

ПРЕСС-РЕЛИЗ



Применение препарата Тарцева непосредственно после проведения первой линии химиотерапии улучшает общую выживаемость пациентов с распространенным раком легких: новые данные исследования SATURN III фазы

13 июля 2009, г. Базель (Швейцария). Представители компании Roche объявили, что фундаментальное исследование SATURN III фазы достигло вторичного критерия эффективности, а именно показало увеличение общей выживаемости больных распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получавших препарат Тарцева (эрлотиниб) непосредственно после первой линии химиотерапии. Статистически достоверное улучшение общей выживаемости было подтверждено при заключительном анализе данных общей популяции участвовавших в исследовании пациентов. Новые данные были представлены на XIII Всемирной конференции по раку легкого, которая проходила с 31 июля по 4 августа 2009 г. в г. Сан-Франциско (США).

Проведение лечения сразу после химиотерапии первой линии по сравнению с тактикой ожидания начала роста или распространения опухоли до начала последующей терапии является новым подходом в оказании помощи пациентам с распространенным НМРЛ.

«Это исследование подтвердило то, что безотлагательная терапия препаратом Тарцева после проведения первой линии химиотерапии способна не только увеличивать время до прогрессирования заболевания, но также существенно продлевать жизнь пациентов, — отметил главный исследователь SATURN, профессор Istituto Clinico Humanitas IRCCS (г. Милан, Италия) Федерико Каппуццо (F. Cappuzzo). — Это хорошая новость и для врачей, и для их пациентов, так как распространенный рак легкого является одним из наиболее трудных для лечения онкологических заболеваний и ассоциируется с очень короткой продолжительностью жизни».

Комментируя результаты исследования, председатель совета директоров фармацевтического подразделения компании Roche Вильям М. Бьернс (William M. Burns) заявил: «Это второй блок данных крупного исследования, которые показали, что Тарцева помогает продлить жизнь пациентам с распространенным раком легкого. Эти результаты подтверждают, что Тарцева играет важную роль в улучшении качества жизни пациентов при использовании на более ранних этапах лечения этого грозного заболевания».

В настоящее время Тарцева широко используется в терапии второй линии пациентов с распространенным НМРЛ после неэффективной химиотерапии. Применение этого препарата достоверно увеличивает продолжительность жизни в широкой популяции таких пациентов. Анализ данных исследования SATURN по первичному критерию эффективности, который был представлен на конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2009 г., свидетельствовал о том, что у пациентов, которым препарат Тарцева был назначен сразу после проведенной химиотерапии первой линии, при отсутствии у них признаков прогрессирования заболевания, показатель выживаемости без прогрессирования был на 41% выше, чем в группе плацебо.

Компании Roche и OSI (партнер в США по разработке препарата Тарцева) планируют использовать полученные результаты по общей выживаемости в поданных в Европе и США заявках на регистрацию показания относительно применения препарата Тарцева для поддерживающей терапии первой линии у пациентов с распространенным НМРЛ. Эти заявки были поданы в Европейское агентство по лекарственным препаратам (ЕМЕА) и в Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных препаратов США (FDA) в марте 2009 г.; в их основу легли данные базового исследования SATURN III фазы.

Во всем мире рак легкого является наиболее распространенным злокачественным заболеванием, при этом ежегодно диагностируется 1,5 млн новых случаев этого заболевания. На долю НМРЛ приходится почти 85% всех опухолей легкого [4]. НМРЛ характеризуется быстрым прогрессированием; пятилетняя выживаемость пациентов с распространенным НМРЛ составляет <5%. Увеличение выживаемости и контроль побочных эффектов являются ключевыми задачами терапии.

Об исследовании SATURN

SATURN — это многоцентровое двойное слепое рандомизированное проспективное исследование III фазы, оценивающее эффективность препарата Тарцева по сравнению с плацебо у пациентов с распространенным рецидивирующим или метастатическим НМРЛ, у которых после проведения первой линии химиотерапии на основе препаратов платины заболевание не прогрессировало. В исследовании приняли участие более 880 пациентов из приблизительно 160 медико-онкологических центров; 438 больных получали препарат Тарцева и 451 — плацебо.

- Исследование достигло своего первичного критерия эффективности и показало статистически достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания; этот показатель был на 41% выше по сравнению с группой плацебо (относительный риск 0,71; $p < 0,0001$).

- Вторичным критерием эффективности в данном исследовании была общая выживаемость.
- Нежелательные явления, регистрируемые в ходе исследования SATURN, не отличались от таковых в предыдущих исследованиях по изучению Тарцевы; новых данных по безопасности получено не было.

О препарате Тарцева

Механизм действия препарата Тарцева принципиально отличается от стандартной химиотерапии. Это первый препарат второй линии терапии для приема внутрь, действующий на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Препарат доказал свою эффективность в широкой популяции больных распространенным НМРЛ, продемонстрировав достоверное увеличение выживаемости и снижение степени тяжести симптомов заболевания без побочных явлений, свойственных химиопрепаратам.

Препарат Тарцева одобрен в ЕС в сентябре 2005 г. и США в ноябре 2004 г. для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ при неэффективности, по крайней мере, одного из предшествующих режимов химиотерапии.

Кроме того, применение препарата Тарцева в комбинации с химиотерапией — это первая схема лечения, которая за последнее десятилетие продемонстрировала достоверное увеличение выживаемости больных распространенным раком поджелудочной железы.

Препарат одобрен в США в комбинации с гемцитабином в качестве первой линии терапии пациентов с местнораспространенным, неоперабельным или метастатическим раком поджелудочной железы, а также в ЕС для терапии метастатического рака поджелудочной железы. Со времени выведения Тарцевы на рынок (3 года назад) терапию препаратом получили свыше 250 тыс. пациентов в более чем 80 странах мира.

Недавно были обнародованы результаты исследования ATLAS III фазы, которые подтверждают данные исследования SATURN. В частности, исследование ATLAS показало, что комбинированная терапия препаратами Авастин (бевацизумаб) и Тарцева (эрлотиниб) сразу после лечения Авастином и химиопрепаратами обладает высокой эффективностью и значительно замедляет прогрессирование заболевания у пациентов с распространенным НМРЛ, причем достижение таких результатов оказалось возможным без применения химиотерапии.

Информацию о группе компаний Roche Group можно получить по адресу: www.roche.com

Дополнительную информацию можно получить:

Roche Group Media Relations

Phone: +41 61 688 8888

E-mail: basel.mediaoffice@roche.com

Пресс-релиз предоставлен компанией «Хоффманн-Ля Рош Лтд» Представительство в Украине

Рак желудка: актуальность

Согласно статистическим данным, в настоящее время среди злокачественных новообразований наиболее часто встречаются опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Ежегодно во всем мире эта форма рака диагностируется примерно у 1 млн человек, большинство из которых впоследствии погибают. Одной из наиболее частых локализаций онкологического процесса ЖКТ является рак желудка (РЖ).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

РЖ остается одним из самых распространенных заболеваний в мире и представляет собой крайне актуальную проблему современной онкологии. До недавнего времени в структуре онкологической патологии РЖ занимал второе место по частоте возникновения. В настоящее время заболеваемость РЖ занимает четвертое место по частоте встречаемости, уступая опухолям легкого, молочной железы и толстой кишки [26]. В то же время как причина смерти онкологических больных РЖ находится на втором месте, уступая лишь злокачественным новообразованиям легкого: на долю РЖ приходится примерно 10% летальных исходов, ассоциированных с опухолью патологией [25].

Ежегодно РЖ поражает около 1 млн человек, при этом мужчины болеют чаще женщин [9]. Свыше 700 тыс. человек в год умирают вследствие этой патологии, несмотря на стабилизацию заболеваемости в некоторых развитых странах [24]. Встречаемость дистального РЖ имеет тенденцию к снижению, в то время как частота кардиального РЖ остается неизменной и даже несколько увеличивается [20]. В экономически развитых странах удельный вес РЖ достигает 50% от всех опухолей ЖКТ и 10-15% — от общего количества опухолей. Особенно часто РЖ встречается в странах Восточной Азии — Японии, Китае и Корее, в Южной Америке и Восточной Европе. Население Южной Азии, Северной Америки, Северной и Восточной Африки, Австралии, Новой Зеландии страдает от РЖ в значительно меньшей степени [7, 9].

В Украине ежегодно РЖ впервые диагностируется примерно у 13 тыс. пациентов, причем в большинстве случаев — на III и IV стадиях. В связи с этим в течение года умирают в среднем 60% больных с впервые диагностированным РЖ. В 2005 г. в Украине на учете состояли около 34 тыс. больных РЖ.

ФАКТОРЫ РИСКА

Преобладание в пище рафинированных углеводов, повышенное потребление соли, маринованных, пережаренных, копченых продуктов, острой пищи, животных жиров, алкоголя ассоциировано с высоким риском развития РЖ. Установлена прямая корреляционная связь между развитием РЖ и курением. Поступление в организм с пищей нитратов, нитритов и других известных канцерогенных веществ также повышает риск возникновения РЖ.

Метаанализ 10 проспективных когортных исследований показал, что инфицированность *Helicobacter pylori* (Hр) статистически достоверно повышает риск развития РЖ в 2,5 раза, при этом такая ассоциация наиболее выражена для рака дистального отдела желудка. Международным агентством по изучению рака Hр признан канцерогеном первого порядка, то есть его связь с развитием РЖ считается доказанной [4].

Еще одним инфекционным агентом, ассоциированным с РЖ, предположительно является вирус Эпштейна-Барр (EBV). Веским доказательством патогенетической роли EBV в возникновении определенных морфологических форм РЖ стало обнаружение вирусных маркеров (мРНК EBV-1) при данной патологии в 80-100% опухолевых клеток. В Японии EBV-ассоциированная форма РЖ встречается в 7%, в США — в 16%, в России — в 9% случаев. Хотя EBV-позитивные случаи выявлялись среди разных гистологических типов РЖ, наиболее высокий процент таких опухолей обнаружен при недифференцированном раке. Однако роль EBV в развитии РЖ все еще обсуждается [3, 4].

Также следует помнить, что главным предиктором развития РЖ являются предраковые патологические процессы в слизистой желудка, к которым можно отнести аденоматозные полипы, хронический атрофический гастрит, болезнь Менетрие (гипертрофическую гастропатию), язвенную болезнь.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Наличие генетической предрасположенности к развитию РЖ было заподозрено в связи с тем, что у лиц с группой крови A(II) встречаемость данного заболевания на 20% выше, чем у лиц с группами крови O(I) и B(III). Установлено, что опухоли ЖКТ довольно часто ассоциированы с мутациями в генах E-кадгерина и β -катенина или в гене полипоза толстого кишечника. E-кадгерин — гликопротеин, который участвует в образовании адгезионных межклеточных контактов, а также играет роль в процессах передачи сигналов от мембраны к ядру. Он кодируется геном CDH1, расположенным в 16 хромосоме [15]. Инактивация этого гена наблюдается не только при наследственных, но и при спорадических формах РЖ и ассоциирована преимущественно с диффузной разновидностью этих опухолей [6]. Мутации E-кадгерина также наблюдаются при ряде других новообразований, причем нарушение его экспрессии коррелирует со степенью инвазивности опухоли.

Наследование генетической предрасположенности к РЖ происходит по аутосомно-доминантному типу, а носителями такой мутации могут быть только гетерозиготы, то есть лишь половина детей пораженных родителей наследуют мутированный ген. Однако пенетрантность (вероятность фенотипического проявления) аномального гена CDH1 достаточно высока — 75-95% [6]. Поэтому лицам с установленной мутацией данного гена рекомендовано регулярно проходить эндоскопическое обследование желудка на предмет ранней диагностики РЖ, а в исключительных случаях — проводить профилактическую гастрэктомию. Так, при проведении гастрэктоми у носителей мутантного гена E-кадгерина — родственников больных РЖ, — несмотря на отрицательные данные гастробиопсий, в подавляющем большинстве случаев в удаленных образцах выявляли перстневидноклеточный рак. Таким образом, профилактические гастрэктоми, по сути, являлись лечебными [12]. Однако следует отметить, что мутации в гене CDH1 ассоциированы не более чем с третьей частью случаев наследственного рака желудка [8].

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

РЖ преимущественно представлен аденокарциномами, которые составляют 95% всех злокачественных опухолей желудка. Наиболее используемая в настоящее время гистологическая классификация по Лауен сформулирована в 1965 г. и описывает две формы РЖ — кишечную и диффузную. Кишечная, или эпидемическая, форма

проблемы и современные возможности лечения

аденокарциномы более дифференцирована; развитию опухоли предшествуют атрофия слизистой, дисплазии, кишечная метаплазия эпителия; она чаще встречается в дистальных отделах желудка.

Диффузная, или эндемическая, форма чаще диагностируется у молодых людей; морфологически менее дифференцирована (имеет перстневидноклеточную структуру); преобладает в проксимальных отделах желудка. Прогноз при диффузном варианте РЖ лучше, чем при кишечном [1].

ЛЕЧЕНИЕ

На сегодняшний день хирургический метод остается единственным радикальным способом лечения злокачественных опухолей ЖКТ вообще и РЖ в частности. Обычно выполняется дистальная субтотальная резекция желудка, проксимальная субтотальная резекция желудка или полная гастрэктомия. Субтотальная резекция выполняется только в случаях экзофитного роста опухолей, расположенных в дистальном или проксимальном отделах желудка и не распространяющихся за их пределы. Традиционно радикальные операции по поводу рака включают также моноблочное удаление регионарных лимфатических узлов.

Достичь полного излечения возможно только в случае раннего выявления РЖ, когда первичная карцинома поражает слизистую оболочку до подслизистого слоя. Это обстоятельство в сочетании с высоким или умеренным дифференцированием опухоли, ее размерами менее 1 см, а также отсутствием изъязвлений позволяют выполнить малоинвазивную эндоскопическую мукозэктомия. Так, анализ более 1 тыс. случаев раннего РЖ из базы данных Японского общества по изучению рака желудка (JRSJG), учитывающий глубину инвазии, частоту поражения лимфоколлектора и выживаемость больных, показал, что при опухолях до 2-2,5 см, ограниченных слизистой, лимфатические узлы поражаются лишь в 3% случаев, в то время как при инвазии в подслизистый слой поражение лимфоколлектора отмечается в 20% случаев [16, 18].

Химио- и лучевая терапия как самостоятельные методы лечения применяются только при противопоказании к операции, которым является рак желудка IV стадии.

В комплексном лечении РЖ применяется пред-, интра- и послеоперационная лучевая терапия. Ее эффективность была показана в метаанализе, опубликованном в 2007 г. [13]. Авторы проанализировали 9 рандомизированных клинических исследований, проводившихся в период с 1970 по 2006 год, которые включали в общей сложности более 1700 больных. Критериями отбора служили морфологически подтвержденный РЖ без отдаленных метастазов, наличие группы сравнения с исключительно хирургическим лечением РЖ, а также определение показателя общей выживаемости. Четыре работы включали результаты применения предоперационной лучевой терапии (832 больных), 5 – послеоперационной химиолучевой терапии (869 больных). Было показано, что как лучевая терапия в целом, так и предоперационная лучевая и послеоперационная химиолучевая терапия в частности с высокой степенью статистической достоверности ($p=0,0001-0,002$) увеличивают 5-летнюю выживаемость пациентов с РЖ. В то же время различий в выживаемости между группами с пред- и послеоперационной терапией не выявлено ($p=0,086$). Анализ также показал, что предоперационная лучевая терапия не оказывает влияния на частоту несостоятельности швов анастомоза и послеоперационную летальность и хорошо переносится пациентами, в то время как послеоперационная химиолучевая терапия переносится значительно хуже (у 26,7% больных она не была завершена; частота развития токсических явлений 3-4 ст. достигала 48%).

В нескольких исследованиях, изучавших преимущества режимов адьювантной системной химиотерапии РЖ на основе фторурацила по сравнению с одним хирургическим лечением, была продемонстрирована разная эффективность препарата. Так, в испытаниях, включившем 137 пациентов с РЖ, было показано, что 2 цикла по схеме EAP (этопозид, адриамицин, цисплатин), а затем 2 цикла по схеме фторурацил+лейковорин улучшили 5-летнюю выживаемость по сравнению с контрольной группой всего на 4%: в группе с адьювантной терапией выжили 52%, а после хирургического лечения – 48% пациентов [20]. Метаанализ (Floriani et al., 2000), в котором изучались результаты 19 исследований адьювантной химиотерапии у 3510 больных РЖ, показал, что адьювантные противоопухолевые лекарственные режимы уменьшили риск смерти по сравнению с исключительно хирургическим лечением на 17% [14]. Положительные результаты также были получены при применении комбинации фторурацила, лейковорина и эпирубицина (Neri et al., 1996). Медиана выживаемости в группе хирургического лечения составляла 13,9 мес, в то время как среди пациентов, получивших химиотерапию, – 20,4 мес. 5-летняя выживаемость составила соответственно 13 и 25%; разница статистически достоверна [23].

В настоящее время ни европейские рекомендации ESMO, ни американские рекомендации NCCN не одобряют проведение адьювантной системной химиотерапии РЖ вне рамок клинических исследований [5]. В то же время существуют сведения об эффективности интраоперационной адьювантной внутрибрюшинной химиотерапии. Фармакокинетические данные свидетельствуют, что в таком случае удается достичь большей концентрации действующего вещества в брюшине по сравнению с внутривенным введением [17, 27].

В последнее время все большую популярность приобретает периоперационная неоадьювантная химиотерапия. Так, в 2006 г. были опубликованы окончательные результаты исследования MAGIC, проводившегося в Великобритании в 1994-2002 гг. [10]. В нем приняли участие 503 пациента с резектабельным РЖ или аденокарциномой нижней трети пищевода, которые были рандомизированы на 2 группы: периоперационной химиотерапии, включавшей три курса по программе ECF (эпирубицин, цисплатин, 5-фторурацил) до и после операции, и только операции. Предоперационная химиотерапия характеризовалась хорошей переносимостью: 86% больных химиотерапевтической группы смогли завершить этот этап лечения, 88% из них были прооперированы. Размер первичной опухоли в группе химиотерапии был меньше, чем в хирургической (3 и 5 см соответственно, $p<0,001$). Химиотерапия не привела к росту частоты послеоперационных осложнений и летальности. Добавление химиотерапии к хирургическому лечению обеспечило достоверное увеличение безрецидивной выживаемости (ОР 0,66; 95% ДИ 0,53-0,81; $p<0,001$) и 5-летней продолжительности жизни больных с 23 до 36% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,60-0,93; $p=0,009$). Тем не менее только половина больных, получивших предоперационное лечение с последующим хирургическим вмешательством, смогли завершить послеоперационный этап.

Также в 2006 г. были опубликованы успешные предварительные результаты французского исследования FNCLCC 94012-FFCD 9703, в котором у пациентов с РЖ или раком пищевода применялась периоперационная химиотерапия с использованием 2 курсов комбинации цисплатин/5-фторурацил до операции и 4 курсов – после. По данным авторов, добавление химиотерапии привело к удвоению 5-летней безрецидивной выживаемости [28].

Впечатляющие результаты были получены в американском исследовании Intergroup trial 0116, в котором изучалась эффективность сочетанной послеоперационной химиолучевой адьювантной терапии при местнораспространенном РЖ (McDonald et al., 2000) [21]. В исследовании приняли участие 556 больных РЖ, которые после хирургического лечения были рандомизированы на группы наблюдения или химиолучевой терапии. Последняя включала проведение 2 курсов терапии по схеме Мейо (5-фторурацил и лейковорин в течение 5 дней), далее дистанционную лучевую терапию до суммарной очаговой дозы 45 Гр на фоне аналогичной химиотерапии с редукцией доз препаратов, а затем еще 2 курса химиотерапии (всего 6 курсов химиотерапии). Токсичность терапии авторы признали приемлемой. Результаты лечения в группе наблюдения оказались достоверно хуже, чем при химиолучевом лечении. Медиана выживаемости составила 21 мес для пациентов группы контроля и 42 мес – при химиолучевом лечении. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила соответственно 31 и 48% (ОР 1,52; 95% ДИ 1,23-1,86; $p<0,001$), а 3-летняя общая выживаемость – соответственно 41 и 50% (ОР 1,35; 95% ДИ 1,09-1,66; $p=0,005$). В 2001 г. эти же авторы сообщили, что при анализе 5-летних результатов общая выживаемость в группе с адьювантной химиолучевой терапией превосходила показатели контрольной группы на 35% [22].

В последние годы возникло и быстро развивается новое направление лекарственного противоопухолевого лечения – таргетная терапия. Точкой приложения таргетных препаратов являются определенные молекулярные структуры и мишени. Наиболее широко исследован препарат цетуксимаб – моноклональное антитело против рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), блокирующее связывание лиганда и активацию EGFR. Его применение при РЖ сопровождалось положительными результатами; в настоящее время продолжается изучение препарата. Gefitinib и erlotinib (ингибиторы активности EGFR) в монорежиме у больных с РЖ оказались малоэффективными. При применении сорафениба (ингибитора Raf-киназы, которая играет ключевую роль в стимуляции пролиферации и активации ангиогенеза) в комбинации с оксалиплатином были получены 2 частичных регресса у больных с рефрактерным раком желудка [2]. Хорошие результаты наблюдались при применении бевацизумаба (ингибитора ангиогенеза) в сочетании с цисплатином и иринотеканом: медиана времени до прогрессирования составила 8,3 мес, медиана выживаемости – 12,3 мес, при этом у 65% больных зарегистрированы объективные ответы [29].

На 45-й ежегодной конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO), 29 мая – 2 июня 2009 г., г. Орландо, США, были обнародованы результаты исследования ToGA, в ходе которого изучался препарат трастузумаб. Его применение позволяет значительно продлить жизнь пациентов с HER2-положительным РЖ. Гиперэкспрессия HER2 наблюдается приблизительно в 22% случаев опухолей желудка. В рамках данного исследования около 3800 пациентов были протестированы на предмет обнаружения опухолей, экспрессирующих HER2, а в само испытание было включено 594 больных РЖ с гиперэкспрессией HER2. Пациенты были рандомизированы на две группы, в каждой из которых в качестве первой линии терапии использовался либо фторпиримидин и цисплатин (6 циклов), либо трастузумаб в комбинации с фторпиримидином и цисплатином (6 циклов). Использование трастузумаба позволило увеличить медиану общей выживаемости на 2,7 мес (13,8 мес), а частота ответа на лечение при добавлении данного препарата увеличилась с 34,5 до 47,3% [11].

Литература

1. Базин И.С., Гарин А.М. Рак желудка: значение проблемы и современные возможности лечения // РМЖ Онкология, 14 июля 2002 г., том 10, № 14.
2. Волков Н.М. Лекарственная терапия метастатического рака желудка // Практическая онкология, Т. 10, № 1 – 2009.
3. Гуревич В.Э. Герпесвирусы: вирус Эпштейна-Барр // Канцерогенез. – М.: Научный мир, 2000. – С. 204.
4. Заридзе Д.Г. Эпидемиология и этиология злокачественных заболеваний // Канцерогенез. – М.: Научный мир, 2000. – С. 26-30, 34-56.
5. Трякин А.А. Лечение местнораспространенного рака желудка: роль химиотерапии // Практическая онкология, Т. 10, № 1 – 2009.
6. Barber M., Fitzgerald R.C., Caldas C. Familial gastric cancer – aetiology and pathogenesis // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2006. – P.721-734.
7. Brenner H., Rothenbacher D., Arndt V. Epidemiology of stomach cancer // Methods Mol. Biol. – 2009. – Vol.472. – P.467-477.
8. Carneiro F., Oliveira C., Suriano G., Seruca R. Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer // J. Clin. Pathol. – 2008. – Vol. 61. – P.25-30.
9. Crew K.D., Neugut A.I. Epidemiology of gastric cancer // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol.12. – P.354-362.
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. – P.11-20.
11. E. Van Cutsem et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC) // J Clin Oncol 27:18s, 2009.
12. Fitzgerald R.C., Caldas C. Familial gastric cancer – clinical management // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol.20. – P. 735-743.
13. Fiorica F., Cartei F., Enea M. et al. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data // Cancer Treat Rev. – 2007. – Vol.33. – P.729-740.
14. Floriani I., Mari E., Cascinu S., et al. – Proc. ASCO 2000, AB. 1017.
15. Guilford P., Hopkins J., Harraway J., McLeod M., McLeod N., Harawira P., Taite H., Scouler R., Miller A., Reeve A.E. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer // Nature. – 1998. – Vol.392. – P.402-405.
16. Ikeda Y., Saku M. et al. Effective follow-up for recurrence or a second primary cancer in patients with early gastric cancer // Brit. J. Surg. – 2005. – Vol.92. – P.235-239.
17. Kang Y., Chang H., Zang D. et al. Postoperative adjuvant chemotherapy for grossly serosa-positive advanced gastric cancer: A randomized phase III trial of intraperitoneal cisplatin and early mitomycin C plus long term doxifluridine plus cisplatin (iceMFP) versus mitomycin-C plus short-term doxifluridine (Mf) (AMC 0101) (NCT00296322) // J. Clin. Oncol – 2008 (May 20 suppl); abstr LBA4511).
18. Kitano S., Shiraishi N., Fujii K., Yasuda K., Inomata M., Adachi Y. A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report // Surgery. – 2002. – Vol.131. – P.306-311.
19. Lochhead P., El Omar E.M. Gastric cancer // Brit. Med. Bull. – 2008. – Vol.85. – P.87100.
20. M.E. Di Bartolomeo, Bajetta E., Bordogna E. et al. – Proc. ASCO 2000, ab. 934.
21. MacDonald J.S., Smalley S., 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. – P.725.
22. Macdonald J.S., Smalley S., Benedetti J., et al. 4th Int. Conf. Biol. Prev. Treatm. of Gastrointest. Malign. Cologne, 2001, p.57.
23. Neri B., de Leonardi S., Romano S. et al. – Br. J. Canc. 1996; 73: 549
24. Parkin D., Bray F., Ferlay J., Pisani D. Global cancer statistics. Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
25. Parkin D.M. International variation // Oncogene. – 2004. – Vol.23. – P.63296340.
26. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002 // CA Cancer J. Clin. – 2005. – Vol.55. – P.74-108.
27. Xu D.Z., Zhan Y.Q., Sun X.W. et al. Meta-analysis of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol.10. – P.2727.
28. Ychou M., Pignon J.P., Lasser P. et al. Phase III preliminary results of preoperative fluorouracil (F) and cisplatin (C) versus surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNCLCC 94012-FFCD 9703 trial // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2006. – Vol.24 (18S): Abstract 4026.
29. Shah M., Ramanathan R., Ilson D. et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin and bevacizumab in patients with gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol.24(33). – P.5201-5206.

Підготував **Дмитрий Демьяненко**