

УДК: 616.33-006.6-085.281

Сенютович Р.В.¹, Івашук О.І.¹, Гонца А.О.²,

Юзефович В.Л.², Семенен Ю.В.²

Паліативна поліхіміотерапія при поширеному раку шлунка.

Кафедра онкології та радіології, БДМУ

Чернівецький обласний клінічний онкологічний диспансер

Резюме. Паліативна хемотерапія раку шлунка супроводжується ремісіями в 15-30% випадків, медіана виживання складає 9-11 місяців.

Ключові слова. Рак, шлунок, паліативна хіміотерапія.

В даному огляді літератури представлені дані щодо ефективності поліхіміотерапії при поширеному раку шлунка, включаючи роботи 2011 року.

5Fu+Доксорубіцин+МітоміцинС - 600 мг/м², 30 мг/м², 10 мг/м². Ця схема відома під назвою FAM. Ще в 1970 році ремісії після її застосування спостерігали в 42%, медіана виживання склала 5,5 місяців (12,5 місяців для респондерів) (MacDonald et al, 1980).

Однак дослідження, проведені в 1980 році не показали продовження виживання після застосування цієї схеми (Klein et al, 1989; Wils et al, 1986). Хоча безпосередні ремісії після цієї схеми спостерігали у 38% (після 5Fu – 18%), медіана виживання після обох схем склала 7 місяців (Cullinan et al, 1985).

Деякі дослідники поєднували схему (FAM) з доксорубіцином, метиломустином (FAME). Описана схема 5Fu + mitomicyn + cytozine arabinozide (FMC) (O'Connell MJ., 1985). Всі ці схеми FAM не виявили особливої ефективності (Arbuck et al, 1990; Lacave et al, 1987; Levi et al, 1986).

5Fu +доксорубіцин + метотрексат (схема FAMTX) (Klein et al, 1989). В цій схемі застосовують високі дози MTX (1500 мг/м²) і 5Fu (теж 1500 мг/м²). Далі дають високі дози лейковорину (терапія порятунку) та доксорубіцин (30 мг/м²). В одному з досліджень ця схема дала 58% ремісій (12 повних) у 100

пацієнтів. Однак 3 хворих померли від лікування (Klein et al, 1989). В другому дослідженні ця схема дала 33% ремісій (13 повних) (Wils et al, 1986).

Були порівняні схеми FAMTX і FAM (Wils et al, 1991).

Ремісії склали 41% і 9%. 1 річне і 2 річне виживання склало 41% - 9% і 22% і 0%. Від наслідків в хіміотерапії померли 4% хворих після FAMTX і 3% після FAM.

Схема EAP – etoposide, doxorubicin, cisplatin.

Preussers після схеми EAP (Preusser et al, 1989) спостерігав ремісії у 64% (21% повних). Однак медіана виживання склала всього 9 місяців. Дослідження з Dana Farber Cancer Institut показало 33% ремісій після застосування цієї схеми (8 – повних) (Lerner et al, 1992). Але токсичність! 11% хворих померли від лікування, 22% госпіталізовані з нейтропенічною гарячкою.

Хіміотерапія за схемою EAP була порівняна із схемою FAMTX (Kelsen et al, 1992). FAMTX – 33% ремісій (10 повних). EAP – 20% (тільки часткові ремісії). 13% хворих померли після схеми EAP. Загальне виживання практично не відрізнялось в обох групах (7 і 6 місяців).

Практично схема EAP через високу токсичність сьогодні не приміняється в клінічній практиці (O'Connell M.J. 1992).

Схема FEP (5-Fu, etoposide і cisplatin) не виявила яких небуть переваг перед згаданими вище методиками поліхіміотерапії (Cazar et al, 1986; Bajetta et al, 1998).

5Fu + cisplatin (FP).

5Fu вводили по 800 мг/м², дні 1-5; cisplatin (20 мг/м², дні 1-5). Ремісії зареєстровані у 43% хворих. Медіана виживання 7 місяців (Ohtsu et al, 1994).

В інших дослідженнях рівні ремісії склали 40-5% з доброю переносимістю (Rougier et al, 1994; Chung et al, 1997).

Постійні інфузії 5Fu в цій схемі дали тільки 10% ремісій (Williamson et al, 1995).

Etoposide + Leucovorin + 5Fu (ELF). Ця схема дала результати подібні до

схеми FAMTX (Wilke et al, 1990). Ремісії 48% (12% повні). Медіана виживання 10,5 місяців. В іншому дослідженні ця схема дала 32% ремісій (7 повних) (di Bartolomeo et al, 1995), 14% ремісій (Partyka et al, 1999). Комбінація ELF з епірубіцином (ELF –E) дала 49% ремісій (8% повних). Середнє виживання – 8 місяців (Colucci et al, 1999).

Група EORTC порівняла схеми FP, FAMTX та ELF. Ремісії склали 25%, 30% і 17%. Жодної суттєвої різниці у виживанні (7 – 9 місяців) (Wilke et al, 1995).

Схеми ПХТ з епірубіцином при раку шлунка. Схема епірубіцин 50 мг/м², 1 день, 5Fu, leucovorin (425 мг/м², 200 мг/м²) 1-5 дні, 38% ремісій.

Комбінація епірубіцин 50 мг/м², кожні 3 тижні, cisplatin 60 мг/м² кожні 3 тижні, 5Fu (200 мг/м² постійно) – схема ECF. Ремісії 56% (8% - повні). Середнє виживання 9 місяців.

Порівняння схем ELF і FAMTX (Waters et al, 1999). Ремісії 46% і 21%. Виживання 8,7 і 6,1 місяців, 2 річне виживання 14% і 5%.

Схема PELF (cisplatin, епірубіцин, 5Fu, leucovorin) дали 43% ремісій, але 2 летальних наслідки (Cocconi et al, 1994). Медіана виживання – 8,1 місяці PELF і 5,6 місяців FAM.

Схема PELF з глутатіоном і філгратіном - 62% ремісій (17% повних). Медіана виживання 11 місяців, 1-2 річне виживання 42 і 5% (Cascinu et al, 1997). Токсичність 3-4 ступеня у 38% хворих.

Комбінації ПХТ з таксанами.

Murad et al (1999) вводили paclitaxel (175 мг/м², 1 день), 5Fu 1500 мг/м² 2 день. Ремісії 65% (7 повних ремісій) (Murad et al, 1999). Медіана виживання – 12 місяців.

В іншому дослідженні (Roth et al, 1998) ремісії виявлено у 53%. Медіана виживання 8,6 місяців. У 68% хворих нейтропенія 3-4 ступеня.

Irinotecan + Cisplatin. Комбінація irinotecan 60-80 мг/м², дні 1 і 15, cisplatin 80 мг/м², 1 день (Shirao et al, 1997). Ремісії 48% (Boku et al, 1999). Медіана виживання 10,2 місяці.

В дослідженні Ajani et al (2000) ремісії після цієї схеми спостерігали у 51% хворих (3 повних) (Ajani et al, 2000).

Частота ремісій при поліхіміотерапії при раку шлунка показані в таблиці 1. Результати поліхіміотерапії при раку шлунка висвітлені в таблиці 2.

Схема Xelox. Застосування схеми XELOX (oxaliplatin 130 мг/м², 1 день, capecitabine 1000 мг/м², 2 рази в день, 1-4 дні) дало медіану виживання 11,8 місяців (час до прогресії 6,2 міс.) (Min et al, 2010).

В дослідженнях Luo et al (2010) схема XELOX дала медіану виживання 11,1 місяців і час до прогресії 5,8 міс.

Dong et al (2009) після застосування схеми XELOX час до прогресії склало 5,9 міс. і медіана виживання 10,4 міс.

Park et al (2008) після застосування цієї схеми час до прогресії відмітили в межах 5,8 місяців і медіану виживання 11,9 місяців.

Таблиця 1

Деякі схеми хіміотерапії при раку шлунка.

Схеми	Препарати	Дози	Дні введення
FP	5-FU	1,000 mg/m ²	Days 1-5
	Cisplatin	100 mg/m ²	Day 2
FAMTX	Methotrexate	1,500 mg/m ²	Day 1
	5-FU	1,500 mg/m ²	Day 1
	Doxorubicin	30 mg/m ²	Day 15
ELF	Etoposide	120 mg/m ²	Days 1-3
	Leucovorin	300 mg/m ²	Days 1-3
	5-FU	500 mg/m ²	Days 1-3

Повторення кожні 4 тижні.

CIV = continuous intravenous infusion; ELF = etoposide, leucovorin, 5-fluorouracil; FAMTX = 5-fluorouracil, doxorubicin, methotrexate; FP = 5-fluorouracil, cisplatin; 5-FU = 5-fluorouracil.

Вибрані дослідження III фази полі хіміотерапії при раку шлунка.

Схеми	Число рандомізованих хворих	Ремісії(<%)	Середнє виживання (місяці)	Дослідники
Dox vs	110	21	3	O'Connell, 1985
FAMe vs		47	6	
FMC		14	3	
FU vs	144	18	7	Cullinan et al, 1985
FU/dox vs		27	7	
FAM		38	7	
FAMTX vs	213	41	10	Wils et al, 1991
FAM		9	7	
FP vs	295	51	9	Kim et al, 1993
FAM vs		25	7	
FU		26	7	
FAMTX vs	60	33	7	Kelsen et al, 1992
EAP		20	6	
FAMTX vs	283	25	7	Wilke et al, 1995
FP vs		30	9	
ELF		17	7	
FAM vs	137	15	6	Cocconietal, 1994
PELF		43	8	
FAMTX vs	274	21	9	Waters et al, 1999
ECF		46	6	

Dox = doxorubicin; FAM = 5-fluorouracil, doxorubicin, mitomycin-C; FAMe = 5-fluorouracil, doxorubicin, methyl lomustine (CCNU); FMC = 5-fluorouracil, mitomycin C, cytosine arabinoside; FU = 5-fluorouracil; FP = 5-fluorouracil, cisplatin; EAP = etoposide, doxorubicin, cisplatin; FAMTX = 5-fluorouracil, doxorubicin, methotrexate; ELF = etoposide, leucovorin, 5-fluorouracil; PELF = cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, 6-S-leucovorin, filgrastim, glutathione; ECF = epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil.

Наводимо аналіз досліджень з паліативної терапії хіміотерапії раку шлунка опублікованих в 2011 на сайті Pub med (ключові слова: stomach, chemotherapy). Із більш ніж 600 робіт, присвячених ПХТ ми вибрали 18 досліджень, які можуть представити цікавість для вітчизняних онкологів. Цілий ряд досліджень присвячено препарату S-1.

Препарат S-1 спочатку знайшов застосування в країнах далекого сходу, а сьогодні його використовують 27 європейських країн (Blum et al, 2011). Він є комбінацією тегафуру, 5-хлор-2,4-дигідроксипіризину і калію оксонату. Вводиться по 80 мг/м², 3 тижні щоденно. Порівняння монопрепарату S-1 і S-1 з низькими дозами цисплатини (10 мг, 1, 5, 8-12 дні) (Mita et al, 2011). Медіана виживання – 18 місяців (ст. IV) і 32 місяці (ст. IIIВ). Рівні виживання (1 і 3 роки) - 68,7% і 30,6% в стадії IV, 100% і 46,6% в стадії IIIВ.

Ефективність Docetaxel S-1 порівняна з ефективністю доцетакселу і цисплатини. Ремісії спостерігали у 46% і 24%. Загальне виживання 16,0 і 8,3 місяців (Jeung et al, 2011).

Цілий ряд досліджень присвячено ХТ з іринотеканом. В дослідженнях Pistelli et al (2011) час до прогресування склав 2,7 місяці, загальне виживання – 5,5 місяців.

Іринотекан в порівнянні з іринотеканом + S-1. Медіана виживання – 12,8 і 10,5 місяці. Однорічне виживання – 52% і 44,9%.

FOLFOX-4 (Bacik et al, 2011). Медіана виживання 9,3 місяці. (при salvage treatment – 8,2 місяці).

Pistelli et al (2011) застосовували схему FOLFIRI (іринотекан, 5-Fu і лейковорин). Медіана виживання склала 5,5 місяці, час без прогресування 2,7 місяці.

Іринотекан з 5-Fu (Samalin et al, 2011). Ремісії 37%, безрецидивний період – 6,7 місяці, середнє виживання – 13,1 місяці.

Іринотекан і S-1, монотерапія S-1. Ремісії 27,8% і 21,9% (Komatsu et al, 2011).

При застосуванні доцетакселу (75 мг/м², 1 день) і капецитабіну (1000 мг/

м² або 800 мг/ м² двічі в день, 1-14 дні) ремісії спостерігали в 50% і 23,5% (при дозі капецитабіну 800 мг). Загальне виживання склало 10,1 міс. і 7,2 місяці. Середній час до прогресії становив 5,6 і 3,7 місяці (Thuss-Patience et al, 2011).

При застосуванні паклітакселу (100 мг/м², 1 день) і лейковорину (400 мг/м², день) і Фу (болюс 400 мг/м² + 3000 мг/м², 46 годин). Цикли кожні 2 тижні. Дуже агресивна схема. Ремісії в 50% тривалістю 6,4 місяці. Медіана виживання склала 14,3 місяці (Wang et al, 2011).

Цетухімаб в комбінації з XELOX дав час до прогресії 6,5 місяці, медіану виживання 11,8 місяці (Kim et al, 2011).

Порівняння схем docetaxel, cisplatin, 5-Fu (DCF), цисплатини і 5-Fu (CF) епірубіцин, cisplatin, 5-Fu (ECF). Ремісії – 18% - 30% - 40%. Загальне виживання краще в групі DCF (Klickar et al, 2011).

Паклітаксел, S-1, цисплатина (Iwase et al, 2011). Ремісії 63,5%. Час до прогресування – 8 місяців, медіана виживання – 15 місяців.

Щотижневі введення паклітакселу і S-1. Медіана виживання 455 днів, час до прогресії 229 днів (Ohashi et al, 2011).

Представлені дані мають особливе значення для українських онкологів. Сьогодні в Україні більшість препаратів другої і третьої лінії хворі одержують за власні кошти, лікування дороговартісне.

Викладені матеріали дають можливість українському онкологу вибору економічно і ефективної схеми хіміотерапії.

Висновки.

1. Не існує ефективною схеми ПХТ, яка б забезпечила довготривале життя у хворих з поширеним раком шлунка.
2. Рівень ремісій при застосуванні однієї і тієї ж схеми хіміотерапії може значно різнитися в різних регіонах і в різних дослідженнях.
3. Схеми ПХТ з етопозидом високотоксичні.
4. Медіана виживання при різних схемах полі хіміотерапії не перевищує 10-12 місяців.

5. Схеми ПХТ з доцетакселом, платиною, S-1 найбільш ефективна.

Література.

1. Ajani JA, Fairweather J, Pisters PW, et al. Phase II study of CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced gastric and GE junction carcinomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;18:241a.
2. Arbuck SG, Douglass HO Jr, Trave F, et al. A phase II trial of 5-fluorouracil and high-dose intravenous leucovorin in gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1987;5:1150–6.
3. Arbuck SG, Silk Y, Douglass HO Jr, et al. A phase II trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, mitomycin C, and leucovorin in advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1990;65:2442–5.
4. Baek YH. Modified FOLFOX-4 as first-line and salvage treatment in advanced gastric cancer / Y.H. Baek, S.R. Choi, JS. Jang [et al] // *Hepatoqastroenterology* 2011 Jan-Feb;58(105):251-6.
5. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Carnaghi C, et al. FEP regimen (epidoxorubicin, etoposide and cisplatin) in advanced gastric cancer, with or without low-dose GM-CSF: an Italian Trial in Medical Oncology (ITMO) study. *Br J Cancer* 1998;77:1149–54.
6. Blum M. A comprehensive review of S-1 in the treatment of advanced gastric adenocarcinoma / M. Blum, A. Suzuki, J.A.Aiani *Future Oncol.* 2011 Jun;7(6):715-26.
7. Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, et al. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:319–23.
8. Cascinu S, Labianca R, Alessandrini P, et al. Intensive weekly chemotherapy for advanced gastric cancer using fluorouracil, cisplatin, epidoxorubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgrastim: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3313–9.
9. Cazap EL, Gisselbrecht C, Smith FP, et al. Phase II trials of 5-FU,

doxorubicin, and cisplatin in advanced, measurable adenocarcinoma of the lung and stomach. *Cancer Treat Rep* 1986;70:781–3.

10.Chung YS, Yamashita Y, Inoue T, et al. Continuous infusion of 5-fluorouracil and low dose cisplatin infusion for the treatment of advanced and recurrent gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1997;80:1–7.

11.Cocconi G, Bella M, Zironi S, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin combination versus PELF chemotherapy in advanced gastric cancer: a prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. *J Clin Oncol* 1994;12:2687–93.

12.Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al. Epirubicin, folinic acid, fluorouracil, and etoposide in the treatment of advanced gastric cancer: phase II study of the Southern Italy Oncology Group (GOIM). *Am J Clin Oncol* 1999;22:262–6.

13.Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. Fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA* 1985;253:2061–7.

14.di Bartolomeo M, Bajetta E, de Braud F, et al. Phase II study of the etoposide, leucovorin and fluorouracil combination for patients with advanced gastric cancer unsuitable for aggressive chemotherapy. *Oncology* 1995;52:41–4.

15.Dong NN. Oxaliplatin combined with capecitabine as first-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer / N.N.Dong, M.Y.Wang, Q.Zhang [et al] // *Ai Zheng*. 2009 Apr;28(4):412-5.

16.Jeung H.C. A randomized phase 2 study of docetaxel and S-1 versus docetaxel and cisplatin in advanced gastric cancer with an evaluation of SPARC expression for personalized therapy / H.C. Jeung, S.Y.Rha, C.K. Im [et al] // *Cancer*. - 2011 May 15;117(10):2050-7.

17.Kelsen D, Atiq OT, Saltz L, et al. FAMTX versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:541–8.

18.Kilickap S. The first line systemic chemotherapy in metastatic gastric

carcinoma: A comparison of docetaxel, cisplatin and fluorouracil (DCF) versus cisplatin and fluorouracil (CF); versus epirubicin, cisplatin and fluorouracil (ECF) regimens in clinical setting / S.Kilickap, S.Yalcin, O.Ates [et al] // *Hepatoqastroenterology*. 2011 Jan-Feb;58(105):208-12.

19.Kim C. A prospective phase II study of cetuximab in combination with XELOX (capecitabine and oxaliplatin) in patients with metastatic and/or recurrent advanced gastric cancer / C.Kim, J.L.Lee, M.H.Ryu [et al] // *Invest New Drugs*. 2011 Apr;29(2):366-73.

20.Klein HO, Wils J, Bleiberg H, et al. An EORTC gastrointestinal (GI) group randomized evaluation of the toxicity of sequential high dose methotrexate and 5-fluorouracil combined with adriamycin (FAMTX) vs 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin (FAM) in advanced gastric cancer. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1989;6:171-4.

21.Klein HO. Long-term results with FAMTX (5-fluorouracil, adriamycin, methotrexate) in advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 1989;9:1025-6.

22.Komatsu Y. Randomized phase II trial of first-line treatment with tailored irinotecan and S-1 therapy versus S-1 monotherapy for advanced or recurrent gastric carcinoma (JFMC31-0301) // Y. Komatsu, Y. Takahashi, Y. Kimura / *Anticancer Drugs*. 2011 Jul;22(6):576-83.

23.Lacave A, Wils J, Bleiberg H, et al. An EORTC Gastrointestinal Group phase III evaluation of combinations of methyl-CCNU, 5-fluorouracil, and adriamycin in advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1987;5:1387-93.

24.Lerner A, Gonin R, Steele GD Jr, et al. Etoposide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for advanced gastric adenocarcinoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1992;10:536-40.

25.Levi JA, Fox RM, Tattersall MH, et al. Analysis of a prospectively randomized comparison of doxorubicin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and BCNU in advanced gastric cancer: implications for future studies. *J Clin Oncol* 1986;4:1348-55.

26.Luo H.Y. Phase II trial of XELOX as first-line treatment for patients with

advanced gastric cancer / H.Y. Luo, R.H. Xu, F. Wang [et al] // *Chemotherapy*. 2010;56(2):94-100. Epub 2010 Mar 30.

27. MacDonald JS, Schein PS, Woolley PV, et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med* 1980;93:533–6.

28. Min N. Preliminary study of XELOX regimen as the first-line chemotherapy in advanced or recurrent gastric cancer / N. Min, B.F. He, L.S. Zhang [et al] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2010 Mar:30599-601.

29. Mjta K. Alternating treatment with S-1 plus low-dose cisplatin and S-1 alone for advanced gastric cancer/ K. Mjta, H. Ito, M. Fukumoto [et al] // *J Gastrointest Sura*. 2011 May; 15(5):791 -6.

30. Montagnani F. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis / F. Montagnani, G. Turrisi, C. Marinozzi [et al] // *Gastric Cancer*. 2011 Mar;14(1):50-5.

31. Murad AM, Petroianu A, Guimaraes RC, et al. Phase II trial of the combination of paclitaxel and 5-fluorouracil in the treatment of advanced gastric cancer: a novel, safe, and effective regimen. *Am J Clin Oncol* 1999;22:580–6.

32. Narahara H. Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP 002) / H. Narahara, H. Lishi, H. Imamura [et al] // *Gastric Cancer*. 2011 Mar;14(1):72-80.

33. O'Connell MJ. Current status of chemotherapy for advanced pancreatic and gastric cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:1032–9.

34. O'Connell MJ. Etoposide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for advanced gastric cancer: an old lesson revisited. *J Clin Oncol* 1992;10:515–6.

35. Ohashi M. Phase II study of weekly paclitaxel following fixed three cycles of S-1-based chemotherapy for advanced gastric cancer / M. Ohashi, T. Kanda, T. Kobavashi [et al] // *Hppatooastroenterology*. 2011 Mar-Apr;58(106):652-8.

36. Ohtsu A, Shimada Y, Yoshida S, et al. Phase II study of protracted

infusional 5-fluorouracil combined with cisplatin for advanced gastric cancer: report from the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). *Eur J Cancer* 1994;14:2091–3.

37. Park Y.H. Capecitabine in combination with Oxaliplatin (XELOX) as a first-line therapy for advanced gastric cancer / Y.H. Park, J.L. Lee, B.Y. Ryoo [et al] *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008 Apr;61(4):623-9.

38. Partyka S, Dumas P, Ajani J. Combination chemotherapy with granulocyte-macrophage-colony stimulating factor in patients with locoregional and metastatic gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1999;85:2336–9.

39. Pistelli M. Second-line chemotherapy with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFIRI) in relapsed or metastatic gastric cancer: lessons from clinical practice / M. Pistelli, M. Scartozzi, A. Bittoni // *Tumori.* 2011 May-Jun;97(3):275-9.

40. Pistelli M. Second-line chemotherapy with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFIRI) in relapsed or metastatic gastric cancer: lessons from clinical practice / M. Pistelli, M. Scartozzi, A. Bittoni [et al] // *Tumori.* 2011 May-Jun;97(3):275-9.

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

42. Roth AD, Maibach R, Fazio N, et al. Taxotere-cisplatin in advanced gastric carcinoma: an active drug combination. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:283a.

43. Rougier P, Ducreux M, Mahjoubi M, et al. Efficacy of combined 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. *Eur J Cancer* 1994;9:1263–9.

44. Samalin E. Efficacy of irinotecan in combination with 5-fluorouracil (FOLFIRI) for metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinomas (MGA) treatment / E. Samalin, P. Afchain, S. Thezenas [et al] / *Clin Rtes Hepatol Gastroenterol.* 2011 Jan;35(1):48-54.

45. Shirao K, Shimada Y, Kondo H, et al. Phase I-II study of irinotecan

hydrochloride combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:921–7.

46. Thuss-Patience P.C. Docetaxel and capecitabine for advanced gastric cancer: investigating dose- dependent efficacy in two patient cohorts / P.C. Thuss-Patience, A. Kretzschmar, Y. Doqan [et al] // *Br J Cancer* 2011 Aug 9;105(4):505-12.

47. Wang F. Phase II study of biweekly paclitaxel plus infusional 5-fluorouracil and leucovorin as first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer / F. Wang, Z.Wang, N.Zhou [et al] // *Am J Clin Oncol*. 2011 Aug;34(4):401-5.

48. Wang F. Phase II study of biweekly paclitaxel plus infusional 5-fluorouracil and leucovorin as first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer / F.Wang, Z.Wang, N.Zhou [et al] // *Am J Clin Oncol*. 2011 Aug;34(4):401-5.

49. Waters JS, Norman A, Cunningham D, et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1999; 80:269–72.

50. Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. High dose folinic acid/etoposide/5-fluorouracil in advanced gastric cancer— a phase II study in elderly patients or patients with cardiac risk. *Invest New Drugs* 1990;8:65–70.

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

52. Wilke H, Wils J, Rougier P, et al. Preliminary analysis of a randomized phase III trial of FAMTX versus ELF versus cisplatin/FU in advanced gastric cancer: a trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group and the AIO. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:206.

53. Williamson SK, Tangen CM, Maddox AM, et al. Phase II evaluation of low-dose continuous 5-fluorouracil and weekly cisplatin in advanced adenocarcinoma of the stomach. A Southwest Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 1995;18:484–7.

54. Wils J, Bleiberg H, Dalesio O, et al. An EORTC Gastrointestinal Group evaluation of the combination of sequential methotrexate and 5-fluorouracil, combined with adriamycin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1986;4:1799–803.

55. Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, 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;9:827–31.

56. Wils JA. Epirubicin in advanced gastrointestinal (GI) cancer. *Onkologie* 1986;9 Suppl 1:21–3.

Сенютович Р.В., Иващук А.И., Гонца А.А., Юзефович В.Л., Семеген Ю.В.

Палиативная полихимиотерапия при распространенном раке желудка.

Резюме. Палиативная химиотерапия рака желудка сопровождается ремиссиями в 15-30% случаев, однако медиана выживаемости составляет 9-11 месяцев.

Ключевые слова. Рак, желудок, палиативная химиотерапия.

Senjutovich R.V., Ivaschuk O.I., Gontsa A.O.,

Yusefovich V.L., Semegen Y.V.

Palliative polichemotherapy by stomach cancer.

Abstract. Exist many regimens of polychemotherapy for gastric cancer. The most aggressive scemes of polychemotherapy give remission in 40-50%, but median of survival is not longer than 1 year.

Key words. Cancer, stomach, palliative, polichemotherapy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)