*Л.Д. Яценко*

*Институт онкологии АМН Украины, Киев, Украина*

**Ключевые слова:**
*неоперабельные опухоли органов грудной и брюшной полости, химиотерапия, эффективность.*

# ХИМИОТЕРАПИЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ И БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

**Резюме.** *В статье проанализированы основные направления, поиск средств и путей повышения эффективности противоопухолевого лечения при распространенных формах злокачественного процесса органов грудной и брюшной полости. Приведены данные о высокой эффективности и низкой токсичности химиотерапевтического лечения отечественным противоопухолевым препаратом, содержащим комплексы платины, присоединенные к дезоксирибонуклеиновой кислоте.*

На протяжении последних десятилетий достигнуты определенные успехи в лечении таких форм злокачественных новообразований, как рак кожи, острые лейкозы, ходжкинские и неходжкинские лимфомы, рак молочной железы, яичка. Однако в отношении наиболее распространенных неоплазий человека — рака легкого, желудка, яичника, поджелудочной железы, кишечника — существенный прогресс не достигнут, несмотря на очевидные достижения хирургической техники, совершенствование аппаратуры и методов лучевой терапии, испытание новых противоопухолевых препаратов. С 1922 по 1997 г. средняя продолжительность жизни больных раком основных локализаций изменилась (возросла) незначительно [1, 2]. В то же время постоянно повышается(на 2,5–5% ежегодно) общая заболеваемость злокачественными новообразованиями, которые являются причиной смерти 10–18% людей в мире, прочно занимая второе место в структуре смертности после сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Практически все кардинальные проблемы онкологии далеки от окончательного решения [1, 4].

Химиотерапия (ХТ), наряду с хирургическим и лучевым лечением, является важнейшим направлением терапии больных онкологического профиля. Но если возможности дальнейшего прогресса хирургического и лучевого лечения почти исчерпаны [1], то перспективы ХТ достаточно значительны, особенно в лечении неоперабельных и метастатических новообразований. Следует отметить, что внедрение в клинику алкилирующих химиопрепаратов в 60–70-е годы XX века мало повлияло на исходы рака основных локализаций, при некоторых формах рака сопровождалось даже сокращением продолжительности жизни больных и развитием тяжелых побочных эффектов. Особенно важно, что у 85% больных, например, раком легкого, на протяжении курса ХТ развивались отдаленные метастазы [5]. Пессимизм в отношении ХТ при раке был в 80-е годы почти всеобщим [6, 7]. В настоящее время широко используют около 50 различных по механизму действия средств ХТ [5], и еще десятки препаратов проходят различные стадии испытания и отбора. Однако пока эффективность ХТ не достигла желаемых результатов: 40–50% злокачественных новообразований изначально не реагируют на нее (в силу первичной устойчивости, недостаточной концентрации препарата в опухоли, ограничиваемой токсичностью и другими побочными эффектами), а чувствительные к ХТ опухоли более или менее быстро приобретают резистентность, что делает неэффективным и даже вредным проведение повторных курсов. В частности, при IV стадии немелкоклеточного рака легкого ни один из алкилирующих препаратов не вызывал ответа более чем у 20% больных.

Важнейшим, поистине революционным прорывом в области ХТ опухолей в 80-е годы XX столетия, стало применение препаратов платины, противоопухолевую активность которых открыли в 1969 г. [9].

Через 8 лет после открытия противоопухолевой активности координационных соединений платины, в 1977 г. в клинической практике стали применять препарат цисплатин (ЦП) — вначале как эффективное средство лечения семином (опухолей яичек) [1]. Результаты рандомизированных исследований 80-х годов показали, что ХТ, базирующаяся на ЦП, существенно повышает выживаемость, улучшает качество жизни большинства неоперабельных больных. При мелкоклеточном раке легкого применение ЦП повысило продолжительность жизни больных с 6 до 10 мес, а при IIIA и IIIB стадии — до 14–18 мес [10]. ЦП оказался эффективным и при операбельном раке легкого с наличием метастазов в лимфатических узлах [5]. Сейчас этот препарат применяют при лечении злокачественных новообразований легкого, головы и шеи, мочеполовой сферы (прежде всего рака яичника), ЛОР-органов, молочной железы, а также остеогенной саркомы, меланомы, нейробластомы и др. [11, 12]. Применение ЦП и карбоплатина (КП) повысило выживаемость больных раком легкого IV стадии с 10 до 16–26 нед, а годичная выживаемость достигла 15–25% [13].

Однако вскоре отметили тяжелое побочное действие ЦП — нефротоксичность. Препарат второго поколения КП менее нефротоксичен, но вызывает угнетение функции костного мозга [14]. Еще более важный ограничивающий фактор — быстрое образование в опухолях резистентных к препаратам платины клеточных популяций. В механизме формирования устойчивости к ЦП, как и к другим противоопухолевым препара-

там, играют роль несколько факторов. Активируются предсуществующие мембранные транспортные белки (Р-гликопротеин и белки множественной лекарственной устойчивости), осуществляющие ускоренный выброс ксенобиотиков из клетки [15, 16]. Сверхэкспрессия металлотионенинов — белков, связывающих и детоксицирующих тяжелые металлы, также повышает устойчивость клеток к препаратам платины [17]. Индукция генов супрессоров (*p53* и др.) также вносит свой вклад в этот механизм [18]. Наконец, в формировании противоопухолевой резистентности клеток участвуют фермент глютатион-S-трансфераза (изоформа Пи), алкилирующий химиопрепарат глютатионом [19]; экспрессия генов теплового шока с образованием стрессовых белков [20, 21], ферментов глюкуронизации ксенобиотиков [22]. Исследованы различные пути преодоления лекарственной резистентности опухолей. Предлагается низкие дозы ЦП комбинировать с другими препаратами, обладающими иным механизмом действия, либо вводить ЦП путем длительных инфузий [23], использовать отсутствие перекрестной резистентности к другим препаратам платины [24]; использовать парадоксальное повышение чувствительности цисплатинрезистентной опухоли к препаратам таксола [25], что является дополнительным аргументом в пользу комбинированной терапии этими препаратами.

Препараты платины и по сей день остаются базисным компонентом большинства схем полихимиотерапии (ПХТ), несмотря на серьезные ограничения в виде токсичности, врожденной и приобретенной резистентности к ним клеток опухоли [5]. В ХТ при злокачественных новообразованиях легкого, яичника, пищеварительного тракта в 80–90-е годы обычно применяли схемы ПХТ, включающие, наряду с препаратами платины, также митомицин С, ифосфамид [26], этопозид [27], флуороурацил + митомицин [28], доксорубицин + этопозид [29], флуороурацил + доксорубицин [30] и т. д. Но результаты оставались малоудовлетворительными.

Дальнейшие поиски велись и ведутся в двух направлениях. С одной стороны, широко исследуют новые химиотерапевтические средства с иными механизмами цитотоксического действия, с более избирательным действием на опухоль. С другой стороны, делались попытки модификации координационных соединений платины с целью снижения их токсичности и повышения биосовместимости. Ряд новых препаратов платины (оксалиплатин, спироплатин, ормаплатин) проявил более высокую противоопухолевую активность, но она оказалась сопряженной с нефротоксичностью [31]. Принципиально важный шаг вперед — создание комплексов платины с биополимерами в реакциях нуклеофильного замещения, обладающих существенно более высокой биосовместимостью и низкой токсичностью. Лидером в создании таких новых противоопухолевых комплексных препаратов, начиная с 1987 г., стал коллектив ученых Института онкологии АМН Украины [1, 32–36]. Установлено, что иммобилизация цис-дихлораминоплатины на ДНК значительно (в 10 раз) снижает общую токсичность высоких доз препарата и обеспечивает преодоление лекарственной устойчивости [32, 33]. ДНК в качестве носителя способствует усиленному накоплению препарата в растущей опухоли и существенно пролонгирует противоопухолевый эффект. Ионы платины связываются с N7-атомами гуанина и аденина в двухцепочечных молекулах ДНК и с фосфатными группами. В среднем на 4 депротонированных нуклеотидах полианиона ДНК фиксируются до 6 атомов платины. По мере деградации иммобилизованного препарата в растущей опухолевой ткани ионы платины освобождаются и образуют необратимые соединения с ДНК опухолевых клеток, что и является основой эффекта. Полученный препарат (полиплатиллен) — родоначальник принципиально нового класса противоопухолевых препаратов платины. Препарат прошел I и II фазы клинических испытаний. В настоящее время начался его серийный выпуск заводом «Новофарм». Полиплатиллен преимущественно накапливается в клетках опухоли, выводится главным образом через кишечник (отсюда отсутствие нефротоксичности), не угнетает костномозговое кроветворение. Основные побочные эффекты — тошнота и рвота (10%) — обусловлены энтеротоксичностью и легко устраняются современными антиэметиками. Возможны кратковременная диарея, лихорадка, аллергические реакции (5%) [1, 37]. Препарат наиболее эффективен при лечении опухолей печени [38], легкого, яичника [39], желчного пузыря, кишечника, желудка и поджелудочной железы, канцероматоза брюшины или плевры (внутрибрюшинное, внутриартериальное или внутриплеврально введение), костей и мягких тканей [40, 37], местнораспространенных форм рака, не имеющих иной терапевтической перспективы [41]. Противопоказания: генерализация опухолевого процесса, терминальные состояния, тяжелые необратимые нарушения функции печени и почек. У 55% больных применение препарата вызывает стойкую ремиссию, а у 35% — стабилизацию процесса [1]: увеличивается продолжительность жизни по сравнению с контрольной группой в 2,3 раза, улучшается качество жизни, устраняются боль и проявления эндогенной интоксикации, повышается аппетит. Пациенты, жившие при лечении по традиционным протоколам не более 6–8 мес с момента установления диагноза, под влиянием лечения полиплатилленом в 10–13% случаев живут более 3–5 лет при регулярном повторении курсов терапии новым препаратом [37]. Препарат весьма перспективен в качестве средства лечения местнораспространенных форм злокачественных новообразований грудной и брюшной полости. Получение новых иммобилизованных препаратов платины приведет к расширению терапевтических возможностей и повышению противоопухолевой эффективности соединений платины.

Другое направление поиска средств и путей повышения эффективности ХТ при раке привело в 90-е годы к получению ряда принципиально новых препаратов [5]: производных таксола (паклитаксела, доцетаксела и др.), блокирующих клеточный цикл в $G_2$-М-фазе путем воздействия (предотвращения иммобилизации) на микротрубочковый аппарат, а также в $G_1$-S-фазе пу-

тем индукции апоптоза по независимому от p53 пути [41]; гемцитабина — нового антиметаболита азотистых оснований ДНК [42]; иринотекана и топотекана — аналогов камптотецина, специфических ингибиторов ДНК-топоизомеразы — энзима, участвующего в репликации и репарации ДНК [43, 44] (препараты вызывают летальные разрывы нитей ДНК); нового Vinca-алкалоида винорелбина [45]. Применение этих препаратов показало относительно высокую эффективность лечения при неоперабельных опухолях: объективная ремиссия достигается более чем в 20%, а продолжительность жизни больных достигает 40 нед и более. В обзорной статье [5] суммированы результаты многочисленных рандомизированных исследований эффективности этих новых препаратов при немелкоклеточном раке легкого, а также их комбинаций с ЦП (табл. 1, 2).

**Таблица 1**

**Противоопухолевая эффективность монохимиотерапии препаратами с различным механизмом действия [5]**

| Препарат | Количество больных | Полная + частичная ремиссия; n (%) | Средняя продолжительность жизни (нед) | % выживших 1 год и более |
|---|---|---|---|---|
| Паклитаксел | 317 | 84 (26) | 37 (24–36) | 41 |
| Доцетаксел | 300 | 77 (26) | 41 (27–49) | 52 |
| Винорелбин | 621 | 126 (20) | 32,5 (29–40) | 24 |
| Гемицтабин | 572 | 122 (21) | 40,6 (31–49) | 39 |
| Иринотекан | 138 | 37 (27) | 35 (27–42) | Нет данных |
| Топотекан | 119 | 15 (13) | 38 (33–40) | Нет данных |

**Таблица 2**

**Эффективность ПХТ с включением препаратов платины [5]**

| Препарат | Количество больных | Полная + частичная ремиссия; n (%) | Средняя продолжительность жизни (нед) | % выживших 1 год и более |
|---|---|---|---|---|
| Винорелбин + ЦП | 328 | 135 (41) | 38 | 35–40 |
| Паклетаксел + ЦП | 286 | 121 (42) | 42 | 36 |
| Паклетаксел + КП | 333 | 137 (46) | 38 | 40 |
| Доцетаксел + ЦП | 255 | 88 (35) | 35 | 58 |
| Гемцитабин + ЦП | 245 | 114 (47) | 57 | 61 |
| Иринотекан + ЦП | 185 | 81 (44) | 34 | Нет данных |
| Топотекан + ЦП | 22 | 3 (22) | 32 | 26 |

При операбельном раке легкого (стадии IB, IIA и IIB) дополнение хирургического вмешательства алкилирующей терапией еще недавно считалось бесперспективным. По обобщенным данным 52 рандомизированных исследований [46], алкилирующие препараты лишь сокращают продолжительность жизни пациентов. Использование ЦП вместо этих препаратов, напротив, повысило 5-летнюю выживаемость больных на 5–7%: послеоперационная ХТ ЦП повысила уровень выживаемости с 62 до 67%. Теперь более 95% больным раком легкого проводят ХТ [47], а с использованием новых химиопрепаратов эффект, вероятно, еще возрастет.

Последнее десятилетие в наибольшем количестве исследований изучали паклитаксел, вводимый внутривенно капельно на протяжении 3 ч (24- или даже 96-часовая инфузия преимуществ не имеет [48]). Рекомендуемая суточная доза — 120 или 175 мг/м$^2$; рекомендуется сочетать с ЦП (80 мг/м$^2$ на 5-й день) [49, 50]. Повторение курсов — каждые 3 нед; рекомендуемый максимум — 6 курсов [49]. Паклитаксел (175 мг/м$^2$) непосредственно перед этопозидом в 1-й день успешно комбинируется с последним (100 мг/м$^2$ внутривенно на 1-, 2-, 3-й день) [51], а также с лучевой терапией [52]. Паклитаксел (60 мг/м$^2$ еженедельно) сенсибилизирует клетки немелкоклеточного рака легкого к лучевой терапии (60 Гр за 6 нед) [53]; аналогичный эффект *in vitro* описан в отношении линии клеток плоскоклеточного рака головы и шеи [54]. Еще одна рекомендуемая схема комбинированной терапии: паклитаксел (120 мг/м$^2$ в первые 2 курса), а затем паклитаксел (175 мг/м$^2$) + ЦП (80 мг/м$^2$ в 1-й день) + этопозид (внутривенно 50 мг/м$^2$ в 1-й день и затем по 100 мг/м$^2$ перорально на 2- и 3-й день [55]. Новейшая схема комбинированной терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого включает паклитаксел, КП и гемцитабин [42]. В работе [56] испытывали на собаках со спонтанными раком, саркомой и меланомой легкого ингаляционный путь введения паклитаксела или доксорубицина. Гемцитабин и иринотекан (подобно таксанам) — радиосенсибилизаторы, их успешно комбинируют с одновременной лучевой терапией при лечении неоперабельного рака легкого [57, 58].

Комбинация ЦП с таксолом — на сегодняшний день основное средство лечения при распространенном раке яичника, причем последовательность таксол – ЦП обеспечивает максимальное угнетение роста опухоли [59]. В комбинации ЦП с треосульфаном низкие дозы ЦП по сравнению с большими обусловливают увеличение продолжительности свободной от болезни жизни больных распространенным раком яичника в среднем с 19,6 до 24,7 мес. При последующем за ХТ полном удалении опухоли длительность жизни составила 39,8 и 49,5 мес соответственно [60]. По сводным данным французских онкологических клиник при раке яичника III–IV стадии неоадъювантная терапия позволила оперировать 80% больных [61].

При распространенном раке желудка основной метод лечения — полная хирургическая резекция первичной опухоли и путей лимфооттока. Применение послеоперационной ХТ существенного не улучшает прогноз. Предоперационная ХТ на первично нерезектабельных стадиях малоэффективна. В большинстве опубликованных исследований отсутствуют адекватные методы, обеспечивающие длительный эффект [29]. Терапевтическая схема: эпирубицин (50 мг/м$^2$) + ЦП (60 мг/м$^2$ в 1-й день внутривенно) + терафур (360 мг/кг перорально) в сочетании с кальций фолинатом (45 мг в день) и урацилом и течение 21 дня (повторные курсы с семидневными перерывами), — приводит при распространенном неоперабельном раке желудка в 57,5% к положительному результату (полная ремиссия — 6,3%). Среднее время жизни больных — 15 мес [62]. Результаты фазы II испытаний схемы ПХТ, включающей митомицин С (3 мг/м$^2$) + флуороурацил (150 мг/м$^2$) + фолиновая кислота (100 мг/м$^2$) в 1–3-й день с повторением через 22 дня, при распространенном раке желудка у лиц в возрасте старше 65 лет малоутешительные: средняя продолжительность жизни больных 11,5 мес мало отличалась от контрольной (8–10 мес) [63]. Адъювантная ХТ (флуороурацил + доксорубицин после резекции желудка) исследовалась на протяжении 1984–1996 гг. [30]. Схема включала 12 циклов (40 мг/м$^2$ доксорубицина каждые 3 нед + флуороурацил еженедельно на протяжении 60 нед), закончили протокол 64% боль-

ных, из них — 71,7% без рецидива на протяжении ХТ. Из общего числа 301 пациентов 5- и 10-летняя выживаемость составила 58,4 и 46,5% соответственно [30].

При локально распространенном раке поджелудочной железы проведение лучевой терапии (разовая доза 1,6 Гр, суммарно 50,4–55,8 Гр) с одновременным введением митомицина С и флуороурацил обусловило в 37% последующую резектабельность [64].

Лечение при распространенных формах рака желудка, яичника, поджелудочной железы, как и рака легкого, остается актуальной проблемой. Существенные сдвиги к лучшему могут быть достигнуты при использовании в схемах ПХТ новых препаратов — полиплатиллена, таксола, винорелбина, гемцитабина, ирино- и топотекана [65, 66]. Определенные перспективы связаны с изучением и прицельным подавлением активности отдельных белков, играющих патогенетическую роль в процессе злокачественной трансформации.

Топоизомеразы — группа ферментов, участвующих в транскрипции и репликации ДНК и активирующихся при опухолевом росте, успешно подавляются иринотеканом и топотеканом. Биомаркер эпителиального бластомогенеза — сверхактивация фермента циклооксигеназы (особенно ее изоформы-2, COX-2) — усиливается под влиянием этопозида, адриамицина, винкристина. Ингибиторы COX-2 сулиндак и индометацин дозозависимо угнетают опухолевый рост и рекомендуются в качестве адъювантов в схемах ПХТ для снижения токсичности и повышения эффекта терапии [67], в частности, при распространенном раке поджелудочной железы [68]. Рецепторы эпидермального фактора рост EGF-R являются звеном механизма усиления и пролиферации клеток при многих солидных опухолях. Терапевтическое использование антител к этому рецептору резко повысило апоптоз клеток высокометастатического рака поджелудочной железы человека и снизило экспрессию факторов ангиогенеза [69]. Аналогичного эффекта удается достигнуть с помощью природного соединения — изофлавона генистеина. Генистеин связывает EGF-R с образованием цитотоксического комплекса. Противоопухолевый эффект генистеина значителен: доза неконьюгированного препарата, снижающая на 50% пролиферацию опухолевых клеток ($1C_{50}$), > 10 мкМ; для генистеина, конъюгированного с EGF-R, она наномолярна [70]. Другие природные (пищевые) компоненты, как установлено, также обладают выраженной антибластомной активностью и могут быть использованы как основа для синтеза новых противоопухолевых препаратов. Изотиоцианаты (сульфорафан) — компоненты крестоцветных (брокколи, кольраби, капуста белокачанная) — это мощные индукторы ферментов II фазы детоксикации (GSH-S-трансфераз), защищающие от метаболической активации канцерогенов [71]. Мощные фенольные антиоксиданты зеленого и черного чая, красного винограда, в особенности эпигаллокатехин-галлат (EGCG), обладают собственным противоопухолевым действием и усиливают эффект доксорубицина [72], ЦП [73]. Синтез растворимых аналогов EGCG, длительно сохраняющих активность в биологических средах, возможно приведет к получению эффективных и малотоксичных антиканцерогенов. К потенциально активным агентам природного происхождения относятся также цитокины. При канцероматозе брюшины у больных раком яичника и гастроинтестинальным раком хороший эффект достигнут с помощью интерлейкина IL-12: в двух случаях из трех отмечали полную ремиссию, в третьем — стабилизацию процесса. Доза IL-12 при внутрибрюшном введении постепенно повышалась с 3 до 100 нг/кг (максимально 300 мг/кг) без токсических эффектов [74]. IL-6, напротив, является маркером плохого прогноза при асцитных формах рака яичника [75].

ХТ будущего связана, вероятно, с прогрессом генной терапии, с трансфекцией генов-супрессоров [76–78], вызывающих блокаду клеточного цикла и апоптоз опухолевых клеток, угнетающих активность тирозинкиназ, снижающих метастатический потенциал опухолевых клеток.

## ЛИТЕРАТУРА


1. **Шалимов СА, Кейсевич ЛВ, Литвиненко АА и др.** Лечение неоперабельных опухолей органов брюшной полости. К: Преса України, 1998. 255 с.
2. Злокачественные опухоли / Под ред НН Петрова / Л: Медгиз, 1948; **1**: 5–23.
3. Злокачественные заболевания на Украине в 1993–1995 гг. К: 1996. 104 с.
4. **Терещенко ИП, Кошулина АП.** Патол физиол эксп тер 1995; (3): 10–5.
5. **Bunn PA, Kelly K.** Clin. Cancer Res 1998; **4**: 1087–100.
6. **Soquet CJ, Chauvm F, Boissel JP, *et al.*** Lancet 1993; **342**: 19–2l.
7. **Marino R, Pampfllono S, Preatowi A, *et al.*** Chest 1994; **106**: 861–5.
8. **Пономарева ОВ, Кулик ГИ, Бондарук ОС и др.** Онкология 2004; **6** (3): 211–4.
9. **Rosenberg B, van Camp L, Trosko JE, Mansour VH.** Nature 1969; **222**: 385–7.
10. **Cook RM, Miller J, Bunn PA.** Curr Probl Cancer 1993; **17**: 69–144.
11. **Сидорик ЕП, Бурлака АП, Сидорик ОА, Корчевая ЛМ.** Эксперим онкол 1983; **5** (1): 13–19.
12. **Шалимов СА, Волченскова ИИ, Литвиненко АА и др.** Онкология 2006; **8** (1): 74–7.
13. **Bunn PA.** Semin Oncol 1989; **16**: 27–33.
14. **Reedrjik J.** Chem Commun 1996; (7): 801–6.
15. **Borst P, Evers R, Kool M,Wijndholds J, *et al.*** J Nat Cancer Inst 2000; **92**: 1295–302.
16. **Oguri T, Jsobe T, Fujitaka K, *et al.*** Int J Cancer 2001; **93**: 584–9.
17. **Vendier D, Calvez V, Massade L, *et al.*** J Nat Cancer Inst 2000; **92**: 642–7.
18. **Toyomasu T, Thai G, Khokhar AB, Siddik ZH.** Proc Am Assoc Cancer Res 1998; **39**: abstr 1066.
19. **Munoz J, Ahmed H.** Proc Am Assoc Cancer Res 1998; **39**: abstr 158.
20. **Garrido C, Ottavi P, Fromentin A, *et al.*** Cancer Res 1995; **55**: 2661–7.
21. **Arrigo AP, Miller WEG.** Small stress proteins. Springer. Berlin: 2002: 187.
22. **Cummings J, Zelcer N, Allen JD, *et al.*** Proc Am Assoc Cancer Res 2001; **42**: abstr 1497.
23. **Stewart DJ, Dahrouge S.** Proc Am Assoc Cancer Res 1999; **40**: abstr 1239.
24. **Rixe O, Ortuzar W, Alvarez M, *et al.*** Biochem Pharmacol 1996; **52**: 1855–65.

25. **Новик АВ, Моисеенко ВМ.** Вопр онкологии 2004; **50** (3): 271–7.
26. **Billingham LJ, Cullen MH, Woods J, *et al.*** Lung Cancer 1997; **18** (l): abstr 9.
27. **Nemati F, Liwartowski A, De Cremoux P, *et al.*** Clin Cancer Res 2000; **6**: 2075–86.
28. **Brunner TB, Grabenbauer GG, Kastl S, *et al.*** Onkologie 2000; **23**: 436–42.
29. **Schumacher ChP, Fink U, Becker K, *et al.*** Cancer 2001; **91**: 918–27.
30. **Jeung HC, Rha ShY, Noh SH, *et al.*** Cancer 2001; **91**: 2016–25.
31. **Крисс ЕЕ, Волченскова ИИ, Григорьева АС и др.** Координационные соединения металлов в медицине. К: Наукова думка, 1986. 216 с.
32. **Шалимов СА, Кейсевич ЛВ, Трохименко ЕП и др.** Врачебное дело 1988; (7): 79–82.
33. **Шалимов СА, Кейсевич ЛВ, Волченскова ИИ и др.** Клин хирургия 1992; (1): 40–1.
34. **Шалімов СО, Кейсевич ЛВ, Майданевич НМ та ін.** Спосіб одержання комплексної сполуки платини (11) з н-ДНК, що має протипухлинну активність. Патент України № 3801 від 27.01.94.
35. **Шалимов СА, Кейсевич ЛВ, Волченскова ИИ, Майданевич РМ.** Способ получения соединения платины (11) с ДНК, которое имеет иммуномодулирующее и противоопухолевое действие. Патент України № 10347 від 20.05.97.
36. **Шалімов СО, Кейсевич ЛВ, Волченскова ІІ.** Лікувальна форма протипухлинного препарату на основі похідного платини (11) з поліаніоном ДНК. Патент України № 22221А. Бюл 3 від 30.06.98.
37. **Яценко ЛД, Никишин ЛФ, Трохименко ОП и др.** Матер научно-практ конфер онкологов Украины. Черкассы, 1994: 74–5.
38. **Свинцицкий ВС.** Клиническая оценка эффективности использования нового производного платины в комплексном лечении больных распространенным раком яичников. [Автореф дис ... канд мед наук]. К: 1992. 26 с.
39. **Шалимов СА, Толстопятов БФ, Кейсевич ЛИ и др.** Клин хирургия 1995; (6): 4–6.
40. **Шалимов СА, Кейсевич ЛВ, Волченскова ИИ и др.** Клин хирургия 1997; (2): 9–12.
41. **Yoo YD, Park JK, Choi JY, *et al.*** Clin Cancer Res 1998; **4**: 3063–8.
42. **Kelly K, Mildiacel-Kamel N, Pan Z, *et al.*** Clin Cancer Res 2000; **6**: 3474–9.
43. **Liebes L, Potmesil M, Kim T, *et al.*** Clin Cancer Res 1998; **4**: 545–57.
44. **Eder JP, Supko JG, Lynch T, *et al.*** Clin Cancer Res 1998; **4**: 317–24.
45. **Crewford J, Rourke M, Schiller JH, *et al.*** J CIin Oncol 1996; **14**: 2777–84.
46. Comment in: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Brit J Med 1995; **311**: 889–90.
47. **Yellan SB, Cella DF.** J CIin Oncol 1995; **13**: 1255–64.
48. **Tan V, Herrera C, Einzroj AJ, Wienult H.** Proc Am Assoc Cancer Res 1995; **14**: abstr 366.
49. **Breathnach OS, Georgiadis MC, Schuler BC, *et al.*** Clin Cancer Res 2000; **6**: 2670–6.
50. **Giaccone G, Postmus P, Debruine C, *et al.*** Proc Am Assoc Cancer Res 1997; **16**: abstr 460a.
51. **Felip E, Massuti B, Camps C, *et al.*** Clin Cancer Res 1998; **4**: 2723–8.
52. **Choy H.** Int J Cancer 2001; **90**: 113–27.
53. **Choy H, Safran H, Akerley W, *et al.*** Clin Cancer Res 1998; **4**: 1931–6.
54. **Leonard CE, Chan DC, Chou TC, *et al.*** Cancer Res 1996; **56**: 5198–204.
55. **Kelly K, Pan Zh, Wood ME, *et al.*** Clin Cancer Res 1999; **5**: 3419–24.
56. **Hershey AE, Kurzman JD, Forrest LJ, *et al.*** Clin Cancer Res 1999; **5**: 2653–9.
57. **McGinn CJ, Sherwach DC, Lawrence TS.** J Nat Cancer Inst 1996; **88**: 1193–203.
58. **Okishio K, Kudoh S, Kurichara N, *et al.*** Cell Pharmacol 1996; **3**: 247–52.
59. **Yamamoto K, Kuchi Y, Hirata J, *et al.*** Proc Am Assoc Cancer Res 1998; **39**: abstr 1976.
60. **Meride E, Ackermann S, Beck EP, *et al.*** Onkologie 2000; **23**: 232–8.
61. **Ausquer Y, Leblanc E, Clough K, *et al.*** Cancer 2001; **91**: 2329–34.
62. **Jeen YT, Yoon SY, Shin SW, *et al.*** Cancer 2001; **92**: 2288–93.
63. **Hortung G, Hofhemz R, Buchheidt D, *et al.*** Onkologie 2000; **23**: 444–7.
64. **Brunner TB, Grabenbauer GG, Kastl S, *et al.*** Onkologie 2000; **23**: 436–42.
65. **Стенина МБ.** Практ онкология 2004; **5** (2): 154–62.
66. **Орлова РВ.** Лекарственное лечение опухолей желудочно-кишечного тракта 2005; **6** (1): 33–42.
67. **Vairio H.** Int J Cancer 2001; **94**: 613–4.
68. **Kokawa A, Kondo H, Gotoda T, *et al.*** Cancer 2001; **91**: 333–8.
69. **Harbisow MT, Bruns CJ, Dawis DW, *et al.*** Clin Cancer Res 1999; **5**: abstr 31.
70. **Uckiin FM, Narla RK, Jun X, *et al.*** Clin Cancer Res 1998; **4**: 901–12.
71. **Ye L, Zhang Y.** Proc Am Assoc Cancer Res 2001; **42**: abstr 9650.
72. **Немцова ЕР, Сергеева ТВ, Безбородова ОА и др.** Рос онкол журн 2004; (3) 40–5.
73. **Mimoto J, Matsuo K, Kiura K, *et al.*** Proc Am Assoc Cancer Res 1998; **40**: abstr 3502.
74. **Lenzi R, Kudelka A, Veirschraegen C, *et al.*** Clin Cancer Res 1999; **5**: abstr 3805.
75. **Coley HM, Reynolds LJ, Thomas H.** Proc Am Assoc Cancer Res 2001;**42**: abstr 1322.
76. **Son K.** Proc Am Assoc Cancer Res 1998; **39**: abstr 3523.
77. **Naruse J, Yoshino H, Minato K, *et al.*** Int J Cancer 2000; **88**: 377–383.
78. **Nakagawa T, Tanaka S, Suzuki H, *et al.*** Int J Cancer 2000; **88**: 384–91.

## CHEMOTHERAPY OF INOPERABLE TUMORS OF THORACIC AND ABDOMINAL CAVITIES

***L.D. Yatsenko***

**Summary.** *The paper reviews the main areas, means and ways to improve the efficacy of anti-tumor treatment in disseminated forms of malignant process in thoracic and abdominal cavities. Data is provided on the high efficacy and low toxicity of chemotherapeutic treatment with domestic anti-tumor drug containing complexes of platinum with deoxyribonucleic acid.*

**Key Words:** inoperable tumors of thoracic and abdominal cavities, chemotherapy, efficacy.

**Адрес для переписки:**
Яценко Л.Д.
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Институт онкологии АМН Украины,
отделение противоопухолевой терапии