

# Химиотерапия рака желудка

С.А. Тюляндин

*Успехи химиотерапии  
рака желудка скромны.  
Очевидна необходи-  
мость поиска новых  
эффективных противо-  
опухолевых препаратов  
и их комбинаций.*

В данной работе будет рассмотрена роль лекарственного метода лечения у больных раком желудка и, в частности, значение химиотерапии при лечении диссеминированных больных и проведении предоперационной терапии у больных с местнораспространенным процессом, а также возможности адъювантной химиотерапии операбельного рака желудка.

## ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ РАК ЖЕЛУДКА

### Нужно ли проводить химиотерапию у больных метастатическим раком желудка?

Возможно, кому-то этот вопрос покажется неуместным, однако в своей практике мы часто встречаем больных, которым было рекомендовано отказаться от проведения химиотерапии. Особый скептицизм в отношении возможностей химиотерапии демонстрируют хирурги, работающие в общехирургических стационарах. В основе такого скептицизма лежит неспособность современной химиотерапии излечивать больных раком желудка. Однако рандомизированные исследования, в которых сравнивались результаты химиотерапии и симптоматической терапии, убедительно продемонстрировали тот факт, что лекарственная терапия увеличивает продолжительность жизни у больных метастатическим процессом с 3–5 мес до 10–12 мес (табл. 1). На основании результатов этих исследований сегодня считается неэтичным отказывать больному диссеминированным раком желудка в проведении химиотерапии.

**Таблица 1. Сравнение эффективности химиотерапии и симптоматической терапии у больных метастатическим раком желудка [27]**

	Число больных	Продолжительность жизни
FAMTX	30	10 мес
Симптоматическая терапия	10	3 мес
FEMTX	17	12 мес
Симптоматическая терапия	19	3 мес
ELF	10	10 мес
Симптоматическая терапия	8	4 мес
ELF	52	10,2 мес
Симптоматическая терапия	51	5 мес

## Эффективность различных противоопухолевых препаратов при раке желудка

В табл. 2 приведена частота объективных эффектов при назначении различных противоопухолевых препаратов у больных метастатическим раком желудка. Эффективность их не превышает 30%, что свидетельствует о низкой чувствительности рака желудка к имеющимся в нашем распоряжении препаратам. До недавнего времени основным препаратом для лечения рака желудка был 5-фторурацил. Сейчас все большую популярность завоевывают цисплатин, таксаны, иринотекан.

### Что эффективнее: 5-фторурацил или комбинации?

До сих пор не существует убедительных доказательств того, что монотерапия 5-фторурацилом менее эффективна, чем комбинированная химиотерапия с включением или без включения 5-фторурацила. В литературе имеются лишь два рандомизированных исследования (табл. 3), в которых сравнивается эффективность 5-фторурацила и комбинаций на его основе. Было показано, что при проведении

**Таблица 2. Эффективность различных противоопухолевых препаратов у больных диссеминированным раком желудка [13]**

Препараты	Число больных	Объективный эффект, %
<b>Антиметаболиты:</b>		
5-фторурацил	416	21
метотрексат	28	11
гемцитабин	15	0
UFT	188	28
гидроксимочевина (per os)	31	19
фторафур (per os)	19	19
<b>Антибиотики:</b>		
митомицин-С	211	30
доксорубицин	141	17
эпирубицин	80	19
<b>Производные платины:</b>		
цисплатин	139	19
карбоплатин	41	5
<b>Таксаны:</b>		
паклитаксел	98	17
доцетаксел	123	21
<b>Ингибиторы топоизомеразы:</b>		
иринотекан	66	23
топотекан	33	6

комбинированной химиотерапии чаще отмечается объективный противоопухолевый эффект, что, однако, не приводит к увеличению продолжительности жизни по сравнению с использованием монотерапии 5-фторурацилом. Следует признать, что небольшое число больных, участвовавших в этих исследованиях, не позволяет говорить о статистической достоверности полученных результатов. Вместе с тем, в большинстве стран мира возможность достижения большего противоопухолевого эффекта склонила чашу весов в пользу назначения комбинированной химиотерапии.

**Какая схема комбинированной химиотерапии является стандартной для проведения химиотерапии первой линии?**

Ответ на этот вопрос в разных странах и на разных континентах будет различен. Ни одна из изученных в рандомизированных исследованиях комбинация не продемонстрировала убедительных преимуществ перед другими. Проще говоря, ни одна из них не является достаточно эф-

фективной для лечения рака желудка. Многие из предложенных комбинаций первоначально демонстрировали впечатляющие результаты. Однако при проведении рандомизированных исследований ни одна из них не смогла подтвердить полученных ранее результатов (табл. 4).

В 80-е годы наибольшей популярностью пользовалась комбинация FAM (5-фторурацил, доксорубицин и митомицин-С), эффективность которой в первых исследованиях составила более 40% [17]. Однако при проведении рандомизированных исследований продолжительность жизни при использовании FAM и 5-фторурацила была одинаковой [6], а в более поздних исследованиях эффективность комбинации FAM уменьшилась до 9–25%. В начале 90-х годов после проведения рандомизированного исследования, в котором комбинация FAM продемонстрировала худшие результаты, ей на смену пришла комбинация FAMTX (5-фторурацил, доксорубицин, метотрексат) [26]. Комбинация FAMTX считалась стандартной для проведения химиотерапии диссеминированного рака желудка. При сравнении ее

**Таблица 3. Результаты сравнения эффективности 5-фторурацила и комбинаций на его основе у больных метастатическим раком желудка [6, 15]**

	Число больных	Объективный эффект, %	Продолжительность жизни, мес
5-ФУ	51	18	7
5-ФУ+доксорубицин	49	27	7
FAM	51	38	7
5-ФУ	94	26	7,5
FAM	98	25	7
PF	103	51	9

Таблица 4. Результаты рандомизированных исследований у больных метастатическим раком желудка

Литературный источник	Режим	Число больных	Объективный эффект, %	Продолжительность жизни, мес
Wils J. и соавт.(1991)	FAM	103	9	7,2
	FAMTX	105	41	10,5*
Kelsen D. и соавт. (1991)	FAMTX	30	33	7
	EAP	30	20	6
Vanhoefer U. и соавт. (2000)	FAMTX	45	12	6,7
	ELF	42	9	7,2
	PF	44	20	7,2
Cocconi G. и соавт. (2001)	FAMTX	200	21	6,9
	PELF		38	7,7
Webb A. и соавт. (1997)	FAMTX	130	21	6,1
	ECF	126	46	8,7*

\* p&lt;0.05.

с комбинацией EAP (этопозид, доксорубин, цисплатин) при равной эффективности FAMTX оказалась менее токсичной [14].

В конце 90-х годов все чаще стали использоваться комбинации с включением платины. Одним из таких режимов является комбинация PF, в которой после введения цисплатина предусмотрена пролонгированная инфузия 5-фторурацила в течение 5 сут.

В исследовании EORTC решено сравнить эффективность комбинаций FAMTX, PF и ELF (этопозид, лейковорин, 5-фторурацил) [24]. ELF был предложен для лечения пожилых и ослабленных больных как обладающий минимальной токсичностью, и пользуется популярностью в связи с простотой проведения и возможностью амбулаторного лечения. Результаты были разочаровывающими. Эффективность всех трех комбинаций не превышала 20%, а средняя продолжительность жизни была одинаковой и составила около 7 мес. Авторы сделали вывод, что ни одна из изученных комбинаций не может считаться стандартной для проведения химиотерапии у больных диссеминированным раком желудка и подчеркивали необходимость разработки новых комбинаций.

Другая цисплатин-содержащая комбинация PELF (цисплатин, эпирубин, лейковорин и 5-фторурацил) также не смогла доказать свое преимущество перед режимом FAMTX, при этом частота побочных эффектов в группе PELF была выше [4].

Сегодня известны результаты только одного исследования, в котором комбинация FAMTX продемонстрировала более скромные результаты по сравнению с цисплатин-содержащей комбинацией ECF (эпирубин, цисплатин, длительные инфузии 5-фторурацила) [25]. Частота объективных эффектов (46% и 21%) и средняя продолжительность жизни (8,7 и 6,1 мес) были достоверно лучше для ECF. Таким образом, комбинации с включением цисплатина лишь незначительно улучшили прогноз больных метастатическим раком желудка.

Приведенные выше данные позволяют говорить об отсутствии стандартов лекарственного лечения больных метастатическим раком желудка. PF считается стан-

дартной в США, Коре и Японии, в то время как в Европе чаще используется ECF. Многие, считая комбинации с включением цисплатина слишком токсичными, предпочитают использовать «бесплатиновые» режимы (ELF или FAMTX). По непосредственной эффективности платиновые комбинации имеют некоторые преимущества, которые, однако, не влияют существенным образом на продолжительность жизни больных диссеминированным раком желудка.

Выбор того или иного режима должен определяться конкретной клинической ситуацией и, в частности, общим состоянием больного. Так, при лечении пациентов молодого возраста в общем удовлетворительном состоянии без сопутствующих осложнений, таких как кровотечение, мы предпочитаем назначать режимы с включением платины, например MEP [3]. У лиц пожилого возраста и ослабленных больных предпочтительной является комбинация ELF, которая обладает умеренной токсичностью и может осуществляться в амбулаторных условиях.

#### Как улучшить результаты химиотерапии?

В последние годы возрос интерес к применению таксанов и иринотекана для лечения больных раком желудка. В монотерапии эффективность этих препаратов составила 21–23%. Комбинация доцетаксела и цисплатина оказалась эффективной у 16 (37%) из 39 больных при средней продолжительности жизни 10,4 месяца [22].

В исследовании E. Van Cutsem и соавт. [23] была поставлена задача определить оптимальную комбинацию с включением доцетаксела у больных раком желудка. При сравнении комбинации TC (доцетаксел и цисплатин) и TCF (доцетаксел, цисплатин и 5-фторурацил) обе комбинации продемонстрировали высокую противоопухолевую эффективность (частота объективных эффектов составила 35% и 56% соответственно) и значительную продолжительность времени до прогрессирования (5,0 и 5,9 месяца соответственно) при равной частоте побочных эффектов. На основании этого комбинация TCF была выбрана для тестирования в сравнительном рандомизированном исследовании, в котором больные контрольной группы будут получать цисплатин и инфузии 5-фторурацила.

В другом кооперированном исследовании проведено сравнение эффективности и токсичности комбинации IP (иринотекан и цисплатин) и IFU (иринотекан, лейковорин и 5-фторурацил) у больных распространенным раком желудка [21]. Частота объективных эффектов в группе IP составила 28%, в группе IFU – 39%, что послужило основанием для дальнейшего изучения комбинации IFU в рамках рандомизированного исследования. Таким образом, возможно, результаты проводимых в настоящее время рандомизированных исследований определяют значение доцетаксела и иринотекана в комбинированной химиотерапии диссеминированного рака желудка.

Изучается также возможность применения в составе комбинированной химиотерапии новых пероральных представителей фторпиримидинов (капецитабин, UFT), которые по своим фармакокинетическим параметрам имитируют длительные внутривенные инфузии 5-фторурацила. В связи с этим логичной представляется замена в комбинации ECF столь утомительных для персонала и пациентов пролонгированных инфузий 5-фторурацила на пероральный прием капецитабина или UFT. Показано, что капецитабин в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> дважды в день в комбинации с цисплатином в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и эпирубицином в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед обладает удовлетворительной переносимостью и эффективен у 39% больных с аденокарциномой желудка [9]. Анализ фармакокинетики показал, что капецитабин хорошо усваивается даже у больных, перенесших ранее резекцию желудка, при этом концентрация препарата в крови аналогична таковой при проведении длительных внутривенных инфузий 5-фторурацила.

Для лечения 50 больных метастатическим раком желудка была использована комбинация с включением эпирубина 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, цисплатина 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и UFT 360 мг/м<sup>2</sup> перорально ежедневно в течение 21 дня с одновременным приемом лейковорина внутрь в дозе 45 мг, повторный курс лечения проводили на 28-й день [16]. Частота объективных эффектов изученной комбинации составила 54,3% при средней продолжительности жизни 10 мес. Преимуществом предложенной комбинации является удобный прием фторпиримидинов per os вместо инфузий 5-фторурацила в классическом режиме ECF.

Можно ли продлить достигнутый на фоне проводимой химиотерапии противоопухолевый эффект у больных раком желудка с помощью ингибиторов ангиогенеза? J. Fielding и соавт. продемонстрировали результаты рандомизированного исследования, в котором изучалась эффективность нового антиангиогенного препарата из группы ингибиторов металлопротеиназ – маримастата [10]. В исследовании приняли участие 369 больных диссеминированным раком желудка с объективными эффектами или стабилизацией болезни на момент окончания химиотерапии. В момент прекращения химиотерапии им назначали плацебо или маримастат. Прием маримастата достоверно увеличил время до прогрессирования со 135 дней в группе плацебо до 167 дней в группе маримастата. Одногодичная выживаемость составила 14% и 20% соответственно.

#### **Вторая линия химиотерапии при раке желудка**

Сегодня не существует общепринятых рекомендаций по проведению второй линии химиотерапии у больных диссеминированным раком желудка. Могу лишь поделиться опытом нашего отделения. Если в качестве химиотерапии первой линии была использована комбинация с включением цисплатина (например MEP, PF или TPF), то при прогрессировании процесса чаще всего назначается комбинация ELF. Если же на первом этапе была использована комбинация ELF, то в качестве химиотерапии второй линии при общем удовлетворительном состоянии назначаются комбинации с включением цисплатина (цисплатин–митомидин–С). Кроме того, для проведения второй линии химиотерапии могут быть использованы пероральные фторпиримидины, например, капецитабин, UFT или фторафур.

#### **МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫЙ РАК ЖЕЛУДКА**

При раке желудка T3-4 выполнение радикальной операции является технически сложной задачей. Кроме того, на этой стадии первичной опухоли высока вероятность метастазирования в регионарные лимфатические узлы. В связи с этим становится оправданным проведение неoadьювантной химиотерапии, которая, в случае успеха улучшает возможности выполнения радикальной операции и уничтожает отдаленные микрометастазы. К сожалению, целесообразность такого подхода пока не подтверждена данными соответствующих исследований. В двух рандомизированных исследованиях неoadьювантная химиотерапия не привела к существенному увеличению частоты выполнения радикальных резекций и соответственно к улучшению отдаленных результатов по сравнению с оперативным лечением без предшествующей лекарственной терапии [1, 12]. В данных исследованиях в качестве химиотерапии использовали комбинации FAMTX и PF, которые, как уже было показано ранее, обладают незначительным противоопухолевым эффектом при раке желудка. Именно низкой эффективностью использованных комбинаций можно объяснить неудачи неoadьювантной терапии. Хочется надеяться, что внедрение в практику новых комбинаций с включением таксанов, иринотекана и других препаратов повысит результативность неoadьювантной терапии у больных местнораспространенным раком желудка. Очень важно также определить факторы, которые будут предсказывать эффективность планируемой химиотерапии у конкретного больного.

#### **ОПЕРАБЕЛЬНЫЙ РАК ЖЕЛУДКА**

Прогноз больных операбельным раком желудка определяется, в первую очередь, стадией заболевания. Более 80% больных с T1-2N0M0 выздоравливают после радикальных операций. Показатель 5-летней выживаемости падает до 50% при наличии T3 и составляет не более 20% при наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы. С этих позиций не вызывает сомнений необходимость проведения адьювантной системной терапии у больных операбельным раком желудка [13].

Однако на сегодняшний день не существует убедительных данных о пользе проведения адьювантной терапии у больных операбельным раком желудка. В литературе существуют отдельные сообщения об улучшении

**Таблица 5. Результаты рандомизированных исследований адъювантной терапии у больных операбельным раком желудка [2, 5, 7, 8, 11, 19].**

Литературный источник	Режим	Число больных	Продолжительность жизни, мес	5-летняя выживаемость, %
Allum W. и соавт. (1989)	Митомицин-С-5ФУ	141	16	28
	Митомицин-С-5ФУ-СМФР	140	15	10
	Контроль	130	15	18
Coombes R. и соавт. (1990)	FAM	133	-	46
	Контроль	130	-	35
Nakajima T. и соавт. (1999)	Митомицин-С-UFT-araC	288	-	86
	Контроль	285	-	83
Hallissey M. и соавт. (1994)	Контроль	145	15	20
	ЛТ (СОД 46 Гр)	138	13	12
	FAM	159	17	19
Ducieux M. и соавт. (2000)	5-ФУ	127	46	51
	Контроль	133	44	47
Di Bartolomeo M. и соавт. (2000)	EAP-5-ФУ	137	-	52
	Контроль	137	-	48

безрецидивной и общей выживаемости при использовании митомицина-С, однако ни одно большое рандомизированное исследование не подтвердило целесообразность адъювантной терапии у этой категории больных.

I. Panzini и соавт. представили результаты мета-анализа 17 рандомизированных исследований, посвященных изучению роли адъювантной химиотерапии, в которые в общей сложности были включены 2913 больных с резектабельным раком желудка [20]. Использование химиотерапии в сочетании с хирургическим лечением уменьшило риск смерти на 14% по сравнению с оперативным лечением без химиотерапии. Эти результаты указывают на весьма скромное улучшение выживаемости в группе больных, получивших адъювантную химиотерапию.

В табл. 5 приведены результаты рандомизированных исследований по адъювантной терапии рака желудка с участием более 100 больных в каждой из сравниваемых групп. Ни одно из них не показало улучшения отдаленных результатов лечения при проведении адъювантной терапии с использованием комбинаций, включающих митомицин-С или производные платины. В исследова-

нии M. Hallissey и соавт. в качестве адъювантной терапии проводили лучевую терапию (СОД-46 Гр), что ухудшило результаты лечения по сравнению с контролем [11].

Единственным исследованием, показавшим целесообразность адъювантной терапии после радикальной резекции желудка, является исследование SWOG-Intergroup [18]. 603 больных аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного соединения Ib-IV стадий после радикальной операции были рандомизированы на две группы. В первой группе пациенты не получали адъювантного лечения. Во второй группе получали лечение по следующей схеме:

- 1 курс химиотерапии 5-фторурацилом 425 мг/м<sup>2</sup> и лейковорином 20 мг/м<sup>2</sup> 1-5-й день
- 1 укороченный курс химиотерапии 5-фторурацилом 400 мг/м<sup>2</sup> и лейковорином 20 мг/м<sup>2</sup> 1-4-й день в 1-ю неделю лучевой терапии
- лучевая терапия суммарная доза 45 Гр фракциями по 1,8 Гр
- 1 укороченный курс химиотерапии 5-фторурацилом 400 мг/м<sup>2</sup> и лейковорином 20 мг/м<sup>2</sup> 1-3-й день в последнюю неделю лучевой терапии

**Таблица 6. Результаты адъювантной химиолучевой терапии в сравнении с наблюдением у больных раком желудка после оперативного лечения**

	Наблюдение	ХТ+ЛТ
Число больных	275	281
Длительность безрецидивного периода	19 мес	30 мес
Продолжительность жизни	28 мес	35 мес
3-летняя выживаемость	40%	50%
4-летняя выживаемость	30%	46%
Первые рецидивы:		
в оставшейся части желудка или анастомозе	29%	19%
регионарные лимфатические узлы	72%	68%
отдаленные метастазы	18%	35%

• 2 курса химиотерапии 5-фторурацилом 425 мг/м<sup>2</sup> и лейковорином 20 мг/м<sup>2</sup> 1–5-й день спустя 1 мес.

Хотя химиолучевое лечение было токсичным, в целом оно признано переносимым. Зарегистрировано 3 случая смерти от токсичности; токсичность III–IV степени отмечена у 73% больных (гематологическая, гастроинтестинальная, инфекционная). Результаты исследования после 4 лет наблюдения представлены в табл. 6.

Таким образом, это исследование показало достоверное улучшение на 10% 3-летней выживаемости у больных, получавших адьювантную комбинированную терапию, за счет уменьшения числа рецидивов заболевания в оставшейся части желудка и прогрессирования за счет отдаленных метастазов. Возможно, такая схема лечения станет новым стандартом терапии больных раком желудка с высоким риском рецидива (II и III стадии) после радикально выполненного оперативного лечения.

#### **Внутрибрюшинное введение противоопухолевых препаратов**

С этой целью используются цисплатин в дозе 75–100 мг, блеомицин 60 мг, ТиоТЭФ 40–60 мг. При таком способе введения в брюшной полости создается высокая концентрация противоопухолевых препаратов на длительный срок. Не имеет смысла внутрибрюшинное введение циклофосфана, поскольку циклофосфан сам по себе не обладает противоопухолевой активностью. Только в печени под действием фермента P-450 циклофосфан превращается в метаболит фосфарамид мустард, обладающий противоопухолевой активностью.

По аналогии с циклофосфаном лишено смысла и внутрибрюшинное введение 5-фторурацила, который только в печени превращается в обладающий противоопухолевой активностью 5-фтор-2'-дезоксидеоксиридинмонофосфат (FdUMP).

Сегодня нет сведений относительно того, что внутрибрюшинное введение противоопухолевых препаратов адьювантно после радикально выполненных операций улучшает результаты лечения. Показанием к внутрибрюшинному введению цитостатиков является накопление асцита, обусловленного опухолевой диссеминацией по брюшине, с целью прекращения или уменьшения скорости его накопления. Перед введением препаратов следует произвести максимально возможное удаление асцита и ввести противоопухолевые препараты, разведенные в 100–200 мл изотонического раствора NaCl.

#### **Опасности проведения химиотерапии у больных раком желудка**

Химиотерапия рака желудка чревата серьезными осложнениями, обусловленными как токсичностью самих противоопухолевых препаратов, так и особенностями течения заболевания. В частности, при раке желудка отмечается потеря массы тела, которая должна приниматься во внимание при планировании химиотерапии. Быстрая потеря массы тела в течение последнего месяца или общая потеря ее более 10% от исходного является крайне неблагоприятным фактором. У таких больных проведение химиотерапии осложняется развитием глубокой, нередко фебрильной нейтропенией, сепси-

са, стоматита, энтероколита, сопровождающегося тяжелой диареей. При выборе химиотерапии у таких больных предпочтение следует отдать бесплатиновым комбинациями, уменьшив дозы препаратов на 25–50% уже при проведении первого курса.

Крайним проявлением нарушения питания является выраженная или полная дисфагия вследствие стеноза или отказ от приема пищи в связи с «отвращением» к ней. Не следует проводить химиотерапию «голодному» больному. Надо, прежде всего, разрешить стеноз и добиться стабилизации массы тела больного, а затем планировать химиотерапию. Больным с потерей массы тела на фоне химиотерапии следует проводить парентеральное питание. Для стимуляции аппетита и в нашем отделении назначается мегейс в дозе 240–320 мг ежедневно перорально. Прибавка массы тела на фоне проведения химиотерапии является важным показателем ее эффективности, в то время как потеря массы тела часто является первым симптомом неудачи проводимого лечения.

Другая опасность при проведении химиотерапии – кровотечение из неудаленной первичной опухоли желудка или рецидива в зоне анастомоза. Это осложнение является угрозой для жизни больного и нередко сопровождается успешное проведение химиотерапии вследствие распада опухоли. При проведении химиотерапии у больных с неудаленным первичным очагом или рецидивом в желудке следует тщательно контролировать уровень гемоглобина не реже 2–3 раз в неделю. Больной должен быть предупрежден о возможности развития у него мелены или рвоты сгустками крови и необходимости немедленного оповещения в этом случае медицинского персонала. При появлении признаков кровотечения химиотерапия должна быть прекращена, а все усилия следует сосредоточить на симптоматической гемостатической терапии, вплоть до кровезаместительной. После остановки кровотечения продолжать химиотерапию следует только на фоне гемостатической терапии.

Нередко кровотечение из распадающейся опухоли желудка является показанием к выполнению паллиативной гастрэктомии или резекции желудка. Если речь идет о больном молодого возраста в общем удовлетворительном состоянии, кровотечение из распадающейся опухоли желудка является показанием для выполнения оперативного лечения до начала проведения химиотерапии.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Успехи химиотерапии рака желудка скромны. Очевидна необходимость поиска новых эффективных противоопухолевых препаратов и их комбинаций. Определение молекулярных особенностей клеток опухоли рака желудка определит новые мишени для целевого воздействия препаратов, блокирующих рецепторы факторов роста и пути передачи пролиферативных сигналов, воздействующих на механизмы контроля клеточного цикла и поддержания целостности генома, ингибирующих опухолевый ангиогенез. Появление эффективных режимов для лечения метастатических форм рака желудка сделает оправданным их применение на более ранних стадиях заболевания в качестве неоадьювантной и адьювантной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ван де Велде К. Хирургическое и лекарственное лечение операбельного рака желудка: результаты двух рандомизированных исследований Голландской группы по раку желудка. Материалы II ежегодной Российской онкологической конференции, М., 8–10 декабря 1998 г. – М., 1999. – С. 43–44.
2. Allum W.H., Hallissey M.T., Kelly K.A. Adjuvant chemotherapy in operable gastric cancer: 5-year follow-up of first British Stomach Cancer Group trial// *Lancet*. – 1989. – Vol. 1. – P. 571–574.
3. Bazin I.S., Garin A.M., Zharkov S.A. Response to cisplatin based combinations in patients with advanced gastric cancer. Second International Conference on Biology, Prevention and Treatment of Gastrointestinal Malignancies. – Koln, 1995. – PP.56.
4. Cocconi G., Carlini P., Gamboni A. et al. PELF is more active than FAMTX in metastatic gastric carcinoma (MGC)//*Proc. ASCO*–2001. – Vol. 20. – (Abstract 501).
5. Coombes R.C., Schein P.S., Chilvers C.E. et al. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. International Collaborative Cancer Group// *J. Clin. Oncol.* – 1990. – Vol. 8. – P. 1362–1370.
6. Cullinan S., Moertel C., Fleming T. et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma// *JAMA*. – 1985. – Vol. 253. – P. 2061–2067.
7. Di Bartolomeo M., Bajetta E., Bordogna G. et al. Improved adjuvant therapy outcome in resected gastric cancer patients according to node involvement: 5-year results of a randomized study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO)// *Proc. ASCO*. –2000. – Vol. 19. – Abstr. 934.
8. Ducreux M., Nordiner B., Ychou M. et al. Resected Gastric Adenocarcinoma: randomized trial of adjuvant chemotherapy with 5FU-cisplatin//*Ibid.* – Abstr. 932.
9. Evans T., Paul J., McInnes A. et al. A phase I and PK study of capecitabine in combination with epirubicin and cisplatin in patients with advanced oesophagogastric adenocarcinoma// *Ibid.* –2001. –Vol. 20. – Abstr. 651.
10. Fielding J., Scholefield J., Stuart R. A randomized double-blind placebo-controlled study of marimastat in patients with inoperable gastric adenocarcinoma// *Ibid*–2000. – Vol. 19. – Abstr. 929.
11. Hallissey M.T., Dunn J.A., Ward L.C., Allum W.H. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up// – *Lancet*. – 1994. – Vol. 343 – P. 1309.
12. Kang Y.K., Choi D.W., Im Y.H. et al. A phase III randomized comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery for locally advanced stomach cancer// *Proc ASCO*. – 1996. – Vol. 15. – P. 215.
13. Karpch M.S., Kelsen D.P., Tepper J.E. *Cancer of the Stomach*// *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. – New-York: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – P. 1092–1126.
14. Kelsen D., Atiq O., Saltz L. et al. FAMTX (fluorouracil, methotrexate, Adriamycin) is as effective and less toxic than EAP (etoposide, Adriamycin, cisplatin): a random assignment trial in gastric cancer// *Proc ASCO*. – 1991. – Vol. 10. – P. 137.
15. Kim N.K., Park Y.S., Heo D.S., et al. A phase III randomized study of 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer// *Cancer (Philad.)*. – 1993. – Vol. 71(12). – P. 3813.
16. Kim S., Yeul H., Shin F. et al. Phase II trial of epirubicin (E), cisplatin (P), oral UFT and leucovorin (L) in advanced gastric carcinoma (AGC) patients. Program and abstracts of the 25th Congress of the European Society for Medical Oncology; October 13–17, 2000; Hamburg, Germany. – Abstr. 274.
17. Macdonald J., Schein P., Woolley P. et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer// *Ann. Intern. Med.* – 1980. – Vol. 93. – P. 533–536.
18. Macdonald J.D., Small S., Benedetti J. et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy and improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and GE junction: results of Intergroup Study INT-0116 (SWOG9008)/ *Proc. ASCO*. – 2000. – Vol. 19. – Abstr. 1.
19. Nakajima T., Nashimoto A., Kitamura M. et al. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. Gastric Cancer Surgical Study Group// *Lancet*. – 1999. – Vol. 354. – P. 273.
20. Panzini I., Gianni L. et al. Adjuvant chemotherapy and gastric cancer: meta-analysis of 17 randomized trials. Program and abstracts of the 25th Congress of the European Society for Medical Oncology; October 13-17, 2000; Hamburg, Germany. – Abstr. 273.
21. Pozzo C., Bugat R., Peschel C. et al. Irinotecan in combination with CDDP or 5-FU and folinic acid is active in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: final results of a randomised phase II study// *Proc. ASCO*. – 2001, – Vol. 20. – Abstr. 531.
22. Ridwelski K., Gebauer T., Fahlke J. et al. Combination chemotherapy with docetaxel and cisplatin for locally advanced and metastatic gastric cancer// *Ann. Oncol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 47–51.
23. Van Cutsem E.J.D., Ajani J., Tjulandin S. et al. Docetaxel in combination with cisplatin with or without 5-fluorouracil in patients with advanced gastric or GE junction adenocarcinoma: preliminary results. Program and abstracts of the 25th Congress of the European Society for Medical Oncology; October 13-17, 2000; Hamburg, Germany. – Abstr. 276.
24. Vanhoefer U., Rougier P., Wilke H. et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group// *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 2648–2657.
25. Webb A., Cunningham D., Scarffe J.F. et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer// *Ibid.* – 1997. – Vol. 15. – P. 261–267.
26. Wils J., Klein H., Wagener D. et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin: A step ahead in the treatment of advanced gastric cancer—A trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cooperative Group// *Ibid.* – 1991. – Vol. 9. – P. 827–831.
27. Wils J. The treatment of advanced gastric cancer// *Semin. Oncol.* – 1996. – Vol. 23. – P. 397–403.

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1.  
КОМБИНАЦИИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА****FAM**

- 5-фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup> 1, 8, 29, 36-й дни
- Доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1, 29-й дни
- Митомицин-С 10 мг/м<sup>2</sup> 1-й день

Повторение курса каждые 8 нед.

**FAMTX**

- Метотрексат 1500 мг/м<sup>2</sup> инфузия 30 мин 1-й день
- 5-фторурацил 1500 мг/м<sup>2</sup> инфузия 30 мин через 1 ч после метотрексата
- Лейковорин 30 мг внутривенно или внутрь через 24 ч после введения метотрексата каждые 6 ч 8 доз
- Доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 15-й день

Повторный курс лечения на 22-й день.

**EAP**

- Этопозид 120 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 4, 5, 6-й дни
- Доксорубин 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й и 7-й дни
- Цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2-й и 8-й дни

Повторный курс лечения на 29-й день.

**PF**

- Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день
- Фторурацил в суточной дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенная инфузия 1–5-е сутки

Лечение проводится каждые 28 дней.

**ELF**

- Этопозид 120 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1, 2, 3-й дни
- Лейковорин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1, 2, 3-й дни
- 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно 1, 2, 3-й дни

Курс лечения повторяют на 28-й день.

**PELF**

- цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й и 5-й дни;
- эпирубин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й и 5-й дни
- лейковорин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1–4-й дни
- 5-фторурацил 300 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1–4-й дни

Курс лечения каждые 4 нед.

**ESF**

- эпирубин 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 3 нед
- цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 3 нед
- 5-фторурацил в суточной дозе 200 мг/м<sup>2</sup> постоянная внутривенно инфузия в течение 18–21-й нед

**ТС**

- доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день
- цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день

Повторение курса каждые 3 нед

**TCF**

- доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день
- цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день
- 5-фторурацил в суточной дозе 750 мг/м<sup>2</sup> внутривенно инфузия 1–5-е сутки

Курс лечения проводится каждые 3 нед.

**IP**

- иринотекан 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день
- цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день

Курс лечения проводится каждые 3 нед

**IFU**

- иринотекан 80 мг/м<sup>2</sup>
- лейковорин 500 мг/м<sup>2</sup> 2 ч
- 5-фторурацил 2000 мг/м<sup>2</sup> инфузия в течение 22 ч

Еженедельно 6 нед с повтором после недельного интервала.

**MEP**

- Митомицин 5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й и 7-й дни
- Этопозид 60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 4, 5, 6-й дни
- Цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2-й и 8-й дни

Курс лечения каждые 4 нед.