

Отделение клинической фармакологии и химиотерапии, ГУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА: РОЛЬ ХИМИОТЕРАПИИ

А.А.Трякин

Адьювантная системная химиотерапия рака желудка не улучшает отдаленные результаты по сравнению с одним хирургическим лечением. В двух европейских рандомизированных исследований периоперационная химиотерапия привела к повышению частоты радикальных операций, достоверному улучшению безрецидивной и общей выживаемости. В то же время послеоперационная химиолучевая терапия продолжает оставаться стандартом лечения местно-распространенного рака желудка в США. Необходимо изучение роли новых химиотерапевтических и таргетных препаратов в рамках комбинированного лечения этих больных.

Введение

Выживаемость больных раком желудка (РЖ) продолжает оставаться крайне плохой за счет высокой частоты местно-распространенного (Т3-4/N+) или метастатического (M1) процессов. Около 70-80% больных, оперированных по поводу рака желудка, имеют метастазы в регионарные лимфоузлы. Хирургическое лечение является единственным методом, позволяющим излечивать больных. Однако при распространении опухоли дальше подслизистого слоя 5-летняя выживаемость составляет лишь 20-30% [1, 2]. Расширение объемов лимфаденэктомии выше уровня D1 (по данным западных авторов) и выше уровня D2 (по данным японских специалистов) не приводит к улучшению отдаленных результатов. Таким образом, для этой группы больных необходима разработка новых методов лечения.

Адьювантная системная химиотерапия

Задачей любой адьювантной химиотерапии является уничтожение микрометастазов и увеличение общей выживаемости больных. К настоящему времени проведено множество рандомизированных исследований, изучавших режимы на основе фторурацила. К сожалению, все они включали недостаточное число больных, что не позволяло зафиксировать возможные различия в выживаемости. В большинстве из них комбинированный подход не показал преимуществ по сравнению с одной операцией. Самое большое исследование было проведено в Японии, включавшее 1059 больных раком желудка со II/III стадией после D2 или более диссекции [3]. Пациенты рандомизировались в группу адьювантной химиотерапии (пероральный фторпиримидин S1 на протяжении 12 месяцев) или наблюдения. 27% больных не смогли завершить весь запланированный объем химиотерапии по причине токсичности. Комбинированный подход улучшил 3-летнюю общую выживаемость с 70,1 до 81,1%. Однако данные результаты необходимо подтвердить на «западной» популяции больных, так как известны биологические и клинические особенности РЖ у азиатов и европейцев.

С целью выявления потенциального успеха химиотерапии было проведено несколько метаанализов вышеупомянутых исследований, включавших и некоторые, выполненные в Азии (табл. 1).

Формально, в большинстве из них было показано небольшое преимущество по общей выживаемости в группе адьювантной химиотерапии в виде снижения относительного риска смерти на 16-19%, что соответствовало абсолютному выигрышу около

Таблица 1
Метаанализы исследований, посвященных адьювантной системной химиотерапии при раке желудка

Автор, год	Число больных	Число включенных в анализ исследований	HR (95% ДИ) для общей выживаемости
Hermans ⁴ , 1993	2096	11	0,88 (0,78-1,08)
Earle and Maroun ⁵ , 1999	1990	13	0,8 (0,66-0,97)
Janunger ⁶ , 2002	3962	31	0,84 (0,74-0,96)
Hu ⁷ , 2002	4543	14	0,81 (0,70-0,94)
Panzini ⁸ , 2002	3118	17	0,83 (0,76-0,90)

4%. Слабой стороной данных работ являлся анализ не индивидуальных данных пациентов, а лишь объединение результатов самих исследований. Негативной стороной применения адьювантной химиотерапии при РЖ является ее неудовлетворительная переносимость: лишь 50-70% больных получают весь запланированный ее объем. *Достаточно ли на данный момент доказательная база, позволяющая признать необходимость проведения адьювантной химиотерапии при РЖ? По-видимому, нет. В настоящее время ни европейские минимальные рекомендации ESMO, ни американские рекомендации NCCN не предлагают ее проведение вне рамок клинических исследований.*

Адьювантная внутрибрюшинная химиотерапия

После радикальной операции при локализованном раке желудка почти треть рецидивов реализуется в виде метастазов по брюшине, в том числе в 14% - в виде единственного поражения [9]. Основой для введения препаратов в брюшную полость послужили фармакокинетические данные, свидетельствующие о достижении большей концентрации препаратов в брюшине по сравнению с внутривенным введением. Известны результаты многочисленных II и III фаз исследований, включавших малое число больных. В некоторых из них применялась интраоперационная гипертермическая перфузия препаратов (фторурацил, митомицин или цисплатин). В других – изотермическое введение химиопрепаратов через установленный во время операции внутрибрюшинный катетер (порт) в виде последовательных курсов.

Xu с соавт. провел метаанализ 11 исследований (в большинстве выполненных в Азии), включивших 1161 пациента, который показал преимущество комбинированного лечения в сравнении с одной операцией (HR 0,51; 95% ДИ, 0,4 – 0,65) [10]. При этом автор отмечает, что лишь три исследования были высокого качества. Как и в случае метаанализов исследований по системной адьювантной химиотерапии, в этой работе не были проанализированы индивидуальные данные пациентов, что снижает его ценность.

На ASCO в 2008 году были доложены результаты большого рандомизированного исследования из Южной Кореи [11]. 640 больных РЖ были интраоперационно (как это?) рандомизированы в группу системной химиотерапии режимом MF (митомицин 20 мг/м² в течение 3-6 недель после операции + фторафур 400-600 мг/м² в сутки в течение 3 месяцев) или intraMF (100 мг цисплатина внутрибрюшинно на 2 часа во время операции + митомицин 15 мг/м² внутривенно на следующий день; послеоперационная химиотерапия включала в себя цисплатин 60 мг/м² ежемесячно N6 + постоянный прием фторафура до 12 месяцев). Пациенты с рI или рIV (M1) стадией исключались из исследования. Токсичность терапии была приемлемой. Внутрибрюшинная химиотерапия и раннее начало системного лечения привело к достоверному улучшению безрецидивной (HR, 0,70; 95% ДИ 0,54 - 0,90; p=0,0063; 3-летняя БРВ 60,2% и 50,0%) и общей выживаемости (HR, 0,71; 95% ДИ 0,53 - 0,95; p=0,0209; 3-летняя ОВ 71,2% и 59,6%)

по сравнению с системной химиотерапией. *Несмотря на эти обнадеживающие результаты, в отсутствие большого, хорошо спланированного рандомизированного исследования, выполненного на европейской популяции больных, на сегодняшний день нет данных, позволяющих рекомендовать рутинное применение внутрибрюшинной адьювантной химиотерапии.*

Неоадьювантная химиотерапия

Низкая эффективность послеоперационной химиотерапии вкупе с ее плохой переносимостью послужило толчком к изучению предоперационной химиотерапии при РЖ. Преимуществом ее является возможность уменьшения размера опухоли и повышение резектабельности, раннее воздействие на микрометастазы, возможность оценки эффекта лечения *in vivo*, лучшая переносимость. Неоадьювантная химиотерапия уже вошла в рутинную практику при лечении рака молочной железы, колоректального рака, рака легкого и некоторых других. В 1990-х годах было проведено несколько исследований II фазы с применением неоадьювантной химиотерапии при резектабельном РЖ. Была продемонстрирована высокая частота радикальных вмешательств при отсутствии увеличения частоты послеоперационных осложнений и летальности. Тем не менее, без рандомизированных исследований нельзя было сделать вывод об эффективности данного подхода. В 2006 г. публикуются окончательные результаты исследования MAGIC, проводившегося в Великобритании с 1994 по 2002 года [12]. В нем приняло участие 503 пациента с резектабельным раком желудка или аденокарциномой нижней трети пищевода (14% больных). Пациенты рандомизировались на операцию или периоперационную химиотерапию. Периоперационная химиотерапия включала в себя три курса по программе ECF (эпирубицин 50 мг/м² 1 день, цисплатин 60 мг/м² 1 день, 5-фторурацил 200 мг/м² в день в виде непрерывной инфузии, каждые 3 недели) и три аналогичных курса после операции. Выбор режима ECF основывался на результатах ранее проведенного исследования, где он показал большую эффективность и меньшую токсичность по сравнению с комбинацией FAMTX при метастатическом РЖ [13]. Хирургическое лечение выполнялось в течение 3-6 недель после третьего курса химиотерапии в экспериментальной группе или в течение 6 недель после рандомизации в хирургической группе. На выбор хирурга производилась D1 или D2 лимфодиссекция. Больным с целью стадирования рутинно не выполнялось эндоскопическое УЗИ пищевода и желудка. Однако если судить по хирургической группе, у большинства пациентов имелся местно-распространенный процесс: рT3/T4 – 55%/8% и рN0 – у 27% больных. Предоперационная химиотерапия характеризовалась хорошей переносимостью: 86% больных химиотерапевтической группы смогли завершить этот этап, и 88% было прооперировано по сравнению с 95% в хирургической группе. Сравнение операционных находок показало достоверно меньший размер первичной опухоли (3 см) в группе химиотерапии по сравне-

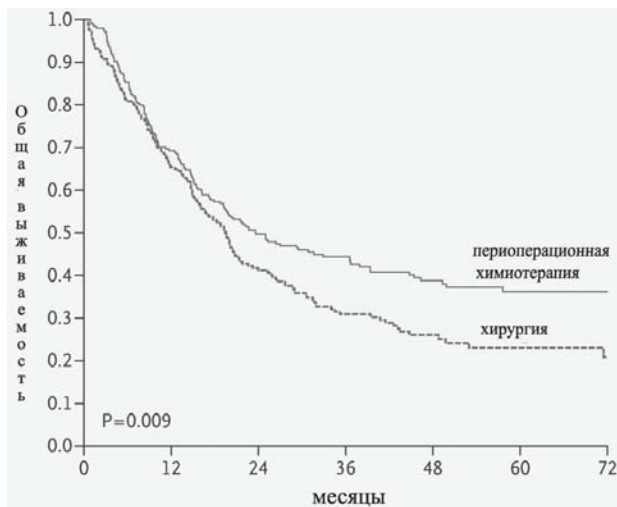


Рис. 1. Общая выживаемость больных в исследовании MAGIC.

нию с одной операцией (5 см, $p < 0,001$), а также уменьшение показателей pT ($p = 0,009$) и pN ($p = 0,01$). Все это сопровождалось достоверным повышением частоты R0-резекций с 70 до 79% ($p = 0,03$). Химиотерапия не привела к росту частоты послеоперационных осложнений и летальности (5,7%).

Токсичность пред- и послеоперационной химиотерапии не отличалась. Тем не менее, только половина больных из тех, кто получил предоперационное лечение с последующей хирургией, смогли завершить послеоперационный этап. Добавление химиотерапии привело к достоверному увеличению безрецидивной выживаемости (HR 0,66; 95% ДИ 0,53-0,81, $p < 0,001$) и 5-летней продолжительности жизни больных с 23% до 36% (HR 0,75, 95% ДИ 0,60-0,93, $p = 0,009$) (рис. 1).

Предварительные результаты другого рандомизированного исследования были опубликованы на ASCO 2006. Во французском исследовании FNCLCC 94012-FFCD 9703 224 пациента операбельным РЖ или пищевода подверглись хирургическому лечению с добавлением или без периоперационной химиотерапии [14]. В качестве последней проводилось два курса комбинацией цисплатин (100 мг/м² 1 день) + 5-фторурацил (800 мг/м² 1-4 дни в виде 96-часовой инфузии) до операции и 4 курса – после. Предоперационное стадирование включало в себя эндоскопическое УЗИ и компьютерную томографию. Частота R0 резекций была достоверно выше в экспериментальной группе, чем в хирургической группе - 84 и 73% ($p = 0,04$) соответственно. Добавление химиотерапии привело к удвоению 5-летней безрецидивной выживаемости, которая составила 34 и 17% (HR 0,63, 95% ДИ 0,46–0,86, $p = 0,0018$). С большим интересом ожидают окончательные результаты данного исследования. Таким образом, на сегодняшний день в двух рандомизированных исследованиях показано достоверное значительное улучшение результатов лечения больных операбельным РЖ и пищевода при применении периоперационной химиотерапии. И наибольший вклад в этот успех, по-видимому, вносит предоперационный

этап. Данные результаты вкупе с хорошей переносимостью делают периоперационную химиотерапию все более популярной в Западной Европе.

Адьювантная химио-лучевая терапия

На сегодняшний день наиболее крупным исследованием, посвященным роли послеоперационной адьювантной химио-лучевой терапии при местно-распространенном РЖ, является американское Intergroup trial 0116 [15]. В нем радикально прооперированные больные РЖ рандомизировались на группу наблюдения или химио-лучевой терапии. Последняя включала в себя проведение 2 курсов терапии по схеме Мейо (струйный 5-фторурацил и лейковорин в течение 5 дней), далее дистанционную лучевую терапию до СОД 45Гр на фоне аналогичной химиотерапии с редукцией доз препаратов и далее еще два курса химиотерапии (всего 6 курсов химиотерапии). В исследовании приняли участие 556 больных РЖ и пищевода желудочно-желудочного соустья, большей частью с местно-распространенным процессом: pT3/T4 имели 69%, а pN+ - 85% пациентов. Токсичность терапии авторы признали как «приемлемую»: у 54% больных имела место нейтропения 3-4 степени, у трети больных – гастроинтестинальная токсичность (тошнота, рвота, диарея) 3-4 степени. Лишь 64% больных смогли завершить весь запланированный объем лечения. Результаты лечения в группе хирургии оказались достоверно хуже, чем при химиолучевом лечении. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 31 и 48% (HR 1,52; 95% ДИ, 1,23-1,86; $p < 0,001$), а 3-летняя общая выживаемость – 41 и 50% (HR 1,35; 95% ДИ, 1,09-1,66; $p = 0,005$) соответственно. Основываясь на результатах этого исследования, послеоперационная химио-лучевая терапия быстро стала стандартом лечения в США. Данное исследование было подвергнуто критике из-за низкого уровня хирургии. Несмотря на то, что исходно рекомендовалась лимфодиссекция в объеме D2, она была выполнена лишь у 10% больных. У 36% произведен объем D1, а у 54% пациентов ее практически не было (объем D0) Это качество хирургии отражает реальное положение дел в США, но не в Западной Европе, где частота выполнения оптимальных лимфодиссекций выше. Возможно, что химио-лучевая терапия в данном исследовании лишь компенсировала неадекватный объем хирургического вмешательства. По этой причине результаты исследования Intergroup 0116 не повлияли на тактику лечения в Западной Европе.

Перспективы

Обычно новые химиотерапевтические препараты и их комбинации исследуются у диссеминированных больных. В последние годы арсенал онкологов при РЖ пополнился рядом новых препаратов: оксалиплатин, иринотекан, доцетаксел, капецитабин. В рандомизированном исследовании REAL-2 классический режим ECF сравнивался с его новыми аналогами, где 5-фторурацил заменялся на капецитабин (X), а цисплатин – на оксалиплатин (O) [16]. Таким образом, 1002 пациента с диссеминированным раком желудка и пищевода были

рандомизированы в четыре группы: ECF, ECX, EOF, EOX (эпирубицин 50 мг/м² 1 день, оксалиплатин 130 мг/м² 1 день, капецитабин 1300 мг/м² в сутки постоянно). Последняя комбинация показала преимущество перед ECF по 1-годовой выживаемости – 47% и 38% (p=0,02) соответственно. В исследовании TAx325 была подтверждена эффективность доцетаксела в лечении РЖ. 445 пациентов метастатическим РЖ получали стандартный режим CF (цисплатин 100 мг/м² 1 день + 5-фторурацил 1000 мг/м² 120-часовая инфузия 1-5 дни) или комбинацию DCF (доцетаксел 75 мг/м² 1 день + цисплатин 75 мг/м² 1 день + 5-фторурацил 750 мг/м² 120-часовая инфузия 1-5 дни) [17]. Добавление доцетаксела сопровождалось повышением частоты объективного эффекта с 25 до 37% (p=0,01), времени до прогрессирования с 3,7 мес. до 5,6 мес. (p=0,001) и общей выживаемости с 8,6 мес. до 9,2 мес. (p=0,02). Ценой за это была существенная токсичность, частота фебрильных нейтропений возросла с 12 до 29%. Исходя из представленных данных, очевидна необходимость исследования новых препаратов и их комбинаций у операбельных больных РЖ в качестве пред- и послеоперационной химиотерапии. В США в настоящее время проводится исследование CALGB-80101, в котором больные РЖ после операции получают химио-лучевую терапию. Экспериментальная группа представляет собой один курс ECF, далее лучевая терапия на фоне инфузии 5-фторурацила с последующими двумя курсами ECF. Контрольная группа соответствует стандартному в настоящее время в США подходу из исследования INT0116 (струйный 5-фторурацил/лейковорин). В Европе начато исследование по периоперационной химиотерапии MAGIC В ST03. В нем, в отличие от «предшественника» MAGIC, инфузии 5-фторурацила заменены на капецитабин (ECX режим в контрольной группе), а в экспериментальной группе к комбинации ECX добавлен бевацизумаб. Наряду с созданием новых режимов терапии продолжается поиск молекулярно-биологических факторов, позволяющих предсказывать ответ на химиотерапию или лучевую терапию. В настоящее время проведено множество исследований, посвященных данному вопросу при РЖ. Выделен ряд факторов, ассоциирующихся с плохой чувствительностью опухоли к 5-фторурацилу (высокие уровни тимидилат синтетазы, дигидропириимидин дегидрогеназы, низкий уровень тимидин фосфорилазы), производным платины (высокий уровень

ERCC1) (цит. [18]). По многим другим молекулярным факторам (связанных с апоптозом, транскрипцией, гипоксией опухоли и ангиогенезом) получены противоречивые данные. Однако большинство этих исследований носило ретроспективный характер и включало малое число больных. Таким образом, до начала практического применения молекулярно-биологических факторов в отборе больных-кандидатов для того или иного вида химиотерапии, необходимо еще проведение больших проспективных исследований.

Обсуждение

Выживаемость больных местно-распространенным РЖ остается неудовлетворительной. Расширение объемов лимфодиссекции свыше уровня D2 не приводит к улучшению результатов, так как прогрессирование у большинства больных реализуется в виде появления отдаленных метастазов. Роль адьювантной химиотерапии при радикально удаленной опухоли остается неясной. В большинстве проведенных рандомизированных исследованиях не была продемонстрирована ее необходимость, что, возможно, объясняется малым числом участвующих в них больных и неудовлетворительной переносимостью. Лишь 50-70% больных завершают весь запланированный объем адьювантной химиотерапии. По данным ряда метаанализов абсолютный выигрыш от адьювантной химиотерапии составляет около 4%. К сожалению, несколько метаанализов не могут заменить одного большого хорошо спланированного исследования. Однако в наше время, когда адьювантное химио-лучевое лечение или периоперационная химиотерапия стали стандартом в США и Европе соответственно, проведение большого рандомизированного исследования с адьювантной химиотерапией, на мой взгляд, вряд ли будет возможным. В отсутствие прямого сравнения невозможно судить о преимуществе адьювантной химио-лучевой терапии или периоперационной химиотерапии. Тем не менее, сопоставление результатов MAGIC и INT 0116 показывает, что выигрыш от назначения химиотерапии или химио-лучевой терапии (в виде относительного снижения риска смерти) в обоих исследованиях был идентичен (табл.2).

Этот выигрыш соответствует таковому, полученному в исследовании MRC OE02, в котором больные операбельным раком пищевода рандомизировались на два курса предоперационной химиотерапии (цисплатин 80 мг/м² в 1-й день, 5-фторурацил 1000 мг/м² в сутки в виде непре-

Таблица 2.

Сравнение различных подходов в лечении местно-распространенного РЖ

Общая выживаемость	INT 0116, n=556		MAGIC, n=503	
	Операция+ХЛТ, n=282	Операция n=277	ECF+операция, n=250	Операция, n=253
2-летняя (%)	58	50	50	41
5-летняя (%)	40	26	36	23
HR, 95% ДИ	0,76; 95% ДИ 0,62-0,93, p=0,006		0,75, 95% ДИ 0,60-0,93, p=0,009	

ХЛТ – химио-лучевая терапия, ECF - комбинация эпирубицина, цисплатина и 5-фторурацила.

рывной инфузии 1-4 дни) каждые 3 недели или одно хирургическое лечение [19]. 802 пациента (из которых у 66% опухоль локализовалась в нижнегрудном отделе пищевода или кардии) приняли участие в исследовании. Добавление химиотерапии привело к достоверному улучшению 2-летней выживаемости с 34 до 43% (HR 0,79, 95% ДИ 0,67–0,93; $p=0,004$). Ряд препаратов (оксалиплатин, капецитабин, доцетаксел, бевацизумаб) продемонстрировали свою активность в лечении метастатического РЖ. С интересом будем ожидать исследований с их участием при локализованных опухолях.

Сегодня уже не вызывает сомнения, что добавление системной химиотерапии к хирургическому лечению (в виде периоперационной химиотерапии или послеоперационной химио-лучевой терапии) достоверно улучшает общую выживаемость больных. Решение о выборе того или иного метода лечения должно строиться на основе обсуждения каждого пациента мультидисциплинарной группой, в идеале включающей в себя хирурга, химиотерапевта, анестезиолога, лучевого терапевта, лучевого диагноста, специалиста по эндоскопической диагностике, патоморфолога, специалиста по питанию.

Литература

1. The Japanese Research Society for Gastric Cancer. Treatment results of gastric cancer patients: An analysis of nationwide database / Watanabe S, Tominaga S, Kakizoe T, editors. Cancer treatment and survival, Gann monograph on cancer research. Volume 43. Tokyo: Japan Scientific Society Press. – 1995. – P. 47-56.
2. *Hundbal SA, Menck HR, Mansour EG, Winchester DP.* The National Cancer Data Base report on gastric carcinoma // *Cancer.* – 1997. – Vol.80. – P.2333-2341.
3. *Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T. et al.* Randomized phase III trial comparing S-1 monotherapy versus surgery alone for stage II/III gastric cancer patients (pts) after curative D2 gastrectomy (ACTS-GC study) / ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium. – 2007. – P. Abstr 8.
4. *Hermans J, Bonenkamp HJ, Boon MC. et al.* Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol.11. – P.1441.
5. *Earle C.C., Maroun JA.* Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials // *Europ. J. Cancer.* – 1999. – Vol.35. – P.1059.
6. *Janunger K.G., Hafstrom L., Glimelius B.* Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis // *Europ. J. Surg.* – 2002. – Vol.168. – P.597.
7. *Hu J.K., Chen Z.X., Zhou Z.G. et al.* Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials // *World J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol.8. – P.1023.
8. *Panzini I, Gianni L, Fattori PP. et al.* Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses // *Tumori.* – 2002. – Vol.88. – P.21.
9. *D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF. et al.* Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma // *Ann Surg.* – 2004. – Vol.240. – P.808.
10. *Xu D.Z., Zhan Y.Q., Sun X.W. et al.* Meta-analysis of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol.10. – P.2727.
11. *Kang Y., Chang H, Zang D. et al.* Postoperative adjuvant chemotherapy for grossly serosa-positive advanced gastric cancer: A randomized phase III trial of intraperitoneal cisplatin and early mitomycin-C plus long-term doxifluridine plus cisplatin (iceMFP) versus mitomycin-C plus short-term doxifluridine (Mf) (AMC 0101) (NCT00296322) // *J. Clin. Oncol.* 26D. – 2008 (May 20 suppl; abstr LBA4511).
12. *Cunningham D, Allum W.H., Stenning S.P. et al.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol.355. – P.11-20.
13. *Webb A, Cunningham D, Scarffe J.H. et al.* Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate, in advanced esophagogastric cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol.15. – P.261-267.
14. *Ychou M, Pignon J.P., Lasser P. et al.* Phase III preliminary results of preoperative fluorouracil (F) and cisplatin (C) versus surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNCLCC 94012-FFCD 9703 trial // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol.24 (18S): Abstract 4026.
15. *MacDonald J.S., Smalley S., Benedetti J. et al.* Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol.345. – P.725.
16. *Cunningham D, Rao S, Starling N. et al.* Randomised multicentre phase II study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced esophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial [abstract] // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol.24 (18S): Abstract LBA4017.
17. *Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. et al.* Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 study group // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol.24. – P.4991-4997.
18. *Fareed K.R., Kaye P., Soomro I.N. et al.* Biomarkers of response to therapy in oesophago-gastric cancer // *Gut.* – 2009. – Vol.58. – P.127-143.
19. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2002. – Vol.359. – P.1727-1733.