

Методы лечения распространенного рака желудка

С.В.Чулкова¹, А.А.Клименков¹, С.Б.Петерсон², А.В.Егорова², Н.В.Лепкова², О.В.Крохина¹

¹Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва
(директор – академик РАН и РАМН, проф. М.И.Давыдов);

²Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова,
кафедра онкологии лечебного факультета, Москва
(зав. кафедрой – проф. С.Б.Петерсон)

Статья носит обзорный характер и посвящена одной из актуальных тем онкологии – лечению распространенного рака желудка. Представлено современное состояние вопроса и выделены основные дискуссионные стороны данной проблемы. В статье проводится обзор современных методов лечения распространенного рака желудка: хирургического, системной химиотерапии, внутрибрюшной химиотерапии, гипертермической интраперитонеальной интраоперационной химиотерапии. Рассмотрены вопросы таргетной терапии в комбинации с системной химиотерапией в лечении распространенного рака желудка.

Ключевые слова: распространенный рак желудка, метастазы, хирургическое лечение, химиотерапия

Methods of treatment of advanced gastric cancer

S.V.Chulkova¹, A.A.Klimenkov¹, S.B.Peterson², A.V.Egorova², N.V.Lepkova², O.V.Krokhina¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre of RAMS, Moscow
(Director – Acad. of RAS and RAMS, Prof. M.I.Davydov);

²N.I.Pirogov Russian State Medical University, Department of Oncology of Medical Faculty, Moscow
(Head of the Department – Prof. S.B.Peterson)

The article is a review dedicated to the most actual aspects of oncology – treatment of advanced gastric cancer. It discloses modern status of the problem as well as underlines the most disputable sides of it. This article contains an overview of modern methods for the treatment of advanced gastric cancer: surgical treatment, systemic chemotherapy, intraperitoneal chemotherapy, hyperthermic peritoneal intraoperative perfusion. The authors demonstrate the role of target therapy combined with systemic chemotherapy for the treatment of advanced gastric cancer.

Key words: advanced gastric cancer, metastasis, surgical treatment, chemotherapy

Рак желудка (РЖ), по-прежнему, остается одним из самых распространенных видов злокачественных опухолей человека, приводя к гибели ежегодно около полумиллиона людей. Длительное время во всем мире это заболевание являлось ведущей причиной смертей от рака. В России за последние годы число вновь выявленных больных снизилось на 9,4 тыс. и составило 48,8 тыс. [1]. Однако среди выявленных случаев РЖ у 42,3% больных имеется уже IV стадия заболевания и летальность в течение года при этом составляет 56%. [2].

Хирургическое лечение

Доминирующим в лечении больных РЖ является хирургический метод, однако радикальность в большинстве случаев недостижима, что находит свое отражение в высокой частоте

развития рецидивов и метастазов уже в первые месяцы после операции [3]. Отдаленные результаты лечения малоутешительны и практически не изменились за последние 20–25 лет. Пятилетняя выживаемость остается на уровне 37–55% [4]. В США и западно-европейских странах пятилетняя выживаемость не превышает 15–30%. Если при I–II стадии пятилетняя и даже десятилетняя выживаемость составляет 80–95%, то при III стадии она снижается до 15–50%, а при IV – не превышает 4%. Несмотря на значительные успехи противоопухолевой терапии, хирургический метод по-прежнему прочно занимает лидирующее место в лечении больных РЖ. При этом число радикально оперированных больных невелико. По данным Ю.В.Мурованной и В.И.Тихонова, радикальная операция выполняема лишь у 30–50% больных [5]. Кроме того, в первые два года после операции стандартного объема локорегионарный рецидив в самостоятельном виде и в сочетании с отдаленными метастазами развивается у 32–59% пациентов [6].

Значительному контингенту больных из-за распространенности опухолевого процесса выполняют паллиативные операции [7, 8]. Общепринятым является деление паллиативных операций на три основные группы: 1-я – паллиативные резек-

Для корреспонденции:

Чулкова Светлана Васильевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Телефон: (499) 324-1430

E-mail: chulkova@mail.ru

Статья поступила 19.03.2010 г., принята к печати 23.11.2010 г.

ции, 2-я – обходные анастомозы, 3-я – питательные стомы. В настоящее время клиническая онкология характеризуется стремлением к улучшению не только отдаленных результатов лечения, но и качества жизни пациентов [7]. Отношение к паллиативным операциям претерпело определенную эволюцию за последние десятилетия. Еще 20–30 лет назад подавляющее большинство паллиативных операций составляли обходные анастомозы и питательные стомы, а паллиативную дистальную субтотальную резекцию желудка выполняли лишь при осложненных формах опухолевого процесса. По мнению Б.Е.Петерсона, дистальная субтотальная резекция желудка является достаточной, а паллиативная гастрэктомия и проксимальная субтотальная резекция применяться не должны как операции с повышенным риском. Сдержанное отношение к операциям большого объема объяснялось высокими показателями осложнений и летальности даже после радикальных вмешательств. За последние годы паллиативная гастрэктомия и резекция прочно вошли в практику ведущих онкологических учреждений страны, а в ряде случаев для купирования и предотвращения фатальных опухолевых осложнений следует выполнять расширенные и комбинированные гастрэктомии, независимо от степени опухолевой диссеминации [9]. Сторонники активной тактики при распространенных формах РЖ утверждают, что паллиативные операции не только позволяют избежать или отсрочить развитие таких осложнений опухолевого процесса, как кровотечение из распадающейся опухоли, перфорация, стеноз, но и уменьшают возможность потенциального метастазирования из опухолевого массива. Такие операции также создают более благоприятные условия для проведения дополнительного противоопухолевого лечения [10, 11].

К сожалению, несмотря на достигнутые успехи в диагностике, хирургическом лечении, химиотерапии, прогноз в отношении распространенного РЖ до сих пор остается неблагоприятным. Средняя продолжительность жизни после пробной лапаротомии составляет по данным разных авторов от 4 до 7,6 мес, а после гастро- и еюностомии не превышает 9–11 мес [5, 12]. Паллиативная резекция или гастрэктомия существенно не продлевают жизнь таких больных, но позволяют избавить их от страданий и тягостных ощущений [13].

При метастатическом поражении печени средняя продолжительность жизни больных РЖ обычно составляет 1,8–6,1 мес [14]. Если после паллиативной гастрэктомии с удалением солитарных метастазов печени удастся достигнуть пятилетней выживаемости у 3–9% больных, то при множественных метастазах лишь немногие пациенты переживают 10 месяцев. По результатам исследования российских авторов, 60% больных с метастазами в печени погибли в течение одного года после операции, при этом ни один больной не пережил пятилетнего срока наблюдения даже после удаления метастатических очагов [12].

Сложным представляется лечение больных РЖ с диссеминацией по брюшине. Известно, что диссеминация по брюшине является крайне неблагоприятным прогностическим фактором. Как правило, больные РЖ с перитонеальными метастазами имеют самую короткую продолжительность жизни, в среднем 1,2–4,5 мес. Паллиативная резекция желудка, особенно при стенозе, несколько продлевает жизнь таким пациентам.

Известно, что прохождение линии резекции в зоне опухоли существенно ухудшает прогноз. Частота прохождения линии резекции в зоне опухолевой ткани колеблется от 5,9 до 13,2%. Средняя продолжительность жизни при прохождении линии резекции в зоне опухоли составляет от 15 до 23,9 мес, причем 70,5% больных умирают в первые 2 года.

Таким образом, само по себе хирургическое лечение распространенного РЖ малоэффективно. Паллиативные резекции и гастрэктомии являются по сути циторедуктивными операциями. Вместе с тем они создают благоприятные условия для проведения последующей химио- или химиоиммунотерапии. Именно поэтому применение комбинированного и комплексного методов может позволить добиться определенных успехов в лечении распространенного РЖ. Выбор клинической стратегии в терапии запущенного РЖ зависит от общего состояния больного и его иммунной системы, от биологических особенностей самой опухоли и степени ее инвазии.

Системная химиотерапия

С целью повышения эффективности лечения больным распространенным РЖ все чаще проводится комбинированное лечение. Хирургическое вмешательство при этом дополняется химиотерапией. Вместе с тем эффективность имеющихся в распоряжении онкологов химиопрепаратов не превышает 40%, что свидетельствует о низкой чувствительности РЖ к ним (табл. 1).

До недавнего времени основным препаратом для лечения РЖ был 5-фторурацил. 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 монорежиме этот препарат рекомендуется для ослабленных больных. В литературе имеются лишь несколько рандомизированных исследований, в которых сравнивается эффективность 5-фторурацила и комбинаций на его основе. Было показано, что при проведении комбинированной химиотерапии чаще отмечается объективный противоопухолевый эффект, который не приводит к увеличению продолжительности жизни по сравнению с использованием монотерапии 5-фторурацилом [15–17]. Так при проведении в 80-е годы рандомизированных исследований продолжительность жизни при использовании FAM (5-фторурацил, доксорубин и митомицин С) и 5-фторурацила была одинаковой [15]. В более поздних работах эффективность комбинации FAM уменьшилась до 9–25%. В настоящее время в большинстве стран мира возможность достижения большего противоопухолевого эффекта склоняла чашу весов в пользу назначения комбинированной химиотерапии: FAMTX (5-фторурацил, доксорубин, метотрексат), PF (цисплатин, 5-фторурацил), ELF (этопозид, лейковорин, 5-фторурацил), ECF (эпидоксорубин, цисплатин, 5-фторурацил). Однако по результатам рандомизированных исследований ни одна из изученных комбинаций не продемонстрировала убедительных преимуществ перед другими, то есть ни одна из них не является достаточно эффективной для лечения РЖ. В то же время в некоторых частях Западной Европы преимущественно используется режим ECF, который в исследованиях III фазы оказался достоверно лучше, чем FAMTX (объективный

Таблица 1. Активность некоторых цитостатиков при раке желудка в монорежиме

Препараты	Объективный ответ (%)
Антиметаболиты:	
5-фторурацил	21
метотрексат	11
риметрексат	21
Пероральные антиметаболиты:	
УФТ*	15–28
S1**	49
апецитабин	19,4
торафур	10
Антибиотики:	
митомycin C	30
доксорубин	17
эпирубин	16
Производные платины:	
цисплатин	18
карбоплатин	9
Таксаны:	
паклитаксел	17–23
доцетаксел	17–29
Камптотецины:	
иринотекан	14–23

*УФТ – тегафур/урацил;

**S1 – тегафур/5-хлоро-2,4-дигидропиридин/оксониевая кислота.

ответ – 46 и 21%, медиана выживаемости – 8,7 мес и 6,1 мес). В России предпочтение отдается схеме PF, в которой после введения цисплатина предусмотрена пролонгированная инфузия 5-фторурацила в течение пяти суток. В исследовании EORTC при сравнении комбинаций FAMTX, PF и ELF эффективность всех трех схем не превысила 20%, а средняя продолжительность жизни составила около семи месяцев.

Схемы с включением препаратов платины, эпирубина, капецитабина, 5-фторурацила продемонстрировали несколько лучшие результаты – частота объективного ответа составляла от 38 до 52%, а средняя продолжительность жизни около 9 мес, однако эти исследования не были рандомизированы [18–20].

Сейчас большую популярность завоевали таксаны, иринотекан, а также их комбинации с 5-фторурацилом [21]. В ряде исследований общая эффективность схем с включением паклитаксела составила 46%, а медиана выживаемости – от 9,6 до 11, 9 мес. Японскими авторами во II фазе исследования показана высокая эффективность применения комбинации препаратов Иринотекана и S-1, сопровождающихся низкой токсичностью у больных распространенным РЖ [22]. Таксаны и иринотекан – препараты, ранее не применявшиеся в стандартных схемах химиотерапии, открыли новые перспективы, показав достоверное улучшение эффективности лечения в комбинации с доцетакселом. Схемы на основе доцетаксела в комбинациях с цисплатином, капецитабином, S-1 также продемонстрировали свою активность в лечении метастатического РЖ [23–25]. Применение новых препаратов (пероральных фторпиримидинов и оксалиплатина), не увеличивая эффективность лечения, снижает его токсичность.

Интраперитонеальная химиотерапия

В последние 15 лет возрос интерес к изучению эффективности внутрибрюшинного введения противоопухолевых препаратов при распространенном РЖ. Дело в том, что при индукции механизма интраперитонеальной диссеминации хирургическое

лечение, даже в расширенном и расширенно-комбинированном вариантах, теряет свое основное предназначение – выполнение радикальной операции, несмотря на возможность удаления всех визуально определяемых очагов. По данным M.Iseguchi и соавт. [26], в смывах с брюшины у больных с площадью поражения серозной оболочки менее 10 см² в 17,3% случаев обнаруживаются свободные раковые клетки, а при поражении более 20 см² они обнаруживаются в 68,5% случаев. Автор полагает, что при площади поражения серозной оболочки более 10 см², свободные раковые клетки в брюшной полости реально имеют место в большем проценте случаев, даже если их не удалось выявить в смывах. В исследовании проведенном M.Hiratsuka после выполнения радикальной операции при отсутствии опухолевых клеток в смывах с брюшины пятилетняя выживаемость в группе пациентов T3-4 составила 33,8%, тогда как при наличии опухолевых клеток – лишь 8,3% [27]. Таким образом, учитывая распространенное заболевание у абсолютного большинства пациентов, хирургическое лечение, даже расцениваемое как радикальное, подчас носит сугубо паллиативный характер [28, 29].

Вместе с тем, основой для введения препаратов в брюшную полость послужили фармакокинетические данные, свидетельствующие о достижении большей концентрации препаратов в брюшине по сравнению с внутривенным введением. При системной химиотерапии из-за наличия гематоперитонеального барьера отмечается плохое проникновение противоопухолевых препаратов в брюшную полость [30].

Для проведения внутрибрюшной химиотерапии используются цисплатин, блеомицин, Тио-ТЭФ. Не имеет смысла внутрибрюшинное введение циклофосфана и 5-фторурацила, поскольку противоопухолевым действием обладают только их метаболиты.

В плане профилактики и лечения диссеминации процесса по брюшине в последнее время применяется гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия (ГИИХ). При выполнении расширенных операций с проведением ГИИХ по данным J.Y.Kim и соавт., изменяются частота и характер рецидива заболевания [31]. Рядом авторов при интраперитонеально диссеминированном РЖ наряду с ГИИХ выполняется полная циторедукция (циторедуктивная перитонэктомия). Медиана выживаемости при этом составляет 12 мес, а общая пятилетняя выживаемость – 20% [30, 32].

Известны результаты многочисленных II и III фаз исследований, включавших малое число больных. В некоторых из них применялась интраоперационная гипертермическая перфузия препаратов (фторурацил, митомycin или цисплатин). В других – изотермическое введение химиопрепаратов через установленный во время операции внутрибрюшинный катетер (порт) в виде последовательных курсов. D.Z.Xu и соавт. провел метаанализ 11 исследований (в большинстве случаев выполненных в Азии), включивших 1161 пациента, который показал преимущество комбинированного лечения в сравнении с одной операцией [33]. При этом автор отмечает, что лишь три исследования были высокого качества.

Таким образом, несмотря на эффективность новых противоопухолевых препаратов, продолжительность жизни больных диссеминированным раком желудка значительно увеличить не удастся, а медиана выживаемости остается в пределах 8–12 мес. Кроме того, проведение

Таблица 2. Исследования комбинаций цетуксимаба с химиотерапией (II фаза)

Исследования	Режим	Число больных	Общая эффективность (%)	Медиана выживаемости (мес)
FOLCETUX Pinto C., Di Fabio F., Barone C. et al, 2009	CDDP* + Docetaxel+ Cetuximab	38	44,1	>11
Han S., Oh D.Y., Im S.A. et al, 2009	mFOLFOX6** + Cetuximab	38	50	9,9
Lordick F., Luber B., Lorenzen S. et al, 2008	FUFOX*** + Cetuximab	46	65,2	9,5
Yeh K. et al, 2009	CDDP* + 5-FU + LV + Cetuximab	35	68,6	Не достигнута

*CDDP – cisplatin; **mFOLFOX6 – oxaliplatin, leucovorin, 5-fluorouracil; ***FUFOX – oxaliplatin, 5-FU, DL-folinic acid.

химиотерапии у больных РЖ чревато серьезными осложнениями, обусловленными как токсичностью самих противоопухолевых препаратов, так и особенностями течения заболевания. Так специфическим действием послеоперационной интраперитонеальной химиотерапии являются абдоминальные боли, встречающиеся почти в половине случаев. Их интенсивность во многом зависит от объема и скорости инфузии. В случае интраперитонеального применения препаратов платины у 40–50% больных наблюдается рвота, у 20% – преходящая нефротоксичность. При планировании химиотерапии должна приниматься во внимание потеря массы тела, которая отмечается при раке желудка. Быстрая потеря массы тела в течение последнего месяца или общая потеря ее более, чем на 10% от исходного является крайне неблагоприятным фактором. У таких больных проведение химиотерапии осложняется развитием глубокой, нередко фебрильной нейтропенией, сепсиса, 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. Другая опасность при проведении химиотерапии – кровотечение из не удаленной первичной опухоли желудка или рецидива в зоне анастомоза. Это осложнение является угрозой для жизни больного и нередко сопровождается проведением химиотерапии вследствие распада опухоли.

Таргетная терапия

Роль таргетной терапии при раке желудка на сегодняшний день не определена, но имеющиеся данные позволяют сделать предположение о ее значительной эффективности. Наиболее широко по сравнению с другими таргетными препаратами при РЖ исследован цетуксимаб в комбинациях с химиотерапией [34–36] (табл. 2). Частота объективного ответа по данным разных авторов колебалась от 44,1% до 68,6%, а медиана выживаемости 9,5 мес, а в отдельных случаях достигала 11 мес. В исследовании трастузумаба в комбинации с доцетакселом и цисплатином из пяти больных у четырех зарегистрирован объективный ответ, и у одного больного – стабилизация заболевания [37]. Представлены результаты нескольких исследований II фазы бевацизумаба в сочетании с химиотерапией у больных раком желудка и пищевода-желудочного соустья. В исследовании комбинации бевацизумаба с цисплатином и иринотеканом у 47 пациентов отмечена эффективность. Медиана времени до прогрессирования составила 8,3 мес, медиана выживаемости – 12,3 мес. При этом у 65% больных зарегистрированы объективные ответы [38].

Заключение

Поскольку абсолютное большинство больных РЖ поступает на лечение, имея распространенные стадии заболевания, истинно радикальное вмешательство удается выполнить крайне редко. Это отражается на отдаленных результатах лечения: пятилетние наблюдения переживают не более 5% пациентов [8]. Значительному контингенту больных из-за распространенности опухолевого процесса выполняются паллиативные операции, которые дополняются проведением системной или интраперитонеальной химиотерапии. Однако значительно увеличить продолжительность жизни больных распространенным раком желудка не удастся, хотя в арсенале химиотерапевтов появились новые эффективные противоопухолевые препараты. Большие надежды возлагаются на комбинации таргетных препаратов с химиотерапией, эффективность которых показана во II фазе клинических исследований. Ожидаются подтверждения по результатам III фазы.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. – М, 2006. – 188 с.
2. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. – СПб., 2007. – 210 с.
3. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Адьювантная химиотерапия и химиолучевая терапия операбельного рака желудка: современное состояние проблемы // Вопр. онкол. – М., 2004 – Т.50. – №5 – С.524–530.
4. Roth A.D., Ajani J. Docetaxel-based chemotherapy in the treatment of gastric cancer // Ann. Oncol. – 2003. – Suppl. 14. – V.2. – P.1141–1144.
5. Мурованная Ю.В., Тихонов В.И. // Актуальные проблемы современной онкол. – Томск, 1991. – Вып. 8. – С. 199–205.
6. Хвастунов Р.А. Пути улучшения результатов хирургического и комбинированного лечения рака желудка: Автореф. дис... д. м. н. – Ростов-на-Дону, 2000.
7. Давыдов М.И., Баймухамедов А.А., Стилиди И.С. и др. Хирургическое лечение нерезектабельного кардиоэзофагеального рака // Анн хир. – 1997. – № 3. – С.46–49.
8. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий Б.Е. и др. Рак желудка // Энциклопедия клин. онкол. – М., 2004 – С.223–238.
9. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Хирургическое лечение метастатического рака желудка. // Новые диагностические и лечебные технологии в онкологии. – Материалы Российской научно-практической конференции. – Томск. – 2003. – С.206.
10. Давыдов М.И. Онкохирургия: эволюция и перспективы // Врач. – М., 2004. – №11. – С. 4–7.
11. Зырянов Б.Н., Тузиков Ю.В., Мурованная С.Г. и др. Паллиативное комбинированное лечение рака желудка IV стадии // Проблемы паллиативной помощи в онкологии. – 2002. – Т.1–2. – С.321–322.

12. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.В. и др. Возможности хирургического лечения резектабельного рака желудка IV стадии // Рос. онкол. журн. – 2003. – С.4–7.
13. Yamashita K., Sakuramoto S., Kikuchi S. et al. Surgical resection of stage IV gastric cancer and prognosis. // *Anticancer Res.* – 2007. – Nov.–Dec. – V.27(6C). – P.4381–4386.
14. Aoyagi K., Koufuji K., Yano W.I. et al. Long-term survival after gastric cancer with liver metastases: a report of two cases // *Kurume Med. J.* – 2001. – V.48. – № 4. – P.335–338.
15. 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. – V.253. – P.2061–2067.
16. 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. – V.71(12). – P.3813.
17. Ohtsu A., Shimada Y., Shirao K. et al. Randomized phase III of Fluorouracil alone versus Fluorouracil plus Cisplatin versus Uracil and Tegafur plus Mitomycin in patients with unresectable advanced gastric cancer: the Japan clinical oncology group study // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – V.21. – P.54–59.
18. Schønneemann K.R., Jensen H.A., Yilmaz M. et al. Phase II study of short-time oxaliplatin, capecitabine and epirubicin (EXE) as first-line therapy in patients with non-resectable gastric cancer // *Br. J. Cancer.* – 2008. – Sep. 16. – V.99(6) – P.858–861.
19. Lee J.L., Kang Y.K. Capecitabine in the treatment of advanced gastric cancer // *Future Oncol.* – 2008. – Apr. – V.4 – №2. – P.179–198.
20. Lim J.Y., Cho J.Y., Paik Y.H. et al. Salvage Chemotherapy with Docetaxel and Epirubicin for Advanced/Metastatic Gastric Cancer // *Oncology.* – 2008. – Mar. 10. – V.73. – №1–2 – P.2–8.
21. Jung J.Y., Kwon J.H., Kim J.H. et al. Phase II study of the paclitaxel, cisplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (TPFL) regimen in the treatment of advanced or metastatic gastric cancer // *Oncol. Rep.* – 2009. – Feb. – V. 21(2). – P.523–529.
22. Uedo N., Narahara H., Ishihara R. et al. Phase II Study of a Combination of Irinotecan and S-1 in Patients with Advanced Gastric Cancer // *Oncology.* – 2008. – Mar. 12. – V.(1-2) – P.65–71.
23. Kunisaki C., Imada T., Yamada R. et al. Phase II study of docetaxel plus cisplatin as a second-line combined therapy in patients with advanced gastric carcinoma // *Anticancer Res.* – 2005. – Jul.–Aug. – V.25(4). – P.2973–2977.
24. Kim J.G., Sohn S.K., Kim D. H. et al. Phase II study of docetaxel and capecitabine in patients with metastatic or recurrent gastric cancer // *Oncology.* – 2005 – V.68(2–3). – P.190–195.
25. Kunisaki C., Takahashi M., Nagahori Y. et al. Phase I study of biweekly docetaxel and S-1 combination chemotherapy for advanced gastric cancer // *Anticancer Res.* – 2008. – Jul.–Aug.28. – Vol. 4C. – P.2473–2478.
26. Ikeguchi M., Kondou O., Oka A. et al. Effects of continuous hyperthermic peritoneal perfusion on prognosis of gastric cancer with serosal invasion // *Europ. J. Surg.* – 1995. – V.161. – P. 581–586.
27. Hiratsuka M., Furukawa H., Iwanaga T. et al. Intraperitoneal high_dose chemotherapy with mitomycin C in patients with positive peritoneal lavage cytology // In proceeding of 2nd International Gastric Cancer Congress. Munich, Germany.– Monduzzi Editore. –1997. – V.2. – P. 1349 – 1352.
28. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Буйденко Ю.В. и др. Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия в комбинированном лечении местнораспространенного и диссеминированного рака желудка // *Практ. онкол.* – 2001. – №3 (7). – С.9–66.
29. Давыдов М.И., Неред С.Н., Клименков А.А. Современные представления о возможностях интраперитонеальной химиотерапии при раке желудка // *Вестник Российского Онкологического Научного Центра имени Н.Н. Блохина РАМН.* – 2004. – №3. – С.10–16.
30. Yonemura Y. A new treatment strategy for peritoneal dissemination peritonectomy intraoperative chemohyperthermia and EPIC // 4th International gastric cancer congress. – April 29–May 2. – New York, 2001. – P.335.
31. Kim J.Y., Rhew C.H., Kim K.S. et al. Controlled clinical trial for the gastric carcinoma patients underwent surgery plus IHCP // In proceeding of the 3rd International Gastric Cancer Congress. – Seoul, Korea. – 1999. – P.106.
32. Sugarbaker P.H. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of resectable gastric cancer // 4th International gastric cancer congress. – April 29–May 2. – New York, 2001. – P.336.
33. Xu D.Z., Zhan Y.Q., Sun X.W. et al. Meta_analysis of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – V.10. – P.2727.
34. Pinto C., Di Fabio F., Barone C. et al. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and docetaxel in patients with untreated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (DOCETUX study) // *Br. J. Cancer.* – 2009. – Oct 20. – V. 101(8). – P.1261–1268.
35. Han S.W., Oh D.Y., Im S.A. et al. Phase II study and biomarker analysis of cetuximab combined with modified FOLFOX6 in advanced gastric cancer // *Br. J. Cancer.* – 2009. – Jan. 27. – V.100(2). – P.298–304.
36. Lordick F., Luber B., Lorenzen S. et al. Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). // *Br. J. Cancer.* – 2010. – Jan.
37. Nicholas G., Cripps C., Au H. J. et al. Early results of a trial of trastuzumab, cisplatin, and docetaxel (TCD) for the treatment of metastatic gastric cancer overexpressing HER-2 // *Ann. Oncol.* – 2006. – V.17 (Suppl. 9). – P.316.
38. Shah M., Ramanathan R., Ilson D. et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin and bevacizumab in patients with gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – V.24(33). – P.5201–5206.

Информация об авторах:

Клименков Анатолий Анатольевич, Заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24
Телефон: (499) 324-9614
E-mail: chulkova@mail.ru

Петерсон Сергей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 324-9684
E-mail: petersonsb@mail.ru

Егорова Ангелина Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая учебной частью кафедры онкологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 324-9684
E-mail: sapphir5@mail.ru

Лепкова Наталья Васильевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 324-9684

Крохина Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24
Телефон: (499) 324-9044
E-mail: chulkova@mail.ru