

П.С. Крахмалев
С.И. Киркилевский
В.Л. Ганул
С.Н. Крахмалев
Ю.Н. Кондрацкий
А.В. Лукашенко
С.Л. Зайцев

ГУ «Национальный институт рака», Киев, Украина

ВОЗМОЖНОСТЬ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Ключевые слова: рак желудка с переходом на пищевод, адьювантное лечение, полихимиотерапия, гемцитабин.

Резюме. Проведено исследование и оценены результаты лечения больных раком желудка с переходом на пищевод с применением полихимиотерапии (ПХТ) с использованием гемцитабина или традиционных схем ПХТ с использованием препаратов платины и флуороурацила. Всего пролечено 349 больных: 89 — с использованием гемцитабина, 117 — традиционной ПХТ; 143 пациентам проведено только оперативное или неспецифическое лечение. Непосредственные результаты применения ПХТ с использованием гемцитабина расценены как удовлетворительные. Проведенное исследование показало достоверно более высокую эффективность ПХТ с применением гемцитабина по сравнению с традиционными схемами ПХТ и только оперативным и/или неспецифическим лечением. Так, 1-летняя выживаемость радикально прооперированных пациентов, получавших перечисленные схемы лечения, была соответственно $85,4 \pm 7,9$; $65,6 \pm 7,9$ и $58,5 \pm 6,5\%$; 2-летняя — $57,1 \pm 14,8$; $39,9 \pm 8,2$ и $35,0 \pm 6,4\%$; 1-летняя выживаемость после паллиативных операций составила соответственно $73,2 \pm 12,5$; $45,9 \pm 11,5$; $30,5 \pm 7,1\%$; 2-летняя — $33,4 \pm 18,3$; $12,7 \pm 7,5$; $20,7 \pm 6,7\%$. 1-летняя выживаемость у неоперабельных больных была соответственно $61,2 \pm 9,6$; $56,6 \pm 9,1$ и $29,7 \pm 7,5\%$. Применение ПХТ с использованием традиционных схем не показало преимуществ по сравнению с оперативным и симптоматическим лечением.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре смертности от онкологических заболеваний рак желудка (РЖ) занимает 2-е место [1]. В Украине заболеваемость РЖ с 1993 по 2003 г. снизилась с 35,6 до 29,1 случаев заболевания на 100 тыс. населения [2, 3], но результаты диагностики и лечения РЖ в Украине продолжают ухудшаться. В 1993 г. летальность до года больных со впервые установленным диагнозом составляла 59,4%, а в 2003 г. — 65,9%.

В последнее десятилетие отмечен удельный рост заболеваемости раком кардиоэзофагеальной зоны и снижение заболеваемости раком антрального отдела желудка [4, 5]. При хирургическом лечении больных РЖ с переходом на пищевод (РЖПП) I стадии (ст.) 5-летняя выживаемость приближается к 60% [6], а при III ст. едва достигает 10% (60% больных с впервые установленным диагнозом уже имеют III или IV ст. болезни) [7].

В связи с этим в мире не ослабевает интерес к адьювантной терапии РЖ, которой посвящено огромное количество исследований, но до настоящего времени вопрос об эффективности остается открытым из-за значительных противоречий в полученных результатах.

РЖ мало чувствителен к химиотерапии (ХТ) — ее эффективность не превышает 30–40%. В большинстве стран применяются комбинации PF (цис-

платин и флуороурацил), ELF (этопозид, кальция фолинат и флуороурацил), ECF (эпирубицин, цисплатин и флуороурацил). При этом термин «эффективность» часто включает достаточно разнородные понятия: субъективный эффект, объективный эффект — уменьшение опухоли или метастазов, общую или безрецидивную выживаемость и т. д. В целом считается, что применение ХТ улучшает качество жизни, то есть оказывает субъективный эффект, повышает безрецидивную выживаемость, не влияя на общую выживаемость, после операций мало эффективна в адьювантном режиме, однако в ряде случаев увеличивает продолжительность жизни при неоперабельном РЖ. «Золотым стандартом» в лечении РЖ последние 10 лет считалась комбинация с включением цисплатина и флуороурацила.

Не всеми исследователями признается увеличение продолжительности жизни больных [8]. Вместе с тем стандартная ХТ характеризуется высокой токсичностью (у 45–70% больных во время ее проведения возникают осложнения 3–4 степеней токсичности), а ее применение сопровождается значительной частотой осложнений и летальностью.

Очевидно, что результаты метаанализа, как бы тщательно и объективно он не проводился, не могут заменить результаты рандомизированных исследований с включением большого количества больных как в основную группу с примене-

нием ХТ, так и в контрольную группу, где проводилось бы только хирургическое лечение. Таким образом, в настоящее время в США, Европе и в Японии отсутствуют убедительные данные о том, что адъювантная полихимиотерапия (ПХТ) способствует достоверному увеличению выживаемости больных РЖ после хирургического удаления опухоли. Примечательно, что даже одни и те же исследователи при проведении метаанализов получают противоположные и противоречивые результаты [9–11]. Неудовлетворительные результаты лечения больных РЖ и РЖПП и необходимость поиска новых, эффективных схем лечения с современными химиопрепаратами указывают на актуальность избранного направления данного исследования.

Наше внимание привлек препарат гемцитабин. Он является аналогом природного дезоксицитидина и представляет собой 2-дезоксидифторцитидин монохлорид. Цитотоксическое действие гемцитабина обусловлено ингибированием синтеза ДНК ди- и трифосфатами гемцитабина, образующимися в процессе его внутриклеточного метаболизма. Гемцитабин является неактивной формой препарата, которая активируется в клетке путем фосфорилирования до монофосфата, затем ди- и трифосфата. Последние ингибируют процесс синтеза предшественников ДНК. Гемцитабина трифосфат включается в реплицирующуюся ДНК в S-фазе клеточного цикла. Он останавливает удлинение цепи ДНК, ингибирует синтез ДНК, блокируя ДНК-полимеразы, индуцирует апоптоз. Гемцитабин переносится относительно удовлетворительно, но его токсичность может варьировать в зависимости от применяемого режима. При использовании стандартного режима 30-минутной инфузии лимитирующей является гематологическая токсичность: анемия 3-й степени отмечается у 9,9% больных, 4-й степени — у 1,6%; нейтропения 3-й степени — более чем у 11,5% и 4-й — у 2,9%; тромбоцитопения — у 6 и 4% больных соответственно. Негематологическая токсичность гемцитабина выражена умеренно. Она может проявляться в незначительных отеках, возможны кожные высыпания, преходящая лихорадка (иногда в виде гриппоподобного синдрома), которая регистрируется у 36,5% больных. Легочная токсичность отмечается у 3,9% больных. Особого внимания требует одышка, так как это может служить предвестником серьезных нарушений функции дыхания [12]. Тошнота и рвота, обычно умеренно выраженные, отмечаются у 69% больных, диарея — у 19%, астения — у 6%, анорексия — у 3,6%, тромбозы глубоких вен — у 3,2% больных. Гемцитабин широко используют в составе лекарственных комбинаций, в том числе в комбинациях с препаратами платины, таксанами, антрациклинами, флуороурацилом, капецитабином, пеметрекседом, винорелбином, препара-

тами целенаправленной-терапии молекулярного действия. Наиболее широкое применение получила комбинация гемцитабина с цисплатином [13, 14]. Доклинические исследования отметили синергизм их комбинации: гемцитабин увеличивал количество платина-ДНК связей, в то время как цисплатин увеличивал число внедрений в ДНК гемцитабина [15].

Препарат имеет широкий терапевтический индекс — лечение с помощью гемцитабина эффективно при немелкоклеточном раке легкого, мочевого пузыря, яичника и опухолях, которые традиционно высокорезистентны к ХТ — раке поджелудочной железы и мезотелиоме плевры. Именно сочетание гемцитабина с препаратами платины проявило наиболее ощутимый клинический эффект [16]. Данная комбинация стала стандартом при лечении распространенного немелкоклеточного рака легкого [17]. Интерес в мире к гемцитабину, как к препарату для лечения РЖ невысок. Единичные исследования показывают неудовлетворительные результаты [18, 19], хотя есть также обнадеживающие данные о II фазе клинических испытаний применения гемцитабина у больных при местно-распространенном РЖ [20], при метастазах РЖ и его рецидивах [21].

Цель настоящей работы — изучение эффективности применения ПХТ с использованием гемцитабина и цисплатина у больных с местно-распространенным РЖПП.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно плановой теме НИР «Розробити ефективні методи покращення результатів лікування та поліпшення якості життя хворих на злоякісні пухлини органів грудної порожнини» (№ гос. регистрации 0106U000572), утвержденной Президиумом АМН Украины к выполнению с бюджетным финансированием (Пост. Президиума АМН от 21.12.2005 г. № 11/3), для лечения больных РЖПП была разработана методика ПХТ с использованием гемцитабина и цисплатина. Исследование запланировано и проведено в соответствии с Законом Украины «Про лікарські засоби» (ст. 7, 8) с учетом требований и этических принципов Хельсинской декларации, а также приказом МЗ Украины от 01.11.2000 г. № 281 «Про затвердження Інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань та Типового положення про комісію з питань етики».

Цикл ХТ состоял из двухкратного введения гемцитабина и однократного цисплатина — в 1-й и 8-й день внутривенно вводили гемцитабин из расчета 1000 мг/м² и в 1-й день — цисплатин 50 мг/м². Следующий цикл ХТ проводили через 2–3 нед при удовлетворительном состоянии пациента и удовлетворительных показателях крови. Количество циклов в среднем составляло 2–3 и определялось переносимостью лечения, его эффективностью. Пациен-

там другой группы проводили традиционную ПХТ на основе препаратов платины и флуороурацила. ПХТ проводили в следующих случаях: как адъювантное лечение после радикального оперативного вмешательства; после паллиативной операции; самостоятельно у неоперабельных больных.

В процессе данного исследования были сформированы 1 основная и 2 контрольные группы больных. Основная группа — 89 пациентов, получавших ПХТ с применением гемцитабина. Контрольная группа 1 — 117 пациентов, получавших ПХТ с использованием препаратов платины и флуороурацила. Контрольная группа 2 — 143 пациента, получивших хирургическое или неспецифическое лечение. Всего было пролечено 349 больных. У всех больных диагноз РЖПП был подтвержден гистологически (аденокарцинома и недифференцированный аденогенный рак). По распределению в зависимости от пола, возраста больных, степени дифференцировки опухоли статистически значимых отличий между группами не было.

Для более адекватного сравнения результатов лечения основная и контрольные группы пациентов были дополнительно разделены (в зависимости от проведения и объема хирургического вмешательства) на подгруппы: пациенты, которым были выполнены радикальные операции (всего 134), имели местно-распространенный процесс согласно послеоперационному патогистологическому заключению (IIIВ или IV ст.); пациенты, которым были выполнены паллиативные операции (всего 98), с IV ст. процесса; пациенты с IV ст. заболевания, которым не проводилось хирургическое лечение, или перенесшие операции, но у которых впоследствии развились рецидивы и метастазы опухоли (всего 117). Распределение пациентов в зависимости от проведенного лечения приведено в табл. 1.

Таблица 1
Распределение пациентов в основной и контрольных группах в зависимости от проведенного лечения

Проведенное оперативное лечение	Основная группа	Контрольная группа 1	Контрольная группа 2	Всего
Радикальная операция	29	45	60	134
Паллиативная операция	22	31	45	98
Операцию не проводили; рецидивы и метастазы опухоли	38	41	38	117
Всего	89	117	143	349

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Больные переносили лечение по разработанной методике удовлетворительно. После проведения первого сеанса ХТ на 3–5-е сутки появлялись жалобы на диспептические расстройства — тошноту (52 пациента, 58,4%), снижение аппетита, расстройства стула — преимущественно в виде диареи до 5 раз в сутки. У 17 (19,1%) больных отмечалась рвота. У некоторых больных в конце лечения появлялись жалобы на общую слабость, иногда голово-

кружения. В каждом случае эти жалобы удавалось купировать применением противорвотных средств, коррекцией кислотно-щелочного баланса парентеральными инфузиями, диетическим питанием, приемом обезболивающих и успокоительных препаратов. Интересно отметить, что после второго введения гемцитабина тошнота наблюдалась у 20 (22,5%) пациентов, рвота — у 6 (6,7%). В группе пациентов, получавших ХТ без использования гемцитабина, после первого цикла на 3–5-е сутки появлялись жалобы на диспептические расстройства — тошноту (57,3%) и рвоту (30,8%), также отмечались снижение аппетита, расстройства стула. Высокую частоту диспептических расстройств мы объясняем применением цисплатина, являющегося высокотоксичным, в том числе высокоэметогенным препаратом [22]. Цитотоксическим действием обладает только цисплатин, не связанный с белками (так называемая свободная платина), или его платино-содержащие метаболиты. При повторных курсах терапии происходит накопление платины в тканях организма, в некоторых тканях ее выявляют еще в течение 6 мес после введения последней дозы лекарственного средства. Период полувыведения общей платины имеет очень широкую индивидуальную вариабельность и колеблется в среднем в пределах 2–72 ч. Поэтому, когда на 8-е сутки вводили только гемцитабин, мы видели меньший токсический эффект.

После проведения первого курса ПХТ в основной группе лейкопению 3-й степени наблюдали у 4 (4,5%) больных; тромбоцитопению и лейкопению 4-й степени не отмечали. После проведения второго курса ПХТ лейкопению 3-й степени была у 12 (13,5%) больных, тромбоцитопения — у 6 (7,8%), лейкопению 4-й степени не наблюдали. После проведения третьего курса ПХТ лейкопению 3-й степени была у 20 (24,4%) больных, тромбоцитопения — у 14 (17,0%), лейкопению 4-й степени — у 3 (3,7%). Также после второго курса ПХТ мы наблюдали алопецию у 33 больных (40,2%), а во время выполнения контрольной эндоскопии — атрофический мукозит — у 17 (20,7%). Нарастание токсического эффекта мы объясняем накоплением в организме продуктов метаболизма препаратов, взаимопотенцирующих токсический эффект. В контрольной группе 1 после первого курса ПХТ лейкопению 3-й степени была отмечена у 15 (12,8%), тромбоцитопения — у 11 (9,4%) больных, лейкопению 4-й степени не наблюдали. После второго курса лейкопению 3-й степени была у 22 (18,8%), тромбоцитопения — у 15 (12,8%), лейкопению 4-й степени — у 5 (4,3%) больных. Таким образом, общая переносимость лечения в обеих группах больных была удовлетворительная.

Мы проследили 1- и 2-летнюю выживаемость у пациентов, которым были выполнены радикальные или паллиативные операции, и 1-летнюю у пациентов третьей подгруппы (табл. 2–4).

Таблица 2

Выживаемость прооперированных радикально в основной и контрольных группах

Срок наблюдения, мес	Основная группа, %	Контрольная группа 1, %	Контрольная группа 2, %	Достоверность различий, p		
				Основная группа – контрольная группа 1	Основная группа – контрольная группа 2	Контрольная группа 1 – контрольная группа 2
3	97,9 ± 2,9	98,6 ± 1,9	91,4 ± 3,7	> 0,05	> 0,05	> 0,05
6	93,5 ± 5,2	96,0 ± 3,2	84,5 ± 4,8	> 0,05	> 0,05	> 0,05
9	88,3 ± 7,0	87,9 ± 5,4	72,4 ± 5,9	> 0,05	< 0,05	< 0,05
12	85,4 ± 7,9	65,6 ± 7,9	58,5 ± 6,5	< 0,05	< 0,05	> 0,05
15	82,3 ± 8,8	57,0 ± 8,3	49,6 ± 6,6	< 0,05	< 0,05	> 0,05
18	78,3 ± 9,9	54,2 ± 8,3	44,2 ± 6,6	< 0,05	< 0,05	> 0,05
21	68,6 ± 12,6	48,5 ± 8,4	40,5 ± 6,5	> 0,05	> 0,05	> 0,05
24	57,1 ± 14,8	39,9 ± 8,2	35,0 ± 6,4	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Как видно из табл. 2, результаты лечения у пациентов, получавших адъювантную ПХТ с применением гемцитабина, в первые 9 мес наблюдения достоверно не отличались от результатов у пациентов контрольной группы 1, которые получали адъювантно ХТ по традиционным схемам. Однако у пациентов обеих групп имелась тенденция к улучшению результатов лечения в сравнении с контрольной группой 2, а через 9 мес наблюдения выживаемость в обеих группах была достоверно выше, чем у пациентов, не получавших адъювантную ПХТ. Достоверно лучшая выживаемость пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы 2 сохранялась до 18 мес наблюдения, тогда как в группе пациентов с традиционной ПХТ (контрольная группа 1) наблюдали в этот период только тенденцию к улучшению результатов лечения. На 21-й и 24-й месяц наблюдения была отмечена тенденция к улучшению результатов лечения у пациентов основной группы и контрольной группы 1 по сравнению с контрольной группой 2. С 12-го по 18-й месяц включительно выживаемость у пациентов основной группы была достоверно выше, чем у пациентов, получавших стандартную ПХТ (контрольная группа 1).

Таблица 3

Выживаемость больных после паллиативного оперативного вмешательства в основной и контрольных группах

Срок наблюдения, мес	Основная группа, %	Контрольная группа 1, %	Контрольная группа 2, %	Достоверность различий, p		
				Основная группа – контрольная группа 1	Основная группа – контрольная группа 2	Контрольная группа 1 – контрольная группа 2
3	96,9 ± 4,2	97,2 ± 3,8	68,8 ± 6,9	> 0,05	< 0,05	< 0,05
6	90,2 ± 7,5	70,2 ± 10,6	55,3 ± 7,4	< 0,05	< 0,05	> 0,05
9	82,4 ± 10,1	48,6 ± 11,6	43,3 ± 7,5	< 0,05	< 0,05	> 0,05
12	73,2 ± 12,5	45,9 ± 11,5	30,5 ± 7,1	< 0,05	< 0,05	> 0,05
15	67,6 ± 13,8	30,6 ± 10,5	27,7 ± 7,0	< 0,05	< 0,05	> 0,05
18	60,1 ± 15,8	20,4 ± 9,1	26,0 ± 6,9	< 0,05	< 0,05	> 0,05
21	50,1 ± 18,5	15,3 ± 8,1	24,1 ± 6,9	> 0,05	> 0,05	> 0,05
24	33,4 ± 18,3	12,7 ± 7,5	20,7 ± 6,7	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Из табл. 3 можно видеть, что результаты лечения у пациентов после паллиативной операции, получавших ПХТ с применением гемцитабина (основная группа), в первые 3 мес наблюдения достоверно не

отличались от результатов у пациентов, получавших ПХТ по традиционным схемам (контрольная группа 1). Выживаемость пациентов в основной группе была достоверно выше, чем в контрольной группе 2 до 21 мес наблюдения включительно (с 24-го месяца различия недостоверны), а также достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы 1 с 6-го по 18-й месяц включительно. Следует отметить, что у больных, получавших традиционную ПХТ, выживаемость была достоверно выше, чем у пациентов, не получавших ПХТ, только на 3-м месяце наблюдения.

Таблица 4

Выживаемость больных после консервативного лечения в основной и контрольных группах

Срок наблюдения, мес	Основная группа, %	Контрольная группа 1, %	Контрольная группа 2, %	Достоверность различий, p		
				Основная группа – контрольная группа 1	Основная группа – контрольная группа 2	Контрольная группа 1 – контрольная группа 2
3	96,3 ± 3,5	90,4 ± 5,2	78,3 ± 6,7	> 0,05	< 0,05	> 0,05
6	77,4 ± 8,1	70,7 ± 8,2	56,7 ± 8,1	> 0,05	> 0,05	> 0,05
9	69,7 ± 8,9	60,3 ± 8,9	43,2 ± 8,1	> 0,05	< 0,05	> 0,05
12	61,2 ± 9,6	56,6 ± 9,1	29,7 ± 7,5	> 0,05	< 0,05	< 0,05

Как показывают данные табл. 4, выживаемость пациентов, получавших ПХТ с гемцитабином как самостоятельный вид лечения, была достоверно выше (за исключением 6 мес наблюдения), чем у пациентов контрольной группы 2. По сравнению с контрольной группой 2 выживаемость была выше и в группе с применением традиционной ПХТ (контрольная группа 1), причем при 12 мес наблюдения различия статистически достоверны. Не были достоверными различия между основной и контрольной группой 1, но в группе с применением гемцитабина сохранялась тенденция к улучшению выживаемости в течение всего периода наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Непосредственные результаты ПХТ больных местно-распространенными РЖПП с использованием гемцитабина удовлетворительные; частота токсических осложнений 3-й и 4-й степени не была выше, чем при лечении рака других локализаций.

2. Адъювантная ПХТ с использованием гемцитабина у больных местно-распространенным РЖПП после радикальных операций давала достоверно лучшие отдаленные результаты, чем применение традиционных схем ПХТ или самостоятельное оперативное лечение. 1-летняя выживаемость составила соответственно $85,4 \pm 7,9$; $65,6 \pm 7,9$; $58,5 \pm 6,5$ %; 2-летняя — $57,1 \pm 14,8$; $39,9 \pm 8,2$ и $35,0 \pm 6,4$ %.

3. Применение ПХТ с использованием гемцитабина у больных местно-распространенным РЖПП после паллиативных операций также дало достоверно лучшие отдаленные результаты по сравнению с применением традиционных схем ПХТ или самостоятельного оперативного лечения. 1-летняя выживаемость составила соответственно $73,2 \pm 12,5$;

45,9 ± 11,5; 30,5 ± 7,1%; 2-летняя — 33,4 ± 18,3; 12,7 ± 7,5; 20,7 ± 6,7%.

4. ПХТ с использованием гемцитабина как самостоятельное лечение неоперабельных больных местно-распространенным РЖПП имела достоверно лучшие отдаленные результаты по сравнению с применением традиционных схем ПХТ и самостоятельного симптоматического лечения. 1-летняя выживаемость была соответственно 61,2 ± 9,6; 56,6 ± 9,1 и 29,7 ± 7,5%.

5. Применение адьювантной ПХТ с использованием традиционных препаратов (производные платины, флуороурацил) после паллиативных операций и для консервативного лечения больных с местно-распространенным РЖПП не показало преимуществ такой схемы ПХТ по сравнению с оперативным и симптоматическим лечением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003; **56**: 1–9.
2. Рак в Україні, 2002–2003. Бюл національного канцерреєстру України. Київ, 2004; (5).
3. Статистика раку в Україні 1992–1997 рр. Київ, 1998.
4. Давыдов МИ, Туркин ИН, Стилиди ИС и др. Кардиоэзофагеальный рак: классификация, хирургическая тактика, основные факторы прогноза. *Вестн Росс Онкол Научн центра им НН Блохина РАМН* 2003; (1): 82–9.
5. Egashira Yutaro, Tadakazu Shimoda, Masahiro Ikegami. Mucin histochemical analysis of minute gastric differentiated adenocarcinoma. *Pathol Int* 1999; **49**: 55–61.
6. Franceschi S, Levi F, La Vecchia C. Epidemiology of gastric cancer in Europe. *Eur J Cancer Prev* 1994; **3** (Suppl 2): 5–10.
7. Sharpe DA, Moghissi K. Resectional surgery in carcinoma of the oesophagus and cardia: what influences long-term survival? *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; **10** (5): 359–63.
8. Macdonald JS. Advances in the therapy of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2002; **5** (Suppl 1): 35–40.
9. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: Meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993; **11**: 1441–4.
10. Hermans J, Bonenkamp JJ. Meta-analysis of adjuvant therapy in gastric cancer — in repli. *J Clin Oncol* 1994; **12**: 879–80.
11. Щепотин ИБ, Эванс СРТ. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению. Киев: Книга Плюс, 2000. 227 с.
12. Pavlakis N, Bell DR, Millward MJ, Levi JA. Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine. *Cancer* 1997; **80** (2): 286–91.
13. Van Moorsel CJ, Pinedo HM, Veerman G, et al. Mechanism of synergism between cisplatin and gemcitabine in ovarian and non-small cell lung cancer cell lines. *Br J Cancer* 1999; **80** (7): 981–90.
14. Van Moorsel CJ, Pinedo HM, Veerman G, et al. Combination chemotherapy studies with gemcitabine and etoposide in non-small lung and ovarian cancer cell lines. *Biochem Pharmacol* 1999; **57** (4): 407–15.
15. Bergman AM, Ruiz van Haperen VWT, Veerman G, et al. Synergistic interaction between gemcitabine and cisplatin in vitro. *Clin Cancer Res* 1996; **2**: 521–30.
16. Cengiz M, Zorlu F, Yalcin S, et al. Gemcitabine and cisplatin in locally advanced and metastatic bladder cancer; 3- or 4-week schedule? *Acta Oncol* 2007; **13**: 1–10.
17. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with

locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; **18** (14): 2791–2.

18. Trojan J, Kim SZ, Engels K, et al. In vitro chemosensitivity to gemcitabine, oxaliplatin and zoledronic acid predicts treatment response in metastatic gastric cancer. *Anticancer Drugs* 2005; **16** (1): 87–91.

19. Sessa C, Aamdal S, Wolff I, et al. Gemcitabine in patients with advanced malignant melanoma or gastric cancer: phase II studies of the EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 1994; **5**: 471–2.

20. De Lange SM, van Groeningen CJ, Kroep JR, et al. Phase II trial of cisplatin and gemcitabine in patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2004; **15** (3): 484–8.

21. Christman K, Kelsen D, Saltz L, Tarassoff PG. Phase II trial of gemcitabine in patients with advanced gastric cancer. *Cancer* 1994; **73**: 5–7.

22. Durivage HJ, Burnhan NL. Prevention and management of toxicities associated with antineoplastic drugs. *J Pharm Pract* 1991; **4**: 27–48.

GEMCITABINE IN TREATMENT OF LOCALLY DISSEMINATED GASTRIC CANCER INVOLVING THE ESOPHAGUS

P.S. Krahmalyov, S.I. Kirkilevskiy, V.L. Ganul,
S.N. Krahmalyov, Y.N. Kondratskiy,
A.V. Lukashenko, S.L. Zaytsev

Summary. *The paper reports and analyses the results of a polychemotherapy (PCT) of gastric cancer involving the esophagus with the use of gemcitabine and traditional PCT regimes using platinum or fluorouracil. Overall, 349 patients were treated, including: 89 with the use of gemcitabine, 117 with the use of traditional PCT; and 143 patients with surgery alone or non-specific treatment. The direct outcomes of the application of gemcitabine-based PCT are assessed as satisfactory. The study revealed a statistically significant increase in PCT efficiency with the use of gemcitabine compared to traditional PCT regimes and surgery and/or non-specific treatment alone. Thus, 1-year survival rates of radically operated patients exposed to the above listed regimes were 85.4 ± 7.9, 65.6 ± 7.9 and 58.5 ± 6.5% respectively, 2-year survival rates were 57.1 ± 14.8, 39.9 ± 8.2; and 35.0 ± 6.4%; 1-year survival rates after palliative operations were 73.2 ± 12.5%, 45.9 ± 11.5%; and 30.5 ± 7.1%; and 2-year survival rates were 33.4 ± 18.3, 12.7 ± 7.5; and 20.7 ± 6.7%. 1-year survival rates of non-operable patients were 61.2 ± 9.6, 56.6 ± 9.1; and 29.7 ± 7.5% respectively. PCT with the use of traditional regimes did not show any advantages compared to surgery and symptomatic treatment.*

Key Words: gastric cancer involving the esophagus, adjuvant treatment, polychemotherapy, gemcitabine.

Адрес для переписки:

Крахмалев П.С.
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
ГУ «Национальный институт рака»
E-mail: kps@mail.univ.kiev.ua