение.** Анализ литературных данных последних 18 лет показал высокую актуальность исследований по адъювантной химиотерапии рака желудка и необходимость продолжения дальнейшего изучения этой проблемы.

Ключевые слова: местнораспространенный рак желудка, химиотерапия, химиолучевая терапия, показатели выживаемости.

THE ROLE OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

A.A. Bobryshev¹, M.M. Davudov¹, M.N. Narimanov², S.B. Polycarpova¹, V.Y. Kirsanov¹, V.N. Blindar³

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia¹

8/2, Bolshaya Pirogovskaya St., 119991, Moscow, Russia¹

Podolsk City Clinical Hospital, Moscow, Russia²

38, Kirova St., 142100, Podolsk, Russia²

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation,

Moscow, Russia³

24, Kashirskoye shosse, 115478, Moscow, Russia³

Abstract

The purpose of the study was a systemic literature review on data regarding the efficacy, safety and prospects for the use of adjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. **Material and Methods.** The study contained a thorough literary analysis of the results of international studies on the use of preoperative and postoperative chemotherapy for locally advanced gastric cancer. Relevant sources were searched in Medlin and Cochrane Library databases, and publications from 2001 to 2019 were included. Of all the studies analyzed, 28 were used to write the systematic review. **Results.** The increase in survival rates was mainly achieved due to the use of a multimodal approach to the treatment of gastric cancer. The effectiveness of this approach, which combined surgery with chemotherapy or chemoradiotherapy, was proven in several large clinical studies. However, despite the large number of treatment options for locally advanced gastric cancer, there is still no single standard for the management of patients with this disease. One of the treatment options successfully practiced in a number of leading countries is the use of adjuvant chemo/chemoradiation therapy. **Conclusion.** Analysis of the literature data of the last 18 years has shown the high relevance of studies on adjuvant chemotherapy for gastric cancer and the need to continue further study of this problem.

Key words: locally advanced gastric cancer, chemotherapy, chemoradiotherapy, survival rates.

Введение

Рак желудка (РЖ) является одной из наиболее актуальных проблем онкологии XXI века. В настоящее время РЖ занимает 3-е место по уровню смертности и 5-е – по уровню заболеваемости в мире, причем у мужчин заболеваемость в 2 раза выше, чем у женщин. В мире в 2018 г. зарегистрировано более 1 млн новых случаев РЖ и около 783 тыс. смертей [1]. К 2020 г. прогнозируется рост числа заболевших до 1,3 млн человек. Среди мужчин рак желудка является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием и основной причиной смерти от рака в нескольких странах Западной Азии, включая Иран, Туркменистан и Кыргызстан. В Восточной Азии, например в Монголии и Японии, показатели заболеваемости и смертности также остаются высокими, тогда как в странах Северной Америки, Северной Европы и Африки данные показатели относительно низкие [1].

Радикальная хирургия в сочетании с лимфодиссекцией в объеме D2 остается золотым стандартом лечения резектабельного рака желудка [2]. Однако примерно у 25–40 % больных в течение 5 лет после операции развивается рецидив, причем риск рецидива коррелирует с распространённостью процесса [3]. Для улучшения результатов хирургического лечения местнораспространенного РЖ в дополнение к операции применяется химиотерапия и/или лучевая терапия [4]. Система стадирования Американского объединенного комитета по раку (AJCC), основанная на степени распространённости заболевания, широко применяется с целью стадирования и прогнозирования при раке желудка [5]. Согласно этой классификации, диагноз рак желудка III стадии характеризуется распространением заболевания по стенке желудка (от инвазии опухоли в мышечную оболочку – стадия T2, до прорастания серозной оболочки или соседних структур – стадия T4), любым объемом поражения регионарных лимфоузлов (регионарные лимфоузлы не поражены – стадия N0, вовлечено в онкологический процесс до 7 регионарных лимфоузлов –

стадия N1–2 или более 7 – стадия N3), а также отсутствием отдаленных метастазов [5]. Помимо анатомической распространённости, ряд факторов также ассоциируется с выживаемостью после операции по поводу РЖ: степень злокачественности, радикальность операции и соотношение пораженных лимфоузлов к общему числу удаленных, однако они не включены в систему стадирования AJCC [6, 7]. Необходимость адъювантной химиотерапии (АХТ) при раке желудка была подтверждена 2 крупными исследованиями III фазы, которые продемонстрировали увеличение показателей выживаемости у пациентов, получавших АХТ, по сравнению с теми, кто был оставлен под наблюдение после операции [8, 9]. Однако по-прежнему в литературе ведется активная дискуссия по поводу значения адъювантной химиотерапии при местнораспространенном РЖ. Причиной этих споров является относительно небольшое увеличение показателей выживаемости при анализе подгрупп пациентов с III стадией заболевания в этих двух исследованиях. Кроме того, было включено небольшое количество больных, имевших более 14 регионарных метастазов, а пациенты с 20 и более поражёнными лимфатическими узлами были полностью исключены из исследований [8, 9]. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение роли адъювантной химиотерапии в лечении местнораспространенного рака желудка.

Целью исследования является обзор имеющихся на сегодняшний момент публикаций, касающихся адъювантной химиотерапии местнораспространенного рака желудка.

Значение адъювантной химиотерапии в лечении местнораспространенного рака желудка

Пользу АХТ позволило оценить исследование S. Sakuramoto et al., изучавших влияния препарата S-1 на результаты лечения операбельного рака желудка [8]. В исследование было включено 529 больных, которым после операции с лимфодиссек-

цией в объеме D2 проводилась адьювантная химиотерапия S-1. В группу контроля было включено 530 человек, получивших хирургическое лечение. Было продемонстрировано значимое преимущество в показателях общей выживаемости для группы, получавшей АХТ, 5-летняя выживаемость составила 71,7 % в группе с адьювантной химиотерапией и 61,1 % – в контрольной группе ($p=0,002$). При этом отмечается относительно небольшое число нежелательных явлений III–IV степени у больных, получавших S-1: анорексия – 6 %, тошнота – 3,7 %, диарея – 3,1 %. Следует отметить, что препарат S-1 является пероральным фторпиримидином и в настоящий момент широко применяется в Японии. В его состав входит тегафур, 5-хлоро-2,4-дигидропиридин и оксониевая кислота. Особенностью препарата является лучшая переносимость среди пациентов азиатской популяции по сравнению с европейской.

В исследовании CLASSIC, проведенном на популяции китайских, корейских и тайваньских больных РЖ, также изучалось влияние адьювантной химиотерапии после гастрэктомии и лимфодиссекции D2 [9]. Были проанализированы данные 1035 больных, получивших в качестве АХТ комбинацию XELOX (оксалиплатин в дозе 130 мг/м², внутривенно капельно в 1-е сут и капецитабин в дозе 2000 мг/м²/сут, внутрь в 1–14-е сут, каждые 3 нед на протяжении 8 курсов лечения). Медиана наблюдения – 34 мес, при этом 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе хирургического лечения и адьювантной терапии составила 53 % и 68 %, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) – 69 % (95 % ДИ: 64–73) и 78 % (95 % ДИ: 74–82) соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени были нейтропения (22 %), тромбоцитопения (8 %), тошнота (8 %) и рвота (8 %). Частота сенсорной полинейропатии I–II степени составила 10 %, и только у 3 пациентов была зарегистрирована III степень полинейропатии. Полный объем запланированной терапии получили 67 % больных, однако почти всем пациентам потребовалась редукция доз химиопрепаратов. В связи с наступлением непереносимой токсичности 10 % больных досрочно завершили химиотерапию. Авторами показано, что АХТ после гастрэктомии с лимфодиссекцией D2 снижает риск прогрессирования заболевания [9].

Хотя эти исследования продемонстрировали преимущество в показателях выживаемости от назначения адьювантной химиотерапии, до конца остается неясным, насколько большой вклад дает добавление препаратов платины к фторпиримидинам из-за относительно небольшого увеличения (на 10 %) показателей пятилетней ОВ.

В 2010 г. опубликованы результаты метаанализа 17 исследований, в которые было включено 3838 больных РЖ. Целью исследования было изучение влияния АХТ на показатели выживаемости [10].

Медиана времени наблюдения за больными составила 7 лет. Соотношение мужчин и женщин – 66,3 и 33,7 %. В исследование были включены пациенты с высоким ECOG статусом. По данным мета-анализа, доля пациентов со стадией T1 (по системе TNM) составила 8 %, с T2 – 39 %, с T3 – 36 %, с T4 – 15 %. Однако следует отметить различия между системами стадирования, которые применялись в исследованиях, включенных в метаанализ. Стадии II, IIIa и IIIb были диагностированы в 64, 21 и 8 % случаев. Лимфодиссекция в объеме D2 выполнена 74 % пациентов. К моменту расчёта показателей выживаемости из 1924 пациентов, получавших АХТ, умерли 1000 человек. Из 1857 человек, получивших оперативное лечение, умерли 1067. В ходе анализа все пациенты были разделены на группы в зависимости от вида проведенной химиотерапии: группа монохимиотерапии; группа химиотерапии, включающая комбинации 5-фторурацила, митомицина и других препаратов, за исключением антрациклинов; группа химиотерапии, включающая комбинации 5-фторурацила, митомицина и антрациклины; группа прочих режимов химиотерапии. При анализе показателей выживаемости в зависимости от возраста пациента, стадии заболевания, соматического статуса, расы было показано, что АХТ значимо улучшает общую выживаемость (ОР 0,82; 95 % ДИ 0,76–0,90; $p<0,001$). Проведение любой химиотерапии в адьювантном режиме давало 5,8 % прироста к 5-летней общей выживаемости (49,6 % – при хирургическом лечении и 55,3 % – при химиотерапии), а при анализе 10-летней общей выживаемости прирост составил 7,4 % (общая выживаемость – 37,5 % и 44,9 % соответственно). Не выявлено различий в выживаемости в зависимости от вида АХТ. При этом выживаемость пациентов азиатской расы была значимо выше [11].

В 2016 г. C.F. Chiu et al. опубликовали итоги анализа результатов адьювантной химиотерапии у 194 больных РЖ II–III стадии. Пациенты, прооперированные в оптимальном объеме, были разделены на две группы: первая получила АХТ в различных режимах, вторая стала группой контроля. У пациентов с III стадией заболевания АХТ увеличила безрецидивную выживаемость до 22,9 мес (95 % ДИ: 9,4–36,4) по сравнению с 14,2 мес в группе контроля (95 % ДИ: 8,6–19,8, $p=0,009$) и общую выживаемость – до 32,3 мес (95 % ДИ: 22,6–42,0) по сравнению с 13,4 мес (95 % ДИ: 9,5–17,2, $p<0,001$) соответственно. Однако у больных с II стадией заболевания улучшения показателей выживаемости не наблюдалось [12]. В 2017 г. Y. Jiang et al. изучили данные 1719 больных РЖ II–III стадии, из которых 417 получали адьювантную терапию, 505 – только оперативное лечение. Выявлено статистически значимое увеличение общей и безрецидивной выживаемости от добавления адьювантной химиотерапии как при РЖ II, так и при РЖ III стадии [13].

В 2018 г. S.C. Chang et al. опубликовали результаты исследования, включавшего 534 больных РЖ III стадии, которым проводилась радикальная гастрэктомия и лимфодиссекция D2. Из них 365 пациентов получили различные варианты адъювантной химиотерапии, 199 оставлены под наблюдением. Медиана общей выживаемости при адъювантной химиотерапии и в контрольной группе составила 35,5 мес (95 % ДИ 30,9–40,2) и 18,8 мес (95 % ДИ 12,1–25,4) соответственно, ОР для медианы общей выживаемости – 0,50 (95 % ДИ: 0,40–0,63; $p < 0,001$). Медиана безрецидивной выживаемости в группах адъювантной химиотерапии и наблюдения составила 33,5 мес (95 % ДИ 23,7–43,2) и 17,6 мес (95 % ДИ 11,4–23,7) соответственно, ОР для медианы безрецидивной выживаемости – 0,59 (95 % ДИ 0,47–0,76; $p < 0,001$) в пользу группы адъювантной химиотерапии [3].

В 2018 г. в мультицентрическом проспективном исследовании были сопоставлены 117 больных, получавших адъювантную химиотерапию по схеме SOX (оксалиплатин + S-1), и 234 пациента контрольной группы, которым проведено оперативное лечение, из них 57 больных, получавших SOX, были сопоставлены с 57 пациентами, получавшими химиотерапию по схеме XELOX. При SOX 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 57,5 %, что было выше, чем в группе контроля, – 44,6 % ($p = 0,001$); 5-летняя общая выживаемость составила 68,3 % и 45,8 % ($p < 0,001$) соответственно. Различий между безрецидивной ($p = 0,34$) и общей выживаемостью ($p = 0,361$) в группе SOX и XELOX не выявлено [14].

Группа исследователей во главе с H.V. Shin в 2017 г. изучала другую группу пациентов, авторы собрали данные о 510 прооперированных больных РЖ со стадией pT1N1, из которых 150 получили адъювантную терапию, остальные оставлены под динамическое наблюдение. При АХТ 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 91,8 %, при хирургическом лечении – 94,6 %, значимых различий в показателях выживаемости не отмечено. При однофакторном анализе пожилой возраст (> 65 лет), мужской пол, индекс массы тела < 25 кг/м², гистологическая дифференцировка были ассоциированы с риском рецидивирования опухоли [15].

В 2018 г. Q.W. Wang et al. изучили влияние АХТ на выживаемость 176 пациентов, прооперированных по поводу рака желудка, имеющих большую распространенность опухолевого процесса (стадии T4bN1–3M0 и TxN3bM0). Пятилетняя общая выживаемость всей группы составила 16,8 %, медиана общей выживаемости – 25,7 мес (95 % ДИ 20,9–30,5). Лимфоваскулярная инвазия и соотношение пораженных лимфатических узлов к общему числу удаленных лимфоузлов $\geq 0,8$ ассоциировались с плохим прогнозом ($p = 0,01$ и $p = 0,048$ соответственно). У 147 (83,5 %) больных возникли рецидивы, 12 (6,8 %) пациентов не получали

АХТ. Комбинированная химиотерапия, включая дуплетные и триплетные режимы, была связана с лучшими показателями общей выживаемости, чем монотерапия, однако значимых различий не наблюдалось – 17,5 % против 0 % ($p = 0,613$). Триплетный режим не показал значимого улучшения 5-летней общей выживаемости по сравнению с дуплетным – 18,5 % против 17,4 % ($p = 0,661$). Медиана общей выживаемости у пациентов, получавших АХТ продолжительностью более 6 мес, составила 40,2 мес (95 % ДИ 30,6–48,2), что значительно больше, чем медиана общей выживаемости у пациентов, получавших адъювантную химиотерапию менее 6 мес, – 21,6 мес (95 % ДИ 19,1–24,0, $p = 0,001$) [16].

В 2019 г. С.К. Lee et al. представили данные исследования III фазы, в котором проведено сравнение эффективности адъювантной химиотерапии по схеме DS (доцетаксел + S-1) со схемой SP (цисплатин + S-1) у 153 пациентов с РЖ III стадии. Из них 75 человек получили химиотерапию по схеме DS и 78 – по схеме SP. При этом 4-летняя безрецидивная выживаемость между группами достоверно не различалась – 49,14 % и 52,5 % соответственно. Наиболее частым нежелательным явлением была нейтропения III–IV степени – 42,7 % при DS и 38,5 % при SP ($p = 0,351$). В группе SP чаще возникала анемия III–IV степени – 1,3 % против 11,5 % ($p = 0,037$), в то время как ладонно-подошвенный синдром III–IV степени – 4,1 % против 0 % ($p = 0,025$) и мукозит – 10,7 % против 2,6 % ($p = 0,001$) – чаще встречались в группе DS. Полный объем запланированной химиотерапии по схеме DS получил 51 (68 %), по схеме SP – 52 (66,7 %) пациента. Авторы делают вывод, что данные схемы сопоставимы по эффективности и безопасности и могут применяться при АХТ у больных раком желудка III стадии [17].

Обзор адъювантных методов лечения рака желудка не будет полным без упоминания о химиолучевой терапии (ХЛТ). В 2001 г. были опубликованы результаты III фазы исследования SWOG 9008/INT 0116, в котором 556 пациентов с аденокарциномой желудка или гастроэзофагального соединения (от IB до IV–M0 стадии) были подвергнуты хирургическому вмешательству и рандомизированы на 2 группы – с операцией и послеоперационной ХЛТ (5-фторурацил + лейковорин) и только с операцией [18]. Применение адъювантной терапии привело к значительному увеличению безрецидивной и общей выживаемости через 3 года. Эти результаты были подтверждены через 10 лет наблюдения (ОР 1,32, $p = 0,004$) для общей и для безрецидивной выживаемости (ОР 1,51, $p < 0,001$). Однако данное преимущество отсутствовало у пациентов с диффузным гистотипом опухоли [19]. Недостатком этого исследования является объем операции, поскольку у 54 % пациентов лимфодиссекция была выполнена неоптимально (в объеме D1 и менее).

В 2012 г. опубликованы результаты исследования III фазы, включавшего 90 больных

РЖ III–IV(M0) стадии, которым проведена гастрэктомия в объеме R0. В группе А 44 пациента получили адъювантную химиотерапию по схеме лейковорин + 5-фторурацил, в группе В 46 пациентов получили лучевую терапию в дополнение к химиотерапии по той же схеме. Результаты исследования продемонстрировали снижение риска локорегионарного рецидива при добавлении лучевой терапии к химиотерапии ($p=0,014$), без статистически значимого увеличения общей выживаемости. Обе группы показали сходный профиль токсичности [10]. В мультицентрическом азиатском исследовании III фазы, проведенном у 404 больных РЖ, также сравнивался эффект химиотерапии фторпиримидинами и ХЛТ, продемонстрировано снижение риска рецидива (ОР 1,35; 95 % ДИ 1,03–1,78). Однако значимого увеличения общей выживаемости не выявлено (ОР 1,24; 95 % ДИ 0,94–1,65) [20].

С целью повышения безопасности и эффективности химиолучевой терапии в исследовании RTOG 0114 сравнили две схемы химиотерапии: РС (паклитаксел + цисплатин) и РСF (паклитаксел + цисплатин и 5-фторурацил), которые проводились совместно с лучевой терапией 45 Гр. [21] У пациентов, получавших триплетный режим, в 59 % случаев возникла токсичность III степени или выше, что привело к преждевременному закрытию этой группы исследования. У больных, получавших лечение по схеме РС, наблюдались неудовлетворительные показатели 2-летней безрецидивной выживаемости – 52 %, что ниже, чем результаты исследования INT0116. Таким образом, исследование RTOG 0114 не показало улучшения показателей выживаемости по сравнению со стандартной терапией. Результаты двух метаанализов [22, 23], посвященных эффективности ХЛТ, продемонстрировали схожие результаты: адъювантная химиолучевая терапия по сравнению с адъювантной химиотерапией значимо улучшала безрецидивную выживаемость у больных РЖ без увеличения общей выживаемости.

В 2015 г. были доложены результаты крупного исследования ARTIST, продолжившего изучение данной проблемы, в котором сравнили эффективность адъювантной химиотерапии по схеме ХР (капецитабин + цисплатин) и сочетания лучевой терапии с приемом капецитабина [24]. Лимфодиссекция в объеме D2 выполнена 458 пациентам. Группы сравнения показали аналогичную 7-летнюю безрецидивную выживаемость (ОР 0,740; 95 % ДИ 0,520–1,050; $p=0,0922$) и общую выживаемость (ОР 1,130; 95 % ДИ 0,775–1,647; $p=0,5272$). Положительный эффект на результаты безрецидивной и общей выживаемости от добавления лучевой терапии выявлен только в подгруппе пациентов с диффузным гистологическим подтипом по классификации Lauren ($p=0,04$ – для безрецидивной; $p=0,03$ – для общей выживаемости)

и имевших метастазы в регионарные лимфоузлы ($p<0,01$ – для безрецидивной; $p<0,01$ – для общей выживаемости). Полученные данные подтверждают гипотезу о пользе лучевой терапии при адъювантном лечении рака желудка.

J. Peng et al. провели анализ эффективности адъювантной ХЛТ у 337 больных раком желудка ПС стадии, которые были разделены на 2 группы: с адъювантной химиотерапией ($n=213$) и с адъювантной химиолучевой терапией ($n=124$). Авторы выявили значимое увеличение медианы общей ($p=0,049$) и безрецидивной ($p=0,015$) выживаемости в группе, получившей химиолучевую терапию [25]. В 2018 г. Н.М. Dong et al. опубликовали результаты исследования, в котором были проанализированы данные 194 больных местнораспространенным РЖ, разделенных на 2 группы: пациенты, получившие адъювантную химиотерапию ($n=92$) и химиолучевую терапию ($n=102$). При ХЛТ отмечено значимое снижение частоты рецидивов, а также более высокий уровень показателей 2-летней выживаемости (13,7 %) по сравнению с группой получавших химиотерапию – 7,6 % ($p<0,05$) [26].

Сравнение эффективности разных подходов к лечению местнораспространенного рака желудка

В 2018 г. в целях выявления наиболее эффективного подхода к лечению местнораспространенного рака желудка Z. Cai et al. провели метаанализ 33 рандомизированных контролируемых исследований. Было определено 4 тактики лечения, которые имели лучший прогноз по сравнению с оперативным вмешательством: послеоперационная химиотерапия (ОР 0,80; 95 % ДИ 0,73–0,88), послеоперационная ХЛТ (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,61–0,87), предоперационная ХЛТ (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,62–0,98) и периоперационная химиотерапия (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,55–0,84). Предоперационная химиотерапия не показала значимого улучшения показателей выживаемости по сравнению с только хирургией (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,71–1,2). Не выявлено значимой разницы между показателями общей выживаемости, полученными при послеоперационной химиотерапии, послеоперационной ХЛТ, предоперационной ХЛТ и периоперационной химиотерапии. Химиолучевая терапия после лимфодиссекции D2 значительно не улучшила общую выживаемость по сравнению с послеоперационной химиотерапией (ОР 0,95; 95 % ДИ 0,73–1,3) [27].

В 2019 г. были опубликованы 2 сетевых метаанализа, в первый из них включались исследования по периоперационной, неоадъювантной и адъювантной терапии, которые могли быть подвергнуты прямому сравнению. Проанализировано 14 исследований, включавших 4187 больных РЖ. Второй метаанализ сравнивал различные схемы адъювантной химио- или химиолучевой терапии после радикальной резекции по поводу рака же-

лудка по результатам 37 исследований с оценкой ОВ у 10761 пациента. Для оценки безрецидивной выживаемости было изучено 9714 историй болезни пациентов из 30 различных исследований. При проведении оперативного лечения (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,38–0,91) и при использовании периоперационной химиотерапии без таксанов (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,58–1,15) общая выживаемость была ниже по сравнению с показателями выживаемости при использовании периоперационной химиотерапии на основе таксанов. Применение после радикальной операции химиотерапии по схеме оксалиплатин + фторпиримидин в течение 1 года оказалось наиболее эффективным адьювантным режимом для получения максимальной общей выживаемости (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,28–0,80) [28].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Jiang L., Yang K.H., Guan Q.L., Zhao P., Chen Y., Tian J.H. Survival and recurrence free benefits with different lymphadenectomy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2013 Jun; 107(8): 807–14. doi: 10.1002/jso.23325.
3. Chang S.C., Liu K.H., Hung C.Y., Tsai C.Y., Hsu J.T., Yeh T.S., Chen J.S., Kuo Y.C., Hung Y.S., Chou W.C. Adjuvant Chemotherapy Improves Survival in Stage III Gastric Cancer after D2 Surgery. *J Cancer.* 2018 Jan 1; 9(1): 81–91. doi: 10.7150/jca.21989.
4. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer.* 2017 Jan; 20(1): 1–19. doi: 10.1007/s10120-016-0622-4.
5. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., Compton C.C., Gershenwald J.E., Brookland R.K., Meyer L., Gress D.M., Byrd D.R., Winchester D.P. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017 Mar; 67(2): 93–99. doi: 10.3322/caac.21388.
6. Han D.S., Suh Y.S., Kong S.H., Lee H.J., Choi Y., Aikou S., Sano T., Park B.J., Kim W.H., Yang H.K. Nomogram predicting long-term survival after D2 gastrectomy for gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 1; 30(31): 3834–40. doi: 10.1200/JCO.2012.41.8343.
7. Bria E., De Manzoni G., Beghelli S., Tomezzoli A., Barbi S., Di Gregorio C., Scardoni M., Amato E., Frizziero M., Sperduti I., Corbo V., Brunelli M., Bersani S., Tortora G., Scarpa A. A clinical-biological risk stratification model for resected gastric cancer: prognostic impact of Her2, Fhit, and APC expression status. *Ann Oncol.* 2013 Mar; 24(3): 693–701. doi: 10.1093/annonc/mds506.
8. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., Kinoshita T., Fujii M., Nashimoto A., Furukawa H., Nakajima T., Ohashi Y., Imamura H., Higashino M., Yamamura Y., Kurita A., Arai K.; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007 Nov 1; 357(18): 1810–20. doi: 10.1056/NEJMoa072252.
9. Noh S.H., Park S.R., Yang H.K., Chung H.C., Chung I.J., Kim S.W., Kim H.H., Choi J.H., Kim H.K., Yu W., Lee J.I., Shin D.B., Ji J., Chen J.S., Lim Y., Ha S., Bang Y.J.; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov; 15(12): 1389–96. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5.
10. Kim T.H., Park S.R., Ryu K.W., Kim Y.W., Bae J.M., Lee J.H., Choi I.J., Kim Y.J., Kim D.Y. Phase 3 trial of postoperative chemotherapy alone versus chemoradiation therapy in stage III-IV gastric cancer treated with R0 gastrectomy and D2 lymph node dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Dec 1; 84(5): e585–92. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.07.2378.
11. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X., Oba K., Burzykowski T., Michiels S., Ohashi Y., Pignon J.P., Rougier P., Sakamoto J., Sargent D., Sasako M., Van Cutsem E., Buyse M. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2010; 303(17): 1729–37. doi: 10.1001/jama.2010.534.
12. Chiu C.F., Yang H.R., Yang M.D., Jeng L.B., Sargeant A.M., Yeh S.P., Bai L.Y. The role of adjuvant chemotherapy for patients with stage II and stage III gastric adenocarcinoma after surgery plus D2 lymph

Заклучение

Представленные данные анализа литературы показывают, что назначение адьювантной химиотерапии или химиолучевой терапии значительно улучшает показатели выживаемости у больных местнораспространенным раком желудка. Пока не существует оптимального алгоритма терапии РЖ, который бы имел значительные преимущества по сравнению с другими вариантами лечения. В связи с этим необходимо продолжить научный поиск новых и изучение уже имеющихся методов лечения рака желудка, которые направлены на улучшение выживаемости и снижение токсичности терапии.

node dissection: a real-world observation. *Springerplus.* 2016 Jun; 5(1): 728. doi: 10.1186/s40064-016-2552-3.

13. Jiang Y., Li T., Liang X., Hu Y., Huang L., Liao Z., Zhao L., Han Z., Zhu S., Wang M., Xu Y., Qi X., Liu H., Yang Y., Yu J., Liu W., Cai S., Li G. Association of Adjuvant Chemotherapy With Survival in Patients With Stage II or III Gastric Cancer. *JAMA Surg.* 2017 Jul 19; 152(7): e171087. doi: 10.1001/jamasurg.2017.1087.
14. Ren D.F., Zheng F.C., Zhao J.H., Shen G.S., Ahmad R., Zhang S.S., Zhang Y., Kan J., Dong L., Wang Z.Y., Zhao F.X., Zhao J.D. Adjuvant chemotherapy with S-1 plus oxaliplatin improves survival of patients with gastric cancer after D2 gastrectomy: A multicenter propensity score-matched study. *World J Clin Cases.* 2018 Sep 26; 6(10): 373–383. doi: 10.12998/wjcc.v6.i10.373.
15. Shin H.B., An J.Y., Lee S.H., Choi Y.Y., Kim J.W., Sohn S.S., Noh S.H. Is adjuvant chemotherapy necessary in pT1N1 gastric cancer? *BMC Cancer.* 2017 Apr 22; 17(1): 287. doi: 10.1186/s12885-017-3265-x.
16. Wang Q.W., Zhang X.T., Lu M., Shen L. Impact of duration of adjuvant chemotherapy in radically resected patients with T4bN1-3M0/TxN3bM0 gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2018 Jan 15; 10(1): 31–39. doi: 10.4251/wjgo.v10.i1.31.
17. Lee C.K., Jung M., Kim H.S., Jung I., Shin D.B., Kang S.Y., Zang D.Y., Kim K.H., Lee M.H., Kim B.S., Lee K.H., Cheong J.H., Hyung W.J., Noh S.H., Chung H.C., Rha S.Y. S-1 Based Doublet as an Adjuvant Chemotherapy for Curatively Resected Stage III Gastric Cancer: Results from the Randomized Phase III POST Trial. *Cancer Res Treat.* 2019 Jan; 51(1): 1–11. doi: 10.4143/crt.2018.028.
18. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J., Hundahl S.A., Estes N.C., Stemmermann G.N., Haller D.G., Ajani J.A., Gunderson L.L., Jessup J.M., Martenson J.A. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001 Sep 6; 345(10): 725–30. doi: 10.1056/NEJMoa010187.
19. Macdonald J.S., Benedetti J., Smalley S., Haller D., Hundahl S., Jessup J., Martenson J. Chemoradiation of resected gastric cancer: A 10-year follow-up of the phase III trial INT0116 (SWOG 9008). *J Clin Oncol.* 2009; 27(15 suppl): 4515–4515.
20. Zhu W.G., Xua D.F., Pu J., Zong C.D., Li T., Tao G.Z., Ji F.Z., Zhou X.L., Han J.H., Wang C.S., Yu C.H., Yi J.G., Su X.L., Ding J.X. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiother Oncol.* 2012 Sep; 104(3): 361–6. doi: 10.1016/j.radonc.2012.08.024.
21. Schwartz G.K., Winter K., Minsky B.D., Crane C., Thomson P.J., Anne P., Gross H., Willett C., Kelsen D. 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 Apr 20; 27(12): 1956–62. doi: 10.1200/JCO.2008.20.3745.
22. Huang Y.Y., Yang Q., Zhou S.W., Wei Y., Chen Y.X., Xie D.R., Zhang B. Postoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemotherapy for completely resected gastric cancer with D2 Lymphadenectomy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8(7): e68939. doi: 10.1371/journal.pone.0068939.
23. Min C., Bangalore S., Hawar S., Guo Y., Nicholson J., Formenti S.C., Leichman L.P., Du K.L. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone for gastric cancer after R0 surgical resection: a meta-analysis of randomized trials. *Oncology.* 2014; 86(2): 79–85. doi: 10.1159/000354641.

24. Park S.H., Sohn T.S., Lee J., Lim D.H., Hong M.E., Kim K.M., Sohn I., Jung S.H., Choi M.G., Lee J.H., Bae J.M., Kim S., Kim S.T., Park J.O., Park Y.S., Lim H.Y., Kang W.K. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 1; 33(28): 3130–6. doi: 10.1200/JCO.2014.58.3930.

25. Peng J., Wei Y., Zhou F., Dai J., Zhong Y., Xie C., Qin Y., Gong J., Xiong B., Zhou Y. D2-resected stage IIc gastric cancer patients benefit from adjuvant chemoradiotherapy. *Cancer Med*. 2016 Oct; 5(10): 27732780. doi: 10.1002/cam4.873.

26. Dong H.M., Wang Q., Wang W.L., Wang G., Li X.K., Li G.D., Chen J. A clinical analysis of systemic chemotherapy combined with ra-

diotherapy for advanced gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun; 97(23): e10786. doi: 10.1097/MD.00000000000010786.

27. Cai Z., Yin Y., Shen C., Wang J., Yin X., Chen Z., Zhou Y., Zhang B. Comparative effectiveness of preoperative, postoperative and perioperative treatments for resectable gastric cancer: A network meta-analysis of the literature from the past 20 years. *Surg Oncol*. 2018 Sep; 27(3): 563–574. doi: 10.1016/j.suronc.2018.07.011.

28. van den Ende T., Ter Veer E., Machiels M., Mali R.M.A., Abe Nijenhuis F.A., de Waal L., Laarman M., Gisbertz S.S., Hulshof M.C.C.M., van Oijen M.G.H., van Laarhoven H.W.M. The Efficacy and Safety of (Neo) Adjuvant Therapy for Gastric Cancer: A Network Meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2019 Jan 11; 11(1): 80. doi: 10.3390/cancers11010080.

Поступила/Received 03.09.2019
Принята в печать/Accepted 12.11.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бобрышев Александр Александрович, аспирант кафедры онкологии, Институт клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (г. Москва, Россия). E-mail: dr.abobryshev@mail.ru. SPIN-код: 9699-2824.

Давыдов Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии, Институт клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (г. Москва, Россия). AuthorID (РИНЦ): 555607.

Нариманов Мехти Нариманович, доктор медицинских наук, заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии, ГБУЗ «Подольская городская клиническая больница» (г. Подольск, Россия). SPIN-код: 2125-3820.

Поликарпова Светлана Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, Институт клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (г. Москва, Россия). AuthorID (РИНЦ): 411616.

Кирсанов Владислав Юрьевич, кандидат медицинских наук, заведующий учебной частью кафедры онкологии, Институт клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (г. Москва, Россия). AuthorID (РИНЦ): 155046.

Блиндарь Валентина Николаевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории централизованного клинко-лабораторного отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8676-4863.

ВКЛАД АВТОРОВ

Бобрышев Александр Александрович: написание статьи.

Давыдов Михаил Михайлович: концепция и дизайн работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Нариманов Мехти Нариманович: написание статьи.

Поликарпова Светлана Борисовна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кирсанов Владислав Юрьевич: концепция и дизайн работы.

Блиндарь Валентина Николаевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexandr A. Bobryshev, MD, Postgraduate, Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). E-mail: dr.abobryshev@mail.ru.

Mikhail M. Davydov, MD, DSc, Head of Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Mekhti N. Narimanov, MD, DSc, Head of Antitumor Drug Therapy, Podolsk City Clinical Hospital (Podolsk, Russia).

Svetlana B. Polikarpova, MD, Professor of Oncology, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Vladislav Yu. Kirsanov, MD, PhD, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Valentina N. Blindar, DSc, Leading Researcher, Clinical Diagnostic Laboratory (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Alexandr A. Bobryshev: writing of the manuscript.

Mikhail M. Davydov: study conception and design, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Mekhti N. Narimanov: writing of the manuscript.

Svetlana B. Polikarpova: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Vladislav Yu. Kirsanov: study conception and design/

Valentina N. Blindar: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.