

И.Б. Щепотин

С.Р.Т. Эванс

Институт онкологии  
АМН Украины, Киев, УкраинаУниверситет Джорджа  
Вашингтона, США**Ключевые слова:** неоперабельный рак желудка, моно- и полихимиотерапия, ФАРМОРУБИЦИН, АДРИБЛАСТИН.

# ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

**Резюме.** Рассмотрены данные о результатах применения моно- и полихимиотерапии у больных с неоперабельным раком желудка. На основании анализа данных специальной литературы и собственного опыта авторы пришли к выводу, что оптимальной в лечении таких больных является схема FLEP (флуороурацил, кальция фолинат, ФАРМОРУБИЦИН, цисплатин).

## ВВЕДЕНИЕ

Примерно у 25–30% больных раком желудка (РЖ) уже при первичном установлении диагноза становится понятным, что произвести радикальное оперативное вмешательство из-за распространенности опухолевого процесса невозможно. Примерно у такого же количества пациентов этот факт останавливают после вскрытия брюшной полости. Таким образом, примерно у 50–70% больных при первичном обнаружении диагностируют РЖ в запущенной стадии. Лишь у 20–30% первично выявленных больных можно выполнить радикальную операцию, а возможность прожить 5-летний срок после операции существует только у 3–5 больных из 100 заболевших [1]. Больным с запущенным РЖ, как правило, назначают симптоматическое лечение или рекомендуют с паллиативной целью курс химиотерапии (ХТ). Вопрос об эффективности ХТ у больных с неоперабельным РЖ, несмотря на большое количество исследований в этой области, остается открытым. В данной публикации мы решили проанализировать данные современной литературы о целесообразности применения моно- и полихимиотерапии у больных с неоперабельным РЖ, а также выработать наиболее адекватный подход к решению этой сложной задачи.

## МОНОХИМИОТЕРАПИЯ (МХТ) ДЛЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ

Разработка наиболее эффективных схем ХТ для пациентов с онкологическими заболеваниями, в частности РЖ, в первую очередь заключается в детальном изучении системного, т.е. внутривенного или перорального, применения различных химиопрепаратов (ХП) в режиме монохимиотерапии (МХТ) для неоперабельных больных с наихудшим прогнозом. К концу XX столетия были испытаны многие лекарственные препараты, сводные данные об эффективности которых представлены в табл. 1.

Наиболее изученным препаратом является флуороурацил, при применении которого у 21% больных достигается уменьшение объема опухоли или отмечается временное прекращение ее роста. Вво-

дят его в основном по двум схемам. Одна из них заключается в ежедневном назначении препарата в течение 5 сут с последующим повторением курсов через 4–5 нед. По другой схеме препарат вводят еженедельно до достижения положительного результата. У больных РЖ применение данного ХП независимо от схемы приводит к одинаковому терапевтическому эффекту и вызывает сходные токсические проявления. Наиболее распространенными побочными эффектами являются повреждение слизистой оболочки с развитием мукозита, диарея, угнетение функции костного мозга, отеки. Митомицин — противоопухолевый антибиотик, который, вероятно, действует на опухоль как алкилирующий агент, также широко применяли для консервативного лечения неоперабельного РЖ, в частности в Японии. Положительные результаты отмечены у 30% больных. Одним из серьезных побочных эффектов препарата является отсроченное ку-

Таблица 1  
Эффективность различных ХП при системной МХТ  
больных с неоперабельным РЖ

ХП	Количество больных	Количество положительных результатов, %
<b>Антиметаболиты</b>		
Флуороурацил	416	21
Тегифур (перорально)	27	19
Метотрексат	28	11
Триазинат	26	15
Гидроксимочевина (перорально)	31	19
<b>Антибиотики</b>		
Митомицин	211	30
Доксорубин (АДРИБЛАСТИН, «Pharmacia Corporation»)	141	17
Эпирубин (ФАРМОРУБИЦИН, «Pharmacia Corporation»)	80	19
<b>Тяжелые металлы</b>		
Цисплатин	139	19
Карбоплатин	41	5
<b>Алкилирующие вещества</b>		
Кармустин	33	18
Семустин	37	8
Хлорамбуцил	18	17
<b>Другие вещества</b>		
Урацил (перорально)	34	27
Этопозид	25	12
Амсакрин	125	0

## ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

мулятивное угнетение функции костного мозга. Доксорубин, третий по частоте применения у больных РЖ относится к антрациклиновым антибиотикам. При его назначении положительный результат лечения отмечен у 17% пациентов. Побочные эффекты возникают рано и относительно легко устранимы. Однако в ряде случаев применение доксорубина может сопровождаться необратимыми повреждениями сердечной мышцы вплоть до развития инфаркта миокарда. К сожалению, при применении в режиме МХТ все перечисленные выше препараты, обладая выраженными побочными эффектами, не способствуют существенному увеличению выживаемости больных с неоперабельным РЖ.

### ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ (ПХТ) У БОЛЬНЫХ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ РЖ

На основании изучения индивидуальной эффективности различных ХП у больных с неоперабельным РЖ было предпринято большое количество попыток создать различные комбинации препаратов, которые были бы эффективны при запущенном РЖ и продлевали жизнь больного. Описание некоторых схем лечения приведено в табл. 2, а обобщенные результаты рандомизированных исследований представлены в табл. 3. Следует отметить, что коопери-

рованные исследования, проводимые одновременно во многих онкологических учреждениях, как правило, свидетельствовали о худших результатах, чем те, которые были получены только в одном лечебном учреждении.

Схему FAM (флуороурацил/АДРИБЛАСТИН/митомидин) впервые предложили в конце 70-х годов Macdonald и соавторы [2] и в середине 80-х годов ее уже широко применяли во многих странах мира для лечения больных с неоперабельным РЖ. Исследование Macdonald и соавторов [2] показало, что в результате применения этой схемы у 42% больных была отмечена частичная регрессия (ЧР) опухоли, но ни в одном случае не наблюдалось полного ее исчезновения. Медиана выживаемости (МВ), то есть срок, за который количество наблюдений уменьшается вдвое (на 50%), равнялась 9 мес, МВ во всей группе больных — 5,5 мес, а у больных с ЧР опухоли в результате лечения — 12,5 мес. С тех пор схему FAM применили для лечения более чем 650 больных с неоперабельным РЖ. При этом регрессия опухоли была отмечена у 30%, а полная регрессия (ПР) — только у 2% больных. Продолжительность ремиссии, по сводным данным, составила 5–10 мес, а МВ — 6–9 мес. Более чем 300 больным назначили модифицированную схему ПХТ FAM, суть которой состояла в повышении дозы АДРИБЛАСТИНА и уменьшении интервалов между его введением. В целом регрессия опухоли была отмечена у 28% больных, то есть модификация схемы FAM не сопровождалась ни увеличением количества случаев регрессии опухоли, ни увеличением выживаемости больных. Два перспективных рандомизированных исследования по изучению эффективности этой схемы были выполнены специально созданной в США группой по изучению опухолей пищеварительного тракта. В первом исследовании всех больных разделили на 4 основные группы. Больные 1-й группы получали флуороурацил/семусти, 2-й — флуороурацил/АДРИБЛАСТИН/семусти (FAMe), 3-й — FAM и 4-й — флуороурацил/разоксан/семусти (FIMe). При применении схемы FAM регрессия опухоли была отмечена у 25% больных и МВ составила в среднем 30 нед. При применении схемы FAMe были достигнуты почти аналогичные результаты: регрессия опухоли была отмечена у 30%, а МВ составила 34 нед. В другом исследовании, проведенном группой по изучению опухолей пищеварительного тракта, больных с неоперабельным РЖ разделили на 3 группы. В 1-ю группу вошли больные, получавшие ПХТ по схеме FAM, во 2-ю — по схеме FAMe и в 3-ю — по схеме FA (флуороурацил/АДРИБЛАСТИН). Больных включили в группу FA в целях оценки вклада митомидина и семустина в эффективность комбинированного применения флуороурацила и АДРИБЛАСТИНА для ХТ больных с неоперабельным РЖ. Во все три группы включили больных с запущенным РЖ с наличием отдаленных метастазов. После при-

Таблица 2

Схемы ПХТ при РЖ

Препарат	Доза, мг/м <sup>2</sup>	Дни лечения
<b>FAM (повторение курса через 8 нед)</b>		
Флуороурацил	600	1, 8, 29, 36-й
АДРИБЛАСТИН	30	1, 29-й
Митомидин	10	1-й
<b>FEP (повторение курса через 5 нед)</b>		
Флуороурацил	300	1-5-й
ФАРМОРУБИЦИН	40	1-й
Цисплатин	60	1-й
<b>FAP (повторение курса через 8 нед)</b>		
Флуороурацил	300	1-5-й
АДРИБЛАСТИН	40	1-й
Цисплатин	60	1-й
<b>FAMTX (повторение курса через 29 сут)</b>		
Флуороурацил	1500	1-й
Метотрексат	1500	1-й
АДРИБЛАСТИН	30	15-й
<b>EAP (повторение курса через 29 сут)</b>		
Этопозид	125	4, 5, 6-й
АДРИБЛАСТИН	20	1, 7-й
Цисплатин	40	2, 8-й
<b>ELF (повторение курса через 3-4 нед)</b>		
Этопозид	120	1-3-й
Флуороурацил	500	1-3-й
Кальция фолиат	300	1-3-й

Таблица 3

Эффективность различных комбинаций ХП для системной ПХТ больных с неоперабельным РЖ

Схема ПХТ	Количество больных	Количество больных с положительным результатом, %	МВ (мес)
FAM	656	30	6-9
FAMe	141	25	5,5-8,5
FAP	234	34	6-13
EAP	173	53	6-9
ELF	51	53	11
FAMTX	364	41	3,5-10,5

менения схемы FАМе ЧР опухоли была отмечена у 25%, после применения FАМ — у 19%, а после FА — только у 5% больных. Несмотря на то, что МВ была несколько больше после применения схемы FАМе, данные сравнительного анализа не показали достоверных различий в выживаемости больных после применения всех трех схем ПХТ. Северная центральная группа по лечению рака провела сравнительное изучение клинической эффективности МХТ с использованием флуороурацила и ПХТ по схемам FАМ и FА у больных с неоперабельным РЖ [3]. МВ больных во всех трех группах составила 29 нед. Поскольку ПХТ, проведенная по обеим схемам, не сопровождается увеличением продолжительности жизни больных, а стоимость ее значительно превышает стоимость МХТ флуороурацилом, авторы рекомендовали МХТ как основной метод лечения при неоперабельном РЖ.

Схема FАР(флуороурацил/АДРИБЛАСТИН/цисплатин) была предложена для изучения возможного синергизма между флуороурацилом и цисплатином. После проведения ПХТ по этой схеме ЧР опухоли установлена у 34% больных, ПР — у 5%. МВ составила 6–13 мес. Цисплатин и АДРИБЛАСТИН назначали соответственно в дозах 60–100 мг/м<sup>2</sup> и 30–60 мг/м<sup>2</sup> на курс лечения. В различных исследованиях дозу и схему введения флуороурацила варьировали.

Группа по изучению опухолей пищеварительного тракта в США в 1988 г. провела рандомизированное сравнение клинической эффективности ПХТ по схемам FАР, FАМе и FАТ (флуороурацил/АДРИБЛАСТИН/триазинат) у 249 больных с неоперабельным РЖ. Это исследование было предпринято в целях оценки эффективности цисплатина, семустина и триазината в комбинации с флуороурацилом и АДРИБЛАСТИНОМ. После проведения ПХТ по названным схемам регрессия опухоли была отмечена соответственно у 19, 15 и 20% больных, а МВ составила 31, 24 и 30 нед. Выраженные побочные действия препаратов были отмечены у 69% больных после применения FАР, у 62% — после FАМе и у 42% — после FАТ.

ПХТ по схеме FЕР (флуороурацил/ФАРМОУБИЦИН/цисплатин) проводили Cunnigham и соавторы [4] для лечения больных с запущенным РЖ в 1990 г., в результате чего у 71% больных была достигнута объективная регрессия опухоли. В другом исследовании после применения FЕР у 37% больных с неоперабельным РЖ была достигнута ЧР, а у 17% — ПР опухоли [5]. В обоих исследованиях продолжительность жизни больных не указана.

Preusser и соавторы [6] показали, что при использовании разработанной ими схемы ПХТ EАР (этопозид/АДРИБЛАСТИН/цисплатин) ЧР опухоли достигнута у 64%, а ПР — у 21% больных. МВ составила 9 мес. Позднее эти же авторы установили, что у 73% больных с местно-распространенным опухолевым процессом достигнута ЧР, а у 29% — ПР. У

больных с отдаленными метастазами ЧР наблюдается в 49%, а ПР — в 8% случаев. При этом МВ у больных с местно-распространенным РЖ составила 17 мес, а у больных с отдаленными метастазами — 8,5 мес. МВ у всех больных — 10 мес. Схему EАР применяли у 173 больных с запущенным РЖ. В результате в 53% случаев отмечена ЧР, а в 6% — ПР опухоли. Однако в этих же исследованиях у 10–14% больных была зарегистрирована смерть в результате применения данной схемы ПХТ. В связи с выраженной токсичностью схемы EАР ее создатели [7] предложили схему ELF (этопозид/кальция фоллинат/флуороурацил), при применении которой ЧР опухоли отмечена у 53%, а ПР — у 12% пациентов. При этом у больных с местно-распространенным опухолевым процессом ЧР была отмечена в 70%, а у больных с отдаленными метастазами — в 49% случаев. МВ была приблизительно такой же, как после применения схемы EАР, и составляла 11 мес. Угнетение функции костного мозга установлено у 20% больных, другие негематологические осложнения были слабовыраженными и не требовали специальной коррекции.

В 1989 г. Klein [8] предложил оригинальную схему ПХТ FАМТХ (флуороурацил/метотрексат/АДРИБЛАСТИН), суть которой состояла во введении метотрексата в высоких дозах с последующим введением через 1 ч флуороурацила. После применения данной схемы у 100 больных с запущенным РЖ ЧР опухоли достигнута в 59%, ПР — в 12% случаев, а обусловленная лечением летальность составила 3%. Средняя продолжительность жизни для всех больных составила 9 мес.

Сравнительная характеристика современных наиболее эффективных для лечения неоперабельного РЖ схем ПХТ в рандомизируемых контролируемых исследованиях представляет огромный клинический интерес. Так, при сравнении эффективности схем EАР и FАМТХ установлено, что ЧР опухоли возникала приблизительно с одинаковой частотой в обеих группах — соответственно в 20 и 33% случаев [9]. Однако ПР опухоли достигнута у 10% больных после применения FАМТХ, тогда как после EАР ПР опухоли не наблюдали. Побочные эффекты и осложнения, особенно со стороны костного мозга, были значительно более выражены после использования схемы EАР. Смерть 13% больных, обусловленная проведением ХТ, отмечена после применения схемы EАР, тогда как после FАМТХ никто из больных не умер. МВ больных в обеих группах была приблизительно одинаковой и составляла 6–7 мес. Таким образом, схема FАМТХ обладает рядом преимуществ по сравнению с EАР. Европейская организация по исследованию и лечению рака провела рандомизированный сравнительный анализ эффективности ПХТ по схемам FАМТХ и FАМ у 208 больных РЖ [10]. После применения схемы FАМТХ регрессия опухоли отмечена у 41% больных, а после FАМ — только у 9%. МВ больных была выше также

## ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

после применения FAMTX и составила в среднем 42 нед, тогда как после применения FAM — только 29 нед. Летальность, обусловленная применением FAM и FAMTX, была приблизительно одинаковой в обеих группах и составила соответственно 3 и 4%. Одногодичная выживаемость после FAMTX составила 41%, тогда как после FAM — только 22%. Более того, никто из больных, получавших ПХТ по схеме FAM, не пережил двухгодичный срок, тогда как 9% пациентов с неоперабельным РЖ жили более 2 лет после применения ПХТ по схеме FAMTX. Угнетение функции костного мозга было более выраженным после применения FAM. Это исследование также продемонстрировало, что в настоящее время для лечения больных РЖ схема FAMTX является наиболее эффективной.

Большинство предложенных схем системной ПХТ не обладают явными преимуществами в сравнении с применением МХТ у больных с неоперабельным РЖ. Обнадёживающие результаты были получены Европейской группой по исследованию и лечению рака, которые продемонстрировали значительные преимущества ПХТ по схеме FAMTX, а также Cunnigham и соавторами [4], показавшими высокую эффективность схемы FEP. У нас есть практический опыт применения многих современных схем ХТ для лечения больных РЖ: FA, FAM, FAMTX, ELF, FAP. Однако, проанализировав клиническую эффективность и частоту осложнений, возникших вследствие применения различных схем, мы пришли к выводу, что наиболее оптимальной схемой является FLEP (флуороурацил/кальция фолилат/ФАРМОРУБИЦИН/цисплатин): 1–2-й день — после 1-часовой инфузии 30 мг кальция фолината вводят флуороурацил (300 мг/м<sup>2</sup> в течение 8 ч) и ФАРМОРУБИЦИН (20 мг/м<sup>2</sup> в течение 2 ч); 3-й день — после 1-часовой инфузии 30 мг кальция фолината вводят флуороурацил (300 мг/м<sup>2</sup> в течение 8 ч); 4–5-й дни — после 1-часовой инфузии 30 мг кальция фолината вводят флуороурацил (300 мг/м<sup>2</sup> в течение 8 ч) и цисплатин (30 мг/м<sup>2</sup> в течение 2 ч). В целях профилактики таких токсических реакций, как тошнота и рвота, а также для улучшения качества жизни больного в течение курса ХТ за 15 мин до каждого введения ХП назначали ондансетрон внутривенно по 0,15 мг/кг.

Представляются перспективными три пути повышения эффективности ХТ при неоперабельном РЖ: 1 — изменение способов доставки ХП к опухоли; 2 — разработка и клиническая апробация новых, потенциально эффективных, ХП и схем лечения; 3 — обязательное применение препаратов, уменьшающих выраженность побочных явлений и осложнений ХТ.

### ИЗМЕНЕНИЕ СПОСОБОВ ДОСТАВКИ ХП К ОПУХОЛИ

Мы проводили рандомизированное исследование эффективности суперселективной внутриарте-

риальной химиотерапии (ВАХТ) у больных с местно-распространённым неоперабельным РЖ, которым ранее выполняли пробную лапаротомию или симптоматическую операцию. Под наблюдением находились 20 больных. Из них 10 больным первой группы проводили 2 курса суперселективной ВАХТ по схеме FLEP (флуороурацил/кальций фолилат/ФАРМОРУБИЦИН/цисплатин) с 29-дневным интервалом и последующим оперативным вмешательством типа second-look. Во вторую группу были включены 10 больных, которым выполняли только пробную лапаротомию или симптоматическую операцию без последующего назначения специального лечения. Всем больным первой группы проводили контрольные УЗ-исследования и компьютерную томографию органов брюшной полости до и после второго курса ХТ. У 7 пациентов достигнута ЧР опухоли, а у 3 отмечена стабилизация роста опухоли без изменения ее размеров. У всех 7 больных с ЧР опухоли проведено радикальное оперативное вмешательство, тогда как у остальных 3 — пробная лапаротомия или симптоматическая операция. Наши предварительные результаты свидетельствуют о том, что суперселективная ВАХТ приводит к значительной регрессии опухоли желудка у ранее неоперабельных больных, что позволит провести повторную радикальную операцию и, возможно, будет способствовать увеличению выживаемости больных. Технология суперселективной внутриартериальной катетеризации магистральных сосудов желудка для проведения ХТ и ее клиническая эффективность описаны нами ранее [11].

### РАЗРАБОТКА И КЛИНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ НОВЫХ, ПОТЕНЦИАЛЬНО ЭФФЕКТИВНЫХ, ХП И СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ

К сожалению, до настоящего времени не синтезирован ни один ХП, обладающий высокой противоопухолевой активностью при РЖ. Однако в последние годы был синтезирован препарат гемцитабин, высокая противоопухолевая эффективность которого установлена при ряде солидных опухолей. В настоящее время, согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), гемцитабин является препаратом выбора для лечения больных раком поджелудочной железы. Наш предварительный опыт показал, что у больных с неоперабельным РЖ этот препарат в комбинации с препаратами платины обладает выраженным противоопухолевым эффектом, проявляющимся в значительном уменьшении размеров первичной опухоли, уменьшении и исчезновении асцита, существенном улучшении качества жизни, что позволило провести реконструктивную паллиативную резекцию желудка. Сведения о высокой клинической эффективности гемцитабина у больных РЖ должны быть подтверждены результатами рандомизированного исследования, после чего данный препарат можно будет применять в клинической практике.

## ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ, УМЕНЬШАЮЩИХ ВЫРАЖЕННОСТЬ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ ХТ

Как указывалось выше, перед каждым введением ХП (схема FLEP) мы применяли ондансетрон. Помимо угнетения функции костного мозга у большинства больных РЖ ХТ вызывает тошноту и рвоту, что приводит к дегидратации организма, снижению артериального давления, нарушению питания и уменьшению массы тела, а во многих случаях — и к развитию алкалоза. Возникновение этих побочных эффектов является основной причиной отказа больных от противоопухолевого лечения и дальнейшего наблюдения у онколога. Создание блокатора рецепторов серотонина — ондансетрона — позволило значительно облегчить состояние больных во время проведения ХТ, что в большинстве случаев способствовало завершению курса лечения. При применении этого препарата удалось полностью устранить тошноту и рвоту у 95% больных и обеспечить прием пищи в необходимом объеме у 65–88% пациентов, получающих ХП [12].

В заключение следует отметить, что в настоящее время отсутствуют ХП, которые при внутривенном введении в режиме МХТ или ПХТ смогли бы излечить больного с неоперабельным РЖ. В этой связи поиск новых препаратов и разработка новых схем ХТ для этих больных являются чрезвычайно актуальными. Низкую эффективность системной ХТ неоперабельного РЖ, вероятно, можно объяснить избытком опухолевой ткани, рост которой препарат в создаваемых при внутривенном введении концентрациях не в состоянии подавить. Наряду с этим суперселективная ВАХТ во многих случаях неоперабельного рака позволяет значительно уменьшить размеры первичной опухоли и провести радикальную операцию.

По нашему мнению, предпочтительной является схема FLEP (флуороурацил/кальция фолинат/ФАРМОРУБИЦИН/цисплатин), которая обладает сравнимой с другими современными схемами противоопухолевой эффективностью, но при этом является менее токсичной.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедков ИП. Комбинированное лечение злокачественных опухолей. Киев, 1975. 183 с.
2. Macdonald JS, Schein PS, Woolley PV, et al. Флуороурацил, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med* 1980; **93**: 533–6.
3. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinomas. Fluorouracil vs fluorouracil and

doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin and mitomycin. *JAMA* 1985; **253**: 2061–7.

4. Cunningham D, Cahn A, Menzies-Gow N, et al. Цисплатин, epirubicin and 5-fluorouracil has significant activity in advanced gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; **9**: 123.

5. Delfino C, Cacia G, Alasino C, et al. Флуороурацил + epirubicin + цисплатин in patients with advanced gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; **9**: 123.

6. Preusser P, Wilke H, Acherrath W, et al. Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and цисплатин in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1989; **7**: 1310–7.

7. Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. New developments in the treatment of gastric carcinoma. *Semin Oncol* 1990; **17**: 61–70.

8. Klein HO. Long-term results with FAMTX (Флуороурацил, АДРИБЛАСТИН, methotrexate) in advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 1989; **9**: 1025–6.

9. Kelsen D, Karpeh M, Schwartz G, et al. Neoadjuvant and postoperative chemotherapy for high-risk gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; **13**: 195.

10. Wils J, Klein HO, Wagener G, et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin: a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991; **9**: 827–32.

11. Щепотин ИБ, Эванс СРТ. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению. Киев: Книга Плюс, 2000. 227 с.

12. Miyamoto Y, Yagi K, Teramachi M, et al. Effect of ondansetron hydrochloride injection and tablets against nausea and vomiting in lung cancer patients receiving carboplatin. *Gan To Kagaku Rhyoho* 1999; **26** (1): 125–30.

## THE PROSPECTS FOR APPLICATION OF CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH INOPERABLE CARCINOMA OF THE STOMACH

I.B. Schepotin, S.R.T. Evans

**Summary.** *The review considers the effects of mono and polychemotherapy in patients with advanced carcinoma of the stomach. Based on the analysis of data reported in special literature, the authors concluded that the FLEP (fluorouracil, calcium folinate, PHARMORUBICIN, cisplatin) schedule is an optimal choice for treating such patients.*

**Key Words:** inoperable carcinoma of the stomach, mono and polychemotherapy, PHARMORUBICIN, АДРИБЛАСТИН.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта UBI-2046 фонда гражданских исследований и развития США.

This publication was made possible in part Award #UBI-2046 of U.S. Civilian Research and Development Foundation for the Independent States of the Former Soviet Union (CRDF).