

## **Улучшение выживаемости пациентов с раком желудка или раком толстой кишки при лечении активным соединением, коррелирующим с гексозой (АНСС): Влияние АНСС на рак пищеварительной системы**

Юсай Кавагути, доктор медицинских наук, кафедра хирургии Кансайского медицинского университета

---

### **Краткое содержание**

*Предпосылки/Цель:* Активное гексозо-коррелированное соединение (АНСС) представляет собой функциональный пищевой продукт, получаемый из грибов базидиомицетов. АНСС продемонстрировал иммуностимулирующую активность *in vitro* и *in vivo* и может быть мощным модификатором биологического ответа при лечении рака. Было показано, что АНСС улучшает прогноз пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. Мы исследовали влияние АНСС на выживаемость пациентов с раком желудка или раком толстой кишки.

*Дизайн исследования:* С апреля 1995 г. по апрель 2002 г. мы провели проспективное когортное исследование.

*Методы:* 245 пациентов с гистопатологическим диагнозом рака желудка или толстой кишки были набраны для получения пероральной АНСС в качестве послеоперационной дополнительной терапии в сочетании со стандартной химиотерапией. Пациенты с диагнозом рака желудка или толстой кишки стадии I, II или III получали перорально 3,0 г АНСС в день в разделенных дозах (1 г АНСС три раза в день). Пациенты с диагнозом рака желудка или толстой кишки стадии IV получали перорально 6,0 г АНСС в день в разделенных дозах (2 г АНСС три раза в день). Совокупные показатели выживаемости больных раком желудка и толстой кишки анализировали методом Каплана-Мейера.

*Результаты:* АНСС в качестве функционального продукта питания улучшила кумулятивную пятилетнюю выживаемость пациентов с раком желудка от стадии IA до стадии IIIA (n = 83) и раком толстой кишки от стадии II до стадии III (n = 52) по сравнению с другими учреждениями.

*Вывод:* АНСС может улучшить выживаемость у пациентов с ранней стадией рака желудка или рака толстой кишки.

*Ключевые слова:* активное коррелированное соединение гексозы; АНСС; модификатор биологического ответа; Функциональное питание; Рак толстой кишки; Рак желудка.

---

### **Введение**

Рак желудка является второй по распространенности причиной смерти от рака в мире (700 000 смертей в 2002 г.), а колоректальный рак является третьим наиболее часто диагностируемым раком в мире (1 миллион диагностированных в 2002 г.)<sup>1</sup>. Снижение заболеваемости и смертности как от рака желудка, так и от рака толстой кишки были достигнуты благодаря более раннему выявлению заболевания, улучшенным хирургическим методам, а так же достижениям в области новых лекарственных химиотерапевтических средств.<sup>2,3,4,5,6</sup>

Однако, несмотря на эти достижения, рак желудка и рак толстой кишки продолжают вызывать значительную заболеваемость и смертность у пациентов.

Текущие варианты лечения рака толстой кишки и рака желудка включают хирургическую резекцию и/или химиотерапию на основе фторпиримидина.<sup>7,8</sup> Хирургическая резекция является окончательным методом лечения обоих видов рака на ранней стадии заболевания. По оценкам, 50% пациентов с раком желудка диагностируются после ранней стадии заболевания и нуждаются в послеоперационной адъювантной терапии с лишь незначительным улучшением выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. 33-44% в Соединенных Штатах и 51-54% в Японии присутствуют или развиваются метастазы в печень.<sup>10,11</sup>

Метастазы в печень считаются основной причиной смертности от рака толстой кишки.<sup>12</sup> Успехи в резекции печени при метастатическом поражении привели к значительному улучшению выживаемости примерно у 10-25% пациентов, которые подходят для такой процедуры.<sup>13,14,15</sup> Пятилетняя выживаемость пациентов с нерезектабельным метастатическим раком толстой кишки составляет менее 10%.

Иммунотерапия опухолей может обеспечить еще один терапевтический вариант в комплексном подходе к лечению рака желудка и рака толстого кишечника. (12) Использование модификаторов биологического ответа (BRM) для индукции противоопухолевого иммунного ответа у хозяина является расширяющимся сектором исследований в области интегративной онкологии. Было показано, что BRM вызывают иммунологический ответ на опухолевые клетки за счет как специфичной для опухолевого антигена, так и неспецифической иммунной стимуляции хозяина.<sup>16</sup> Давно известно, что полисахариды грибов модулируют иммунную функцию и ингибируют рост опухоли *in vitro* и *in vivo*.<sup>17</sup> Полисахариды, выделенные из грибов, таких как *Lentinus edodes* (шиитакэ) и связанные с белком полисахарида (PSK) из *Coriolus versicolor* изучались на предмет их противоопухолевого действия *in vitro*.<sup>17,18</sup> Исследования, в которых *Lentinus edodes* (шиитакэ) или PSK вводили перорально пациентам с раком желудка или раком толстой кишки в сочетании с лечебной химиотерапией привели к улучшению прогноза.<sup>19,20,21,22</sup> Мы исследовали уникальный грибной полисахарид, соединение, коррелирующее с активной гексозой (АНСС), на предмет его потенциальной иммунотерапевтической роли при раке желудка и раке толстой кишки.

Активное гексозокоррелированное соединение (АНСС; Amino Up Chemical Co, Ltd., Саппоро, Япония) представляет собой функциональный пищевой продукт, в виде ферментированного экстракта грибов *Basidiomycete*.<sup>25</sup> Исследования показывают, что АНСС может стимулировать противоопухолевый иммунный ответ у людей, что может улучшить результаты лечения рака. У пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой пероральное введение АНСС привело к улучшению прогноза, качества жизни и значительному увеличению общей выживаемости.<sup>26,27</sup> При добавлении к химиотерапевтическим режимам *in vivo* АНСС также продемонстрировал повышенную эффективность лечения.<sup>28,29</sup>

АНСС хорошо переносится с минимальными побочными эффектами, отмеченными здоровыми добровольцами.<sup>30</sup> Исследование, оценивающее метаболизм АНСС в печени, показало, что АНСС индуцирует CYP2D6 со скоростью, аналогичной рифампицину.<sup>31</sup> Пациенты, получающие АНСС одновременно с другими препаратами, должны находиться под тщательным наблюдением для возможных лекарственных взаимодействий с субстратами CYP2D6.

Цель этого исследования состояла в том, чтобы оценить потенциал АНСС для улучшения общей выживаемости у пациентов с послеоперационным раком желудка и толстой кишки, получающих стандартную химиотерапию. Первичной конечной

точкой этого исследования была кумулятивная пятилетняя выживаемость.

## Пациенты и методы

С апреля 1995 г. по апрель 2002 г. операбельные пациенты, которым в нашей больнице был поставлен гистопатологический диагноз первичного рака желудка или толстой кишки, были набраны для получения АНСС в качестве послеоперационной дополнительной к основной терапии в сочетании со стандартизированной химиотерапией. Пациенты были набраны в нашу больницу по рекомендации врачей. Цель этого исследования была разъяснена всем пациентам заранее, а так же было получено информированное согласие.

У всех пациентов с первичным раком желудка или толстой кишки стадию рака, прогрессирование, инвазию, метастазирование в лимфатические узлы и ремиссию диагностировали в соответствии с Руководством по раку желудка (13-е издание) 32 или Руководством по раку толстой кишки (6-е издание). 33 Протокол исследования соответствовал этическим принципам нашего института и был одобрен экспертным комитетом учреждения.

### 1. Рак желудка

132 пациента с диагнозом рак желудка были набраны для получения АНСС в качестве послеоперационной дополнительной терапии. Соотношение мужчин и женщин среди пациентов было 2 к 1, а средний возраст составил 62,5 года (28-82 года). Клиническая картина пациентов включала 32 пациента со стадией IA, (27) со стадией IB, 13 со стадией II, 11 со стадией IIIA, (14) со стадией IIIB и (35) со стадией IV. (Таблица 1)

Пациенты со стадиями от IA до IIIB получали 3,0 г/день АНСС перорально в разделенных дозах, самостоятельно вводили 1 г порошкообразного АНСС три раза в день. Пациенты со стадией IV заболевания получали 6,0 г/день АНСС перорально в разделенных дозах, самостоятельно вводили 2 г порошкообразного АНСС три раза в день.

(Таблица 2) Пациенты с раком желудка стадии I не получали химиотерапию в соответствии с текущими рекомендациями по лечению. Пациентов со стадиями заболевания от II до IV лечили комбинированной терапией ФП в низких дозах, состоящей из 250 мг/день 5-фторурацила (5-ФУ) и 5 мг/день цис-диамминдихлорплатины(II)а (ЦДДП) 5 раз в неделю в течение 4 недель. Через 3 недели после операции была начата низкодозовая терапия ФП, за которой последовал пероральный прием фторпиримидинового УФТ (тегафур и урацил).

## 2. Рак толстой кишки

113 пациентов с диагнозом рак толстой кишки были набраны для получения японского АНСС в качестве послеоперационной дополнительной терапии. Соотношение мужчин и женщин было один к одному, а средний возраст составил 58,3 года (26-85 лет). Клиническая стадирование больных выявило 5 со стадией 0, 28 со стадией I, 16 со стадией II, 21 со стадией IIIA, 15 со стадией IIIB и 28 со стадией IV заболевания. (Таблица 3) Пациенты от стадии 0 до стадии IIIB получали 3,0 г/день АНСС перорально в разделенных дозах, самостоятельно вводили 1г порошкообразного АНСС три раза в день. Пациенты со стадией IV заболевания получали 6,0 г/день АНСС перорально в разделенных дозах, 2г порошкообразного АНСС три раза в день.

(Таблица 4) Пациенты со стадией I заболевания не получали химиотерапию в соответствии с текущими рекомендациями по лечению. Пациенты со стадиями II-IV получали лечение низкими дозами иринотекана (СРТ-11) по 8 мг/день в течение 4 недель (5 раз в неделю). Терапия СРТ-11 была начата через 3 недели после хир.операции и сопровождалась введением фторпиримидина UFT.

Совокупные показатели выживаемости больных раком желудка и толстой кишки анализировали методом Каплана-Мейера.

## Результаты

### Рак желудка

Совокупные показатели выживаемости пациентов с раком желудка в этом исследовании представлены в таблице 5. Пятилетняя выживаемость составила 100% для пациентов с раком желудка на стадиях IA и IB. Хотя двухлетняя выживаемость при раке желудка стадии II и стадии IIIA составила 100%, пятилетняя выживаемость пациентов составила 92,3% и 82,8% соответственно. У пациентов со стадией IIIB однолетняя выживаемость составила 100%, а пятилетняя выживаемость — 35,7%. Однолетняя и пятилетняя выживаемость больных раком желудка IV стадии составила 28,6% и 14,3% соответственно. Медиана кумулятивной выживаемости больных раком желудка в этом исследовании составила 3,2 года.

В таблице 6 сравниваются кумулятивные показатели пятилетней выживаемости больных раком желудка в нашем исследовании с показателями выживаемости в других японских учреждениях.

Японская ассоциация рака желудка (JGCA) сообщила о следующих показателях пятилетней выживаемости при раке желудка: стадия IA 93,4%, стадия IB 87,0%, стадия II 68,3%, стадия IIIA 50,1%, стадия IIIB 30,8% и стадия IV 16,6%.<sup>34</sup> В Руководстве по лечению рака желудка (12-е издание) указано, что пятилетняя кумулятивная выживаемость в других учреждениях была следующей: Стадия IA 91,5~93,4%, Стадия IB 85,5~88,7%, Стадия II 74,9~75,9%, Стадия IIIA 53,6~61,7%, стадия IIIB 40,4~42,4%, стадия IVA 14,3~19,7% и стадия IVB 4%.<sup>35,36,37</sup> в нашем учреждении кумулятивная пятилетняя выживаемость составила 100% на стадии IA, 100% на стадии IB, 92,3% на стадии II, 82,8% на стадии IIIA, 35,7% на

стадии IIIB и 14,3% на стадии IV. В нашем исследовании была достигнута более высокая кумулятивная пятилетняя выживаемость пациентов по сравнению с другими учреждениями для больных с раком желудка от стадии IA до стадии IIIA. У пациентов с раком желудка стадии IIIB-IV, участвовавших в нашем исследовании, пятилетняя выживаемость была такой же, в отчетах JGCA и других учреждений.

### Рак толстой кишки

Кумулятивная пятилетняя выживаемость пациентов с раком толстой кишки в этом исследовании представлена в таблице номер 7. Пятилетняя выживаемость для стадии 0, стадии I и стадии II рака толстой кишки составила 100%. У больных раком толстой кишки стадии IIIA показатели трехлетней и пятилетней выживаемости составили 100% и 95,2%. Однолетняя выживаемость при раке толстой кишки стадии IIIB составила 86,7%, а пятилетняя выживаемость — 73,3%. У больных раком толстой кишки IV стадии однолетняя выживаемость составила 46,4%, а пятилетняя выживаемость — 7,1%. Медиана кумулятивной выживаемости больных раком толстой кишки в этом исследовании составила 3,6 года. В таблице 8 представлены кумулятивные показатели пятилетней выживаемости больных пациентов раком толстой кишки в нашем исследовании по сравнению с показателями выживаемости в других японских учреждениях. Пятилетняя кумулятивная выживаемость пациентов с раком толстой кишки, о которой сообщают другие японские учреждения, выглядит следующим образом: Стадия 0 — 100%, Стадия I — 93 — 100%, Стадия II — 81 — 88%, Стадия IIIA — 73 — 76%, Стадия IIIB — 63-63%. 78%, а стадия IV 0 - 17%.<sup>38,39,40</sup> Пациенты с раком толстой кишки, получившие послеоперационную дополнительную химиотерапию (только стадия II-IV) и АНСС в нашем клиническом учреждении, по данным имели кумулятивную пятилетнюю выживаемость: стадия 0 100%, стадия I 100%, стадия II 100%, стадия IIIA 95,2%, стадия IIIB 73,3% и стадия IV 7,1%. Пациенты с раком толстой кишки стадии II и стадии IIIA, которые получали пероральный АНСС с дополнительной лечебной химиотерапией в нашем учреждении, показали улучшение кумулятивной выживаемости пациентов по сравнению с другими японскими учреждениями, но не было улучшения выживаемости для пациентов со стадиями стадиями IIIB-IV.

## Дискуссия

При лечении послеоперационного рака желудка и рака толстой кишки сочетание АНСС в качестве функционального продукта питания улучшало кумулятивную выживаемость пациентов с раком желудка от стадии IA до стадии IIIA и пациентов с раком толстой кишки от стадии II до стадии III.

Не было отмечено улучшения кумулятивной выживаемости для пациентов с поздними стадиями рака желудка или рака толстой кишки.

Изучение клинической эффективности АНСС в качестве дополнительного противоопухолевого средства ранее ограничивалось гепатоцеллюлярной карциномой. 27 Д

Другое, нерандомизированное, неконтролируемое плацебо исследование показало значительное увеличение выживаемости и снижение частоты рецидивов у пациентов с послеоперационной гепатоцеллюлярной карциномой, получавших пероральный АНСС, по сравнению с контрольной группой. 26 АНСС, по-видимому, также повышает эффективность некоторых химиотерапевтических препаратов, снижая при этом их токсичность *in vivo*. Совместное введение АНСС с цисплатином (цис-диамин-дихлорплатина (II) или CDDP) мышам с опухолями приводило к значительному уменьшению размера и веса опухоли, а также к уменьшению индуцированной цисплатином потери массы тела, анорексии, нефротоксичности и гемопэтическая токсичность по сравнению с контрольными мышами, получавшими только цисплатин. 28 В другом исследовании введение АСНН в сочетании с UFT (тегафур и урацил) крысам с трансплантированной аденокарциномой молочной железы привело к значительному уменьшению размера и веса опухоли и уменьшению метастазирования в лимфатические узлы. по сравнению с контрольными крысами, получавшими только UFT. 29

Ни в одном исследовании ранее не изучалась эффективность введения АНСС в сочетании со стандартной химиотерапией у пациентов с раком желудка или толстой кишки.

Грибы использовались народными целителями для профилактики и лечения заболеваний на протяжении тысячелетий. (19) Исследования, проведенные за последние 50 лет, выявили способность грибов ингибировать рост опухолей и модулировать иммунную функцию *in vitro* и *in vivo*.

17 Иммуностимулирующее действие АНСС и противоопухолевую активность грибов приписывают  $\beta$  - глюканам, обнаруженным во фракциях полисахаридов. Было показано, что  $\beta$  - глюканы стимулируют активность, а так же пролиферацию множества иммунных клеток, которые охватывают как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ, включая моноциты, макрофаги, естественные клетки-киллеры (NK), нейтрофилы, дендритные клетки и цитотоксические Т-клетки. 42 Другой биологически активный компонент, обнаруженный в АНСС, полисахарид  $\alpha$  - 1,4-глюкан, связан с иммуностимулирующей активностью АНСС. 43 Клинические исследования в Японии показали улучшение результатов при раке желудка, а так же колоректальном раке при введении грибных

полисахаридов, таких как *Lentinus edodes* (Shiitake) и связанный с белком полисахарид К (PSK) из *Coriolus versicolor*. 44,45,46,47 В нашем исследовании АНСС в качестве функционального продукта питания улучшала кумулятивную выживаемость пациентов с послеоперационным раком желудка и раком толстой кишки.

Считается, что АНСС опосредует свои эффекты на хозяина посредством как врожденных, так и адаптивных иммунных ответов *in vivo* 23 у людей.

23 В этом исследовании также сообщалось о задержке развития опухоли, уменьшении размера раковой опухоли и стимуляции опухолевых антиген-специфических Т-лимфоцитов у мышей, которым вводили АНСС, по сравнению с контрольной группой. АНСС, по-видимому, также стимулирует иммунный ответ у людей. Группа здоровых добровольцев, принимавших 3,0 г/день АНСС, показала значительное увеличение пролиферации и активности дендритных клеток. привело к 2,5-кратному увеличению активности NK-клеток по сравнению с исходным уровнем у девяти из одиннадцати пациентов.

Считается, что NK-клетки и дендритные клетки являются неотъемлемой частью неспецифической (врожденной), так и специфичной к опухолевому антигену (адаптивной) иммунной активации против опухолевых клеток. 49,50,51

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понимать молекулярные механизмы иммуномодуляции с помощью АНСС и изучить потенциальное использование АНСС в лечении рака. Результаты этого исследования ограничены небольшим размером и отсутствием рандомизации на экспериментальную и контрольную группы. Совокупные показатели выживаемости были сопоставимы только с показателями выживаемости, опубликованными так же другими японскими учреждениями. Японская ассоциация рака желудка опубликовала первую версию рекомендаций по лечению рака желудка в марте 2001г. 34

Это клиническое исследование в основном соответствовало рекомендациям, но эта оценка была ретроспективной. В частности, с 1995 года стандартом лечения пациентов с раком желудка IV стадии является обширная операция по удалению опухоли. Пациенты с раком толстой кишки стадии IV, а также пациенты с раком желудка в этом исследовании получали обширную операцию по уменьшению объема, когда это было необходимо.

До этого исследования не проводилось никаких клинических испытаний для оценки дополнительной терапевтической эффективности АНСС при раке желудка и толстой кишки.

В течение семи лет, с апреля 1995 г. по апрель 2002 г., АГКС комбинировали в качестве послеоперационной дополнительной терапии, и были получены следующие результаты:

1. У пациентов с раком желудка от стадии IA до стадии IIIA пятилетняя кумулятивная выживаемость пациентов была выше, чем в других японских учреждениях. У пациентов с раком желудка от стадии IIIB до стадии IV улучшения выживаемости отмечено не было.
2. У пациентов с раком толстой кишки от стадии II до стадии IIIA пятилетняя кумулятивная выживаемость была выше, чем в других японских учреждениях. У пациентов с раком толстой кишки стадии IIIB–IV улучшения выживаемости отмечено не было.

В поисках более эффективных способов лечения рака иммунотерапия опухолей является многообещающим рубежом для интегративной терапии рака. АНСС является мощным модификатором биологического ответа, который требует дальнейшего изучения в качестве дополнительного иммунотерапевтического средства при лечении рака желудка и толстой кишки.

---

*Примечание медицинского редактора: некоторые аспекты вышеупомянутого исследования не позволяют сделать окончательный вывод о том, что вмешательство АНСС повысит выживаемость пациентов с раком желудка или толстой кишки на ранней стадии. Хотя исследование указывает на тенденцию к увеличению выживаемости по сравнению с историческим контролем, статистическая значимость не придается этим тенденциям, что делает невозможным сделать окончательный вывод о том, что АНСС увеличивает выживаемость.*

*Раскрытие информации о конфликте интересов: у автора нет конфликта интересов, связанного с данным исследованием.*

Таблицы и ссылки:

**Таблица 1.** Стадия рака желудка на момент постановки диагноза у пациентов, получавших АНСС.

Стадия	Количество пациентов
Стадия I A	32
Стадия I B	27
Стадия II	13
Стадия III A	11
Стадия III B	14
Стадия IV	35
Всего пациентов	132

**Таблица 2.** Стратегия лечения рака желудка

1. Хирургия	
Стадия I A, I B	Ограниченная операция
Стадия II, III A, III B	Стандартная операция
Стадия IV	Расширенная операция/ уменьшение объема
2. Химиотерапия	
Стадия I A, I B	Ограниченная операция
Стадия II - IV	Лечение низкими дозами FP
	5-FU <sup>1</sup> : 250 мг/день ×4 недели
	CDDP <sup>2</sup> : 5 мг/день × 5 дней ×4 недели
	Пероральный фторпиримидин:
	UFT <sup>3</sup> : 300 мг/день
3. АНСС терапия	
Стадия I A - III B	АНСС 3.0 гр/день
Стадия IV	АНСС 6.0 гр/день

<sup>1</sup>5-FU = 5-fluorouracil

<sup>2</sup>CDDP = cis-diamminedichloroplatinum(II)a or cisplatin

<sup>3</sup>UFT = Tegafur and Uracil

**Таблица 3.** Стадия рака толстой кишки на момент постановки диагноза

Стадия	Количество пациентов
Стадия 0	5
Стадия I	28
Стадия II	16
Стадия III A	21
Стадия III B	15
Стадия IV	28
Всего пациентов	113

**Таблица 4.** Стратегия лечения рака толстой кишки

1. Хирургия	
Стадия 0 - I	Ограниченная операция
Стадия II, III A, III B	Стандартная операция
Стадия IV	Расширенная операция/ уменьшение объема
2. Химиотерапия	
Стадия 0 - I	-
Стадия II - IV	Лечение низкими дозами иринотекана (СРТ-11): (СРТ-11:8 мг/день × 5 дней × 4 недели) Пероральный фторпиримидин: UFT <sup>5</sup> : 300 мг/день
3. АНСС терапия	
Стадия 0 - III B	АНСС 3.0 гр/день
Стадия IV	АНСС 6.0 гр/день

<sup>5</sup> UFT = Tegafur and Uracil

**Таблица 5.** Кумулятивная выживаемость по клиническим стадиям рака желудка.

	1- летняя выживаемость %	2- летняя выживаемость %	3- летняя выживаемость %	4- летняя выживаемость %	5- летняя выживаемость %
Стадия I A	100	100	100	100	100
Стадия I B	100	100	100	100	100
Стадия II	100	100	92,3	92,3	92,3
Стадия III A	100	100	91,9	82,8	82,8
Стадия III B	100	57,1	42,9	35,7	35,7
Стадия IV	28,6	22,9	14,3	14,3	14,3

**Таблица 6.** Совокупный показатель 5-летней выживаемости при раке желудка по учреждениям

	5-летняя выживаемость % исследования АНСС	5-летняя выживаемость, % Японская ассоциация рака желудка	5-летнее выживание % Другие японские учреждения
Стадия I A	100 %	93,4 %	91,5-93,4%
Стадия I B	100 %	87 %	85,5-88,7%
Стадия II	92,3 %	68,3 %	74,9-75,9%
Стадия III A	82,8 %	50,1 %	53,6-61,7%
Стадия III B	35,7 %	30,8 %	40,4-42,4%
Стадия IV	14,3 %	16,6 %	Стадия IV A 4.3 – 19.7% Стадия IV B 4%

**Таблица 7.** Кумулятивная выживаемость по клиническим стадиям рака толстой кишки.

	1- летняя выживаемость %	2- летняя выживаемость %	3- летняя выживаемость %	4- летняя выживаемость %	5- летняя выживаемость %
Стадия 0	100	100	100	100	100
Стадия I	100	100	100	100	100
Стадия II	100	100	100	100	100
Стадия III A	100	100	100	95,2	95,2
Стадия III B	86,7	86,7	86,7	73,3	73,3
Стадия IV	46,4	28,6	10,7	10,7	7,1

**Таблица 8.** Совокупные показатели 5-летней выживаемости при раке толстой кишки по учреждениям

	5-летняя выживаемость % исследования АНСС	5-летняя выживаемость, % другие институты Японии
Стадия 0	100 %	100 %
Стадия I	100 %	93 - 100 %
Стадия II	100 %	81 - 88%
Стадия III A	95,2 %	73 - 76%
Стадия III B	73,3 %	63 - 78%
Стадия IV	7,1 %	0 - 17%

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P, Global Cancer Statistics, 2002. *CA 13 Cancer J Clin.* 2005;55:74–108.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun, MJ. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249. 14
- Erlichman C, Fine S, Wong A, Elhakim T. A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 15 1988;6:469-475.
- Shirao K, Shimada Y, Kondo H, Saito D, Yamao T, Ono H, Yokoyama T, Fukuda H, Oka M, Watanabe Y, Ohtsu A, Boku N, Fujii T, Oda Y, Muro K, Yoshida 16 S. Phase I-II study of irinotecan hydrochloride combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:921-927.
- Ohtsu A, Yoshida S, Saito D, Shimada Y, Miyamoto K, Fujii T, Yoshino M, Yoshimori M. An early phase II study of 5-fluorouracil combined with cisplatin as a second line chemotherapy against metastatic gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 1991;21:120-124.
- Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. (NIH-PA Author Manuscript) *Gastroenterology.* 2008;134(5):1296–1310.
- Thierry André, Pauline Afchain, Alain Barrier, et al. (French Oncology Research Group). Current Status of Adjuvant Therapy for Colon Cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2007;1:90–97.
- Alberts SR, Cervantes A, van de Velde CJ. Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. *Ann Oncol.* 2003;14(Suppl 2):ii31-6.
- Benson AB. Advanced Gastric Cancer: An Update and Future Directions. *Gastrointest Cancer Res.* 2008;2(4 Suppl):S47-53.
- Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Ann 22 Surg.* 2006;244(2):254–259.
- Mayo SC, Pawlik TM. Current management of colorectal hepatic metastasis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;3(2):131-44.
- National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology, 2008. Colon Cancer. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org). Accessed on August 5, 2009.
- Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival After Hepatic Resection in Metastatic Colorectal Cancer: A Population-based Study. *Cancer.* 2007;109(4):718- 726..
- Liu LX, Zhang WH, Jiang HC. Current treatment for liver metastases from colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2003;9(2):193-200.
- Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in Long-Term Survival Following Liver Resection for Hepatic Colorectal Metastases. *Ann Surg.* 2002;235(6):759–766.
- Reang P, Gupta M, Kohli K. Biological Response Modifiers in Cancer. *Med Gen Med.* 2006; 8(4): 33.

17. Borchers AT, Krishnamurthy A, Keen CL, Meyers FJ, Gershwin ME. The immunobiology of mushrooms. *Exp Biol Med*. 2008;233(3):259-76.
18. Jiménez-Medina E, Berruguilla E, Romero I, Algarra I, Collado A, Garrido F, Garcia-Lora A. The immunomodulator PSK induces in vitro cytotoxic activity in tumour cell lines via arrest of cell cycle and induction of apoptosis. *BMC Cancer*. 2008;24:8:78.
19. Kidd PM. The use of mushroom glucans and proteoglycans in cancer treatment. *Altern Med Rev*. 2000;5(1):4-27.
20. Oba K, Kobayashi M, Matsui T, Koderu Y, Sakamoto J. Individual patient based meta-analysis of lentinan for unresectable/recurrent gastric cancer. *Anticancer Res*. 2009;29(7):2739-45.
21. Nakazato H, Koike A, Saji S, Ogawa N, Sakamoto J. Efficacy of immuno-chemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. Study Group of Immunochemotherapy with PSK for Gastric Cancer. *Lancet*. 1994;343(8906):1122-6.
22. Torisu M, Hayashi Y, Ishimitsu T, et al. Significant prolongation of disease-free period gained by oral polysaccharide K (PSK) administration after curative surgical operation of colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 1990;31(5):261-8.
23. Gao Y, Zhang D, Sun B, et al. Active hexose correlated compound enhances tumor surveillance through regulating both innate and adaptive immune responses. *Cancer Immunol Immunother*. 2006; 55 (10):1258-1266.
24. Ghoneum M., Wimbley M., Salem F. et al. Immunomodulatory and Anticancer effects of Active Hemicellulose Compound (AHCC). *Int. J. Immunotherapy* X1(1) 23-28 (1995). (This journal is not indexed for Medline.)
25. Terakawa N, Matsui Y, Sato S, et al. Immunological effect of active hexose correlated compound (AHCC) in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr Cancer*. 2008;60(5):643-51.
26. Matsui Y, Uhara J, Sato S, et al. Improved prognosis of postoperative hepatocellular carcinoma patients when treated with functional foods: a prospective cohort study. *J Hepatol*. 2002;37(1):78-86.
27. Cowawintawewat S, Manoromana S, Sriplung H, et al. Prognostic improvement of patients with advanced liver cancer after active hexose correlated compound (AHCC) treatment. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2006;24(1):33-45.
28. Hirose A, Sato E, Fujii H, Sun B, Nishioka H, Aruoma OI. The influence of active hexose correlated compound (AHCC) on cisplatin-evoked chemotherapeutic and side effects in tumor-bearing mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;222(2):152-8.
29. Matsushita K, Kuramitsu Y, Ohiro Y, et al. Combination therapy of active hexose correlated compound plus UFT significantly reduces the metastasis of rat mammary adenocarcinoma. *Anticancer Drugs*. 1998;9(4):343-50.
30. Spierings EL, Fujii H, Sun B, Walshe T. A Phase I study of the safety of the nutritional supplement, active hexose correlated compound, AHCC, in healthy volunteers. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2007;53(6):536-9.
31. Mach CM, Fugii H, Wakame K, Smith J. Evaluation of active hexose correlated compound hepatic metabolism and potential for drug interactions with chemotherapy agents. *J Soc Integr Oncol*. 2008;6(3):105-9.
32. Japanese Gastric Cancer Association. *Japanese Classification of Gastric Carcinoma (13th edition)*. 1999. KANEHARA & CO., LTD. (Tokyo).
33. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Japanese Classification of Colorectal Carcinoma (6th edition)*. 1998. KANEHARA & CO., LTD. (Tokyo).
34. Japanese Gastric Cancer Association. *JGCA gastric cancer treatment guide-lines*. 2001;24. KANEHARA & CO., LTD. (Tokyo).
35. Japanese Gastric Cancer Association. *Japanese Classification of Gastric Carcinoma (12th edition)*. 1993. KANEHARA & CO., LTD. (Tokyo).
36. Tanigawa M, Nomura E, Niki M. *Surgery*. 2000;62:145-149. Fujii M, Eguchi T, Mochizuki H et al. *J Nihon Univ Med Assoc*. 1999;58:444-450.
37. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum: Multi-institute registry of large bowel cancer in Japan. 1999;16:70-74.
38. Tani T, Endo Y, Hanasawa K, et al. Five years survival of colo-rectal cancer resected for 10 years in the first department of surgery. *J Shiga Univ Med Sci*. 2000;15:15-20.
39. Ishida H, Kawasaki T, Tatsuta S et al. *J Sakai Municipal Hospital*. 2000;3:2-7. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Mushrooms, tumors, and immunity: an update. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004;229(5):393-406.
40. Godfrey Chi-Fung Chan, Wing Keung Chan, Daniel Man-Yuen Sze. The effects of  $\beta$ -glucan on human immune and cancer cells. *J Hematol Oncol* 2009;2:25. Epub 2009 June 10.
41. Aviles H, O'Donnell P, Orshal J, Fujii H, Sun B, Sonnenfeld G. Active hexose correlated compound activates immune function to decrease bacterial load in a murine model of intramuscular infection. *Am J Surg*. 2008;195(4):537-45.
42. Yoshitani S, Takashima S. Efficacy of postoperative UFT (Tegafur/Uracyl) plus PSK therapies in elderly patients with resected colorectal cancer. *Cancer Biother Radiopharm*. 2009;24(1):35-40.
43. Nakazato H, Koike A, Ichihashi H, Saji S, Danno M, Ogawa N. [An effect of adjuvant immunochemotherapy using krestin and 5-FU on gastric cancer patients with radical surgery (first report)--a randomized controlled trial by the cooperative study group. Study Group of Immunochemotherapy with PSK for Gastric Cancer] [*Article in Japanese*]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1989;16(8 Pt 1):2563-76.
44. Nakano H, Namatame K, Nemoto H, Motohashi H, Nishiyama K, Kumada K. A multi-institutional prospective study of lentinan in advanced gastric cancer patients with unresectable and recurrent diseases: effect on prolongation of survival and improvement of quality of life. Kanagawa Lentinan Research Group. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(28):2662-8.
45. Nagahashi S, Suzuki H, Nishiwaki M, et al. [TS-1/CDDP/Lentinan combination chemotherapy for inoperable advanced gastric cancer]. [*Article in Japanese*]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2004;31(12):1999-2003.
46. Ghoneum M, Wimbley M, Salem F et al. Immunomodulatory and anticancer effects of active hemicelluloses compound (AHCC). *Int. J Immunotherapy* 1995; X1(1):23-38.
47. Gao JQ, Okada N, Mayumi T, Nakagawa S. Immune cell recruitment and cell-based system for cancer therapy. *Pharm Res*. 2008;25(4):752-68.
48. Wesa AK, Storkus WJ. Killer dendritic cells: mechanisms of action and therapeutic implications for cancer. *Cell Death Differ*. 2008;15(1):51-7.
49. O'Connor GM, Hart OM, Gardiner CM. Putting the natural killer cell in its place. *Immunology*. 2005;117:1-10.