

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-64-75

Химиотерапия у пожилых пациентов, страдающих раком желудка

О. А. Королева¹, Л. М. Когония¹, М. М. Бяхова¹, А. Г. Титов^{1,2,3}¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (МОНКИ), Москва, Россия² Высоковская городская больница, филиал ГАУЗ МО «Клининская городская больница», Московская область, Высоковск, Россия³ ГАУЗ МО «Клининская городская больница», Московская область, Клин, Россия

Резюме: Рак желудка (РЖ) является одним из наиболее частых злокачественных заболеваний, возникающих у пожилых людей. Системная химиотерапия показала улучшение качества жизни и выживаемости по сравнению с паллиативной терапией у пациентов с поздними стадиями РЖ. Также было показано, что пожилые пациенты с РЖ способны переносить и получать эффективную системную химиотерапию, как и более молодые пациенты с той же стадией рака. Возрастной ценз не должен быть единственным критерием для исключения эффективной химиотерапии. Тем не менее правильный отбор пациентов чрезвычайно важен для обеспечения эффективного и безопасного лечения.

В статье проанализированы оптимальные режимы химиотерапии с учетом показателей общего состояния и гериатрического функционального статуса пациентов пожилого возраста с РЖ.

Ключевые слова: рак желудка, химиотерапия, комплексная гериатрическая оценка, адъювантная терапия, паллиативная терапия

Введение

Рак желудка (РЖ) занимает ведущее место среди злокачественных заболеваний: ежегодно в мире выявляется более 1 млн новых случаев [1–3]. В структуре смертности от злокачественных заболеваний РЖ занимает второе место. Частота РЖ постепенно увеличивается с возрастом [2–4]. Было показано, что в Российской Федерации уровень смертности от рака желудка у мужчин в возрасте от 35 до 64 лет значительно выше, чем у женщин того же возраста (рис. 1). Однако за последний период времени (2014–2016) отмечено снижение смертности у мужчин до 25% и у женщин до 8,5% [5].

Большинство пожилых пациентов с РЖ имеют неоперабельные или метастатические опухоли. Системная химиотерапия улучшает качество жизни (КЖ) и общую выживаемость (ОВ) по сравнению с паллиативной терапией у пациентов с диссеминированным РЖ [6–8]. Однако пациенты пожилого возраста, как правило, получают лечение, которое включает менее агрессивную хирургию и менее интенсивную химиотерапию. Несмотря на то что возраст не был идентифицирован как прогностический фактор при наличии диссеминированного РЖ [9, 10], многие онкологи с осторожностью рекомендуют пожилым пациентам стандартную схему системной химиотерапии, так как сопутствующие заболевания и возрастные изменения в обменных процессах могут привести к более высокой токсичности у этой когорты больных. Отсутствие четких рекомендаций является одной из важных проблем, связанных с лечением пожилых пациентов с РЖ.

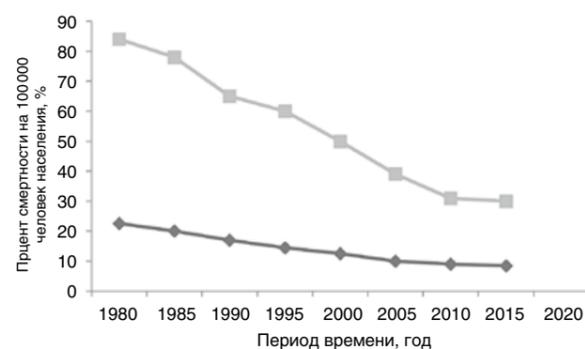


Рисунок 1. Динамика смертности населения от рака желудка в Российской Федерации за период 1980–2015 гг. (— ромбы — женщины в возрасте 35–64 лет; — квадраты — мужчины в возрасте 35–64 лет)

Согласно материалам программы SEER (Выживаемость, эпидемиология и окончательные результаты, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011), более 60% впервые выявленных случаев РЖ в мире зарегистрировано у пациентов в возрасте старше 65 лет и около 1/3 — у пациентов старше 75 лет. Несмотря на то что показатели заболеваемости РЖ снизились в течение последнего десятилетия, ожидается, что число пожилых пациентов с РЖ будет значительно увеличиваться по причине стремительного роста популяции пожилых людей во всем мире. Таким образом, пожилой возраст является важным фактором, который диктует свои особенности ведения пациентов этой категории.

Самой важной задачей при лечении пожилых пациентов с РЖ является определение, превосходит ли ожидаемый успех лечения возможные риски, и затем выбор

самых оптимальных препаратов и режима ХТ. С учетом сопутствующих заболеваний, показателя общего состояния и гериатрического статуса должны быть разработаны способы подбора оптимальной терапии для пожилых пациентов с РЖ.

Анализ накопленных данных свидетельствуют о том, что пожилые пациенты с РЖ способны благоприятно переносить системную химиотерапию и в результате получать положительный эффект почти в той же степени, как и молодые пациенты [11, 12]. Таким образом, биологический возраст сам по себе не является фактором, препятствующим применению эффективных методов лечения рака, что, в свою очередь, повышает показатели выживаемости без признаков заболевания, качество жизни (КЖ) или общее физическое состояние (ОФС) больных.

В настоящей статье представлены обсуждения результатов выбора оптимальной стратегии химиотерапии для пациентов пожилого возраста с РЖ. Эти результаты были получены учеными при проведении клинических исследований.

Влияние комплексной гериатрической оценки (КГО) на эффективность лечения онкологических заболеваний

Определение «гериатрического пациента» варьируется в зависимости от социальной и экономической ситуации, однако в большинстве развитых и развивающихся стран 65 и 70 лет обычно рассматриваются как пороговые значения. Прогрессивное ухудшение физиологического состояния и увеличение числа хронических заболеваний связано со старением человека. Кроме этого, показано, что с увеличением возраста происходят изменения в обменных процессах организма, в особенности при терапии рака — изменения показателей фармакокинетики и фармакодинамики, а также возникает повышенная восприимчивость к осложнениям после терапии [13]. По этой причине правильная гериатрическая оценка пациента является чрезвычайно важным моментом для обеспечения эффективного и безопасного лечения РЖ. Структурированный комплексный гериатрический анализ (КГА) может обнаружить даже незначительные изменения, а также позволяет разработать оптимальный план лечения [14–16]. На основании результата КГА врачи могут оценить пользу эффективности и риск токсичности лечения рака для каждого пациента, используя индивидуальный подход. Комплексная гериатрическая оценка (КГО) является полезным методом для оценки ожидаемой продолжительности жизни, риска заболеваемости и смертности у пациентов пожилого возраста [17–19]. Данный метод охватывает соматическую и когнитивную оценки, функциональный статус, поведенче-

ский анализ, эмоциональную оценку, социальную поддержку, влияние окружающей среды и ее безопасность, качество жизни, социальноэкономические факторы, питание пациентов.

Несмотря на то что КГА рекомендуется для пожилых пациентов в возрасте старше 70 лет, данный анализ может занять много времени и подходит не для всех пациентов. А. Харриа (A. Hurria) с коллегами [20] разработали программу КГА для пожилых пациентов с РЖ, которая называется The Cancer-Specific Geriatric Assessment (CSGA). Она характеризует пожилых пациентов, используя семь параметров, включающих функциональный статус, коморбидность, полипрагмазию, когнитивную оценку, психологическое состояние, социальную поддержку, а также питание. CSGA может самостоятельно использоваться большинством пациентов пожилого возраста (табл. 1). Недавние результаты клинических испытаний показали возможности CSGA-прогнозирование лечения, связанного с токсичностью у пожилых людей с РЖ [21, 22].

Наряду с КГА существует способ, который представляет собой двухэтапный подход КГО с использованием программы Senior Adult Oncology Program 2 (SAOP2), разработанной Extermann et al. [16]. Данная программа способна выявлять у пациентов пожилого возраста множество проблем, позволяя тем самым получать прогностическую информацию для дальнейшего ее использования при подборе оптимального способа лечения, в особенности онкологических заболеваний.

Сравнительный анализ дооперационной и послеоперационной химиотерапии

Использование дооперационной химиотерапии может иметь несколько потенциальных преимуществ перед послеоперационной, включая раннюю эрадикацию микрометастазов рака, снижение риска возможности радикального оперативного вмешательства, уменьшение высоких доз химиотерапии до начала хирургического вмешательства.

Послеоперационная химиотерапия возникла в качестве альтернативного способа лечения и ухода за больными с операбельным РЖ после испытания MAGIC в 2006 г. [23]. Пятилетние исследования по выживаемости пациентов, получавших послеоперационную химиотерапию с применением эпирубина, цисплатина и 5-фторурацила (5-ФУ), продемонстрировали значительно более высокие показатели по сравнению с показателями выживаемости у пациентов, которым проводили только операцию (36% против 23%; $p=0,009$; фактор опасности (HR) = 0,75; доверительный интервал для доверительной вероятности 0,95 (0,95 ДИ) 0,44–0,72). При анализе подгрупп пациентов не было никаких четких доказательств гетерогенности эффекта лечения в зависимости от места локализации

Таблица 1. Специфическая для рака гериатрическая оценка пациентов и использование ее в прогнозировании для выбора оптимальной терапии

Параметры КГО	Рекомендуемые к оценке показатели КГО	Оценка показателей	Значение в терапии
Когнитивная оценка	Ориентация, память, концентрация внимания	Работник здравоохранения	Основные данные, необходимые для прогнозирования лечения
Коморбидность	Показатели физического здоровья	Работник здравоохранения	Изучение сопутствующих заболеваний, связанных с повышением побочных эффектов
Функциональный статус	1. Повседневная деятельность (личная гигиена, прием пищи, одевание и т.д.); Инструментальные действия по самообслуживанию (вождение, приготовление пищи, покупки, пользование телефоном и т.д.);	Самостоятельно или с помощью врача-аналитика либо любого другого работника здравоохранения (самоотчет или документированный медицинский отчет)	Изучение повседневной деятельности и самообслуживания для оценки потребности в помощи в домашних условиях;
	2. Оценка интенсивности труда по шкале Карновского;		Тест Карновского — оценка способности к выживанию, является Глобальным индикатором функционального статуса пациента;
	Тест для изучения мобильности человека (статический и динамический баланс — Timed Up and Go);		Timed Up and Go — показатель скорости ходьбы;
	3. Количество падений за предыдущие шесть месяцев		Количество падений, свидетельствующих о повышенном риске получения травм, связанных с подвижностью, походкой и балансом
Питание	Процент непреднамеренной потери веса за предыдущие шесть месяцев; Индекс массы тела	Самостоятельно или с помощью сотрудника здравоохранения	Потеря веса влияет на более низкую реакцию на химиотерапию и более низкие показатели эффективности
Психологический статус	Шкала тревоги и депрессии в больнице	Самостоятельно	Связь депрессии с возможностью снижения способности самообслуживания и потери независимости
Социальное обеспечение и социальное функционирование	Социальная активность (качество жизни, социоэкономические факторы); Общественные связи (Seeman и Berkman)	Самостоятельно или с помощью сотрудника здравоохранения	Принципиальны в случае потери независимости и для выявления потребности в ресурсах после лечения. Оценка семейных и социальных ресурсов

первичной опухоли, пола, показателей общего состояния или возраста группы (согласно ВОЗ).

Французская компания FNCLCC/FFCD провела сравнительные исследования эффективности дооперационной и послеоперационной химиотерапии у пациентов с операбельной аденокарциномой нижней части пищевода, гастроэзофагеального перехода, желудка [24]. Химиотерапия состояла из 2–3 предоперационных курсов и 3–4 послеоперационных курсов с применением цисплатина и 5-ФУ. По сравнению с группой, которой проводили только хирургическую операцию, группа, получавшая послеоперационную химиотерапию, показала лучший терапевтический эффект (пятилетний показатель выживаемости составил 38 % против 24%; $p=0,02$; $HR=0,69$; $0,95$ ДИ $0,50–0,95$) и больший процент выживаемости без признаков заболевания (34 % против 19%; $p=0,003$; $HR=0,65$; $0,95$ ДИ $0,48–0,89$) независимо от возраста. С помощью многопараметрического анализа данных этого исследования в результате был получен благоприятный прогностический фактор выживаемости в группе, получавшей послеоперационную химиотерапию ($p=0,01$).

В другой работе с использованием современного мета-анализа были изучены трехлетние результаты испытания послеоперационной неoadъювантной химиотерапии, которая несколько улучшала показатели выживаемости (отношение шансов (OR) = 1,32; $0,95$ ДИ 1,07–1,64; $p=0,01$) у пациентов с операбельным раком желудка (ОРЖ) [25]. При анализе подгрупп не было обнаружено существенных различий в общей выживаемости (ОВ). В то же время значительно повысилась выживаемость наблюдаемых пациентов без прогрессирования заболевания в течение трехлетнего периода (OR=1,85; $0,95$ ДИ 1,39–2,46; $p<0,0001$). В результате лекарственного (индуцированного) патоморфоза было показано уменьшение распространенности опухоли в группе с неoadъювантной терапией (OR=1,71; $0,95$ ДИ 1,26–2,33; $p=0,0006$) и описаны случаи полной резекции опухоли (OR=1,38; $0,95$ ДИ 1,08–1,78; $p=0,01$). В этом же исследовании было отмечено, что неoadъювантная химиотерапия незначительно увеличивала риск дооперационных осложнений (OR=1,20; $0,95$ ДИ 0,90–1,58; $p=0,21$) и послеоперационных показателей смертности (OR=1,14; $0,95$ ДИ 0,64–2,05; $p=0,65$).

Таким образом, согласно результатам исследований, послеоперационная химиотерапия может значительно увеличить показатели выживаемости и улучшить общее состояние у пациентов с РЖ. При отсутствии предполагаемых рандомизированных исследований, касающихся дооперационной химиотерапии, ХТ для пациентов пожилого возраста от 70 лет и старше должна рассматриваться на индивидуальной основе.

Оценка адъювантной (послеоперационной) химиотерапии

Адъювантная (послеоперационная) ХТ у пожилых пациентов применяется в случаях, когда риск развития метастазов по результатам исследования удаленной опухоли достаточно высок. Обоснованность применения адъювантной химиотерапии доказана результатами ранее проведенных клинических исследований.

Так, у пациентов с РЖ после полной гастрэктомии с D2-лимфодиссекцией не удалось показать значительного увеличения выживаемости после проведения адъювантной химиотерапии [26, 27]. В последнее время, однако, два крупных азиатских рандомизированных клинических исследования III фазы (ACTS-GC и CLASSIC) показали высокую выживаемость преимущественно при адъювантной химиотерапии после радикальной гастрэктомии (табл. 2). Испытания ACTS-GC в Японии проводили на 1059 пациентах с III и II степенью РЖ, которые подверглись гастрэктомии с D2-диссекцией лимфатического узла (л. у.) [28]. Пациенты были рандомизированы на две группы: с адъювантной терапией S-1 в течение одного года и без терапии после операции. Адъювант S-1 значительно повышал степень выживаемости в течение трех лет с благоприятными результатами токсикологического исследования (80,1 % против 70,1%; $HR=0,68$). Исследование CLASSIC, которое проводилось в Южной Корее, на Тайване и в Китае, показало эффективность адъювантной химиотерапии с капецитабином и оксалиплатином для пациентов со II–IIIВ степенью РЖ, которые получили лечебную гастрэктомию

с D2-диссекцией лимфотических узлов [29]. В этом исследовании 1035 пациентов были рандомизированы на две группы: с адъювантной химиотерапией в течение шести месяцев или без нее. Адъювантная терапия с капецитабином и оксалиплатином повышала степень выживаемости в течение трех лет (74 % против 59%; $p<0,001$) по сравнению с только хирургическим лечением для всех стадий РЖ (II, IIIA и IIIB).

Результаты этих двух пятилетних исследований были недавно опубликованы [30, 31]. В испытании ACTS-GC при использовании адъювантной химиотерапии S-1 не было показано значительного улучшения выживаемости и общего состояния у пожилых пациентов в возрасте 70 лет и старше [30]. Тем не менее анализ исследования CLASSIC показал, что адъювантная химиотерапия улучшала выживаемость до пяти лет, но не общее состояние у пациентов старше 65 лет [31]. Метаанализ этих данных подтвердил, что в подгруппе, получавшей адъювантную химиотерапию, значительно повышался фактор выживаемости ($HR=0,61$; $0,95$ ДИ $0,44–0,84$), но не общее состояние ($HR=0,75$; $0,95$ ДИ $0,55–1,01$) у пациентов пожилого возраста. Таким образом, адъювантную химиотерапию можно назначать для пожилых пациентов с нормальным функционированием органов и общим состоянием, перенесшим хирургическое лечение с D2-лимфодиссекцией.

Перспективы применения паллиативной химиотерапии

Паллиативная химиотерапия (ПХТ) проводится при местно- или отдаленно распространенных неоперабельных опухолевых процессах инкурабельным пациентам с заведомо нерадикальной целью. Пациентам с диссеминированным РЖ проводится ХТ, которая улучшает жизнь путем сдерживания прогрессирования заболевания.

Пациентам с рецидивирующим или метастатическим РЖ ПХТ может обеспечить временное улучшение качества жизни и общего состояния по сравнению с применением только паллиативной помощи [32]. Несмотря

на то что стандартный режим ПХТ еще не установлен, применяются химиотерапевтические схемы, включающие известные препараты (5-фторурацил (5-ФУ), эпозид, митомицин-С, антрациклины и соединения платины) [33–36], а также более новые (капецитабин, S-1, иринотекан, паклитаксел, оксалиплатин и доцетаксел) [36–57], которые показали довольно высокую эффективность при распространенном РЖ. В последнее время использование в определенных подгруппах пациентов

Таблица 2. Сравнительное исследование по адъювантной химиотерапии у пациентов с РЖ после гастрэктомии с D2-диссекцией лимфатических узлов

Исследование	Число пациентов	Протокол	Степень выживаемости
ACTS-GC	1059	АТ* с S-1 (в течение одного года п.о.**); Без АТ п.о.	80,1 % против 70,1 % (разница недостоверна)
CLASSIC	1035	АТ + капецитабин/оксалиплатин (в течение 6 мес. п.о.); Без АТ п.о.	74 % против 54 % $p<0,001$ (в течение трех лет)

* – адъювантная терапия

** – после операции

с генетическими изменениями таргетных агентов, таких как трастузумаб [58] и рамуцирумаб [59, 60], показало обнадеживающие результаты в сочетании с цитотоксическими схемами.

При изучении цитотоксической химиотерапии (ЦХТ) не проводились рандомизированные исследования III фазы, в которых оценивалась бы эффективность и цитотоксические осложнения у пожилых пациентов с поздними стадиями РЖ. Поэтому потенциальная польза данной химиотерапии косвенно оценивалась с помощью двух сводных анализов [11, 12]. М. Трампер (M. Trumper) с коллегами [11] выполнили сводный анализ с использованием трех клинических испытаний, проведенных в Англии, чтобы определить, есть ли польза от паллиативной химиотерапии у пациентов с РЖ старше 70 лет по сравнению с более молодой группой пациентов [11]. Из 1080 пациентов, включенных в исследование, 257 (23,8%) были старше 70 лет. Среди них 78 имели возраст от 75 до 79 лет и 19 – 80 лет и больше. При анализе данных не было выявлено существенных различий между двумя возрастными группами в общей эффективности терапии, общем состоянии больных, а также тяжелых токсических осложнений, что позволяет сделать предположение о положительном эффекте ПХТ у пожилых пациентов без повышения уровня токсичности. При мультивариантном анализе было показано, что возраст (70 лет и старше по сравнению с менее 70 лет) не являлся прогностическим фактором для выживания.

А. Джатой (A. Jatoi) с коллегами [12] выполнили сводный анализ восьми последовательных клинических испытаний, проведенных Северной центральной группой по лечению рака (North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)), изучив различия в побочных эффектах и результатах ПХТ у пожилых больных (≥ 65 лет) по сравнению с более молодыми (< 65 лет) пациентами с метастатическим раком пищевода, EGJ аденокарциномы и РЖ. Из 367 пациентов 154 (41,9%) были старше 65 лет. Несмотря на серьезные побочные явления, чаще наблюдающиеся у пациентов пожилого возраста (73% против 66%; $p=0,02$), результаты показателей выживаемости были сопоставимы в обеих группах. Это позволяет предположить, что пожилые пациенты также могут извлечь пользу от применения ПХТ. В то же время результаты данного исследования показали, что ПХТ должна быть проведена с большей осторожностью и под тщательным контролем из-за возможной высокой токсичности.

Современные терапевтические исследования

С 2005 г. комбинированные химиотерапевтические исследования при распространенном РЖ были сосредоточены на интеграции таких химиотерапевтических средств, как доцетаксел, иринотекан, оксалиплатин, капецитабин и S-1, показавших свою эффективность на III фазе клинических испытаний.

Одним из наиболее значимых опубликованных исследований РЖ стало рандомизированное многонациональное исследование III фазы, проведенное исследовательской группой V-325 [61]. Сравнивались схемы: 1) доцетаксел (75 мг/м², 1 день) + цисплатин (75 мг/м², 1 день) + фторурацил (750 мг/м² в день, 1–5 дни) каждые 3 нед. (DCF) и 2) цисплатин (100 мг/м², 1 день) + фторурацил (1000 мг/м², 1–5 дни) каждые 4 нед. (CF). В среднем наблюдение проходило в течение 13,6 мес., за это время у 77% пациентов из 445 было показано улучшение.

Кроме того, клинический анализ эффективности ХТ, проведенный исследовательской группой V-325, показал, что выживаемость пациентов с наличием ХБС или без него была сопоставима между двумя группами. Выявилась статистически незначимая тенденция, показавшая эффективность DCF-терапии, когда состояние пациентов анализировали с точки зрения потери веса и ухудшения аппетита; однако по шкале Карновского (KPS) DCF-терапия значительно увеличивала время выживаемости (6,1/4,8 мес.; $p=0,09$). В другом анализе оценивались глобальные показатели качества жизни, демонстрирующие, что DCF ХТ привела к более длительному снижению качества жизни: на 5% по сравнению с CF ХТ (6,5/4,2 мес.) [62, 63].

При раке желудка одним из наиболее часто используемых цитостатиков является **оксалиплатин** – цитостатический препарат алкилирующего типа действия. Это координационное соединение, производное платины, которое активно в терапии РЖ и имеет благоприятный профиль токсичности по сравнению с цисплатином. Сочетание химиотерапии оксалиплатином с 5-ФУ или капецитабином для пациентов пожилого возраста было исследовано во II фазе клинических испытаний [39–45] и ретроспективных исследований [46–48] с использованием различных доз и схем лечения. Эти исследования показали эффективность лечения оксалиплатином на основе дуплетов (частота объективных ответов (ЧОО) составила 34,9–52,5%, общая выживаемость (ОВ) – 9,0–10,5 мес.) и его хорошую переносимость пациентами пожилого возраста.

Группа клинических исследований РЖ верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) Национального института исследования рака Соединенного Королевства (National Cancer Research Institute of the United Kingdom) недавно опубликовала исследование REAL-2, в котором использовалась схема дуплета (2×2) для оценки эффективности эпирубицина и цисплатина + либо 5-ФУ (ECF), либо капецитабин (ECX) или эпирубицин; оксалиплатин + либо 5-ФУ (EOF), либо капецитабин (EOX) у 1002 пациентов (табл. 3) [64]. Первичной конечной точкой была не уступающая в общей выживаемости схема, включающая капецитабин (по сравнению с 5-ФУ) и оксалиплатин (по сравнению с цисплатином). Предписанные дозы включали эпирубицин (50 мг/м², 1 день), цисплатин (60 мг/м²,

1 день), оксалиплатин (130 мг/м², 1 день), 5-ФУ (200 мг/м² в виде непрерывной инфузии) и капецитабин (620 мг/м²). Каждый режим повторяли каждые три недели.

Средняя продолжительность ОВ для пациентов, получавших ECF, ECX, EOF и EOX, составила 9,9; 9,9; 9,3 и 11,2 мес. соответственно. ВБП и ЧОО были одинаковыми среди схем лечения. Вторичный анализ показал, что ОВ была выше при EOX по сравнению с ECF ($p=0,02$). Схемы с включением фторпиримидинов давали аналогичные данные по токсичности, однако оксалиплатин по сравнению с цисплатином показал меньшую нефротоксичность III или IV степени, тромбоэмболию, нейтропению и алопецию, но более выраженные случаи диареи и невропатии. По мнению авторов, EOX представляет наилучшую платформу для включения целевых агентов в ХТ для будущих исследований при раке желудка.

В III фазе испытаний (German Study Group) (рис. 2) при использовании сочетаний 5-ФУ/лейковорин + оксалиплатин (FLO) и 5-ФУ/лейковорин + цисплатин (FLP) не выявлено существенных различий в общем состоянии пациентов [38] (табл. 3). Незапланированный анализ подгруппы показал, что у пациентов старше 65 лет FLO привело к большей ЧОО (41,3% против 16,7%), общая выживаемость от эффекта терапии составила 5,4/2,3 мес., выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) – 6,0/3,1 мес.; также наблюдалось улучшение общего состояния (ОС)

Таблица 3. Сравнительное исследование паллиативной химиотерапии у пациентов с РЖ

Исследование	Число больных, n	Протокол	ЧОО, %	ОВ, месяцы	ВБП, месяцы
German Study Group	220	FLO	41,3	5,4	6
		FLP	16,7	3,2	3,1
REAL-2	1,080	ECF	41	9,9	6,2
		EOF	42	9,3	6,5
		ECX	46	9,9	6,7
		EOX	48	11,2	7,0
ML17032	316	XP	41	10,5	5,6
		FP	29	9,3	5,5
V325	445	DCF	37	9,2	5,6
		CF	25	8,6	3,7
FLAGS	236	S1	32,5	10,0	5,5
		5-ФУ	30,2	10,5	4,6

по сравнению с FLP (13,9/7,2 мес.). Кроме того, FLO был связан со значительно меньшей токсичностью, чем FLP. В результате у пациентов пожилого возраста лечение с использованием FLP прекращено значительно раньше из-за выраженной токсичности или по просьбе пациентов (после 1,7 мес. по сравнению с 3,3 мес.); эти пациенты имели более короткий период лечения продолжительностью от 2,1 мес. в сравнении с 5,2 мес. Хотя результаты незапланированного анализа подгрупп пациентов имеют ограничения, оксалиплатин может быть более эффективным, чем цисплатин, для терапии пациентов пожилого возраста. Поэтому в настоящее время использование оксалиплатина на основе дуплета для пожилых пациентов представляется более оптимальным вариантом, чем комбинированная химиотерапия с IV стадией РЖ.

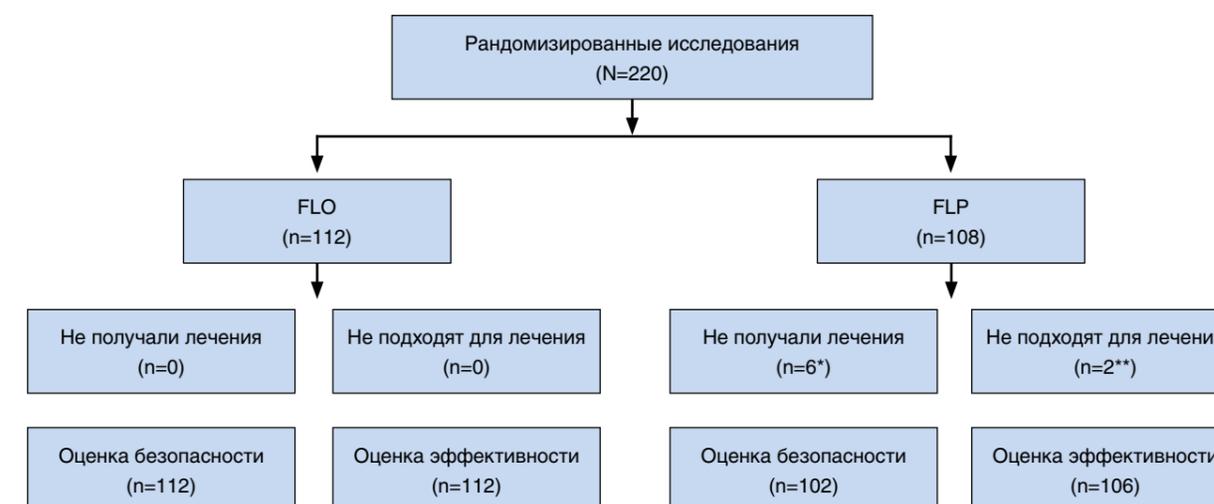


Рисунок 2. Дизайн клинического исследования III фазы испытаний (German Study Group) препаратов FLO и FLP. FLO: 5-ФУ/лейковорин и оксалиплатин; FLP: 5-ФУ/лейковорин и цисплатин

* – один пациент умер; у трех началось быстрое прогрессирование заболевания с ухудшением общего состояния здоровья; у одного обнаружена почечная недостаточность до начала исследования; один из пациентов получал лечение без протокола
** – один пациент имел неподдающуюся лечению нейроэндокринную опухоль поджелудочной железы; второй – плоскоклеточную карциному пищевода

Одним из препаратов, применяемых для лечения РЖ, является **доцетаксел** (как было описано ранее в исследовании V-325). С. Аль-Батран (S. Al-Batran) с коллегами проводили рандомизированные клинические исследования, чтобы определить, является ли доцетаксел на основе триплета эффективным в лечении пожилых пациентов с гастроэзофагальным раком [49]. Пациенты были рандомизированы на две группы: получавших 5-ФУ/лейковорин, оксалиплатин и доцетаксел (FLOT) или подобный режим, но без использования доцетаксела (FLO). Тройная комбинация (FLOT) улучшала общее состояние пациентов и общую выживаемость без дальнейшего прогрессирования заболевания в подгруппе пациентов в возрасте от 65 до 70 лет с локальным распространением рака, но не в группе пациентов с метастазами (mтс). Тем не менее терапия FLOT вызывала большое количество побочных эффектов у больных с III и IV стадиями рака (81,9% против 38,6%; $p < 0,001$), ухудшая качество жизни. Эти результаты свидетельствуют о том, что триплет-режим, включающий доцетаксел (FLOT), не следует рекомендовать пожилым пациентам с метастатическим РЖ.

Перспективы использования фторпиримидинов *per os* при терапии РЖ

Несмотря на то что 5-ФУ до сих пор играет важную роль в лечении РЖ, он может быть заменен на пероральные фторпиримидины, такие как капецитабин или S-1. Капецитабин в сравнении с 5-ФУ в двух больших рандомизированных исследованиях показал свою не меньшую эффективность [37, 50].

В другом исследовании ML17032 авторами Kang et al. была показана недостаточная эффективность сочетания капецитабина с цисплатином (XP) по сравнению с использованием 5-ФУ с цисплатином (FP). В этой работе XP-терапия была утверждена в качестве равноценной альтернативы FP-терапии, продемонстрировав равную эффективность [50].

Авторы объединенного анализа 1318 пациентов, включенных в исследования REAL-2 и ML17032, предположили, что комбинация на основе капецитабина была эффективней, чем комбинация на основе 5-ФУ, опираясь на показатели по ОС и ЧОО [51].

Терапия с использованием S-1 (тегафур/5-хлоро-2,4-дигидропиримидин/оксониевая кислота) была также эффективней по сравнению с терапией 5-ФУ в двух рандомизированных исследованиях [52, 53]. Испытания, проводимые Voku et al., показали, что S-1 был равноценен 5-ФУ в качестве монотерапии [52]. Исследования FLAGS продемонстрировали, что терапия цисплатином с S-1 имела такую же эффективность, как лечение цисплатином с 5-ФУ, но была более безопасной [54]. Таким образом, использование капецитабина с S-1 и 5-ФУ в ХТ равноэффективно.

В последнее время имеются промежуточные результаты III фазы клинического исследования, сравнивающего МХТ

капецитабином (X) и сочетанной ХТ капецитабином с оксалиплатином (XELOX) у пожилых пациентов с РЖ поздней стадии [55]. Пациенты в возрасте 70 лет или старше, имеющие РЖ поздней стадии, были рандомизированы в соотношении 1:1. Первая группа получала X (капецитабин 1 000 мг/м² два раза в день в течение 1–14 дней), вторая – XELOX (X + оксалиплатин 110 мг/м² в 1-й день). Медиана выживаемости была достоверно выше в группе, получавшей XELOX, чем в группе, получавшей X (7 мес. против 3 мес.; HR=0,33; 0,95 ДИ 0,17–0,64). Общее соматическое состояние также было лучше в группе пациентов с РЖ, получавших XELOX (14 мес. против 6 мес.; HR=0,60; 0,95 ДИ 0,29–1,23). Кроме того, XELOX не увеличивал токсичность по сравнению с X-монотерапией.

Эти результаты свидетельствуют о том, что режим может применяться для пациентов пожилого возраста с РЖ поздней стадии с удовлетворительным общим состоянием.

Одноагентная монокимиотерапия с использованием введения 5-ФУ внутрь

Интересные результаты были получены А. Вагнер (A. Wagner) с соавт., которые в ходе метаанализа проанализировали данные о 1914 пациентах из 13 клинических исследований и показали статистически значимое увеличение выживаемости при использовании комбинированной химиотерапии по сравнению с внутривенной монотерапией 5-ФУ (HR=0,82; 95% ДИ 0,74–0,90) [32]. Однако, принимая во внимание токсичность комбинации препаратов, монотерапия с пероральным введением 5-ФУ может оказаться полезной для пациентов пожилого возраста с ранним диагностированным РЖ.

Дж. Ли (J. Lee) с коллегами провели рандомизированное исследование с целью оценки эффективности капецитабина или S-1 для пациентов в возрасте более 65 лет [54]. В исследование был включен 91 пациент, большинство из которых имели ECOG PS (общее состояние) 0 или 1 (93,4%) и индекс коморбидности Чарлсона 0 или 1 (94,5%). Оба препарата показали одинаковую активность у пожилых пациентов с диссеминированными стадиями РЖ (ЧОО на 28,9% с S-1 и на 27,2% с капецитабином). Оба цитостатика, как капецитабин, так и S-1, были хорошо переносимы, и не выявилось существенных различий в их токсичности, за исключением более частых случаев проявления акральной эритемы и стоматита при ХТ капецитабином.

В. Койзуми (W. Koizumi) с соавт. сообщили о результатах этапа испытаний монотерапии S-1 для пациентов в возрасте от 75 лет и старше (в среднем 80 лет) с поздней стадией РЖ: S-1 достиг ЧОО 21,2%, медиана выживаемости составила 3,8 мес., среднее значение показателей общей выживаемости – 15,7 мес. с низкими показателями серьезных побочных эффектов [56].

Р. Петриоли (R. Petrioli) с коллегами исследовали профиль безопасности непрерывной терапии капецитабином у пациентов 75 лет и старше с метастатическим колорек-

тальным раком и РЖ. Капецитабин назначали в фиксированной дозе 2000 мг в сутки без перерывов. Из семи пациентов с РЖ у трех был зафиксирован частичный ответ (PR) или стабилизация заболевания (SD). На основании этих результатов делается вывод, что капецитабин или S-1-монотерапия может быть оптимальным вариантом для пожилых пациентов, которые ослаблены для комбинированной химиотерапии [57].

Таргетная терапия

В ряде работ представлены данные по токсичности, безопасности и эффективности терапии у пожилых пациентов с диссеминированным РЖ. Так, в рандомизированном исследовании ToGA авторов Bang et al. 594 пациента с HER2-позитивным метастатическим РЖ или EGJ аденокарциномой получали фторпиримидин (5-ФУ или капецитабин) и цисплатин с или без трастузумаба [58]. Добавление трастузумаба к химиотерапии привело к определенному улучшению средних показателей общей выживаемости больных (13,8/11,1 мес.; HR=0,74; $p=0,046$). Анализ подгрупп пациентов показал положительный эффект трастузумаба в возрастной группе (≥ 60 лет) с одинаковой частотой возникновения высокой степени токсичности. Поэтому трастузумаб в комбинации с ХТ может быть рассмотрен в терапии пожилых пациентов с HER2-позитивным метастатическим РЖ.

Рамуцирумаб – антагонист моноклональных антител VEGFR-2 – показал обнадеживающие результаты в лечении пациентов с метастатическим РЖ или гастроэзофагальным (EGJ) раком в III фазе клинических исследований в качестве монотерапии или в комбинации с паклитаксолом [59, 60]. Многоцентровое международное рандомизированное исследование REGARD (Rebif vs. Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease) продемонстрировало эффективность применения рамуцирумаба по сравнению с плацебо (5,2/3,8 мес.; HR=0,776; $p=0,047$) [59]. Гипертония чаще наблюдалась в группе пациентов, получавших рамуцирумаб, показатели других побочных эффектов в основном были сходными между этими двумя группами.

Рандомизированное исследование RAINBOW с включением 665 пациентов с метастатическим РЖ или EGJ аденокарциномой, получавших паклитаксел с/без рамуцирумаба, показало свою неэффективность в первой линии химиотерапии [60]. Среди 330 пациентов, получавших рамуцирумаб, 126 больных (38%) были в возрасте более 65 лет. Схема рамуцирумаб + паклитаксел значительно увеличивала средние показатели общего состояния здоровья пациентов по сравнению с показателями группы, где

пациенты получали плацебо и паклитаксел (9,6/7,4 мес.; HR=0,807; $p < 0,001$). При анализе подгрупп, получавших рамуцирумаб, было показано пролонгирование жизни как среди пациентов в возрасте от 65 лет и старше (10,7/8,7 мес.; HR=0,86), так и среди более молодых пациентов (9,3/7,1 мес.; HR=0,75).

Показатели выживаемости пациентов без прогрессирования заболевания были равноценны как в старшей возрастной группе (4,6/2,9 мес.; HR=0,67; $p=0,006$), так и в младшей (4,3/2,8 мес.; HR=0,57; $p < 0,0001$). Однако по сравнению с плацебо использование рамуцирумаба было связано с более высокой степенью развития III и IV стадий нейтропении у обеих возрастных групп. Среди пациентов в возрасте от 65 лет и старше показатель эффективности рамуцирумаба составил 49% по сравнению с другими лекарствами и 24% – с плацебо; среди молодых пациентов он составил 36 и 16% соответственно. Эти результаты свидетельствуют о том, что рамуцирумаб или рамуцирумаб с паклитаксолом могут быть эффективны в лечении пожилых пациентов с метастатическим РЖ.

Заключение

Несмотря на то что РЖ является одним из ведущих онкологических заболеваний у пожилых людей, до сих пор не проводится достаточных исследований по оценке эффективности химиотерапии у данного типа пациентов. Исходя из имеющихся клинических данных, представляется очевидным, что адьювантная и паллиативная химиотерапия являются такими же эффективными видами лечения у людей пожилого возраста с РЖ, как у более молодых пациентов.

Адьювантную химиотерапию (S-1 или капецитабин с оксалиплатином) можно применять с осторожностью для пациентов пожилого возраста с нормальной КГО. При комбинированной химиотерапии для пожилых людей с распространенным или метастатическим РЖ использование оксалиплатина с 5-ФУ/лейковорином или капецитабином представляется равноэффективным. Для ослабленных пожилых пациентов наиболее оптимальным вариантом является монотерапия капецитабином или S-1.

В настоящее время таргетная терапия является наиболее перспективным видом лечения пациентов с РЖ, в особенности пожилых людей, так как обладает невысокой токсичностью. Однако в дальнейшем необходимо накопить достаточное количество клинических данных для определения оптимальных принципов химиотерапии для пациентов возрастной категории.

Информация об авторах

Ольга А. Королева, ординатор кафедры онкологии и торакальной хирургии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского, e-mail: olyakoroleva1992@yandex.ru

Лали М. Когония, д. м. н., профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского, e-mail: lali51@yandex.ru

Мария М. Бяхова, к. м. н., с. н. с. патологоанатомического отделения Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского, e-mail: biakhovamm@mail.ru

Андрей Г. Титов, к. м. н., ассистент кафедры онкологии и торакальной хирургии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского; зав. онкологического отделения Высоковской городской больницы, филиал ГАУЗ МО «Клинская городская больница»; руководитель филиала кафедры онкологии в ГАУЗ МО «Клинская городская больница», e-mail: agtitov@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-64-75

For citation: Koroleva O. A., Kogoniya L. M., Byakhova M. M., Titov A. G. Chemotherapy in elderly patients with stomach cancer. *Malignant Tumours* 2018; 2:64–75 (In Russ.)

Chemotherapy in elderly patients with stomach cancer

O. A. Koroleva¹, L. M. Kogoniya¹, M. M. Byakhova¹, A. G. Titov^{1,2,3}

¹ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia
² Voskovskaya City Hospital, Branch of the Klin City Hospital, Moscow region, Voskovsk, Russia
³ Klin City Hospital, Moscow region, Klin, Russia

Abstract: Stomach cancer (SC) (in the structure of morbidity) is one of the most frequent malignant diseases that occurs in the elderly. Systemic chemotherapy showed improved quality of life and survival rate compared with palliative therapy in patients with advanced SC. It has also been shown that elderly patients with SC are able to tolerate and receive effective systemic chemotherapy, as are the younger patients with the same stage of cancer. The only one age limit should not be the only criterion for excluding effective chemotherapy. However, proper patient selection is extremely important to ensure effective safe treatment.

The article analyzes the optimal regimens of chemotherapy, taking into account the general condition and geriatric functional status of elderly patients with SC.

Keywords: stomach cancer, chemotherapy, complex geriatric evaluation, adjuvant therapy, palliative therapy

Information about the authors

Olga A. Koroleva, Resident of the Department of Oncology and Thoracic Surger, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, e-mail: olyakoroleva1992@yandex.ru

Lali M. Kogoniya, MD, DSc Med, Professor, Department of Oncology and Thoracic Surgery, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, e-mail: lali51@yandex.ru

Maria M. Byakhova, MD, PhD Med, Senior Researcher, Pathoanatomical Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, e-mail: biakhovamm@mail.ru

Andrey G. Titov, MD, PhD Med, Assistant of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Head of the Oncology Department, Voskovskaya City Hospital, Branch of the Klin City Hospital; Head of the Branch of the Oncology Department, Klin City Hospital, e-mail: agtitov@mail.ru

Литература • References

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2015. Vol. 136. P. E359–86.

- GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
- Parkin D. M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int. J. Cancer*. 2006. Vol. 118. P. 3030–3044.
- Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J. Clin.* 2014. Vol. 64. P. 9–29.
- Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 г./под ред. Давыдова М. И., Аксель Е. М. Москва, 2015. [Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2013 g. Eds. Davydov M. I., Aksel' E. M. Moscow, 2015 (In Russ.)].
- Glimelius B., Ekstrom K., Hoffman K., Graf W., Sjoden P. O., Haglund U. et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann. Oncol.* 1997. Vol. 8. P. 163–168.
- Pyrhonen S., Kuitunen T., Nyandoto P., Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br. J. Cancer*. 1995. Vol. 71. P. 587–591.
- Murad A. M., Santiago F. F., Petroianu A., Rocha P. R., Rodrigues M. A., Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer*. 1993. Vol. 72. P. 37–41.
- Polee M. B., Hop W. C., Kok T. C., Eskens F. A., van der Burg M. E., Splinter T. A. et al. Prognostic factors for survival in patients with advanced oesophageal cancer treated with cisplatin-based combination chemotherapy. *Br. J. Cancer*. 2003. Vol. 89. P. 2045–2050.
- Chau I., Norman A. R., Cunningham D., Waters J. S., Oates J., Ross P. J. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer--pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 2395–2403.
- Trumper M., Ross P. J., Cunningham D., Norman A. R., Hawkins R., Seymour M. et al. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur. J. Cancer*. 2006. Vol. 42. P. 827–834.
- Jatoi A., Foster N. R., Egner J. R., Burch P. A., Stella P. J., Rubin J. et al. Older versus younger patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction, and stomach: a pooled analysis of eight consecutive North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) trials. *Int. J. Oncol.* 2010. Vol. 36. P. 601–606.
- Hurria A., Lichtman S. M. Clinical pharmacology of cancer therapies in older adults. *Br. J. Cancer*. 2008. Vol. 98. P. 517–522.
- Repetto L., Fratino L., Audisio R. A., Venturino A., Gianni W., Vercelli M. et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 494–502.
- Wedding U., Kodding D., Pientka L., Steinmetz H. T., Schmitz S. Physicians' judgement and comprehensive geriatric assessment (CGA) select different patients as fit for chemotherapy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2007. Vol. 64. P. 1–9.
- Extermann M., Aapro M., Bernabei R., Cohen H. J., Droz J. P., Lichtman S. et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2005. Vol. 55. P. 241–252.
- Extermann M., Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 1824–1831.
- Pal S. K., Katheria V., Hurria A. Evaluating the older patient with cancer: understanding frailty and the geriatric assessment. *CA Cancer J. Clin.* 2010. Vol. 60. P. 120–132.
- Rodin M. B., Mohile S. G. A practical approach to geriatric assessment in oncology. *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 1936–1944.
- Hurria A., Gupta S., Zauderer M., Zuckerman E. L., Cohen H. J., Muss H. et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study. *Cancer*. 2005. Vol. 104. P. 1998–2005.
- Hurria A., Cirrincione C. T., Muss H. B., Kornblith A. B., Barry W., Artz A. S. et al. Implementing a geriatric assessment in cooperative group clinical cancer trials: CALGB 360401. *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 1290–1296.
- Hurria A., Togawa K., Mohile S. G., Owusu C., Klepin H. D., Gross C. P. et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 3457–3465.
- Cunningham D., Allum W. H., Stenning S. P., Thompson J. N., Van de Velde C. J., Nicolson M. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. P. 11–20.
- Ychou M., Boige V., Pignon J. P., Conroy T., Bouche O., Lebreton G. et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 1715–1721.
- Xiong B. H., Cheng Y., Ma L., Zhang C. Q. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Cancer Invest.* 2014. Vol. 32. P. 272–284.

26. Kulig J., Kolodziejczyk P., Sierzega M., Bobrzynski L., Jedrys J., Popiela T. et al. Adjuvant chemotherapy with etoposide, adriamycin and cisplatin compared with surgery alone in the treatment of gastric cancer: a phase III randomized, multicenter, clinical trial. *Oncology*. 2010. Vol. 78. P. 54–61.
27. Bouche O., Ychou M., Burtin P., Bedenne L., Ducreux M., Lebreton G. et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCO randomized phase III trial (8801). *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16. P. 1488–1497.
28. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., Kinoshita T., Fujii M., Nashimoto A. et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 1810–1820.
29. Bang Y. J., Kim Y. W., Yang H. K., Chung H. C., Park Y. K., Lee K. H. et al. CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012. Vol. 379. P. 315–321.
30. Sasako M., Sakuramoto S., Katai H., Kinoshita T., Furukawa H., Yamaguchi T. et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 4387–4393.
31. Noh S. H., Park S. R., Yang H. K., Chung H. C., Chung I. J., Kim S. W. et al. CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15. P. 1389–1396.
32. Wagner A. D., Unverzagt S., Grothe W., Kleber G., Grothey A., Haerting J., Fleig W. E. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. CD004064.
33. Webb A., Cunningham D., Scarffe J. H., Harper P., Norman A., Joffe J. K. et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 5. P. 261–267.
34. Kim N. K., Park Y. S., Heo D. S., Suh C., Kim S. Y., Park K. C. et al. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer*. 1993. Vol. 71. P. 3813–3818.
35. Ohtsu A., Shimada Y., Shirao K., Boku N., Hyodo I., Saito H. et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 54–59.
36. Lord S. R., Hall P. S., McShane P., Brown J., Seymour M. T. Factors predicting outcome for advanced gastroesophageal cancer in elderly patients receiving palliative chemotherapy. *Clin. Oncol.* 2010. Vol. 22. P. 107–113.
37. Cunningham D., Starling N., Rao S., Iveson T., Nicolson M., Coxon F. et al. Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. P. 36–46.
38. Al-Batran S. E., Hartmann J. T., Probst S., Schmalenberg H., Hollerbach S., Hofheinz R. et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 1435–1442.
39. Santini D., Graziano F., Catalano V., Di Seri M., Testa E., Baldelli A. M. et al. Weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil and folinic acid (OXALF) as first-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer: results of a phase II trial. *BMC Cancer*. 2006. Vol. 6. P. 125–131.
40. Choi I. S., Oh D. Y., Kim B. S., Lee K. W., Kim J. H., Lee J. S. Oxaliplatin, 5-FU, folinic acid as first-line palliative chemotherapy in elderly patients with metastatic or recurrent gastric cancer. *Cancer Res. Treat.* 2007. Vol. 39. P. 99–103.
41. Liu Z. F., Guo Q. S., Zhang X. Q., Yang X. G., Guan F., Fu Z., Wang M. Y. Biweekly oxaliplatin in combination with continuous infusional 5-fluorouracil and leucovorin (modified FOLFOX-4 regimen) as first-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 31. P. 259–263.
42. Dong N., Jiang W., Li H., Liu Z., Xu X., Wang M. Triweekly oxaliplatin plus oral capecitabine as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 32. P. 559–563.
43. Zhao J. G., Qiu F., Xiong J. P., Zhang L., Xiang X. J., Yu F. et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs*. 2009. Vol. 20. P. 281–286.
44. Xiang X. J., Zhang L., Qiu F., Yu F., Zhan Z. Y., Feng M. et al. A phase II study of capecitabine plus oxaliplatin as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Chemotherapy*. 2012. Vol. 58. P. 1–7.
45. Catalano V., Bissoni R., Graziano F., Giordani P., Alessandrini P., Baldelli A. M. et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer in elderly patients with associated diseases. *Gastric Cancer*. 2013. Vol. 16. P. 411–419.
46. Nardi M., Azzarello D., Maisano R., Del Medico P., Giannicola R., Raffaele M. et al. FOLFOX-4 regimen as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer: a safety study. *J. Chemother.* 2007. Vol. 19. P. 85–89.
47. Kim H. S., Kim J. H., Kim H. J., Jang H. J., Kim J. B., Kim J. W. et al. Oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (modified FOLFOX-6) as first-line chemotherapy for advanced gastric cancer patients with poor performance status. *Oncol. Lett.* 2012. Vol. 3. P. 425–428.
48. Cho Y. H., Kim S. Y., Hong Lee M., Yoo M. W., Bang H. Y., Lee K. Y., Yoon S. Y. Comparative analysis of the efficacy and safety of chemotherapy with oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin between elderly patients over 65 years and younger patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2012. Vol. 15. P. 389–395.
49. Al-Batran S. E., Pauligk C., Homann N., Hartmann J. T., Moehler M., Probst S. et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur. J. Cancer*. 2013. Vol. 49. P. 835–842.
50. Kang Y. K., Kang W. K., Shin D. B., Chen J., Xiong J., Wang J. et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20. P. 666–673.
51. Okines A. F., Norman A. R., McCloud P., Kang Y. K., Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20. P. 1529–1534.
52. Boku N., Yamamoto S., Fukuda H., Shirao K., Doi T., Sawaki A. et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10. P. 1063–1069.
53. Ajani J. A., Rodriguez W., Bodoky G., Moiseyenko V., Lichinitser M., Gorbunova V. et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 1547–1553.
54. Lee J. L., Kang Y. K., Kang H. J., Lee K. H., Zang D. Y., Ryou B. Y. et al. A randomized multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. *Br. J. Cancer*. 2008. Vol. 99. P. 584–590.
55. Hwang I. G., Lee H. R., Lee H. Y., Ji J. H., Kang J. H., Lee S. I. et al. First-line capecitabine (X) monotherapy versus capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in elderly patients with advanced gastric cancer (AGC): results from the first interim analysis. *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33 (suppl). abstr4051.
56. Koizumi W., Akiya T., Sato A., Sakuyama T., Sasaki E., Tomidokoro T. et al. Phase II study of S-1 as first-line treatment for elderly patients over 75 years of age with advanced gastric cancer: the Tokyo Cooperative Oncology Group study. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2010. Vol. 65. P. 1093–1099.
57. Petrioli R., Pascucci A., Francini E., Marsili S., Fiaschi A. I., Civitelli S. et al. Continuous oral capecitabine at fixed dose in patients older than 75 years with metastatic colorectal and gastric cancer: a study of the Multidisciplinary Oncology Group on Gastrointestinal Tumors. *Anticancer Drugs*. 2008. Vol. 19. P. 91–96.
58. Bang Y. J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H. C., Shen L., Sawaki A. et al. ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2010. Vol. 376. P. 687–697.
59. Fuchs C. S., Tomasek J., Yong C. J., Dumitru F., Passalacqua R., Goswami C. et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014. Vol. 383. P. 31–39.
60. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., Oh S. C., Bodoky G., Shimada Y. et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15. P. 1224–1235.
61. Van Cutsem E., Moiseyenko V. M., Tjulandin S. et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 4991–4997.
62. Ajani J. A., Moiseyenko V. M., Tjulandin S. et al. Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 3210–3216.
63. Ilson D. H. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil in gastric cancer: does the punishment fit the crime? *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25 (22). P. 3188–3190.
64. Cunningham D., Starling N., Rao S. et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358 (1). P. 36–46.