

ГУН НИИ онкологии  
им. проф. Н.Н.Петрова,  
Санкт-Петербург

# ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Р.В. Орлова

*Лекарственное лечение больных с опухолями желудочно-кишечного тракта является одним из сложных разделов клинической онкологии. Внедрение в практику новых противоопухолевых препаратов является причиной повсеместно возрастающего и в некоторых случаях обоснованного оптимизма в отношении возможностей цитостатической терапии злокачественных опухолей этой локализации.*

В нашей стране **злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)** составляют в структуре заболеваемости у мужчин 30,5% и у женщин 26,1%, а в структуре смертности 36,8% и 40,5% соответственно [1]. Безусловно, проблемы лечения этой категории больных постоянно находятся в центре внимания онкологов. Наиболее частыми формами опухолей ЖКТ являются **рак желудка, ободочной и прямой кишки, поджелудочной железы, пищевода**, реже встречаются **злокачественные карциномы, лимфомы, гастроинтестинальные стромальные опухоли**.

До последних лет опухоли этой локализации считались наименее чувствительными к цитостатикам (5-фторурацил, митомицин С, этопозид и др.), так как их эффективность составляла от 5 до 10%. Это являлось частой причиной отказа пациентам в какой-либо противоопухолевой терапии и до 90-х годов было этично не лечить этих больных. В конце XX века произошёл значительный прорыв в цитостатической терапии, и последнее десятилетие ознаменовалось внедрением в клиническую практику целой группы препаратов, с помощью которых появились новые возможности и надежды на успех лечения этой категории пациентов (оксалиплатин, иринотекан, капецитабин, УФТ, таксаны, гемзар) [8,14,15].

Быстрый рост арсенала онкологических препаратов в последние годы связан с достижениями молекулярной онкологии, генетики, иммунологии, которые обеспечили более глубокое понимание механизмов развития и прогрессии рака. Результатом явилось большое количество отечественных и зарубежных клинических исследований и публикаций. Например, в материалах самого авторитетного онкологического конгресса Американской ассоциации онкологов (ASCO) в 2004 г. было опубликовано 634 тезиса по лекарственному лечению опухолей желудочно-кишечного тракта. Следует также отметить, изданную в 2003 г. монографию отечественных авторов проф. А.М. Гарина и И.С. Базина «Злокачественные опухоли пищеварительной системы» [2].

Ограниченность объёма статьи не позволяет подвергнуть анализу весь материал, опубликованный за последние годы. Поэтому выбор был ограничен наиболее значимыми результатами исследований при лечении часто встречающихся опухолей желудочно-кишечного тракта.

**Рак желудка.** Последние годы в химиотерапии рака желудка развивается четыре направления: паллиативная химиотерапия диссеминированного рака желудка (ДРЖ), адьювантное лечение, послеоперационная интраперитонеальная терапия и предоперационная (неоадьювантная) химиотерапия [2].

**Паллиативное лекарственное лечение** больных РЖ является сложной проблемой для клинициста. В случае диссеминированного процесса ставится задача как можно более долгого поддержания удовлетворительного качества жизни. Безусловно, это связано со скромными результатами лекарственной терапии. Основной спектр препаратов, применяемых в этом случае, включает в себя фторпиримидины (5-фторурацил, фторафур, ЮФТ и т.д.), антрациклиновые антибиотики (доксорубицин, эпирубицин), препараты платины (цисплатин, пароплатин), митомицин С, этопозид. При этом ни один из используемых препаратов не обладает отчетливым преимуществом перед другим. Этот вывод был основан на отсутствии какого-либо лекарственного агента, с помощью которого возможно излечить эту опухоль или хотя бы получить высокий процент объективных ответов с увеличением показателей выживаемости. Однако это не значит, что больные РЖ не подлежат химиотерапии. Так, E. Van Cutsem и соавт. [55] при мета-анализе 12 рандомизированных исследований отмечают преимущество химиотерапии

перед симптоматической терапией с точки зрения показателей выживаемости (5 мес против 10 мес). Вместе с тем, приравнивание различных режимов цитостатиков показало, что ни один из них не имеет преимуществ по эффективности. Поэтому на сегодняшний день нельзя рекомендовать единственную стандартную схему для лекарственного лечения больных диссеминированным РЖ. В равной частоте используются схемы **FAMTX** (метотрексат 1500 мг/м<sup>2</sup> + 5-фторурацил 1500 мг/м<sup>2</sup>, 24-часовая инфузия + лейковорин 15 мг/м<sup>2</sup> + адриамицин 30 мг/м<sup>2</sup>), **PF** (5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup>, длительные инфузии с 1-го по 5-й день/цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день), **EAP** (адриамицин 20 мг/м<sup>2</sup> в 1, 7-й день, этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в 4–6-й день, цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup> во 2, 8-й дни), **ELF** (этопозид 120 мг/м<sup>2</sup>, в 1–3-й день, лейковорин 30 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й день, 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й день). В связи с недостаточными возможностями этих схем существует необходимость изучения пероральных фторпиримидинов, таксанов, иринотекана, оксалиплатина, гемзара [18,35].

В табл.1 представлены результаты некоторых исследований, опубликованных в 2004 г.

Как видно из табл.1, преимущественными являются комбинированные режимы цитостатиков и наиболее перспективными из них – сочетание доцетаксела, оксалиплатина, иринотекана с производными фторпиримидинов.

Заслуживает внимания рандомизированное исследование М. Moehler и соавт. [41], в котором использовалось два режима: А – иринотекан + 5-фторурацил + лейковорин (58 больных) и В – этопозид + 5-фторурацил + лейковорин (56 больных). Частота объективных ответов в группах значимо отличалась: в группе А этот показатель был равен 44%, в группе В – 17%. Показатели выживаемости будут опубликованы в мае 2005 г.

Швейцарская группа по клиническим испытаниям (Swiss Group for Clinical Cancer Research – SAKK) в 2004 г. сообщила о наборе 121 пациента в рандомизированное исследование трех комбинаций: TCF (доцетаксел/цисплатин/5-фторурацил), TC (доцетаксел/цисплатин) и ECF (эпирубицин/цисплатин/5-фторурацил) [47]. Промежуточный анализ показал наиболее высокую гематологическую токсичность в группе больных, полу-

чающих TCF. Окончательные результаты будут также сообщены в 2005 г.

D. Michaeli и соавт. [40] в 2004 г. опубликовали результаты многоцентрового исследования по II фазе клинических испытаний цисплатина/5-фторурацила и G17DT – моноклонального антитела против фактора роста гастрин-17 (G17), который играет ключевую роль в патогенезе рака желудка. 102 пациента получали G17DT (500 мкг, в/м) во 2, 6, 10-ю и 26-ю неделю; цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день; длительные инфузии 5-фторурацила 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й день. Интервал лечения составлял 28 дней. Частота объективного ответа была равна 50%, медиана выживаемости – 8,7 мес. Иммунологический ответ был зарегистрирован у 63% пациентов (снижение анти-G17 титра ≥ 1 ELISA единиц). При многофакторном анализе выявлена зависимость показателей выживаемости больных от иммунологического ответа. Медиана выживаемости в группе больных, которые имели иммунологический ответ, был выше медианы выживаемости больных, которые этого ответа не имели: 10 мес против 2,3 мес (Log rank: p=0,032).

Также остаётся дискуссионным вопрос режима в качестве второй линии. S. Shimada и соавт. [51] рекомендуют комбинацию иринотекана с 5-фторурацилом и находят такой режим эффективным, с точки зрения повышения качества жизни.

Полной ясности в вопросе об **адьювантном лечении РЖ** до сих пор нет. В 2002 г. К. Janunger и соавт. [27], рассматривая проблему лечения РЖ на основе мета-анализа 21 рандомизированного исследования, подчеркивали, что 5-летняя выживаемость больных при местнораспространенной стадии (T2N2–3M0, T3N1–2M0, T4N0–1M0) после хирургического лечения остается низкой и не превышает 15–25%. Учитывая эти неудовлетворительные результаты, очевидным является необходимость проведения профилактической системной терапии. С другой стороны, все исследования прошлых лет свидетельствуют об отсутствии какого-либо значимого влияния адьювантной химиотерапии на выживаемость, как безрецидивную, так и общую. В целом, послеоперационная химиотерапия увеличивает эти показатели не более чем на 5% [16, 17, 28, 46]. Однако необходимо отметить, что в исследованиях, которые проводились до 2000 г., исполь-

Таблица 1

Результаты рандомизированных исследований первой линии химиотерапии у больных диссеминированным раком желудка (ASCO, 2004 г.)

Автор	Число пациентов	Схема лечения	Частота объективных ответов (%)	Частота объективных ответов (%)*
Kim H. K. [34]	55	TCF + ELF	12,0	40,4
Pan H.M. [45]	45	TCF + ELF	8,2	51
Santini D. [49]	27	TCF + 5-FU + OxalF	7,5	47
Kang H. [32]	40	TCF + 5-FU + OxalF	14,6	52,9
Enzinger P. [18]	32	TCF + 5-FU + OxalF	6,8	55
Nguyen S. [42]	36	TCF + 5-FU + OxalF (EPITAX)	9,0	19,4
Chacón J. [9]	42	TCF + 5-FU + OxalF (Ra/Ox)	5,9	35,7
Oh S. [43]	72	TCF + 5-FU + OxalF	8,6	49,2

Примечание. \*ОО – объективный ответ (частичный регресс+полный регресс).

зовались преимущественно 5-фторурацил ± лейковорин или редко его комбинация с адриамицином, эпопозидом, митомицином С, препаратами нитрозомочевины. В настоящее время новые данные о фармакокинетике 5-фторурацила (предпочтительными являются его длительные суточные инфузии в сочетании с лейковорином), синтез его аналогов (капецитабина, УФТ, S1), синтез новых препаратов, с которыми фторпиримидины в предклинических исследованиях показали синергизм (цисплатин, оксалиплатин, иринотекан, гемцитабин, таксаны), возможности сочетания химиотерапии с лучевой терапией дают основания думать, что в результате исследований, проводимых в этом направлении, мы получим более обнадеживающие результаты.

Целесообразность использования адъювантной химиолучевой терапии была показана в 2001 г. в рандомизированном исследовании SWOG/Intergroup 9008 [39]. Было рандомизировано 603 больных с высоким риском рецидива заболевания после радикального хирургического лечения на две группы: 1-я получала только химиотерапию 5-фторурацил/лейковорин, 2-я – аналогичную химиотерапию + облучение 45 Гр. Результаты, сообщенные авторами, показали значительную разницу в медианах выживаемости: в 1-й группе больных этот показатель составил 21 мес, во 2-й – 42 мес, безрецидивная выживаемость – 19 мес и 30 мес соответственно, 3-летняя выживаемость – 40% и 50% соответственно. На сегодня это единственное исследование, которое показало эффективность адъювантной химиолучевой терапии у больных раком желудка. В публикациях последних лет многие авторы ссылаются на эффективность так называемого «режима Макдональда» (по имени основного исследователя).

Обзор публикаций, посвященных адъювантному лечению РЖ, свидетельствует о том, что ведущая роль по-прежнему принадлежит химиотерапии, основанной на фторпиримидинах. Так, американские исследователи [50] сообщили о результатах лечения больных раком желудка с высоким риском рецидива (T3,4 или N+). Все больные после хирургического лечения получали в течение 19 нед химиолучевую терапию: с 1-й по 6-й неделю длительные инфузии 5-фторурацила 200 мг/м<sup>2</sup> в день, лейковорина 20 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15, 22, 29, 36-й день, карбоплатин (AUC 6), 1-й и 22-й дни. Через недельный перерыв назначалась лучевая терапия, которая проводилась в течение 7 нед в суммарной дозе 45 Гр. В последующем, в течение 6 нед – повторение химиотерапии. Медиана наблюдения составила 19 мес (6–72 мес). Анализ выявил, что показатели общей выживаемости снижались с увеличением стадии заболевания: II – 80 %, IIIA/ IIIB – 70%, IV (T3N3M0) – 0%. Показатель общей выживаемости во всей изученной группе составил 58%. Наиболее значимыми осложнениями были: нейтропения III степени – 29%, тромбоцитопения III степени – 12%, анемия II степени – 29%, стоматит II степени – 12%.

Аналогичное исследование было проведено М. Altinbas и соавт. [5]. Исследовался стандартный режим Mayo в со-

четании с лучевой терапией и без неё у 71 больного РЖ (стадии IB–IV, M0) после гастрэктомии. Медиана наблюдения составила 7,5 мес (6–29 мес). Результаты этого исследования не показали значимых различий в общей и безрецидивной выживаемости (63% против 70%, 53% против 65%) при умеренной токсичности в обеих группах.

М. Р. Escudero и соавт. [19] сравнивали в адъювантном режиме две схемы химиотерапии: 5-фторурацил/лейковорин и митомицин С/тегафур в сочетании с лучевой терапией. Значимых различий в показателях безрецидивной и общей выживаемости выявлено не было.

С. Vokemeier и соавт. [7] проводят исследование адъювантного химиолучевого лечения больных РЖ [стадии по UICC II-IV (M0)] 5-фторурацил/лейковорин/цисплатин ± паклитаксел, промежуточные результаты которого представлены на ASCO 2004 г. Медиана наблюдения в этих группах больных составила 12 мес (3–22 мес). На момент анализа 18% больных имеют рецидив, 82% – живы без признаков заболевания.

Кроме того, сообщалось о ряде проведенных исследований по включению других цитостатиков в адъювантные режимы РЖ: иринотекана [29], капецитабина [36], паклитаксела [7], эпирубицина [48]. Перечень исследований, которые проводятся в этом направлении, достаточно большой. Однако ответов на вопросы, нужно ли больным РЖ с высоким риском рецидива проводить адъювантное лечение и какая схема наиболее предпочтительна для включения её в стандарт лечения этих больных, к сожалению, до сих пор нет.

Результаты **неоадъювантной химиотерапии** РЖ также неутешительны. Необходимость этого вида лечения очевидна в связи с поздним выявлением заболевания и техническими сложностями выполнения радикальных операций у больных местнораспространенными стадиями. Исследования, касающиеся этой проблемы, не так многочисленны. Попытки использовать в неоадъювантном режиме схемы химиотерапии FAMTX, PF, EAP не увенчались должным успехом. После 2000 г. в режим предоперационной химиотерапии стали включать такие препараты, как паклитаксел, доцетаксел, иринотекан. В 2004 г. интересные результаты представили Р.Р. Appe и соавт. [6]. В исследование было включено 36 пациентов со II или III стадиями РЖ. В предоперационном периоде все больные получали паклитаксел 50 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15, 22, 29-й дни, карбоплатин AUC 5 в 1, 29-й дни, 5-FU 225 мг/м<sup>2</sup> /день 5 дней, еженедельно во время лучевой терапии (суммарная доза 45 Гр). Из 36 больных 33 подверглись хирургическому лечению. У 11/36 доказан морфологически полный регресс, у 5/36 – минимальные резидуальные признаки опухоли (Tis или T1). Объективный ответ был достигнут в 44% случаев. Авторами отмечена удовлетворительная переносимость предоперационного лечения: у 5 пациентов выявлялась гематологическая токсичность III–IV степени, у 5 пациентов – эзофагит III степени.

Высокий риск перитонеальной диссеминации за счёт инвазии серозы желудка и метастатического поражения

регионарных лимфатических узлов требует изучить возможность **внутрибрюшинного введения цитостатиков**. До настоящего времени с этой целью наиболее часто использовались цисплатин, митомицин С, блеомицин. В 2004 г. J.H. Cheong и соавт. [12] сообщили результаты интраперитонеального введения цитостатиков 154 пациентам, которые подверглись циторедуктивным операциям: 37 пациентам была выполнена полная циторедукция (R0), 56 – частичная (R1) с опухолевой инфильтрацией краев резекции менее 3 мм, 61 – частичная циторедукция (R2) с опухолевой инфильтрацией краев резекции более 3 мм. Все больные сразу после операции интраперитонеально получили 15 мг митомицина С, в последующем – 500 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацила и 40 мг/м<sup>2</sup> цисплатина с 1-й по 4-й день с повторением схемы каждые 4 нед. Среднее количество циклов 4,3 (от 1 до 12). Из побочных эффектов наиболее часто были отмечены лейкопения III–IV степени и гепатотоксичность III–IV степени. Средний период наблюдения 18,4 мес. На момент анализа 23 пациента живы без признаков рецидива, 131 пациент умер от прогрессирования заболевания. Медиана выживаемости для 154 больных составила 12,2 мес. Уровень этого показателя напрямую зависел от характера операции – в группе R0 – 25,6 мес, R1 – 16,6 мес, R2 – 7,2 мес ( $p < 0,0001$ ). На сегодня метод внутрибрюшинного введения цитостатиков требует дальнейшего изучения.

Безусловно, ведущую роль в лечении больных РЖ занимает хирургический метод, тем не менее, исследователи возлагают надежды на новые препараты, такие как таксаны, капецитабин, иринотекан, оксалиплатин и другие. В этой связи необходимо продолжать проведение III фазы испытаний этих цитостатиков, основываясь на положительных данных II фазы.

Таким образом, можно заключить, что к настоящему времени все больные диссеминированным РЖ подлежат лекарственному лечению. Это могут быть схемы на основе фторпиримидинов в сочетании с такими цитостатиками, как доцетаксел, оксалиплатин, эпирубицин и другие. Однозначного ответа на вопрос о пред- или послеоперационной химиотерапии пока нет. Безусловно, необходим дальнейший поиск новых препаратов и схем.

**Колоректальный рак.** Патогенез, клиника, диагностика и лечение рака толстой кишки трактуются совместно для ободочной и прямой кишки и сегодня целесообразно применять термин – колоректальный рак. (*Прим. автора*).

На протяжении 40 лет неизменным стандартом лечения КРР оставался 5-фторурацил. Первые результаты применения этого цитостатика в монорежиме при внутривенном струйном введении нельзя было считать удовлетворительными. Дальнейшее изучение его метаболизма привело исследователей к методике длительных инфузий в сочетании с лейковорином или левамизолом, препаратами, которые способны удлинить период полураспада 5-фторурацила. Таким образом, в конце 90-х годов в прак-

тике широко стали использоваться режимы клиники Mayo (5-фторурацил 425 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й день, лейковорин 20 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й день) и de Gramont (лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup> перед введением 5-фторурацила 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно после лейковорина, в последующем 600 мг/м<sup>2</sup> 22-часовая инфузия в 1–2-й день с интервалом 2 нед) с различными их модификациями (режим Lokich, AIO, режим высоких доз). В отличие от неопределённых положений по лекарственному лечению больных РЖ, больные КРР уже с 90-х годов стандартно подлежали **адьювантному** (стадия Дьюкс С или ТлюбоеN1–3M0) и **паллиативному лечению**, преимущественно схемами клиники Mayo и de Gramont. Однако длительное использование 5-фторурацила привело к определению: препарат одинаково малоэффективный и малотоксичный. При его использовании отмечался небольшой процент частоты объективных эффектов (20–25%) при медиане выживаемости 8–10 мес. Попытки использования циклофосфамида, цисплатина, эпопозида, доксорубицина, митомицина С у фторпиримидин-резистентных больных не увенчались успехом.

Значительный прорыв в лекарственном лечении КРР произошёл в конце XX века, когда в клиническую практику вошли химиопрепараты, обладающие выраженным противоопухолевым эффектом. В первую очередь, это касается иринотекана (CPT-11), который один из первых современных цитостатиков позволил получить не только объективный лечебный эффект у больных диссеминированным КРР, резистентных к фторпиримидинам, но и увеличить показатели выживаемости. Безусловно, последующие исследования касались его эффективности в качестве первой линии в монорежиме и в сочетании с фторпиримидинами (схема FOLFIRI, IFL). Параллельно, поиски аналогов 5-фторурацила, которые способны имитировать его непрерывную инфузию, привели к синтезу и внедрению в клиническую практику УФТ, капецитабина, орзела (комбинация УФТ и лейковорина), препарата S-1.

Другим ключевым моментом в цитостатической терапии КРР стало внедрение в клиническую практику оксалиплатина, который в доклинических исследованиях показал синергизм с фторпиримидинами. Изучение различных доз и комбинаций привело к рождению таких схем химиотерапии, как FOLFOX 4 или 6 (оксалиплатин от 80–100 мг/м<sup>2</sup> + de Gramont) и XELOX (оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> в 1–14-й день).

B. Glimelius [20] в своем обзоре рассмотрел результаты большого количества опубликованных работ по лечению диссеминированного КРР. На основании анализа крупных исследований автор делает вывод о продолжающемся в течение последних 13–15 лет улучшении результатов лечения диссеминированного КРР. Еще в конце 80-х годов химиотерапия в рассматриваемых случаях применялась весьма ограниченно; в настоящее же время таким пациентам может быть предложено две линии химиотерапии, применение которых основано на результатах крупных исследований. По последним данным, медиана

выживаемости за указанное время постепенно увеличилась с 6 мес до 18 мес.

Однако оптимальная последовательность применения этих препаратов, наряду с 5-фторурацилом и лейковорином, длительно оставалась дискуссионной. По мнению одних авторов, для достижения максимального результата пациенту потребуется применение всех трех препаратов, других – их поочередное использование в тот или иной момент процесса лечения. Данные последних рандомизированных исследований показали, что применение оксалиплатина или иринотекана в сочетании с 5-фторурацилом и лейковорином позволило достичь медианы выживаемости до 18–20 мес по сравнению с 12 мес при использовании только 5-фторурацила с повышением в некоторых случаях резектабельности опухоли.

В 2001 г. опубликованы результаты перекрестного исследования двух комбинаций: FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + de Gramont) и FOLFOX (оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> + de Gramont). Основной задачей было определение оптимальной последовательности назначения этих режимов у нелеченных ранее больных диссеминированным КРР (табл. 2).

Оба режима в качестве первой линии продемонстрировали равную противоопухолевую активность и удовлетворительную переносимость. Медиана времени до прогрессирования, как и общая выживаемость в обеих группах была практически одинаковой вне зависимости, от последовательности применения комбинаций.

В 2004 г. доложены результаты рандомизированного исследования [23] двух режимов в качестве второй линии терапии капецитабина + иринотекана (CapIri) и капецитабина + оксалиплатина (CapOx). Это исследование было продолжением клинического протокола, в котором эти режимы пациенты получали в качестве первой линии. После прогрессирования схемы назначались перекрестно. В эту часть исследования было включено 68 больных. Частота объективных ответов в качестве второй линии при использовании CapIri равна 20,6%, CapOx – 12,7%. Показатели общей выживаемости после 2 линий терапии: CapOx – >CapIri 17,8 мес, CapIri – > CapOx 17,7 мес.

Goldberg и соавт. в 2004 г. представили результаты рандомизированного исследования первой линии 3 комбинаций: иринотекан + 5-ФУ/лейковорин (IFL), оксалиплатин + 5-ФУ/лейковорин (FOLFOX) и оксалиплатин + иринотекан (IROX). Показано преимущество схемы FOLFOX перед IFL и IROX по частоте объективных ответов (45% против 31% и 35%) и медиане выживаемости (19,5 против 15,0 и 17,4 мес).

В табл. 3 продемонстрированы результаты наиболее значимых исследований за последние 3 года по лечению больных диссеминированным КРР в качестве первой линии режимов на основе оксалиплатина и иринотекана.

Наиболее интересным является использование так называемой таргетной терапии (target – мишень). Синтез этих препаратов связан с прогрессом в фундаментальной биологии, обогатившей знания о канцерогенезе, механизмах функционирования опухолевой клетки, что позволило определить новые потенциальные мишени, играющие ключевую роль в развитии опухолевого процесса. Мишенями для лекарственных препаратов могут быть рецепторы факторов ангиогенеза, гены-супрессоры, факторы передачи сигналов опухолевой пролиферации, элементы апоптоза и т.д. Такие таргетные препараты, как ингибитор рецепторов эпидермального фактора роста – цетуксимаб, ингибитор стимуляции эндотелиальных клеток рецепторов сосудистого фактора роста – бевацизумаб и ингибитор циклооксигеназы (COX-2) – целекоксиб, нашли своё применение в практике лечения КРР.

В последние годы проводится достаточно большое количество исследований по изучению активности этих препаратов при КРР [25, 30, 31].

В 2003 г. [31] опубликованы результаты исследования бевацизумаба в 2 различных дозах (5 мг/кг и 10 мг/кг) у 104 больных диссеминированным КРР. Впервые было показано, что добавление 5 мг/кг бевацизумаба (Avastin) к химиотерапии 5-фторурацил/лейковорин в плацебо-контролируемом исследовании достоверно увеличивает частоту объективного ответа, время до прогрессирования и общую выживаемость (табл. 4).

Н. Hurwitz и соавт. [25] сообщили о результатах плацебо-контролируемого рандомизированного исследования бевацизумаба и схемы химиотерапии IFL (иринотекан +

Таблица 2

Эффективность FOLFIRI и FOLFOX в качестве первой и второй линий химиотерапии у больных диссеминированным КРР

?????	????? ?????	????? ?? ?????????????????	????? ?????
FOLFIRI	57,5%	8,4 ???	7%
FOLFOX	56%	8,9 ???	21%

Таблица 3

Терапия первой линии метастатического КРР: исследования III фазы

????? ????????	????? ?? ?????? ?????????????	????? ?? ?????? ????????????
??	210 123 267 266 199 231 264 430	51% 48% 45% 63% 49% 39% 31% 54%
?????????????????????? (???)	8,2 7,9 8,7 9,2 6,7 7,0 6,9 8,5	16,2 19,7 19,5 21,1 17,4 14,8 14,8 20,1

Таблица 4

Результаты исследования 5-ФУ/ЛВ ± бевацизумаба у больных диссеминированным КРР

	n	??????* (%)	????? ?? (???)	??** (???)
5-??/??/???????	36	17	5,2	13,8
5-??/??/?????????? 5 ??/??	35	40	9,0	21,5
5-??/??/?????????? 10 ??/??	33	24	7,2	16,1

**Примечание.** \* Объективный ответ (полная регрессия + частичная регрессия). \*\* Общая выживаемость.

5-фторурацил + лейковорин) у 813 больных диссеминированным КРР. Полученные результаты свидетельствуют о том, что добавление бевацизумаба к схеме IFL приводит к значимому увеличению частоты объективного ответа (34,8% против 44,8%,  $p=0,004$ ), времени до прогрессирования (6,2 мес против 10,6 мес,  $p<0,001$ ) и общей выживаемости (15,6 мес против 20,3 мес,  $p<0,001$ ).

Кроме того, начато исследование бевацизумаба в качестве третьей линии терапии диссеминированного КРР (уже после использования иринотекана и оксалиплатина) [11]. При промежуточном анализе увеличения показателей выживаемости пока выявлено не было.

Исследование цитуксимаба у больных диссеминированным КРР в качестве третьей линии после оксалиплатина и иринотекана показало возможность получения объективных эффектов в 12% случаев без значимых влияний на показатели выживаемости [37]. По предварительным результатам использование цитуксимаба в качестве первой линии в комбинации с FOLFOX-4 у больных с положительной экспрессией EGFR дало возможность получить до 70% частичных регрессов [53].

Использование цитуксимаба (Erbix) в сочетании с FOLFIRI у больных с положительной экспрессией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) приводит к увеличению как показателей эффективности, так и выживаемости.

Последний год был насыщен сообщениями о результатах различных исследований капецитабина и гемзара, комбинаций иринотекана и оксалиплатина, были попытки реанимировать интерес к ралтитрексиду.

Но на сегодня с полным основанием, благодаря результатам рандомизированных исследований за последние пять лет, можно констатировать факт приоритетности режимов, основанных на оксалиплатине и иринотекане (FOLFOX, IFL, IROX, XELOX, FOLFIRI).

Стандартным в лекарственном лечении КРР является обязательное использование **адьювантной химиотерапии** у больных стадией Дьюкс С (ТлюбоеN1–3M0). Противоопухолевое лечение назначается не позднее 45 дней после операции и включает в себя режим Mayo или de Gramont. Однако на ASCO 2003 г. были доложены результаты III фазы международного рандомизированного исследования (MOSAIC TRIAL) по эффективности адьювантной химиотерапии 5-фторурацила/лейковорина (контроль) по сравнению с FOLFOX. Было показано, что у больных с III стадией КРР, получавших схему FOLFOX, на 25 % снижается риск возникновения рецидивов. Безрецидивная выживаемость (3-летняя) в контрольной группе составила 73%, в исследуемой – 79% (разница ста-

статически достоверна). Поэтому сегодня с полным основанием можно рекомендовать использование схемы FOLFOX с адьювантной целью у больных местнораспространенной стадией КРР как наиболее приоритетной.

Достаточно давно ведутся дискуссии по поводу проведения адьювантного лечения при КРР стадии Дьюкс В (B1 – T1–2 N0M0, B2 – T3–4 N0M0). До настоящего времени вопрос о целесообразности проведения этого вида лечения больным КРР без регионарных метастазов решался индивидуально. Это означало, что лечение проводилось только при наличии неблагоприятных признаков: молодой возраст пациента, особенности морфологической картины опухоли (прорастание стенки кишки, низкая дифференцировка опухоли), повышение РЭА выше нормы через 4 нед после операции, желание больного. В 2004 г. на ASCO были доложены результаты рандомизированного исследования (QUASAR) [22], в которое с 1994 г. по 2003 г. было включено 3238 пациентов КРР стадии Дьюкс В. В исследовании участвовали 150 центров из 17 стран мира. Больные были рандомизированы на группу контроля (не получали химиотерапии) и исследуемую группу [получали химиотерапию 5-фторурацил 370 мг/м<sup>2</sup> + лейковорин (высокие 175 мг/м<sup>2</sup> или низкие 25 мг/м<sup>2</sup> дозы) ± левамизол]. Риск смерти в группе с химиотерапией и контролем был 0,88 ( $p=0,15$ ), риск рецидива – 0,82 ( $p=0,02$ ). Таким образом, авторами был сделан вывод, что использование адьювантной химиотерапии на основе 5-фторурацила с лейковорином у больных КРР без регионарных метастазов нецелесообразно.

Нельзя не отметить, что увеличение показателей выживаемости больных диссеминированным КРР в последние годы достигнуто не только с помощью лекарственного лечения, но и с помощью активно выполняемых циторедуктивных операций. При обсуждении вопроса о целесообразности хирургического лечения метастазов КРР всегда активно должна рассматриваться роль системной химиотерапии в лечении таких больных. Так, S. Ong [44], обсуждая перспективы циторедуктивных операций, отмечает, что 5-летняя выживаемость пациентов, подвергшихся резекции печени по поводу метастазов КРР, может достигать 20–45%. Однако большинство больных оказываются на момент диагноза неоперабельными в плане возможности удаления метастазов печени. В связи с этим, нередко встает вопрос о **предоперационной химиотерапии** КРР. Этот же автор провел обзор работ по данной теме и сделал следующие выводы:

– проведение предоперационной химиотерапии позволило провести резекцию первично нерезектабельных метастазов в 10–40% случаев;

- в качестве химиотерапии, как правило, применялся оксалиплатин в сочетании с 5-фторурацилом и лейковорином (схема FOLFOX);
- 5-летняя выживаемость в случае полного удаления метастазов печени составила от 30 до 60 %;
- если возникал рецидив заболевания, то в 50% случаев этот рецидив локализовался в печени;
- в случае повторной операции по поводу рецидива выживаемость была сходной со случаями первичной резекции.

Кроме того, другими выводами из этого анализа являются обнаружение большего процента резектабельности метастазов печени КРР при проведении химиотерапии на основе оксалиплатина (18%) по сравнению с терапией на основе иринотекана (7%). Также отмечено, что проведение химиотерапии путем селективной инфузии печеночной артерии не дает преимуществ, однако, увеличивает хирургический риск. Таким образом, проведение паллиативной химиотерапии следует признать стандартом лечения КРР с нерезектабельными метастазами. При этом в ряде случаев при соответствующем отборе пациентов удастся достичь резектабельности метастазов.

**Рак поджелудочной железы (РПЖ).** Прогресс в лекарственном лечении этого заболевания весьма скромный, несмотря на выявление в последнее время препаратов, проявляющих активность в отношении опухолей ПЖ. Ещё в 1996 г. В. Glimelius и соавт. [21] показали, что при диссеминированном РПЖ химиотерапия в сравнении с симптоматической терапией позволяет улучшить качество жизни и увеличить её продолжительность. Наиболее активным соединением в этом отношении является гемцитабин, как в монорежиме, так и при использовании его в комбинации с другими препаратами. V. Heinemann и соавт. [24] опубликовали результаты исследования, в котором 195 больных РПЖ методом рандомизации были разделены на две группы: 99 больных получили гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни и 95 больных – гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> и цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни. Частота объективных ответов составляла 12% против 18% при значимых различиях времени до про-

грессирования (2,8 мес и 5,4 мес, p<0,01) и показателей общей выживаемости (6,0 мес и 8,3 мес, p=0,046).

Комбинация гемцитабина 800 мг/м<sup>2</sup> (в 1, 8-й день), капецитабина 1300 мг/м<sup>2</sup> (в 1–14-й день) и цисплатина 60 мг/м<sup>2</sup> (в 1-й день) в исследовании Н.М. Chang и соавт. [10] инициировала у 40 пациентов (28 с диссеминированной стадией и 12 – с местнораспространенной стадией) частоту объективного ответа в 30% случаев с медианой времени до прогрессирования 5,5 мес и медианой общей выживаемости 7,5 мес (95% CI, 6,7–8,3).

В настоящее время активно ведутся поиски других комбинаций на основе гемцитабина с оксалиплатином, иринотеканом, доцетакселом.

В 2004 г. на ASCO представлены результаты многоцентрового кооперированного исследования гемцитабина /оксалиплатина ( GEMOX) в сравнении с гемцитабином (GEM) при неоперабельной аденокарциноме ПЖ (табл. 5). Использование схемы GEMOX значительно увеличивает частоту объективного ответа (26,8% и 17,3%, p = 0,044), клинического эффекта (38,2% и 26,9%, p = 0,03) и времени до прогрессирования с тенденцией к увеличению общей выживаемости с разницей в 2 мес.

В результате этого исследования был проведен математический анализ факторов прогноза, влияющих на выживаемость больных неоперабельным РПЖ (табл. 6).

Как видно из таблицы, наиболее значимыми факторами для прогноза являются размер первичной опухоли (T0–3/T4) и её распространенность (местнораспространенная или метастатическая стадии), уровень маркера СА 19,9 ЕД и общее состояние.

В последние годы появилась надежда на повышение эффективности лечения РПЖ в связи с обнаружением некоторых молекулярных механизмов, на которые может быть направлено лечение.

В свою очередь, проведенное и хорошо организованное рандомизированное исследование гемцитабина в сочетании с ингибитором фарнезилтрансферазы не показало увеличения выживаемости. Результаты рандомизированного контролируемого исследования с ингибитором гистондеацетилазы также оказались негативными.

Таблица 5

Эффективность первой линии химиотерапии GEM–GEMOX у больных РПЖ (исследование GERCOR /GISCAD GROUP)

	GEM, (n=156)	GEMOX, (n=157)	p
?????? ?? (%)	17,3	26,8	0,04
?????????? ????? (%)	26,9	38,2	0,03
????? ?????? (???)	3,7	5,8	0,038
?????? ????????????? (???)	7,1	9,0	0,13

Таблица 6

Исследование GEM– GEMOX : прогностические факторы (многофакторный анализ)

	???????????????? ?????	?
??? (?/?)	0,907	0,46
???????? (<60>), ???	0,834	0,16
?????? ???????? (T0–3/T4)	1,364	0,04
СА 19,9 (<350??>)	1,383	0,02
?????? (?/?/М)	1,394	0,018
????? ?????????? (0/1/2)	1,735	< 0,001

Регионарная химиотерапия также не принесла положительных результатов и не может рассматриваться как стандартное лечение [38].

Вопрос об адъювантной терапии, ввиду небольшого процента операбельности на момент обнаружения опухоли поджелудочной железы, в настоящее время малоизучен. Появился интерес некоторых исследователей к неоадъювантной терапии, однако, о каких-либо полноценных рандомизированных исследованиях не сообщалось.

В целом, необходим поиск новых соединений, активных в отношении РПЖ.

**Рак пищевода.** Несмотря на то, что практически все представители различных классов цитотоксических препаратов считаются активными в отношении рака пищевода, включая таксаны [3], иринотекан [26], оксалиплатин [33] и винорельбин [13], системное лечение диссеминированного заболевания является сугубо паллиативным [52] и до сих пор не выработано единого подхода к его проведению.

Очень многие авторы пытались коснуться проблемы определения оптимальной тактики при раке пищевода, однако, ввиду того, что данные по лечению опухоли этой локализации разноречивы, представляется крайне сложным определить строгие правила лечения. Необходимы дополнительные рандомизированные исследования. Химиотерапия диссеминированного рака пищевода крайне далека от совершенства, и в настоящее время ведутся поиски новых комбинаций [4].

**Заключение.** Лекарственное лечение больных с опухолями желудочно-кишечного тракта является одним из сложных разделов клинической онкологии. Внедрение в практику новых противоопухолевых препаратов является причиной повсеместно возрастающего и в некоторых случаях обоснованного оптимизма в отношении возможностей цитостатической терапии злокачественных опухолей этой локализации. Однако проблема продолжительности жизни онкологических больных далека от решения и требует дальнейшего поиска.

## Литература

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году // Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000. – М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. – С. 85-106.
2. Гарин А.М., Базин И.С. Злокачественные опухоли пищеварительной системы. – М.: Инфомедиа Паблишерз, 2003. – 264 С. – Abstr. 4139.
3. Ajani J.A. Docetaxel for gastric and esophageal carcinomas // Oncology (Huntingt). – 2002. – Vol.16 (Suppl. 6). – P. 89-96.
4. Albertsson M. Chemoradiotherapy of esophageal cancer // Acta Oncol. – 2002. – Vol. 41(2). – P. 118-123.
5. Altinbas M., Kaplan B., Ucar K. 5-FU plus leucovorin (Mayo Regimen) for concurrent chemoradiotherapy after surgery in patients with resectable locally advanced gastric carcinoma: Preliminary results of a phase II study // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4196.
6. Anne P.R., Axelrod R., Rosato E. et al. A phase II trial of preoperative paclitaxel, carboplatin, 5-FU and radiation in patients with resectable esophageal or gastric cancer (Ca) // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4031.
7. Bokemeyer C., Kollmannsberger C., Budach W. Adjuvant radiochemotherapy (RTx/CTx) using 5-FU/Folinic acid (FA) / cisplatin (DDP) ± paclitaxel (P) and radiation in patients (pts) with completely (R0) resected high-risk gastric cancer (UICC stages II–IV (M0): An extended phase II study of the AIO/ARO/ACO // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4036.
8. Cavanna L., Zaniboni A., Artioli F. et al. Oxaliplatin (OXA), 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) in patients with advanced or metastatic gastric cancer (A/MGC) // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4068.
9. Chacyn J.I., Feliz, Saenz G. et al. Oxaliplatin (Ox) and raltitrexed (Ral) as first line treatment for locally advanced and metastatic gastric adenocarcinoma: Results of an ONCOPAZ phase II trial (OPHA 0141) // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4213.
10. Chang H.M., Kim T. W., Abn J.H. et al. Phase II study of gemcitabine, capecitabine and cisplatin in patients with advanced pancreatic cancer // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4219.
11. Chen H.X., Mooney M., Boron M. et al. Bevacizumab (BV) plus 5-FU/leucovorin (FU/LV) for advanced colorectal cancer (CRC) that progressed after standard chemotherapies: An NCI Treatment Referral Center trial (TRC-0301) // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 3515.
12. Cheong J.H., Hyung W.J., Kim J. et al. Early intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery in the patients with far advanced gastric cancer // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4265.
13. Conroy T. Activity of vinorelbine in gastrointestinal cancers // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2002. – Vol. 42(2). – P. 173-178.
14. Constenla M., Garcia-Arroyo R., Lorenzo I. et al. Docetaxel, 5-fluorouracil, and leucovorin as treatment for advanced gastric cancer: results of a phase II study // Gastric Cancer. – 2002. – Vol. 5(3) – P. 142-147.
15. Constenla M., Garcia-Arroyo R., Lorenzo I. et al. Docetaxel, 5-fluorouracil, and leucovorin as treatment for advanced gastric cancer: results of a phase II study // Gastric Cancer. – 2002. – Vol.5 (3) – P. 142-147.
16. Di Bartolomeo M., Bajetta E., Bordogna E. et al. Improved adjuvant therapy outcome in resected gastric cancer patients according to node involvement. 5-years results of a randomized study by the Italian Trials in Medical Oncology Group // Proc. ASCO. – 2000. – Abstr. 934.
17. Earle C., Maroun Y. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients revising a meta-analysis of randomized trials // Europ. J.Cancer. – 1999. – Vol. 35. – P. 1059.

18. *Enzinger P.C., Clark J., Ryan D. et al.* Phase II study of docetaxel, cisplatin, and irinotecan in advanced esophageal and gastric cancer // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4040.
19. *Escudero M.P., Alonso V., Valencia J. et al.* Adjuvant postoperative chemoradiotherapy in gastric carcinoma // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4168.
20. *Glimelius B.* Palliative treatment of patients with colorectal cancer // Scand. J. Surg. – 2003. – Vol. 92(1). – P. 74-83.
21. *Glimelius B., Hoffman K., Sjoden P. et al.* Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic cancer and biliary cancer // Ann. Oncol. – 1996. – Vol.7. – P. 593-600.
22. *Gray R.G., Barnwell J., Hills R. et al.* QUASAR: A randomized study of adjuvant chemotherapy (CT) vs observation including 3238 colorectal cancer patients // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 3501.
23. *Grothey S., Jordan K., Kellner O. et al.* Capecitabine/irinotecan (CapIri) and capecitabine/oxaliplatin (CapOx) are active second-line protocols in patients with advanced colorectal cancer (ACRC) after failure of first-line combination therapy: Results of a randomized phase II study // Proc. ASCO. – 2004 – Abstr. 3534.
24. *Heineman H., Qvietsch D., Gieseler F. et al.* A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs gemcitabine alone in pancreatic carcinoma // Proc. ASCO. – 2003. – Abstr.1003.
25. *Hurwitz H., Franc R.E., Miller H. et al.* Bevacizumab plus irinotecan? 5-FU and leucovorin for the treatment of metastatic CRC: results of a randomized phase III trial // New Engl. J. Med. – 2004.
26. *Ison D.H., Minsky B., Kelsen D.* Irinotecan, cisplatin, and radiation in esophageal cancer // Oncology (Huntingt). – 2002. – Vol. 16(5 Suppl. 5). – P. 11-15.
27. *Janunger K.G., Hafstrom L., Glimelius B.* Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis // Europ. J. Surg. – 2002. – Vol. 168(11). – P. 597-608.
28. *Janunger K.G., Hafstrom L., Glimelius B.* Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis // Europ. J. Surg. – 2002. – Vol. 168(11). – P. 597-608.
29. *Joubadi H., Sabraoui S., Acharki A. et al.* Adjuvant chemotherapy for gastric carcinomas with positive lymph nodes: Experience with a weekly schedule of irinotecan + 5 FU + folinic acid // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4258.
30. *Kabbinavar F.F., Schulz J., McCleod M. et al.* Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) to prolong progression-free survival in first-line colorectal cancer (CRC) in subjects who are not suitable candidates for first-line CPT-11 // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 3516.
31. *Kabbinavar F., Glimelius B., Barnwell J. et al.* Phase II randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil/leucovorin with fluorouracil/leucovorin alone in patients with metastatic colorectal cancer // J. Clin. Oncol. – 2003. – 2160-65
32. *Kang H.J., Kim T. W., Chang H.M. et al.* A phase II study of paclitaxel and capecitabine combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer as a first-line therapy // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4068.
33. *Khushalani N.I., Leichman C.G., Proulx G. et al.* Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol.15 (12). – P. 2844-2850.
34. *Kim H.K., Chun J.H., Lee J.S. et al.* A phase II study of weekly docetaxel (T) and capecitabine (X) in patients with metastatic gastric cancer (GC) // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 3643.
35. *Kim T.W., Kang Y.K., Ahn J.H. et al.* Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced gastric cancer // Ann Oncol. – 2002. – Vol. 13(12). – P. 1893-1898.
36. *Kwon H.-C., Kim M. C., Kim S.-H.* Postoperative adjuvant chemoradiation using oral capecitabine and 5-fluorouracil, cisplatin (FP) in completely resected locally advanced gastric cancer // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4141.
37. *Lenz H.J., Mayer R.J., Gold P.J. et al.* Activity of cetuximab in patients with colorectal cancer refractory to both irinotecan and oxaliplatin // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 3510.
38. *Lorenz M., Heinrich S.* Regional chemotherapy // Hematol. Oncol. Clin. North Amer. – 2002. – Vol. 16(1). – P. 199-215.
39. *Macdonald J., Smalley S., Benedetti J. et al.* Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival and overall survival in resected adenocarcinoma of stomach and g.e.junction (study SWOG 9008) // 4<sup>th</sup> Int. Conf. Biolog. Prev. Treatment of Gastrointest. Malign. – 2001. – Abstr. 57.
40. *Michaeli D., Hecht J.R., Oortgiesen M. et al.* Final data of the multicenter phase II study of cisplatin (CDDP) and 5-fluorouracil (5-FU) in combination with G17DT Immunogen in chemo-naïve patients with locally recurrent or metastatic gastric and gastroesophageal cancer // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4048.
41. *Moehler M. H., Siebler J.* CPT11/FA/5-FU versus ELF in chemo-naïve patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction: A randomized phase II study // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4064.
42. *Nguyen S., Flesch M., Benmamoun M. et al.* Multicentric phase II study of epirubicin and docetaxel as first line treatment for patients with advanced gastric cancer: A GERCOR study // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4062
43. *Oh S.C., Sung S., Park G. et al.* Docetaxel, cisplatin, UFT and leucovorin combination chemotherapy in advanced gastric cancer // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4231.
44. *Ong S.Y.* Neoadjuvant chemotherapy in the management of colorectal metastases: a review of the literature // Ann. Acad. Med. Singapore. – 2003. – Vol. 32(2). – P. 205-211.

45. *Pan H.-M., Zbu N., Lou F. et al.* A phase II study of oxaliplatin with ELF regimen in patients with advanced gastric cancer // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4206.
46. *Panzini I., Gianni L. et al.* Adjuvant chemotherapy and gastric cancer: meta-analysis of 17 randomized trials // Prog. of the 25<sup>th</sup> Congress ESMO, 2000. – Abstr. 273.
47. *Roth D., Maibach R., Falk S. et al.* Docetaxel-cisplatin-5FU (TCF) versus docetaxel-cisplatin(TC) versus epirubicin-cisplatin-5FU (ECF) as systemic treatment for advanced gastric carcinoma (AGC): A randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4020.
48. *Saletti P.-C., Berthold D., Fazio N. et al.* ECF can be used as adjuvant treatment for oesophagogastric adenocarcinoma: A two-institutions experience // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4251.
49. *Santini D., Graziano F., Catalano V. et al.* Weekly oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid (OXALF) as first-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer (AGC) // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4237.
50. *Sharma V.B., Koong A.C., Cho C. et al.* Adjuvant chemoradiotherapy for T3, T4, or node positive gastric cancer: A phase II trial // Proc. ASCO. – 2004.
51. *Shimada S., Yagi Y., Kuramoto M. et al.* Second-line chemotherapy with combined irinotecan and low-dose cisplatin for patients with metastatic gastric carcinoma resistant to 5-fluorouracil // Oncol. Rep. – 2003. – Vol. 10(3). – P. 687-691.
52. *Stathopoulos G.P., Tsiaras N.* Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer: Management and its controversial results (Review) // Oncol. Rep. – 2003. – Vol. 10(2). – P. 449-454.
53. *Taberero J.M., Van Cutsem E., Sastre J. et al.* An international phase II study of cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (CRC) expressing Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). Preliminary results. // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 3512.
54. *Van Cutsem E., Haller D., Ohtsu A.* The role of chemotherapy in the current treatment of gastric cancer // Gastric. Cancer. – 2002. – Vol. 5(Suppl. 1). – P. 17-22.

Поступила в редакцию 17.02.2005 г.