

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет»**

На правах рукописи

Нечаева Марина Николаевна

**Эффективность адъювантных методов лечения операбельного рака
желудка в рутинной практике**

Специальности:

14.01.12 - онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

**Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

**Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор М.Ю. Вальков
доктор медицинских наук, М.Л. Левит**

Архангельск – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

	СТР.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Современное состояние комбинированного лечения операбельного рака желудка (обзор литературы)	12
1.1. Хирургическое лечение рака желудка	12
1.2. Неoadьювантная терапия при операбельном раке желудка	13
1.3. Адьювантное лечение операбельного рака желудка	17
1.3.1. Адьювантная химиотерапия	17
1.3.2. Адьювантная химиолучевая терапия	36
1.3.3. Новые направления адьювантного лечения	40
ГЛАВА 2. Материалы и методы	43
2.1. Клиническая характеристика больных	43
2.1.1. Выборка для анализа эффективности адьювантной химиотерапии	43
2.1.2. Выборка для анализа эффективности комбинированного лечения рака желудка с предоперационным облучением	44
2.1.3. Выборка для популяционного анализа выживаемости при операбельном раке желудка	44
2.2. Методы исследования	46
2.2.1. Методы лечения больных, включённых в исследование	46
2.2.2. Методы статистического анализа	48
ГЛАВА 3. Анализ эффективности адьювантной химиотерапии при операбельном раке желудка в практике регионального специализированного лечебного учреждения	50

3.1. Сравнительный анализ показателей выживаемости при хирургическом и комбинированном лечении с адъювантной химиотерапией	50
3.2. Анализ предикторов эффективности адъювантной химиотерапии	54
ГЛАВА 4. Ретроспективный анализ отдаленной выживаемости при комбинированном лечении рака желудка с предоперационным облучением	57
4.1. Сравнительный анализ результатов хирургического и комбинированного лечения при операбельном раке желудка	57
4.2. Факторы прогноза эффективности предоперационной лучевой терапии в комбинированном лечении рака желудка	64
ГЛАВА 5. Популяционная оценка выживаемости больных операбельным раком желудка в зависимости от метода лечения	70
5.1. Оценка структуры методов лечения локализованного рака желудка на примере канцер-регистра Архангельской области	71
5.2. Популяционная оценка выживаемости больных операбельным раком желудка в зависимости от вида лечения	74
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	84
ВЫВОДЫ	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Рак желудка (РЖ) – одно из самых часто встречающихся злокачественных образований, занимающее второе место в структуре смертности от рака в мире [37, 69, 76, 121, 129, 166]. В России в 2012 г. заболеваемость (мировой стандарт) составила 15,2, смертность – 12,6 на 100 000 населения [48]. В большинстве стран мира, в том числе и в России, смертность от РЖ практически равна заболеваемости. В первую очередь, это обусловлено поздним выявлением опухоли. Доля больных ранним РЖ 1-2 стадии в России медленно возрастает, но в 2012 году она составляла лишь 28,7% [47], в Архангельской области – 27,6% [30].

Основным методом лечения РЖ является хирургический [14, 16, 18, 19, 21, 22, 32, 40, 49, 51, 55, 56, 73, 144], но его результаты нельзя назвать оптимальными. Так, после радикального хирургического лечения (ХЛ), согласно данным американского сообщества популяционных раковых регистров SEER, 5-летняя выживаемость составляет при 1А стадии 95%, 1В стадии 85%, 2 стадии 54%, 3А стадии 37%, 3Б стадии 11% [82], близкие показатели выживаемости в Европе [91]. После радикального ХЛ смерть больных наступает вследствие не только системного прогрессирования, но и от локально-регионарного. По некоторым данным [57, 58, 62, 63, 94, 100, 114, 160], последнее может наступить в 90% случаев. Внедрение D2 лимфодиссекции не привело к значимому снижению частоты местного прогрессирования и снижению смертности больных РЖ, по крайней мере, в развитых странах Запада [140, 177].

Результаты многочисленных исследований адъювантной химиотерапии (АХТ) при операбельном РЖ неоднозначны. Пациенты не всегда получают выигрыш от добавления АХТ к ХЛ, особенно в европейской и североамериканской популяции [42, 175, 203]. Более обнадеживающие результаты получены при адъювантной химиолучевой терапии (АХЛТ) в сочетании как с

ограниченной [1, 46, 142, 184], так и расширенной лимфодиссекцией [15, 138]. В мета-анализе Min et al. [146] показали преимущество АХЛТ перед АХТ (ОР 1,48, 95% ДИ 1,08-2,03) по критериям безрецидивной выживаемости (БРВ), при отсутствии статистически значимых различий в общей (ОР 1,27, 95% ДИ 0,95 – 1,71) и токсичности. Важно отметить, что в наиболее цитируемых исследованиях послеоперационную химиотерапию [99] и химиолучевую терапию [142] оказалось возможным провести в запланированном объеме только 42% и 64% соответственно. Причинами этого была не только токсичность лечения, но и серьезные послеоперационные осложнения.

Многообещающим, но до настоящего времени экспериментальным подходом является и применение предоперационной ЛТ (прЛТ). Преимущество в выживаемости у больных операбельным РЖ после прЛТ, по сравнению с хирургическим, зарегистрировано в ряде исследований [45, 111, 200]. В других исследованиях комбинированное лечение давало преимущество при наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы [71, 180], при более распространенных стадиях [71, 182].

В настоящее время неясно, как результаты этих клинических исследований могут изменить выживаемость и качество жизни больных при использовании этих методов в повседневной практике. Подобные анализы в литературе немногочисленны, а в России отсутствуют. В рутинной практике Архангельского клинического онкологического диспансера (АКОД) проведение комбинированного лечения с прЛТ и АХТ допускается локальными стандартами и проводится по решению лечащего врача. Это дает возможность оценить эффективность этих комбинированных подходов к лечению.

Цель исследования

Ретроспективно оценить клиническую эффективность рутинного применения адъювантных методов лечения операбельного рака желудка в онкологическом стационаре регионального уровня (на примере ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»).

Задачи исследования, вытекающие из цели, сформулированы следующим образом:

1. Оценить эффективность применения адъювантной химиотерапии при операбельном раке желудка в рутинной практике на примере клиники АКОД;
2. Оценить отдалённую эффективность комбинированного лечения рака желудка с предоперационной лучевой терапией;
3. Проанализировать факторы, влияющие на выживаемость больных операбельным раке желудка при комбинированном лечении с применением адъювантной химиотерапии и предоперационного облучения;
4. Провести популяционный анализ частоты применения хирургического и комбинированного лечения рака желудка в России на примере Архангельской области;
5. Провести популяционный анализ выживаемости больных операбельным раком желудка в зависимости от метода лечения.

Новизна исследования

Оценена эффективность АХТ при операбельном РЖ в рутинной практике вне рамок клинических исследований, без отбора больных, проанализированы факторы, на неё влияющие. В многофакторном анализе показано, что АХТ в монорежиме не снижает риск смерти.

Сравнительный анализ отдаленной 10-летней выживаемости больных операбельным РЖ при использовании двух режимов фракционирования

предоперационной ЛТ проведён впервые в России. Показано, что положительный эффект добавления облучения в режиме ускоренного фракционирования к хирургическому лечению сохраняется у больных с исходно неблагоприятными факторами в течение длительного времени.

Впервые в России проведен популяционный анализ выживаемости когорты больных операбельным раком желудка численностью 1436 человек на основе данных территориального регистра. С высокой степенью достоверности при использовании специальных методов статистического анализа на популяционном уровне показано, что адъювантные методы лечения могут приводить к улучшению выживаемости больных операбельным раком желудка.

Научно-практическая значимость

Данное исследование отражает реальную рутинную практику ведения пациентов в стандартной онкологической клинике. Практическим эффектом нашей работы можно считать то, что по результатам ретроспективного клинического анализа, АХТ и прЛТ были ассоциированы с явной тенденцией улучшения выживаемости при распространённых операбельных опухолях желудка (T3+, N+). При этом популяционный анализ, проведённый на индивидуальных данных больных операбельным раком желудка статистически значимо подтвердил пользу комбинированного подхода. В статистическом анализе с коррекцией на влияние исходных факторов прогноза показано, что адъювантная химиотерапия может быть эффективна только при использовании многокомпонентных схем, включающих препараты платины. Установлено, что при облучении крупными фракциями более высокая доза прЛТ (22,5 Гр за 3 фракции), может давать преимущество в выживаемости больных операбельным РЖ сравнительно с двухфракционным облучением, что, вероятно отражает биологические свойства РЖ.

Степень разработанности темы

Проведён глубокий анализ всех случаев лечения больных операбельным РЖ за исследуемый период в АКОД. Результаты хирургического и комбинированного лечения больных РЖ прослежены на протяжении длительного периода, в отдельных наблюдениях составляющего более 20 лет. Это оказалось возможным не только благодаря долговременному опыту комбинированного лечения в клинике АКОД, но и благодаря существованию с 1993 на территории Архангельской области регионарного канцер-регистра, позволяющего проследить судьбу больных с момента первичной диагностики до смерти по системам электронных записей. Клиническая оценка выживаемости проведена на индивидуальных данных 220 больных, популяционная – на данных 1436 больных РЖ, это дало высокую статистическую мощь анализу. Используются современные методы статистической обработки выживаемости, включая актуарный анализ, метод Каплана-Майера, метод пропорциональных рисков Кокса, что обеспечивает высокий уровень достоверности полученных результатов.

Методология и методы исследования

Ретроспективно, в рамках клинического исследования, проанализированы данные 440 больных РЖ 2 – 3 и 4 стадии без отдалённых метастазов (по МКБ 6 версии) из госпитального регистра ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», получивших радикальное хирургическое лечение и его сочетание с предоперационным облучением и/или адъювантной химиотерапией. Проведены сравнительные анализы выживаемости между 1) группами больных, получавших хирургическое лечение и комбинированное с использованием АХТ; и 2) получавшими хирургическое лечение и комбинированное с коротким предоперационным облучением в режимах ускоренного и крупного фракционирования. На данных Архангельского областного канцер-регистра проведён популяционный анализ выживаемости 1436 больных локализованным РЖ со сведениями о выполненной радикальной

хирургической операции в Архангельской области в период с 2000 по 2014 гг. в зависимости от использованного метода лечения.

Последовательно применены релевантные методы статистического анализа. Критерием оценки эффективности установлена общая выживаемость (ОВ). Оценку ОВ проводили методом Каплана-Майера, сравнение показателей ОВ в группах хирургического и комбинированного лечения осуществляли лог-ранговым методом. Оценку степени влияния исходных факторов на выживаемость осуществляли с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Введение факторов в многофакторную регрессионную модель осуществляли последовательно. Для анализа данных были использованы программа Microsoft Office Excel 2007, статистические программы SPSS 17.0 и Stata 13.0.

Положения, выносимые на защиту

1. Адьювантная химиотерапия 5-фторурацилом в монорежиме и в составе платино-несодержащих комбинаций не улучшает выживаемость больных с операбельным РЖ, тенденция к увеличению выживаемости наблюдается при включении в схему АХТ препаратов платины.
2. Клиническое преимущество комбинированного лечения с прЛТ перед хирургическим проявляется у больных РЖ 3 стадии и с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. Исследование эффективности не имело достаточной статистической мощности, чтобы продемонстрировать преимущество комбинированного лечения перед хирургическим во всей популяции больных.
3. Согласно данным популяционного анализа, использование адьювантной химиотерапии ассоциировано с преимуществом в выживаемости больных локализованным РЖ.

Апробация работы

Апробация работы состоялась на расширенном заседании проблемной комиссии по клинической онкологии, лучевой диагностике и лучевой терапии при Министерстве Здравоохранения Архангельской области 15 декабря 2015 г.

Основные ее положения доложены:

- на V-VII Архангельской международной медицинской конференции молодых ученых и студентов (г. Архангельск, 2012 г., 2013 г., 2014 г.);
- на научно-практической конференции АКОД «Оптимизация лечебно-диагностической тактики при онкологических заболеваниях» (г. Архангельск, 2013 г., 2013 г., 2015 г.);
- на IEA World Congress of Epidemiology (Аляска, США, 2014 г.);
- на Невском радиологическом форуме (г. Санкт-Петербург, 2015);
- на онкологическом форуме «Белые ночи» (г. Санкт-Петербург, 2015)
- на Европейском междисциплинарном онкологическом конгрессе ESMO-ESTRO-ECCO (Вена, сентябрь 2015).

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, 4 из них являются статьями в научных изданиях из списка ВАК, 10 – в материалах конгрессов онкологов, радиационных онкологов и химиотерапевтов международного, российского и регионального уровня.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, заключения с выводами, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы. Работа изложена на 127 страницах текста компьютерной верстки (Times New Roman 14 pt, 1,5), включает 15 таблиц и 14 рисунков. Библиографический указатель содержит ссылки на работы 77 отечественных и 129 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ЖЕЛУДКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Хирургическое лечение рака желудка

Хирургический метод лечения резектабельного РЖ в настоящий момент продолжает оставаться основным и чаще всего применяется без добавления лекарственной терапии. Как видно из статистических данных, только хирургическое лечение в 2009 году в России получили 71,9% больных [11, 49]. Тем не менее, его результаты нельзя назвать оптимальными. Так, после радикального хирургического лечения, согласно данным американского сообщества популяционных раковых регистров SEER, 5-летняя выживаемость составляет при 1А стадии 95%, 1В стадии 85%, 2 стадии 54%, 3А стадии 37%, 3Б стадии 11% [82], близкие показатели выживаемости в Европе [91]. После радикального хирургического лечения смерть больных наступает вследствие не только системного прогрессирования, но и от местных и регионарных рецидивов. По некоторым данным [5, 20, 41, 114, 136, 148], последнее может наступить в 90% случаев. Внедрение D2 лимфодиссекции не привело к значимому снижению частоты местного прогрессирования и снижению смертности больных РЖ, по крайней мере, в развитых странах [22, 75, 177]. Агрессивное течение рака желудка, ранняя диссеминация требуют разработки дополнительных системных методов лечения.

1.2. Неoadьювантная терапия при операбельном раке желудка

Предоперационная лучевая терапия теоретически предполагает ряд преимуществ. В связи с тем, что сосудистая сеть опухоли ещё не повреждена, прЛТ в случае сочетания с химиотерапией может увеличить чувствительность опухолевых клеток к повреждающему эффекту цитотоксических препаратов [10, 12, 23, 28, 35, 60, 167]. При прЛТ уменьшается объем опухоли, что дает хирургу больше шансов провести радикальную операцию. Предполагается, что после облучения операционного поля также снижается риск развития имплантационных рецидивов и региональных метастазов.

К настоящему моменту публикации о результатах прЛТ при РЖ немногочисленны. Особенно это касается рандомизированных исследований. Преимущество в выживаемости у больных операбельным РЖ после прЛТ, по сравнению с хирургическим, зарегистрировано в ряде исследований [111, 200]. В других исследованиях комбинированное лечение давало преимущество при наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы [72, 112, 180], при более распространенных стадиях [34, 59, 182, 183].

В клинике Архангельского клинического онкологического диспансера (АКОД) проведение комбинированного лечения с предоперационным облучением в различных режимах фракционирования приводило к улучшению резектабельности и улучшению ближайших результатов лечения по критериям общей выживаемости и частоты локально-регионарного прогрессирования [26, 70].

Рассмотрим исследования по прЛТ подробнее. Скоропад В.Ю. и др. в рандомизированном исследовании провели оценку влияния прЛТ на ОВ пациентов с РЖ в период с 1974 по 1978 гг. В исследование были включены 152 пациента, которым была проведена лапаротомия. Радикальная операция была невозможна у 50 больных, 102 пациента были включены в дальнейший этап исследования. В исследуемой группе пациенты получили прЛТ в СОД 25 Гр (по 5 Гр в сутки 5 дней) и в дальнейшем – гастрэктомия, в контрольной группе была

проведена только операция. Переносимость прЛТ признана удовлетворительной, но не было выявлено увеличения ОБ у пациентов исследуемой группы по сравнению с контрольной ($\chi^2 = 0,349$, $P = 0,555$) [182].

Те же авторы провели рандомизированное исследование с 1993 по 1998 гг., в которое было отобрано 112 пациентов. После проведения лапаротомии 78 пациентов были включены в следующий этап протокола. В исследуемой группе больные РЖ получали прЛТ в СОД 25 Гр (по 5 Гр в сутки 5 дней), затем гастрэктомию и интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ) в дозе 20 Гр с использованием быстрых электронов энергией 8–12 МэВ. В контрольной группе проводилась только операция. Не было выявлено статистически значимой разницы в ОБ между группами лечения ($\chi^2=1,026$, $P=0,311$), как у пациентов без метастазов в регионарные лимфатические узлы ($\chi^2=0,0029$, $P=0,956$), так и при T1-2 ($\chi^2=0,1928$, $P=0,660$). Преимущество от прЛТ имели пациенты с более распространенными стадиями: при наличии метастазов в лимфоузлы ($\chi^2=4,19$, $P=0,04$) и распространении опухоли за пределы желудка ($\chi^2=4,118$, $P=0,042$) [183].

Hallisey et al. рандомизировали 463 пациента с РЖ в три группы: только хирургического лечения ($n=145$), хирургического лечения и послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) ($n=153$), хирургического лечения и АХТ ($n=138$). Рекомендованным объемом диссекции лимфоколлектора была D1 резекция. Адьювантная химиотерапия проводилась по следующей схеме: митомицин С 4 мг/м^2 , доксорубин 30 мг/м^2 и 5-фторурацил 600 мг/м^2 в 1 день внутривенно, начало в течение 4 недель после операции, всего 8 курсов с 3 недельным интервалом. В группе ЛТ пациенты получали дистанционное облучение гамма-излучением ^{60}Co или на линейном ускорителе в дозе 45 Гр за 35 дней, 25 фракций. В группу АХТ было набрано 115 пациентов, 62% из них получили 6 и более курсов, 42% - запланированные 8 курсов АХТ. Без модификации доз АХТ получили 75 человек. В группе ЛТ радиотерапию получили 117 пациентов, из них полную дозу 102 пациента. Два пациента дополнительно получили 5 Гр со встречных полей. При оценке токсичность лечения была признана незначительной. Не было выявлено статистически значимых различий между

группами ($P=0,07$), как при сравнении группы ЛТ ($P=0,18$), так и группы АХТ ($P=0,36$) с контрольной, хирургической группой [115].

Тем не менее, в ряде исследований было показано, что ЛТ может улучшать ОВ больных операбельным РЖ, особенно в сочетании ХТ [2, 9, 24, 25, 29, 39, 70, 111, 125, 131, 138, 142, 200]

Китайские исследователи Zhang Z.X. et al. с января 1978 по май 1989 гг. включили в рандомизированное исследование 370 пациентов с операбельным РЖ [200]. Пациенты были распределены в две группы: группа с прЛТ и последующим хирургическим лечением (171 пациент) и группа только хирургического лечения (199 пациентов). Предоперационная ЛТ проводилась на линейном ускорителе электронов либо на гамма-терапевтических установках с двух встречных полей до 40 Гр на область кардии, нижнего сегмента пищевода, дно, малую кривизну желудка и печеночно-желудочную связку. Операция проводилась через 2-4 недели после окончания курса ЛТ. Пяти- и 10-летняя ОВ в группе прЛТ и группе только хирургического лечения составили 30,10% и 19,75%, 20,26% и 13,30%, соответственно. Различия в ОВ были статистически значимыми: $\chi^2=6,74$, $P=0,0094$. Частота гастрэктомий составила 89,5% и 79,4% ($P<0,01$); в послеоперационном периоде частота определения стадии рТ2 – 12,9% и 4,5% ($P<0,01$), Т4 – 40,3% и 51,3% ($P<0,05$), частота метастатического поражения лимфоузлов 64,3% и 84,9% ($P<0,001$); послеоперационная смертность 0,6% и 2,5% соответственно. В дальнейшем частота локальных рецидивов составила 38,6% против 51,7% ($P<0,025$), регионарного прогрессирования 38,6% против 54,6% ($P<0,005$), отдаленных метастазов 24,3% против 24,7% соответственно.

Fiorica F. et al [111] провели мета-анализ 9 рандомизированных исследований прЛТ и послеоперационной химиолучевой терапии (поХЛТ) (4 и 5 соответственно) на основании данных 832 пациентов из MEDLINE CANCERLITE, с 1970 по 2006 гг. Проведение прЛТ приводило к статистически значимому повышению 3-летней и 5-летней ОВ по сравнению с только хирургическим лечением (ОР=0,57, 95% ДИ 0,43–0,76, $P=0,0001$ и ОР 0,62, 95% ДИ 0,46–0,84, $P=0,002$ соответственно). Также статистически значимое

повышение 5-летней ОВ выявлено у больных, получавших поХЛТ по сравнению с только хирургическим лечением (ОР 0,45, 95% ДИ 0,32–0,64, $P < 0,00001$).

На основании этих результатов сочетание ЛТ с хирургическим лечением в ряде стран, включая такие развитые страны, как США, прочно вошло в практику. Это дало возможность дать популяционную оценку этой практики. Так, Shridhar R. et al. изучили общую выживаемость 10251 пациентов с операбельным РЖ на основании данных базы SEER с 2000 по 2006 г. [180]. Критериями отбора были: I - IV M0 стадия (по 6-й версии TNM), возраст старше 20 лет, проведение или нет послеоперационной лучевой терапии (полЛТ) или прЛТ, гистологический вариант опухоли – аденокарцинома. Из анализа были исключены пациенты с продолжительностью жизни менее 4 месяцев. Количество пациентов с T1 составило около 30%, T2 - 49%, T3 - 15%, T4 - 7 %, N0 - 51%, N1- 33%, N2 - 12 %, N3 - 4%. Было выявлено статистически значимое меньшее количество пораженных метастазами лимфоузлов ($1,7 \pm 3,0$ против $3,8 \pm 5,9$, $P < 0,0001$) и удаленных лимфоузлов ($11,0 \pm 8,5$ против $14,1 \pm 11,1$, $P < 0,0001$) в группе прЛТ по сравнению с группами полЛТ и без ЛТ. Всем пациентам была проведена гастрэктомия с лимфодиссекцией. При анализе на всей когорте не было выявлено статистически значимых различий в ОВ между пациентами, получившими прЛТ, полЛТ и пациентами без ЛТ. Медиана выживаемости и 5-летняя ОВ составили 33 месяца и 36% для пациентов группы прЛТ, 34 месяца и 38% - в группе полЛТ и 38 месяцев и 41% - в группе без ЛТ. Однако, при многофакторном анализе, полЛТ и прЛТ при метастатическом поражении региональных лимфоузлов были ассоциированы с преимуществом в выживаемости ($P < 0,0001$ и $P = 0,0261$ соответственно), ОР=0,584, 95% ДИ 0,542-0,629, $P < 0,0001$ и ОР=0,593, 95% ДИ 0,455-0,772, $P = 0,0001$ соответственно. Медиана выживаемости и 5-летняя ОВ среди пациентов с метастазами в регионарные лимфоузлы для прЛТ, полЛТ и только хирургического лечения составили 22 месяца и 24%, 29 месяцев и 34%, 19 месяцев и 20 %, соответственно. Независимыми благоприятными предикторами ОВ оказались проведение прЛТ, полЛТ и резекция 15 и более лимфатических узлов, риск смерти повышался с увеличением стадии и глубины инвазии опухоли,

при наличии метастатических лимфатических узлов. Объем проведенной операции и гистологический тип опухоли не влияли на выживаемость пациентов.

Таким образом, имеются свидетельства из больших по количеству больных исследований о преимуществе комбинированного лечения с прЛТ перед хирургическим. Положительный эффект послеоперационного облучения был продемонстрирован в двух других крупных исследованиях, значительно повлиявших на современную практику лечения операбельного РЖ.

1.3 Адьювантное лечение операбельного рака желудка

1.3.1. Адьювантная химиотерапия рака желудка

Несмотря на то, что аденокарцинома желудка традиционно считается относительно малочувствительной к химиотерапии опухолью, адьювантная химиотерапия является самым обсуждаемым в настоящее время дополнительным к хирургическому методу лечения.

Результаты международных исследований противоречивы, поэтому в настоящий момент не существует стандартов АХТ при РЖ. Это касается как показаний к АХТ, так и конкретных схем. В настоящем обзоре мы попытались дать характеристику состоянию адьювантной химиотерапии РЖ на данный момент и оценить возможные перспективы ее развития на основе опубликованных результатов исследований.

1.3.1.1. Исследования эффективности АХТ в азиатских странах

В целом опыт АХТ в азиатских странах достаточно успешен. Результаты рандомизированных исследований III фазы обобщены в таблице 1.1.

Сводные данные клинических исследований АХТ РЖ III фазы в азиатском
регионе: сравнение с хирургическим методом

Авторы	Страна	Количество пациентов	Схема АХТ	различия ОВ, ОР (95% ДИ)
Nakajima T. 1980	Япония	120	5-фторурацил митомидин С цитарабин	5 лет 64% и 67% против 50%, P<0,05
Yu W. 1998	Корея	248	5-фторурацил митомидин С	5 лет 38,7% против 29,3% в (p = 0,219)
Nakajima T. 1999	Япония	573	5-фторурацил митомидин С УФТ	0,738 (0,498-1,093)
Nashimoto A. 2003	Япония	252	5-фторурацил митомидин С цитарабин	0,60 (0,31-1,18)
Nakajima T. 2007	Япония	190	тегафур	ОР = 0,48, P = 0,017
Sakuramoto S. 2007	Япония	1059	S-1	0,57 (0,40–0,81)
Sasako M. 2010	Япония	1059	S-1	0,67 (0,54 – 0,83)
Miyashiro I. 2011	Япония	268	цисплатин 5-фторурацил	5 лет 62% против 61%, P=0,482
Bang Y.J. 2012	Южная Корея, Китай, Тайвань	1035	капецитабин оксалиплатин	0,56 (0,44–0,72)

Примечания: ОР=отношение рисков. Значение ОР менее 1 означает снижение риска смерти при АХТ; ДИ=доверительный интервал. Полужирным текстом выделены исследования со статистически значимыми различиями.

В наиболее раннем из опубликованных успешных исследований Nakajima. T. et al. включили в протокол исследования 120 пациентов с РЖ I-IVA стадий (TNM VI версии) после радикальной хирургической операции. В соответствии со схемой лечения, больные были разделены на 3 группы. В группе А (n=42) пациенты получали 0,08 мг/кг митомицина С внутривенно дважды в неделю в течение 5 недель, в группе В (n=40) - комбинацию 0,04 мг/кг митомицина С, 5 мг/кг 5-фторурацила и 0,4 мг/кг цитарабина внутривенно дважды в неделю в течение 5 недель, и в группе С (n=38) - только хирургическое лечение. Доля III стадии составила 38%, 38% и 45% соответственно. Не было зарегистрировано смертей, связанных с осложнениями АХТ, но часто отмечалась клинически значимая гепатопатия. Пятилетняя ОВ в группах А и В составила 64% и 67% соответственно, против 50% в группе контроля. Разница в ОВ между группами В и С была статистически значима ($P < 0,05$), между группами А и С – не значима. При анализе в подгруппах наибольшую выгоду получили пациенты с более распространенными стадиями [149].

В рандомизированном исследовании Yu W. et al. из Кореи осуществлен анализ эффективности ранней АХТ митомицином и 5-фторурацилом. Все пациенты получили хирургическое лечение РЖ с лимфодиссекцией не менее D2. В группу АХТ было отобрано 125 пациентов, в группу только хирургического лечения – 123 пациента. После хирургического вмешательства и гистологического исследования послеоперационного материала 39 пациентов имели I стадию, 50 - II стадию, 95 – III стадию и 64 пациента - IV операбельную стадию РЖ по классификации TNM 6 версии. В группе АХТ дополнительно в 1 день послеоперационного периода брюшную полость пациента промывали 1,5% раствором глюкозы, и далее интраперитонеально вводили митомицин С в дозе 10 мг/м² в 1 литре подогретого до 370° С раствора 1,5% глюкозы с максимальной возможной скоростью. Раствор митомицина находился в брюшной полости в течение 23 часов, после чего в течение 1 часа брюшную полость осушали. В дальнейшем интраперитонеально ежедневно вводили 5-фторурацил в дозе 700 мг/м² в 1 литре 1,5 % глюкозы с добавлением натрия бикарбоната, всего 4

введения. Интраперитонеальные катетеры удаляли на 6 день послеоперационного периода. В группе только хирургического лечения 5-летняя ОВ составила 29,3% против 38,7% в группе АХТ ($p = 0,219$). При анализе подгрупп только при III стадии 5-летняя ОВ в группе хирургического лечения была значимо ниже – 18,4% против 49,1% в группе АХТ ($p = 0,011$) [206]. Неудача в достижении достоверности различий в этом исследовании явно обусловлена некорректной выборкой пациентов. При ранних стадиях РЖ эта схема очевидно больше вкладывала в токсичность, чем в противоопухолевый эффект.

В другое японское исследование, результаты которого были опубликованы в 1999 г., Nakajima T. et al. включили 579 пациентов с операбельным ранним РЖ. Стратификация проводилась по стадии заболевания (T1, $n=188$ и T2, $n=323$). В группе комбинированного лечения применяли АХТ по схеме: митомицин $1,4 \text{ мг/м}^2$ и фторурацил $166,7 \text{ мг/м}^2$ дважды в неделю через 3 недели после операции, и далее УФТ 300 мг в сутки в течение 18 месяцев, пациентам группы контроля проводилась только резекция желудка без дополнительного лекарственного лечения. В группе лекарственного лечения не было зарегистрировано серьезной токсичности. Медиана наблюдения составила 72 месяца, погибли 59 пациентов контрольной группы и 47 пациентов группы комбинированного лечения. При анализе в этом исследовании не выявлено статистически значимых различий в выживаемости между группами больных - 5-летняя ОВ составила 82,9% в группе контроля против 85,8% в группе АХТ, ОР = 0,738 (95% ДИ 0,498-1,093). Пятилетняя ОВ пациентов с T1 в контрольной группе и группе АХТ составила 94,9% против 92,0%, пациентов с T2 - 76,9% против 83,0%. Высокие показатели 5-летней выживаемости в обеих группах, несомненно, связаны с включением в исследование только пациентов с ранними стадиями заболевания [151].

Nashimoto A. et al. оценивали влияние АХТ на выживаемость у пациентов с серозо-негативным РЖ (исключая T1N0). В исследовании участвовали 13 японских центров. В лечебной группе АХТ проводилась по следующей схеме: внутривенно митомицин $1,33 \text{ мг/м}^2$, 5-фторурацил $166,7 \text{ мг/м}^2$, цитарабин $13,3 \text{ мг/м}^2$ дважды в неделю в течение первых 3-х недель после операции, и далее

перорально фторурацил 134 мг/м^2 в сутки в течение 18 месяцев до суммарной дозы 67 г/м^2 . При анализе не было выявлено статистически значимых различий в выживаемости, как общей, так и безрецидивной (5-летняя БРВ составила 88,8% в группе АХТ против 83,7% в группе только хирургического лечения, $P = 0,14$, 5-летняя ОВ – 91,2% и 86,1% соответственно; $P = 0,13$) [153].

В 2007 г. Nakajima. T. et al. представили результаты исследования эффективности моно-АХТ тегафуром у 190 пациентов с РЖ T₂N₁₋₂. Пациенты были рандомизированы в две группы: только хирургического лечения и с добавлением АХТ тегафуром 360 мг/м^2 в день перорально в течение 16 месяцев. Токсичность АХТ была незначительной, без связанных с лекарственной терапией смертей. Медиана наблюдения составила 6,2 лет, ОВ и БРВ были значимо выше в группе АХТ, $OR=0,48$, $P=0,017$ и $OR=0,44$, $P=0,005$ соответственно [152].

Sakuramoto S. et al. в исследовании ACTS-GC (The Adjuvant Chemotherapy Trial of S-1 for Gastric Cancer) оценивали препарат S-1 в АХТ у японских больных РЖ II-III стадии после (D2) резекции желудка [174]. В протокол были включены 1059 пациентов. Препарат S-1 назначался в дозе $80 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$ в течение 4 недель с 2-недельным перерывом, начало АХТ не позднее 45 дней после операции, длительность приема препарата 1 год. Промежуточный анализ через 1 год показал, что в группе АХТ ОР для ОВ составило 0,57 (95% ДИ, 0,40-0,81; $p=0,0016$). Всего 65,8% больных завершили терапию S-1 в полном объеме. Негативные проявления 3-4 степени в группе комбинированного лечения в основном были представлены анорексией (6,0%), тошнотой (3,7%) и диареей (3,1%). Трехлетняя ОВ составила 80,1% и 70,1% для групп АХТ и хирургического лечения, $OR=0,68$ (95% ДИ, 0,52-0,87; $p=0,003$). Пятилетняя ОВ составила 71,7% и 61,1% соответственно, $OR=0,67$ (95% ДИ, 0,54-0,83).

В еще одном рандомизированном исследовании из Японии с 1993 г. по 1998 г. 268 пациентов с местно-распространенным РЖ (T3-4, N0-2), выходящим за пределы стенки желудка, было проведено сравнение сочетания интраоперационной химиотерапии и АХТ после D2 резекции желудка с только хирургическим лечением. В группе АХТ пациенты получали цисплатин 70 мг/м^2

интраоперационно внутрибрюшинно и в последующем внутривенно в той же дозе на 14 день. Также вводили внутривенно 5-фторурацил в дозе 700 мг/м^2 с 14 по 16 день, а далее через 4 недели после оперативного вмешательства – препарат УФТ 267 мг/м^2 перорально в течение 12 месяцев. Неудивительно, что весь протокол завершили только 38,5% пациентов группы АХТ. При оценке 5-летней ОВ не было выявлено значимой разницы между группами – 62,0% в группе АХТ против 60,9% группы только хирургического лечения ($P=0,482$), при оценке 5-летней БРВ эти показатели составили 57,5% и 55,6% ($P=0,512$) соответственно. Следует отметить, что это одно из немногих исследований из Азии, не показавшее преимущества АХТ перед хирургическим лечением. При этом различий в токсичности между группами авторами отмечено не было [147].

Исследование CLASSIC проводилось в Китае, Корее и Тайване. В протокол были рандомизированы 1035 пациентов операбельным РЖ II-IIIВ стадии после гастрэктомии с лимфодиссекцией D2. В режиме АХТ использовалась схема CAPOX (оксалиплатин 130 мг/м^2 в/в в 1 день + капецитабин 1000 мг/м^2 перорально с 1 по 14 дни, всего 8 курсов). При оценке 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 59% в группе хирургического лечения и 74% в группе АХТ, ОР 0,56, 95% ДИ 0,44-0,72, $p<0,0001$. Должное количество курсов получили 67% пациентов, почти все – со снижением доз. Негативные проявления 3-4 степени были зарегистрированы у 279 из 496 пациентов (56%) в группе АХТ и у 30 из 478 пациентов (6%) в группе только хирургического лечения. В группе АХТ чаще всего регистрировались тошнота ($n=326$), нейтропения ($n=300$) и анорексия ($n=294$). При анализе подгрупп было выявлено, что наибольшую пользу получили пациенты с метастазами в регионарных лимфоузлах [86].

Таким образом, в странах Азии эффективность сочетания хирургического лечения с АХТ показана в серии больших исследований: ее преимущество было статистически значимым, либо проявлялось в виде явной тенденции. Исключение составляет исследование Miyashiro I. [147], в котором была использована избыточно токсичная схема лекарственного лечения. Далеко не во всех

исследованиях эти результаты были успешно экстраполированы на европейские страны и страны Северной Америки.

1.3.1.2. Европейские и американские исследования

Изучению проблемы АХТ РЖ было посвящено множество клинических исследований Европы и США и их результаты носят противоречивый характер. Более того, в большинстве из них преимущества АХТ перед только хирургическим лечением не показано (табл. 1.2).

Таблица 1.2

Исследования III фазы по адьювантной химиотерапии при раке желудка, проведенные в Европе и Северной Америке.

Авторы	Страна	Количество пациентов	Схема АХТ	различия ОВ, ОР (95% ДИ)
Coombes R. et al., 1990	международный	315	FAM	0,85 (0,64-1,13)
Grau J.J. et al., 1993	Испания	134	Митомицин	0,65 (0,43-0,99)
Macdonald J.S. et al., 1995	США	193	FAM	0,94 (0,71-1,26)
Lise M. et al., 1995	Италия	314	FAM2	0,85 (0,64-1,14)
Tsavaris N. et al. 1996 г.	Греция	84	FEM	0,57 (0,35-0,94)
Cirera L. et al., 1999	Испания	148	Митомицин тегафур	0,60 (0,39 – 0,93)
Chipponi J et al., 2002	Франция	205	PLF	39% против 39%
Di Costanzo F. et al., 2003	Италия	258	PELF	0,90 (0,64–1,26)
Bouché O. et al., 2005	Франция	260	PF	0,74 (0,54-1,02)
Cunningham D. et al., 2006	Великобритания	503	ECF	0,75 (0,60 – 0,93)
De Vita F. et al., 2007	Италия	228	ELFE	0,91 (0,69–1,21)
Kulig J. et al., 2010	Польша	309	EAP	41,3 мес. против 35,9 мес. p = 0,398

Примечания: ОР=отношение рисков. Значение ОР менее 1 означает снижение риска смерти при АХТ. ДИ=доверительный интервал. Схемы АХТ см. в тексте. Полужирным шрифтом выделены исследования со статистически значимыми различиями в пользу АХТ

В крупное международное исследование Coombes R. et al. в 1981-84 гг. было отобрано 315 пациентов с операбельным РЖ (доля стадии III 71%), которые после проведения операции либо получали АХТ по схеме FAM (5-фторурацил 600 мг/м², митомицин С 30 мг/м², доксорубицин 10 мг/м² внутривенно каждые 8 недель, всего 6 курсов), либо наблюдались без АХТ. В данном исследовании не было обнаружено значимого различия между группами больных – ОР = 0,85 (95% ДИ 0,64-1,13, P = 0,21), но было отмечено, что пациенты с более распространенным заболеванием (Т3-Т4) имели некоторую пользу от применения АХТ (P = 0,04) [97].

В Испании Grau J. et al. провели рандомизированное исследование эффективности митомицина С в адьювантном режиме при РЖ. Было набрано 134 пациента, которых распределили в 2 группы: только хирургического лечения и АХТ митомицином С в монорежиме в дозе 20 мг/м² в/в каждые 6 недель до 4 курсов, с началом лечения в первые 6 недель после операции. Медиана наблюдения составила 105 месяцев. В группе контроля 49 из 66 (74%) пациентов умерли вследствие прогрессирования РЖ, против 40 из 68 (59%) пациентов в лечебной группе, различия статистически значимы (P<0,025). Частота метастазирования в печень в группе АХТ была ниже, чем в группе контроля (8/68 против 19/66). Токсичность схемы АХТ была невысокой, в основном наблюдались тромбоцитопения, лейкопения, тошнота и рвота. Различия ОВ были статистически значимы, ОР 0,65 (95% ДИ 0,43-0,99) в пользу группы с АХТ [113].

В своем протоколе Macdonald J.S. et al. (1995 г.) оценили результаты лечения 193 больных операбельным РЖ I-III стадии, получавших хирургическое лечение и АХТ по схеме FAM. Статистически значимых различий в ОВ, ОР = 0,94 (95% ДИ 0,71-1,26), и БРВ между группами пациентов (p = 0,45), также не было выявлено. Это позволило авторам не рекомендовать схему FAM как стандартную для АХТ РЖ [141].

Модификация схемы - FAM 2 (5-фторурацил 400 мг/м², митомицин С 40 мг/м², доксорубицин 10 мг/м² внутривенно каждые 43 дня, всего 7 курсов) изучалась в итальянском протоколе Lise M. et al. В исследование было набрано

314 больных операбельным РЖ II-III стадии. Пятилетняя ОВ составила 70% при II и 32% при III стадии. При анализе не отмечено статистически значимых различий в общей выживаемости пациентов – ОР для АХТ составило 0,85 (95% ДИ 0,64-1,14). Учитывая токсичность схемы (например, негематологическая токсичность 4 ст. достигала 29%), FAM 2 не рекомендована для проведения АХТ при РЖ [139].

В Греции в исследование Tsavaris N. et al. (1996) набирали пациентов с высоким риском рецидива РЖ после операции (III стадия и T1-3 с низкой дифференцировкой опухоли). В группе АХТ использовали режим FEM (5-фторурацил 600 мг/м² 1, 8, 29 и 36 дни, эпирубицин 45 мг/м² в 1 и 29 дни, митомицин 10 мг/м² в 1 день внутривенно), 3 курса с 8-недельным интервалом. Химиотерапию начинали через 2-3 недели после операции. При медиане наблюдения 66 месяцев в группе АХТ прогрессирование опухоли выявлено у 27/42 (64%), против 34/42 (81%) пациентов в группе только оперативного лечения. Различия не были статистически значимыми. Только в подгруппе с низкодифференцированными опухолями АХТ была ассоциирована с тенденцией к увеличению выживаемости (p = 0,085) [193].

В испанском исследовании Cirera L. et al. сравнивали две группы пациентов с РЖ III стадии: получавших только оперативное лечение, либо его сочетание с АХТ. Схема химиотерапии включала относительно раннее, в течение 28 дней после операции, введение митомицина 20 мг/м² внутривенно болюсно в 1 день и далее через 30 дней перорально тегафура 400 мг/м² 2 раза в сутки в течение 3 месяцев. Химиотерапия переносилась без значимой токсичности. Общая и безрецидивная выживаемость была выше в группе АХТ - 56% и 51% в группе АХТ и 36% и 31% в группе контроля, ОР 0,60 (95% ДИ, 0,39 – 0,93) и 0,55 (95% ДИ, 0,36 – 0,85) соответственно [96].

В исследовании из Франции Chiproni J. et al. рандомизировали 205 больных РЖ с поражением лимфоузлов и/или серозной оболочки: 104 пациента в группу только резекции или гастрэктомии с лимфаденэктомией D1/D2 и 101 в группу АХТ по схеме PF (цисплатин + 5-фторурацил). В исследуемой группе АХТ проводилась по схеме: лейковорин 200 мг/м², фторурацил 375 мг/м² с эскалацией

во время 2-9 курсов до 500 мг/м^2 , цисплатин 15 мг/м^2 ежедневно 5 дней, 9 курсов с интервалом 4 недели. Вследствие значимой токсичности, 54% пациента не смогли получить запланированное лечение. Пятилетняя ОВ в обеих группах была одинаковой и составила 39% [95].

Di Costanzo F. et al. с 1995 по 2000 гг. включили в протокол по изучению эффективности АХТ по схеме PELF 4 курса каждый 21 день (цисплатин 40 мг/м^2 1 и 5 дни, эпирубицин 30 мг/м^2 1 и 5 дни, лейковорин 100 мг/м^2 с 1 по 4 дни, 5-фторурацил 300 мг/м^2 с 1 по 4 дни) 258 итальянских больных РЖ IB - IV (T4N2M0) стадий. Доля III-IV стадий составила 61%, доля опухолей с метастатическим поражением лимфатических лимфоузлов – 83%. При анализе было показано, что АХТ не привела к увеличению как БРВ (ОР = 0,92; 95% ДИ 0,66 – 1,27), так и ОВ (ОР = 0,90; 95% ДИ 0,64 – 1,26) по сравнению с хирургическим лечением [103].

Во Франции Bouché O. et al. включили в рандомизированное исследование 260 пациентов с операбельным РЖ II-III-IVM0 стадиями, которые получали либо только хирургическое лечение, либо операцию с АХТ по следующей схеме: в срок до 14 дня после операции проводили 5-суточную инфузию 5-фторурацила в дозе 800 мг/м^2 в сутки. Далее через 1 месяц двухкомпонентная АХТ включала 5-суточную инфузию 5-фторурацила в дозе 1000 мг/м^2 в сутки и цисплатин 100 мг/м^2 во 2 день каждые 28 дней. Пяти- и 7-летний показатели ОВ значимо не различались, составив 41,9% и 34,9% в группе контроля против 46,6% и 44,6% в группе АХТ, лог-ранговый тест $P = 0,22$, ОР = 0,74 (95% ДИ 0,54-1,02; $P=0,063$). Тем не менее, выявлены статистически значимые различия в БРВ, которая была выше в группе АХТ - ОР 0,70 (95% ДИ 0,51-0,97; $P=0,032$). Однако снова отмечалась низкая комплаентность: в связи с высокой токсичностью схемы - только 48,8% пациентов получили более 80% запланированной дозы химиопрепаратов [87].

Cunningham D. et al. включили 503 пациента с операбельным РЖ II-IV (M0) стадий в рандомизированное исследование MAGIC (2006 г.). При этом доля опухолей с исходным диаметром менее 4 см составила около 30%. Половина

больных, 250 человек, получили 3 предоперационных курса и 3 послеоперационных курса ХТ по схеме ECF (цисплатин 60 мг/м^2 1 день, эпирубицин 50 мг/м^2 1 день, продленная инфузия 5-фторурацила 200 мг/м^2 21 день). Всю программу АХТ вследствие значимой токсичности завершили только 42% больных. В группе комбинированного лечения патологоанатомическая стадия опухолей была значимо меньше, что, по мнению авторов, отражает эффективность нео-АХТ – доля T1 - T2 составила 51,7% против 36,8% соответственно ($P=0,002$), доля N0 - N1 – 84,4% против 70,5% соответственно ($P=0,01$). Пятилетняя ОВ была выше в группе ХТ - 36% против 23%, ОР= 0,75 (95% ДИ 0,60 – 0,93; $P=0,009$), также как и безрецидивная - ОР= 0,66 (95% ДИ 0,53 – 0,81; $P<0,001$) [99].

В другом итальянском исследовании GOIM 9602 De Vita F. et al. изучили влияние АХТ по схеме ELFE (эпирубицин 60 мг/м^2 1 день, лейковорин 100 мг/м^2 с 1 по 5 дни, 5-фторурацил 375 мг/м^2 с 1 по 5 дни, этопозид 80 мг/м^2 с 1 по 3 дни, каждые 3 недели, 6 курсов) на выживаемость у 228 больных РЖ IV-III стадий после резекций D1. В группе АХТ 3-4 степень токсичности, включая рвоту, мукозиты и диарею, наблюдалась у 21,1%, 8,4% и 11,8% пациентов соответственно. Гематологические осложнения 3-4 степени (лейкопения, анемия, тромбоцитопения) встречались у 20,3%, 3,3% и 4,2% пациентов соответственно. Пятилетняя ОВ в группе АХТ составила 48,0%, в группе оперативного лечения – 43,5% (ОР 0,91; 95% ДИ 0,69-1,21; $P = 0,61$); 5-летняя БРВ - 44% и 39% соответственно (ОР 0,88; 95% ДИ 0,78-0,91; $P = 0,305$), в подгруппе пациентов с метастазами в регионарных лимфоузлах соответственно 41% и 34% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,69-1,01; $P = 0,068$), 39% и 31% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,78-0,91; $P = 0,051$). Таким образом, и в этом исследовании не выявлено статистически значимого положительного влияния АХТ на выживаемость больных РЖ [101].

В польском исследовании, результаты которого были опубликованы в 2010 году, Kulig J. et al. рандомизировали 309 пациентов (доля III стадии 98 человек), в группе АХТ проводили 3 курса ХТ по схеме EAP каждые 28 дней (доксорубицин 20 мг/м^2 в 1 и 7 день, цисплатин 40 мг/м^2 во 2 и 8 день, этопозид 120 мг/м^2 в 4, 5,

и 6 день). Медиана наблюдения ОВ составила 41,3 месяца (95% ДИ 24,5-58,2) в группе АХТ и 35,9 месяцев (95% ДИ 25,5-46,3) в группе контроля ($p = 0,398$). В группе АХТ было зарегистрировано 4 смерти (2,8%), связанные с токсичностью лечения: трое пациентов погибли вследствие сепсиса на фоне миелодепрессии, один пациент погиб из-за развития сердечной недостаточности. У 22% пациентов группы с АХТ была зарегистрирована токсичность 3-4 степени. При анализе подгрупп выявлено, что статистически значимое преимущество в выживаемости АХТ принесла пациентам с поражением серозной оболочки и метастазами в 7-15 регионарных лимфоузлах [135].

Таким образом, американские и европейские исследования демонстрируют тенденцию к улучшению выживаемости при применении АХТ, указывается на пользу АХТ при распространенных формах РЖ, хотя, возможно, вследствие небольшого числа наблюдений, чаще статистически незначимую. Это предопределяет необходимость использования мета-анализов для увеличения статистической мощности. К настоящему моменту опубликовано несколько метаанализов по АХТ при РЖ.

1.3.1.3. Данные мета-анализов

Основные результаты мета-анализов рандомизированных исследований по изучению роли АХТ при операбельном РЖ представлены в таблице 1.3.

Таблица 1.3.

Сводные данные мета-анализов по оценке эффективности АХТ в сравнении с только хирургическим лечением при операбельном РЖ

Авторы	Количество исследований	Год	Количество пациентов	Различия выживаемости, ОР (95% ДИ)
Hermans	11	1993	2096	0,88 (0,78–1,08)
Earle	13	1999	1990	0,80 (0,66–0,97)
Mari	20	2000	3658	0,82 (0,75–0,89)

Авторы	Количество исследований	Год	Количество пациентов	Различия выживаемости, ОР (95% ДИ)
Panzini	17	2002	3118	0,72 (0,62-0,84)
Sun	12	2009	3809	0,78 (0,71–0,85)
Paoletti	17	2010	3838	0,82 (0,76-0,90)
Wen Tao	35	2012	7927	0,91 (0,85-0,97)

Первый мета-анализ 11 рандомизированных исследований, проведенный в 1993 г. на основании данных 2096 пациентов Hermans J. et al. [117, 119, 126, 178, 190, 191], выявил статистически незначимую тенденцию к улучшению выживаемости пациентов при АХТ на основе 5-фторурацила (ОР 0,88, 95% ДИ 0,78-1,08) по сравнению с только хирургическим лечением. Позже, в 1994 г. те же авторы опубликовали расширенный мета-анализ [118], и пересчитали отношение рисков смерти. В расширенный анализ вошли еще 2 рандомизированных исследования III фазы, в результате различия достигли значимого уровня, ОР составило 0,82 (95% ДИ 0,68-0,98) в пользу АХТ.

В 1999 г. Earle and Maroun [107] провели мета-анализ 13 европейских рандомизированных исследований III фазы, опубликованных с 1980 г по 1996 гг., не включавших азиатских пациентов. При сравнении АХТ с результатами только оперативного лечения было показано статически значимое улучшение выживаемости пациентов, получавших АХТ после радикальной операции (ОР 0,80; 95% ДИ 0,66–0,97). Анализ в подгруппах показал, что наиболее явным преимуществом АХТ было в исследованиях, где не менее двух третей пациентов имели метастазы в региональных лимфоузлах (ОР 0,74; 95% ДИ 0,59–0,95).

В мета-анализе 20 исследований, проведенных с 1983 по 1999 гг. (3568 пациентов) Mary E. et al. [143] выявили снижение риска смерти на 18% при проведении АХТ (ОР 0,82; 95% ДИ 0,75–0,89, $p < 0,001$). Причем, что интересно, наиболее велики были различия в выживаемости по сравнению с хирургическим лечением при монокимиотерапии митомицином С либо фторафуром (ОР 0,48, ДИ

0,35-065), тогда как при полихимиотерапии эффект был значительно скромнее – ОР 0,85 (ДИ 0,74-0,97) и ОР 0,87 (ДИ 0,75-0,99) для схем включавших и не включавших антрациклины.

Panzini et al. в 2002 г опубликовали данные мета-анализа 17 исследований за период с 1981 г. по 1999 г. В группах АХТ ОР составило 0,72 (95% ДИ 0,62 – 0,84) [164].

В мета-анализ 12 европейских и азиатских исследований (8/4), отобранных из электронных баз данных (PubMed, EMBASE, Cochrane library, American College of Physicians Journal Club, DARE, Health Technology Assessment Database, NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), ISI Web of Knowledge and the Chinese Biomedical Literature Database (CBM)) за период с января 1998 г. по декабрь 2007 г. Sun P. et al. включили данные 3809 пациентов. Во всех исследованиях в схемах АХТ использовались производные фторурацила, как в монорежиме, так и в составе комбинаций с антрациклинами, митомицином и цисплатином. При общем анализе 12 исследований выявлено снижение риска смерти при использовании АХТ: ОР 0,78, 95% ДИ 0,71–0,85. При анализе отдельных исследований 5-летняя ОВ составила 13 - 56% для европейских исследований и 70 - 84% для японских исследований. В 3 исследованиях с использованием пероральных фторпиримидинов зарегистрировано статистически значимое улучшение ОВ (ОР 0,63, 95% ДИ 0,52 - 0,78). Остальные 8 исследований внутривенных режимов также показали статистически значимое улучшение выживаемости (ОР 0,80, 95% ДИ: 0,71 - 0,89). Наилучшие результаты показали японские исследования с использованием пероральных фторпиримидинов после Д2-резекции [186].

Группой The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group [165] осуществлен мета-анализ рандомизированных исследований по АХТ при РЖ, с включением как азиатских, так и не-азиатских протоколов (всего 31 исследование, 6390 пациентов). В окончательный анализ 2010 г вошли 17 исследований с доступными индивидуальными данными пациентов, где АХТ проводилась главным образом на основе фторпиримидинов (3838 пациентов). В группе АХТ было выделено 4

подгруппы в зависимости от режима лекарственной терапии: монокимиотерапия (МХТ), 5-фторурацил и митомицин С, 5-фторурацил и митомицин С с антрациклинами, 5-фторурацил и митомицин С с другими препаратами без антрациклинов, другая полихимиотерапия (ПХТ). Только 1 исследование (134 человека) не включало производные фторпиримидинов [113]. Применение АХТ в данном мета-анализе привело к статистически значимому улучшению 5-летней ОВ (ОР= 0,82; 95% ДИ 0,76-0,90; P <0,001) и БРВ (ОР = 0,82; 95% ДИ 0,75-0,90; P <0,001). Не было выявлено различий ОВ между режимами АХТ (P =0,13). Адьювантная химиотерапия приводила к значимому повышению 5-летней ОВ с 49,6% до 55,3% [84, 87, 97, 105, 109, 110, 113, 139, 141, 150, 151, 152, 153, 158, 170, 193].

В наиболее крупном недавно опубликованном мета-анализе [203] оценены результаты 35 рандомизированных европейских и азиатских исследований. В группе АХТ было 4043 пациента, в группе хирургического контроля - 3884 пациента. В исследование были включены: 21 европейское исследование, 4 исследования из США и 10 исследований из Азии. Дополнительно учитывались данные 4 китайских исследований (238 пациентов в группе АХТ и 252 пациента в группе контроля). Адьювантная ХТ статистически значимо снижала риск смерти (ОР=0,91, 95% ДИ 0,85- 0,97, P=0,002, и была более эффективна для пациентов из Азии, по сравнению с не-азиатскими пациентами. При анализе подгрупп, ОР составил 0,93 (95% ДИ 0,86-1,01) в Европе, 0,94 (95% ДИ 0,77-1,15) в США, 0,85 (95% ДИ 0,74- 0,98) в азиатских странах (кроме Китая) и 0,82 (95% ДИ 0,66- 1,02) в Китае. Очевидно, что только в азиатских странах разница в выживаемости пользу АХТ статистически значима.

Таким образом, можно утверждать, что АХТ является действенным средством улучшения выживаемости больных РЖ в азиатских странах. С другой стороны, даже мета-анализы не дают однозначного ответа о ее эффективности на европейской и американской популяции. Причины этих различий могут быть разнообразными: возможно влияние генетических особенностей опухолей у различных рас, особенностей питания азиатов, высокий уровень скрининга для

выявления ранних стадий РЖ, начало АХТ немедленно после операции, широкое применение в хирургической практике лимфодиссекций не менее D2 (в отличие, например, от хирургической практики в США), широкое использование иммунотерапии совместно с АХТ [61, 108, 116, 128, 130, 132, 145, 150, 159, 161, 163, 179, 181, 197, 195, 198, 199, 202, 205]. В любом случае, следует признать, что азиатская (главным образом, японская) популяция больных раком желудка в настоящее время существенно отличается от американской и европейской.

Это предопределяет как поиск новых препаратов и комбинаций, так и отбор групп больных, которым дополнительное лекарственное воздействие может помочь. И в первую очередь это касается больных РЖ в европейских странах и Америке.

1.3.1.4. Выбор схемы химиотерапии

В настоящий момент при РЖ рекомендовано множество схем химиотерапии [38, 50, 54, 67, 68, 204]. При этом, учитывая «профилактический» характер АХТ, чрезвычайно важно соблюсти баланс между эффективностью схемы и сохранением качества жизни пациента. Иными словами, как получить выигрыш в выживаемости, не увеличивая токсичность? В связи с этим, возникает вопрос – какую из схем ХТ, применяемых для лечения РЖ, более целесообразно использовать в адъювантном режиме? Является ли ПХТ более эффективной, чем МХТ в данном случае?

В 2000 г. Mary et al. в своем мета-анализе 20 европейских исследований провели [143] отдельный анализ для подгрупп с МХТ, ПХТ с антрациклинами и без них. В 7 исследованиях изучались схемы АХТ 5-ФУ+антрациклин-содержащие режимы и в 13 - сочетания 5-ФУ с митомицином С и/или препаратами нитрозомочевины. В результате показан лучший эффект при использовании митомицина в монорежиме, и не выявлено улучшения результатов при добавлении антрациклинов в схемы АХТ. Однако полихимиотерапия в

адьюванте, тем не менее, давала небольшое, но статистически значимое преимущество в выживаемости сравнительно с только хирургическим лечением: ОР составило 0,85 (ДИ 0,74-0,97) и 0,87 (ДИ 0,75-0,99) для схем включавших, и не включавших антрациклины. На выводы из данного мета-анализа могло повлиять неравнозначное количество исследований с МХТ (3) и ПХТ (17), высокая гетерогенность ($\chi^2=13,1$, $p<0,001$), а также учет результатов одного исследования МХТ Grau J.J. et al. [113] дважды.

Di Bartolomeo et al., Италия, [102] провели рандомизированное исследование альтернирующей комбинации FOLFIRI и доцетаксела с цисплатином в сравнении с митомицином С в монорежиме. В исследование были рандомизированы 169 больных РЖ с метастазами в регионарные лимфоузлы и/или рТ3-4 после радикальной операции. Адьювантная ХТ в группе А включала лечение по схеме FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м² в 1 день, лейковорин 100 мг/м² 1-2 дни, 5-фторурацил 400-600 мг/м² 1-2 дни, интервал 2 недели, 4 курса) с последующим переходом на комбинацию доцетаксела 85 мг/м² 1 день и цисплатина 75 мг/м² 1 день каждые 3 недели, 3 курса. В группе В больные получали митомицин С (8 мг/м² 1-2 дни каждые 42 дня, 4 курса). АХТ завершили 76% пациентов в группе А и 70% в группе В. Самым тяжелым осложнением 3-4 степени в группе А была нейтропения - 35% случаев с развитием фебрильной нейтропении у 1 пациента, и диарея - в 11% случаев. В группе В были зарегистрированы тромбоцитопения в 10% и нейтропения в 7% случаев. В целом, как видно, все режимы показали удовлетворительную переносимость. Расчетная 3-х летняя ОВ составила 73,5 против 62,4 % ($P=0,1634$), БРВ - 67,4 против 50,2 % ($P=0,0449$) в пользу группы А. Таким образом, в данном исследовании зарегистрировано преимущество полиХТ при ее сравнимой токсичности с моноХТ.

В корейском исследовании Chang H.M. et al. [92] сравнивали три комбинации АХТ. После резекции желудка 416 пациентов больных РЖ IV-IIIВ стадий были рандомизированы в 3 группы: 5-фторурацил в монорежиме (F, 133 пациента), 5-фторурацил в комбинации с митомицином С (FM, 131 пациент) и 5-

фторурацил + доксорубин + митомицин С (FAM, 131 пациент). Медиана наблюдения составила 91 месяц. Пятилетняя ОВ составила 67,2% для F, 67,0% для FM и 66,7% для FAM режимов ($P = 0,97$). При анализе не было выявлено статистически значимых различий в выживаемость между группами. Пятилетняя БРВ составила 62,1%, 63,3% и 62,5% соответственно ($P = 0,83$). Гематологическая токсичность чаще встречалась в группах ПХТ, но мукозиты (в частности, стоматит) чаще отмечались в группе 5-фторурацила.

В последнее время пристальное внимание уделяется платино-содержащим режимам АХТ.

В японском исследовании Saji S. et al. [173] пациенты были рандомизированы в 2 группы: цисплатин 5 мг/м² в день в течение 6 недель плюс 5-фторурацил 300 мг/м² в сутки 1-5 дни, внутривенно болюсно, с последующим приёмом перорально УФТ 200 мг 2 раза в день до прогрессирования либо непереносимой токсичности, и только УФТ. Четырехлетняя ОВ составила 47,6% в первой группе и 41,3% во второй, ОР составило 0,74 (95% ДИ 0,47-1,16, $P = 0,189$). Четырехлетняя БРВ составила 50,1% и 39,3% соответственно, ОР = 0,65 (95% ДИ 0,42-1,00, $P = 0,049$). Однако уровень качества жизни пациентов в течение года после операции был статистически значимо ниже в группе комбинированной АХТ.

В итальянском протоколе ITMO сравнивали группу АХТ по схеме EAP (цисплатин 40 мг/м² в сутки во 2 и 8 день + доксорубин 20 мг/м² в сутки в 1 и 7 дни + этопозид в сутки 120 мг/м² в 4, 5, 6 дни с последующим назначением 5-фторурацила и лейковорина) и группу только хирургического лечения. Всем 274 пациентам провели гастрэктомию с Д2 лимфодиссекцией. В группе АХТ 5-летняя ОВ составила 52% против 48% в группе только хирургического лечения, $P=0,869$, а БРВ 49% против 44% соответственно, $P=0,421$. При анализе подгрупп у пациентов с метастазами РЖ более чем в 6 лимфатических узлах, выявлено статистически значимое увеличение ОВ – 42% против 20% [84].

Cascinu S. et al. сравнили результаты комбинированного лечения 397 больных операбельным РЖ с инвазией в серозную оболочку (стадия pT3 N0) с

и/или поражением лимфоузлов (стадия pT2 или pT3 N1, N2, N3) – опухолей, отличающихся высоким риском рецидива. Адьювантная ХТ по схеме PELFw (цисплатин 40 мг/м², лейковорин 250 мг/м², эпидоксорибицин 35 мг/м², 5-фторурацил 500 мг/м², глутатион 1,5 г/м² еженедельно в течение 8 недель) с поддержкой филграстимом для профилактики фебрильной нейтропении проведена 201 пациенту. Остальные 196 пациентов получали АХТ по схеме 5-фторурацил 375 мг/м² в сутки и лейковорин 20 мг/м² в сутки 5 дней ежемесячно в течение 6 месяцев. Пятилетняя ОВ составила 52% в группе PELFw и 50% в группе 5-FU/LV. В сравнении с 5-FU/LV, PELFw не снижала риск смерти (ОР = 0,95, 95% ДИ 0,70 – 1,29) или рецидива (ОР = 0,98, 95% ДИ = 0,75 – 1,29). У менее 10% пациентов в обеих группах зарегистрирована 3 и 4 степень токсичности. Основными токсическими эффектами были нейтропения (чаще встречалась в группе PELFw) и мукозиты, в т.ч. диарея (чаще встречались в группе 5-FU/LV). Тем не менее, только 19 пациентов (9,4%) полностью завершили лечение в группе PELFw против 85 (43%) в группе 5-FU/LV [90].

В опубликованном нами ранее ретроспективном анализе [42] выживаемость радикально прооперированных больных РЖ имела тенденцию к улучшению в случае применения в схеме АХТ платиносодержащих препаратов, ОР 0,25, 95% ДИ 0,03-1,93.

В Италии Carlomagno C. et al. включали в протокол больных РЖ I-IV стадий (всего 54 пациента, у 36 (67%) III стадии) с октября 2002 по июнь 2008. Всем пациентам после радикального оперативного лечения проводили АХТ по схеме FOLFOX-4 (оксалиплатин 85 мг/м², в 1 день; лейковорин 100 мг/м² в 1 и 2 дни; 5-фторурацил 400 мг/м² болюс в 1 и 2 дни; 5-фторурацил 600 мг/м² продленная инфузия 22 часа в 1 и 2 дни; каждые 14 дней), всего от 8 до 12 курсов. Закончили 8 курсов АХТ 22 (41%) пациента, 12 курсов – 16 (30%) пациентов. Токсичность лечения оценивалась в соответствии с National Cancer Institute Common Toxicity Criteria [154]. Во время АХТ прогрессирование было зарегистрировано у 3 больных, 1 пациент погиб через 14 дней после 4 курса АХТ. В 7 случаях АХТ была прервана в связи с выраженной токсичностью (гематологической

токсичностью и развитием мукозитов), и 5 пациентов отказались продолжить рекомендованное количество курсов. Гематологическая токсичность 3-4 степени зарегистрирована в виде: нейтропении у 57% (!), тромбоцитопении у 2% и анемии у 2% пациентов. Периферическая нейропатия была зарегистрирована менее чем у половины больных (46%, из них только в 2% - 4 степени). У 5 пациентов наблюдалась 3 степень диспепсии. Тем не менее, переносимость данной схемы АХТ авторы считают удовлетворительной. Полностью завершили программу АХТ 38 (70,4 %) пациентов. Медиана наблюдения составила 33,1 мес. (3,5-79,4 мес.), считая от даты оперативного вмешательства, у 17 пациентов (31,5%) зарегистрировано прогрессирование заболевания. Медиана БРВ составила 49,7 мес. (40,7-58,8 мес.) и ОВ 57,9 мес. (49,6-66,2 мес.). Расчётная 3-летняя БРВ - 57%, ОВ - 67%. При многофакторном анализе риск смерти был выше у больных старше 65 лет (ОР=4,1, P=0,01), женщин (ОР 2,6, P=0,04), и пациентов, получивших менее 8 курсов АХТ (ОР=2,78, P=0,04) [89].

Таким образом, в настоящий момент нет достаточных данных для выбора «наилучшей» схемы ХТ для адьювантного режима при РЖ и по этому вопросу не существует стандартных рекомендаций. Более высокая ожидаемая противоопухолевая эффективность многокомпонентных и интенсивных схем ПХТ нивелируется низкой комплаентностью и значительно более высокой токсичностью, сравнительно с монокимиотерапией и дублетами. По этой причине прямые сравнения не дают значимых различий. На данном этапе наиболее целесообразным представляется выбор схемы ХТ в зависимости от оценки статуса пациента вместе с профилем токсичности химиотерапевтического режима.

1.3.2. Адьювантная химиолучевая терапия

Как было показано выше, АХТ часто не приводит к улучшению выживаемости при операбельном РЖ, особенно в американской и европейской популяции больных. При этом иногда не уменьшается и частота локального и

регионарного прогрессирования. В связи с этим, в ряде исследований оценена роль лучевой терапии (ЛТ), как метода адьювантного лечения.

В самом раннем из таких исследований британской научной группы по изучению рака желудка (British Stomach Cancer Group) [115] Hallissey M.T. et al. рандомизировали 463 пациента с РЖ в три группы: только хирургического лечения (n=145), хирургического лечения и послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) (n=153), хирургического лечения и АХТ (n=138). Рекомендованным объемом диссекции лимфоколлектора хирургического лечения была D1 резекция. Адьювантная химиотерапия проводилась по следующей схеме: митомицин С 4 мг/м^2 , доксорубицин 30 мг/м^2 и 5-фторурацил 600 мг/м^2 в 1 день внутривенно, начало в течение 4 недель после операции, всего 8 курсов с 3 недельным интервалом. В группе ЛТ пациенты получали дистанционное облучение гамма-излучением ^{60}Co или на линейном ускорителе в дозе 45 Гр за 35 дней, 25 фракций. В группу АХТ было набрано 115 пациентов, 62 % из них получили 6 и более курсов, 42% - запланированные 8 курсов АХТ. Без модификации доз АХТ получили 75 человек. В группе ЛТ радиотерапию получили 117 пациентов, из них полную дозу 102 пациента. Два пациента дополнительно получили 5 Гр со встречных полей. При оценке токсичность лечения была признана незначительной. Не было выявлено статистически значимых различий между группами ($P=0,07$), как при сравнении группы ЛТ ($P=0,18$), так и группы АХТ ($P=0,36$) с контрольной, хирургической группой.

В других исследованиях эффективности АХЛТ токсичность лечения также оценивалась как допустимая [8, 184].

В признанном сегодня классическим исследовании The Intergroup 0116 Macdonald J.S. et al. [142] рандомизировали 556 пациентов с операбельным РЖ в две группы: только хирургического лечения и с АХЛТ. Адьювантная химиолучевая терапия проводилась по следующей схеме: 5-фторурацил 425 мг/м^2 и лейковорин 20 мг/м^2 в сутки в течение 5 дней, с последующей ЛТ 45 Гр, 1,8 Гр в сутки, 5 дней в неделю в течение 5 недель, с модифицированными дозами фторурацила и лейковорина в первые четыре и последние три дня ЛТ. Месяц

спустя после завершения ЛТ проводились два 5-дневных курса АХТ по схеме 5-фторурацил+лейковорин в полных дозах. Медиана выживаемости составила 27 месяцев в группе хирургического лечения в сравнении с 36 месяцами в группе АХЛТ, ОР =1,35 (95 % ДИ, 1,09–1,66; P=0,005). Отношение рисков смерти для БРВ составило 1,52 (95 %ДИ 1,23–1,86; P<0,001). В группе АХЛТ трое пациентов (1%) умерли от токсических эффектов, токсичность 3 степени в этой группе зарегистрирована у 41 % пациентов, 4 степени – у 32%. Несмотря на некоторую критику научного сообщества (исследование не имело четкого хирургического протокола, 54% резекций желудка были с лимфодиссекцией Д0 и признаны субоптимальными, наблюдалась достаточно высокая токсичность проводимой ХТ), на основании результатов данного исследования в США АХЛТ была признана стандартом лечения для операбельного РЖ.

В более позднем анализе этого протокола Smalley SR et al. (2012 г.) [184] при медиане последующего наблюдения 10 лет выявлено, что ОВ и БРВ оставались выше в группе АХЛТ, ОР=1,32 (95% ДИ 1,10 – 1,60; P =0,0046) и 1,51 (95% ДИ 1,25 – 1,83; P <0,001) соответственно. Адьювантная ХЛТ снижала как риск локорегионарных, так и отдаленных метастазов. Рецидивные опухоли были выявлены у 21 пациента группы АХЛТ. Отдаленная токсичность в обеих группах была приемлемой.

В исследовании ARTIST, проведенном Lee J. E. et al. [138], изучена роль АХЛТ у больных РЖ из корейской популяции после хирургически оптимальной D2 резекции. В первой группе пациентам проводили 6 курсов АХТ по схеме капецитабин 2000 мг/м² в сутки с 1 по 14 дни + цисплатин 60 мг/м² в 1 день с интервалом 3 недели. В другой группе пациенты получали 2 курса АХТ по той же схеме с последующей АХЛТ (СОД 45 Гр + капецитабин в дозе 1650 мг/м² в сутки в течение 5 недель, и далее 2 курса АХТ капецитабин+цисплатин. Из 458 пациентов 228 были рандомизированы в первую группу, 230 - во вторую. Лечение полностью завершили 75,4% больных (172) в первой группе и 81,7% (188) во второй. При оценке результатов не было выявлено статистически значимых различий между группами по БРВ (P=0,086), но в подгруппе с метастазами в

лимфоузлы ($n = 396$), пациенты в группе АХЛТ имели значительно лучшие результаты, чем в группе только АХТ ($P=0,037$), и при многофакторном анализе эта тенденция осталась статистически значимой ($OR= 0,67$; 95% ДИ 0,47–0,99; $P=0,047$).

В текущее европейское многоцентровое исследование третьей фазы CRITICS [104] на 2011 г. было включено 350 пациентов с резектабельным РЖ, стадии IB-IVA, в основном, из Нидерландов, Швеции и Дании. В плане – включение до 788 пациентов. Все пациенты получают предоперационно 3 курса ХТ по схеме ЕСС (эпирубицин 50 мг/м^2 в/в в 1 день, цисплатин 60 мг/м^2 в/в в 1 день и капецитабин перорально с 1 по 14 дни в дозе 1000 мг/м^2 2 раза в сутки, интервал между курсами 21 день). В Швеции вместо цисплатина пациенты получают оксалиплатин в дозе 130 мг/м^2 . Хирургический этап лечения с D1/D2 лимфодиссекцией и удалением не менее 15 лимфатических узлов осуществляют в течение 3-6 недель после последнего курса ХТ. Через 4-12 недель после оперативного вмешательства пациенты в контрольной группе получают еще 3 курса ХТ по той же схеме, в то время как в экспериментальной группе проводится АХЛТ.

Адьювантная ХЛТ включает капецитабин в дозе 575 мг/м^2 2 раза в сутки 5 дней в неделю, цисплатин 20 мг/м^2 в/в 1 раз в неделю и ЛТ 1,8 Гр в сутки, 5 фракций в неделю до СД 45 Гр. Набор в исследование в настоящий момент продолжается. Исследователи предполагают, что добавление ЛТ в данный протокол продемонстрируют улучшение ОВ до 10% у пациентов группы предоперационной ХТ и АХЛТ.

Таким образом, в ряде опубликованных исследований АХЛТ значимо улучшает результаты лечения больных резектабельным РЖ. Добавление ЛТ в схему адьювантного лечения можно считать целесообразным при высокой (T3+, N+) исходной распространённости опухоли, особенно в сочетании с недостаточным по объему иссечение регионарных лимфатических узлов.

1.3.3. Новые направления адъювантного лечения

Учитывая современную тенденцию к индивидуализации лечения больных в зависимости от антигенного профиля злокачественной опухоли, неизбежно возникает вопрос о целесообразности включения в схемы адъювантной терапии РЖ таргетных препаратов.

По данным литературы, ген рецептора эпидермального фактора роста 2 (HER-2) гиперэкспрессирован в достаточно значимой пропорции злокачественных опухолей желудка (определяется от 6,8% до 34,0% при ИГХА), амплификацию этого гена при FISH выявляют у 7,1% - 42,6% [120]. В исследовании ToGA частота амплификации гена HER2 и/или его гиперэкспрессия была определена в 22,1%, что примерно совпадает с его частотой при раке молочной железы. Чаше гиперэкспрессия HER2 наблюдается при РЖ кишечного типа и раке желудочно-пищеводного соединения, что ассоциируется с плохим прогнозом [189]. Учитывая положительные результаты исследования TOGA [85] при метастатическом и неоперабельном местно-распространенном РЖ, логично предположить, что у пациентов с опухолями желудка, экспрессирующими HER-2 эффект от добавления трастузумаба будет получен и в адъюванте.

В настоящий момент исследования эффективности добавления таргетной терапии к химиотерапии в адъювантном режиме в основном находятся на стадии набора пациентов, и их результаты еще не опубликованы.

Так, в клиническом открытом многоцентровом исследовании II фазы TOXAG изучается эффективность и безопасность комбинации оксалиплатина, капецитабина и трастузумаба и АХЛТ у пациентов с резектабельным HER2 позитивным РЖ и раком желудочно-пищеводного соустья IV-III стадий. Пациенты получают герцептин в дозе 8 мг/кг внутривенно в 1 день 1 цикла и 6 мг/кг внутривенно в 1 день каждого последующего 3-х недельного цикла в сочетании с оксалиплатином 100 мг/м² внутривенно в 1 день и капецитабином 850 мг/м² перорально 2 раза в сутки в 1-14 дни 1-3 циклов. Далее капецитабин принимается пациентом 5 дней в неделю в течение курса ЛТ. Лучевая терапия в

СД 45 Гр, 5 недель, 5 дней в неделю начинается в 22 день 3-го цикла АХТ. Исследование проводится на территории Турции, и его результаты еще не были сообщены [83].

Также в настоящее время изучается эффективность и безопасность таргетного препарата бевацизумаб - рекомбинантного гуманизованного моноклонального антитела против сосудистого эндотелиального фактора роста. В 2010 году на заседании ASCO были доложены результаты исследования III фазы AVAGAST - изучения сравнения схемы капецитабин и оксалиплатин с добавлением бевацизумаба и без него в первой линии у пациентов с местно-распространенным РЖ. В исследование было включено 774 пациента. Пациенты получали бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг или плацебо с последующим введением цисплатина 80 мг/м² в/в в 1 день и капецитабина перорально по 1000 мг/м² 2 раза в сутки 14 дней, с интервалом 3 недели. Цисплатин вводили только первые 6 курсов, капецитабин и бевацизумаб – до прогрессии заболевания или непереносимой токсичности. Медиана ОВ составила 12,1 месяцев в группе с бевацизумабом и 10,1 месяцев в группе плацебо (ОР = 0.87, 95% ДИ = 0.73-1.03, P = 0,1002). Средняя БРВ составила соответственно 6,7 месяцев против 5,3 месяцев (ОР = 0.80, 95% ДИ = 0,68 – 0,93. P = 0.0037), общая частота ответа опухоли – соответственно 46,0% против 37,4% (P = 0,0315) [43, 68]. В связи с этим нельзя исключить возможную эффективность бевацизумаба и в адьювантном режиме.

В британском рандомизированном исследовании III фазы MAGIC-B исследуется эффективность и безопасность неoadьювантной ХТ и АХТ, включающей эпирубицин, цисплатин и капецитабин с и без добавления бевацизумаба у пациентов с резектабельным РЖ и раком гастро-пищеводного соединения. Пациенты получают по 3 курса ХТ по указанной схеме до и после операции, в лечебной группе – плюс 6 введений бевацизумаба. В плане – набор 1100 пациентов, результаты позволят оценить роль бевацизумаба при назначении в нео- и адьювантном режиме [68]. Таким образом, использование новых таргетных препаратов и их сочетаний в адьювантных режимах вселяет

определенную надежду на улучшение выживаемости больных резектабельным РЖ как азиатской, так и европейской популяции.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Клиническая характеристика больных

2.1.1. Выборка для анализа эффективности адъювантной химиотерапии

Ретроспективно проанализированы амбулаторные карты, истории болезни и документы статистического учета 583 пациентов с диагнозом рака желудка, находившихся под наблюдением в ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» с 09.01.2004 по 01.08.2011.

Отбор для анализа эффективности АХТ проводили по следующим исходным критериям: морфологически верифицированный РЖ 2–3 стадии, проведенное радикальное хирургическое лечение, возраст больных старше 18 лет, общее состояние больного по шкале Карновского 100 – 70% или функциональный статус по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–2, отсутствие конкурентных причин смерти: любой другой опухоли, за исключением надлежащим образом излеченной базалиомы кожи, рака шейки матки *in situ*, тяжёлых сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации. Отобранные больные, получавшие лечение до 2009 г., были рестадированы в соответствии с классификацией TNM 7 пересмотра [12].

Всего для оценки результатов лечения отобрано 220 пациентов, данные которых удовлетворили критериям отбора.

2.1.2. Выборка для анализа эффективности комбинированного лечения рака желудка с предоперационным облучением

Ретроспективно проанализированы данные 220 больных РЖ 2 – 3 и 4 стадии без отдаленных метастазов (по МКБ 6 версии, 2002 г.) из госпитального регистра ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», получивших радикальное хирургическое лечение и его сочетание с предоперационным облучением в период 1998 по 2000 годы. Эти больные были ранее включены в клинические исследования по оценке эффективности комбинированного лечения, анализ непосредственных и ближайших результатов был опубликован ранее (Калашников, 1995; Харитонов, 2002).

2.1.3. Выборка для популяционного анализа выживаемости при операбельном раке желудка

Материал для анализа были извлечен из базы данных Архангельского областного канцер-регистра (АОКР). Были извлечены анонимизированные данные обо всех случаях злокачественных новообразований желудка (C16) в Архангельской области (АО) в 2000-2014 годах (n=13839). На проведение исследования получено одобрение локального этического комитета при СГМУ (протокол №2 от 08.02.2012 г.).

База данных АОКР ведется с 1993 года и включает все индивидуальные случаи злокачественных заболеваний у резидентов Архангельской области с момента регистрации до смерти в виде электронных таблиц. Она содержит демографические данные (возраст, пол, место жительства) и клиническую информацию (локализация, гистологический вариант, стадия злокачественной опухоли), а также даты установления диагноза, последней проверки, смерти. С 2000 г. в ней стали доступны сведения о методах лечения с датами его проведения. После удаления двойных записей, идентифицированных по

совпадению даты рождения, даты установления диагноза, кода заболевания по МКБ10 и морфологии (n=4007), были исключены случаи установления диагноза за пределами анализируемого временного периода (n=2223), метастатических опухолей (морфологический код по международной классификации болезней для онкологии третьего пересмотра ICDO3 xxxh/6, n=25), неэпителиальных опухолей (n=50), опухолей IV стадии (n=2579).

Таким образом, из базы данных Архангельского областного канцер-регистра была сформирована когорта локализованным РЖ I-III стадии (M0 по классификации TNM 7 пересмотра). Переменные, включённые в базу данных для анализа, представлены в табл. 2.1.

Таблица 2.1.

Характеристика переменных, включённых в базу данных для анализа

Переменная	Формат	Примечание
Идентификационный номер	Числовой	
Дата рождения	Дата	
Дата установления диагноза	Дата	
Возраст в годах	Числовой	
Пол	Числовой	1=мужчины; 2=женщины
Локализация первичного очага в желудке	Числовой	1=проксимальная часть; 2=тело; 3=дистальная часть; 4=субтотальное/ тотальное поражение; 9=не определена
Гистологический тип	Числовой	1=дифференцированная/умеренно дифференцированная аденокарцинома; 2=недифференцированные и низкодифференцированные опухоли железистого происхождения; 3=прочие 9=не определён
Стадия (TNM 7)	Числовой	1=I стадия; 2=II стадия; 3=III стадия; 9=неизвестна
T	Числовой	1=T1; 2=T2; 3=T3; 4=T4; 9=неизвестна
N	Числовой	1=N0; 2=N1; 3=N2; 4=N3; 9=неизвестна
Вид лечения	Числовой	1=хирургическое; 2=хирургическое+ЛТ/ХЛТ; 3=хирургическое+ХТ; 4=ЛТ/ХЛТ; 5=ХТ; 9=симптоматическое

Переменная	Формат	Примечание
Состояние 1	Числовой	0=жив/выбыл из-под наблюдения/умер от причины, не связанной с раком; 1=умер от рака/осложнения лечения (расчет опухолеспецифической выживаемости)
Состояние 2	Числовой	0=жив/выбыл из-под наблюдения; 1=умер от любой причины (расчет общей выживаемости)
Дата смерти/последней проверки	Дата	

Примечания: ЛТ/ХЛТ=лучевая/химиолучевая терапия; ХТ=химиотерапия; TNM 7=классификация Международного противоракового союза TNM 7 версии 2009 г.

Далее, для удобства анализа, из непрерывной переменной «возраст» была рассчитана порядковая переменная «возрастные группы» (кодировка 1=до 50 лет; 2=50-59 лет; 3=60-69 лет; 4=70-79 лет; 5=80 лет и старше); из переменной «дата установления диагноза» - числовая переменная «временной период» со значениями 1=2000-2004; 2=2005-2009; 3=2010-2014 гг.; рассчитана непрерывная числовая переменная «выживаемость, месяцев», как промежуток времени в месяцах между датой установления диагноза и датой смерти/последней проверки.

2.2 Методы исследования

2.2.1. Методы лечения больных, включенных в исследование

2.2.1.1. Характеристика комбинированного лечения с адьювантной химиотерапией

Больные были разбиты на две группы: группу хирургического лечения и группу комбинированного лечения с АХТ.

Согласно стандартам, принятым в АКОД, радикальное хирургическое лечение проводили в объеме гастрэктомии, субтотальной или проксимальной резекции желудка, с лимфодиссекцией в объеме не менее D1. Выбор объема хирургического вмешательства был главным образом продиктован локализацией

и объемом опухолевого поражения. При гистологическом варианте перстневидно-клеточного рака вне зависимости от степени распространенности опухоли больным выполняли гастрэктомию.

В группе комбинированного лечения АХТ проводили в количестве не менее 2 курсов, по различным схемам: F (фторурацил $425\text{мг}/\text{м}^2$ в сутки 5 дней, $n=27$), FL (фторурацил $425\text{мг}/\text{м}^2$ в сутки 5 дней + лейковорин $25\text{мг}/\text{м}^2$ в сутки 5 дней, $n = 33$), ELF (фторурацил $500\text{мг}/\text{м}^2$ в сутки 1, 2, 3 дни + лейковорин $30\text{мг}/\text{м}^2$ в сутки 1, 2, 3 дни + этопозид $120\text{мг}/\text{м}^2$ в сутки 1, 2, 3 дни, $n=6$), EAP (цисплатин $40\text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки в 1 и 8 день + доксорубин $20\text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки в 1 и 7 дни + этопозид в сутки $120\text{ мг}/\text{м}^2$ в 4, 5, 6 дни, $n=2$), X (капецитабин $2500\text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки 14 дней, $n=2$), PD (цисплатин $60-80\text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки + таксотер $60-75\text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки в 1 день, $n=2$), TC (карбоплатин AUC 5-6 в сутки + паклитаксел $135\text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки в 1 день, $n=1$), PF (Цисплатин $100\text{ мг}/\text{м}^2$ в 1 день, фторурацил $500\text{ мг}/\text{м}^2$ болюсно в сутки 1–5 дни, $n=2$).

В группе хирургического лечения после радикальной операции больные находились под динамическим наблюдением.

Тридцать больных в отобранной когорте получали предоперационную дистанционную лучевую терапию тормозным пучком 6-18 МэВ либо гамма-излучением ^{60}Co в режиме ускоренного фракционирования по 2,5 Гр дважды в день до 25 Гр.

2.2.1.2. Характеристика комбинированного лечения с предоперационной лучевой терапией

Больные в анализе эффективности предоперационной ЛТ были представлены тремя группами: группой только хирургического лечения (ХЛ) и двумя группами комбинированного лечения с прЛТ в режиме крупного фракционирования (7,5 Гр ежедневно до 15 либо 22,5 Гр, КФ; биологическая эквивалентная традиционному фракционированию доза (БЭД2) для $\alpha/\beta=10$ – 22,8-31,7 Гр, для $\alpha/\beta=2$ – 35,6-53,4 Гр), либо ускоренного фракционирования (по 2,5 Гр

дважды в день с межфракционным интервалом 5-6 часов, ежедневно до СОД=25 Гр, УФ; БЭД2 для $\alpha/\beta=10$ – 26,4 Гр, для $\alpha/\beta=2$ – 28,3 Гр).

Согласно стандартам, принятым в АКОД, радикальное хирургическое лечение проводили в объеме гастрэктомии, субтотальной или проксимальной резекции желудка, с лимфодиссекцией в объеме не менее D1. Выбор объема хирургического вмешательства был главным образом продиктован локализацией и объемом опухолевого поражения. При гистологическом варианте перстневидно-клеточного рака вне зависимости от степени распространенности опухоли больным выполняли гастрэктомию.

В группе комбинированного лечения пациенты получали прЛТ тормозным пучком 6-18 МэВ на линейном ускорителе электронов Clinac 2100 C, либо гамма-излучением ^{60}Co на аппаратах РОКУС-АМ. При обеих схемах предоперационного облучения в облучаемый объем включали весь желудок (опухоль плюс зоны регионарного лимфатического оттока), размеры полей облучения варьировали от 12x12 см, до 16x14 см. Облучение проводили с двух встречных фигурных полей с экранированием левой почки, верхнего полюса правой почки, левой доли печени, проекции сердца. При использовании режима КФ с тремя ежедневными фракциями во время последнего (третьего) сеанса на проекцию спинного мозга с заднего поля ставили продольный экранирующий блок. Конформного, интенсивно-модулированного облучения в анализируемый период лечения больных не применяли.

2.2.2. Методы статистического анализа

Оценка распределения по непрерывным характеристикам проводилась с помощью критерия Стьюдента либо его непараметрического аналога Mann-Whitney (U-тест). Оценка распределения долей проводилась методом хи-квадрат с использованием точного метода Фишера при ожидаемом количестве наблюдений 5 и менее.

Первичным критерием оценки эффективности установлена общая выживаемость (ОВ), как промежуток в месяцах между датой установления диагноза и смерти от любой причины. Цензурирование живых и выбывших из-под наблюдения пациентов проводили по дате последнего посещения. Оценку ОВ проводили путем построения кривых по Каплану-Майеру, сравнение ОВ в группах хирургического и комбинированного лечения осуществляли лог-ранговым методом. Оценку степени влияния исходных факторов на выживаемость осуществляли с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Введение факторов в многофакторную регрессионную модель осуществляли форсированным методом.

В популяционном регистровом исследовании по данным Архангельского областного канцер-регистра оценку влияния ЛТ, ХЛТ и ХТ на исходы для радикально прооперированных и неоперабельных больных РЖ проводили отдельно. Рассчитывали наблюдаемую общую (ОВ) и опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ) актуарным методом, методом Каплана-Майера, различия оценивали лог-ранговым методом. Для анализа степени влияния на ОВ исходных факторов использована регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Влияние на выживаемость использованных видов лечения оценивали в однофакторной и многофакторной моделях. В многофакторную модель переменные вводили последовательно. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ОПЕРАБЕЛЬНОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА В ПРАКТИКЕ РЕГИОНАЛЬНОГО СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕБНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

3.1. Сравнительный анализ показателей выживаемости при хирургическом и комбинированном лечении с адьювантной химиотерапией

В группу получавших только радикальное хирургическое лечение было отобрано 146 человек, в группу АХТ - 74 человека. Распределение пациентов по основным характеристикам представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1.

Распределение пациентов по исходным характеристикам.

Характеристика	Хирургическое лечение		АХТ		P
	N	%	N	%	
Пол					0,427
Мужской	96	65,8	47	63,5	
Женский	50	34,2	27	36,5	
Возраст					<0,001
До 49 лет	22	15,1	25	33,8	
50 - 69 лет	94	64,4	46	62,2	
Старше 70 лет	30	20,5	3	4,1	
Стадия					<0,001
2	88	60,3	13	17,6	
3	58	39,7	61	82,4	
Гистология					0,673
аденокарцинома	125	85,6	61	82,4	
перстневидно-клеточный	12	8,2	6	8,1	
недифференцированный	9	6,2	7	9,5	

Характеристика	Хирургическое лечение		АХТ		P
	N	%	N	%	
ECOG					0,06
0	24	16,4	15	20,3	
1	84	57,5	50	67,6	
2	38	26	9	12,2	
Лучевая терапия					<0,001
нет	137	93,8	53	71,6	
проведена	9	6,2	21	28,4	

Примечания: АХТ=адъювантная химиотерапия, ECOG=European Cooperative Oncology Group, Европейская кооперативная онкологическая групп

Распределение по полу, локализации и гистологическому варианту РЖ было равномерным. В то же время, АХТ значимо чаще получали больные молодого возраста, с более распространенными локально и регионально опухолями. Кроме того, обнаружена тенденция ($p=0,060$) к получению АХТ больными РЖ в удовлетворительном общем состоянии ECOG 0. Больные группы АХТ, кроме того, значимо чаще получали и предоперационное облучение. В целом распределение в группах неравномерное, с более высокой вероятностью АХТ у больных с более тяжелым прогнозом выживаемости.

Медиана времени наблюдения для всех больных составила 53,9 (разброс 13,4-100,3) месяцев. К моменту анализа погибло 72 (32,7 %) из 220 наблюдаемых больных. Живы 101 из 146 (69,2 %) больных группы хирургического лечения и 46 из 74 (62,2 %) больных группы АХТ. Медиана выживаемости в группе химиотерапии составила 53,3 (95% доверительный интервал (ДИ) 28,2-78,4) месяца, в группе хирургического лечения не достигнута. Различия в выживаемости между группами статистически незначимы, $\chi^2=1,2$, $p=0,277$ (рис. 3.1).

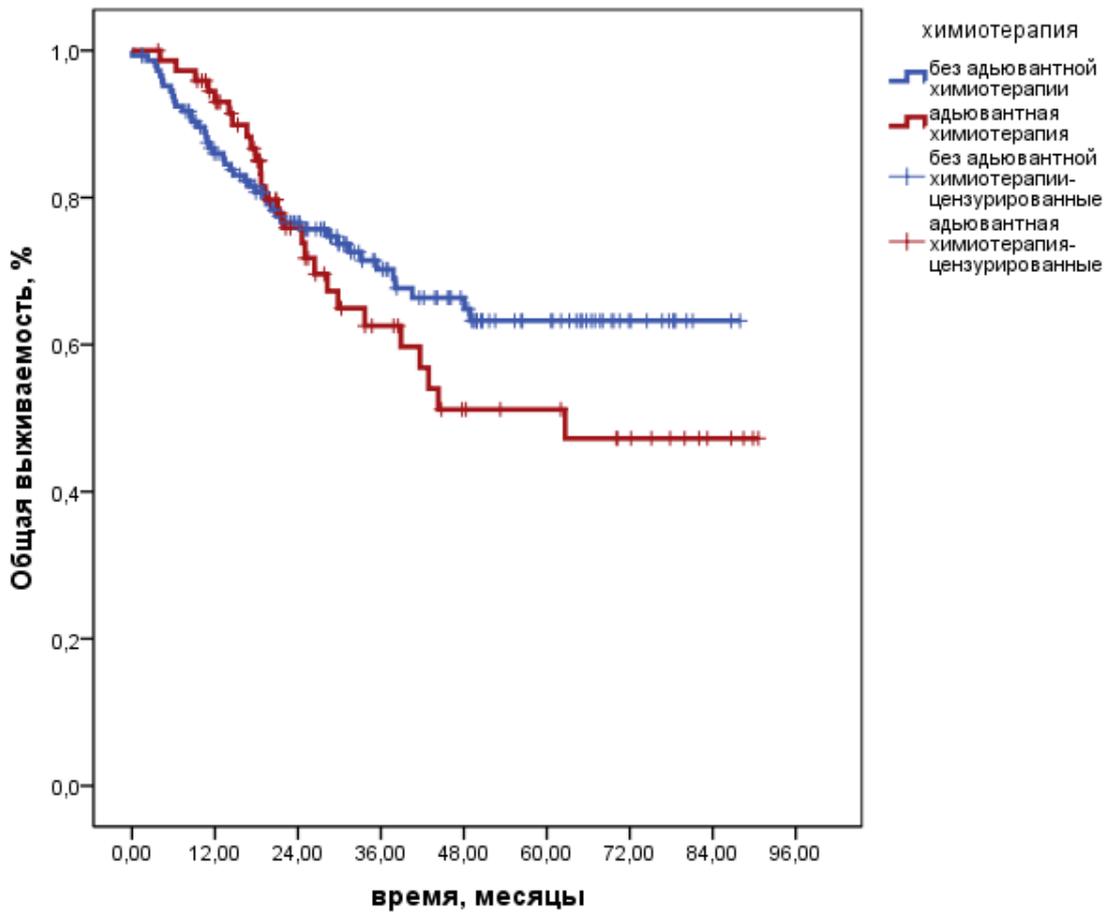


Рисунок 3.1. Общая выживаемость больных РЖ в группах хирургического лечения и АХТ.

Более года, 3 и 5 лет были живы 84% (95% ДИ, 78-90%) 69% и 63% больных группы хирургического лечения, тогда как в группе АХТ соответственно 92%, 62% и 47% больных (табл. 3.2). Различия кумулятивной общей выживаемости не достигли статистически значимого уровня.

Показатели кумулятивной выживаемости больных РЖ, получавших
хирургическое и комбинированное лечение

Вид лечения	Интервал, лет	Доля выживших, %	95% ДИ	
Хирургическое	1	84,4	78,5	90,3
	3	68,9	63,6	74,4
	5	62,6	55,7	69,4
Адьювантная химиотерапия	1	91,7	85,4	97,9
	3	61,7	49,3	74,0
	5	47,2	35,2	59,3

Примечания: 95% ДИ = 95% доверительный интервал

3.2. Анализ предикторов эффективности адъювантной химиотерапии

Учитывая неравномерность распределения в группах по исходным параметрам, проведена регрессия Кокса, результаты анализа представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3.

Результаты однофакторного и многофакторного анализа общей выживаемости

Характеристика	Нескорректированное			Скорректированное		
	ОР	95% ДИ	P	ОР	95% ДИ	P
Вид лечения						
Хирургическое	1	референтная		1	референтная	
Комбинированное с	1,26	0,79-2,01	0,34	1,13	0,65-1,96	0,66
Препарат платины						
Нет	1	референтная		1	референтная	
Есть	0,28	0,04-2,03	0,21	0,25	0,03-1,93	0,18
Возраст						
≥70 лет	1	референтная		1	референтная	
До 49 лет	0,63	0,30-1,32	0,22	0,59	0,38-2,40	0,2
50-69 лет	0,75	0,41-1,36	0,34	1,44	0,76-2,74	0,23
Стадия						
3	1	референтная		1	референтная	
2	0,41	0,28-0,67	<0,001	0,41	0,24-0,70	<0,001
Лучевая терапия						
Нет	1	референтная		1	референтная	
Проводилась	0,73	0,35-1,54	0,39	0,69	0,30-1,59	0,39
ECOG						
2	1	референтная		1	референтная	
0	0,72	0,29-1,75	0,46	0,96	0,34-2,40	0,92
1	1,47	0,78-2,74	0,23	1,44	0,76-2,34	0,27

Примечания: АХТ=адъювантная химиотерапия, ОР=отношение рисков, ECOG=European Cooperative Oncology Group, Европейская кооперативная онкологическая группа

В целом, очевидно, что АХТ не приводила к улучшению общей выживаемости. При этом, после коррекции на прочие факторы, регрессионный коэффициент (отношение рисков) для комбинированного лечения уменьшился,

что говорит о практике назначения АХТ больным с исходно большей распространенностью опухоли. Аналогичным образом, безрецидивная выживаемость в сравниваемых группах была одинаковой (результаты анализа с использованием регрессии Кокса не приведены). Единственным фактором прогноза, значимо влиявшим на результаты общей выживаемости, была стадия – риск смерти у больных с меньшей распространенностью был в 2,5 раза ниже, чем при III стадии: ОР 0,41 (95% ДИ, 0,24-0,70).

Среди больных РЖ, вошедших в настоящий анализ, только семеро получали в адъюванте препараты платины. В анализе общей выживаемости отмечена тенденция к улучшению прогноза для этой категории ОР 0,25 (95% ДИ, 0,03-1,93). Общая выживаемость больных, получавших и не получавших платино-содержащую АХТ, после коррекции по другим факторам модели графически представлена на рис. 3.2.

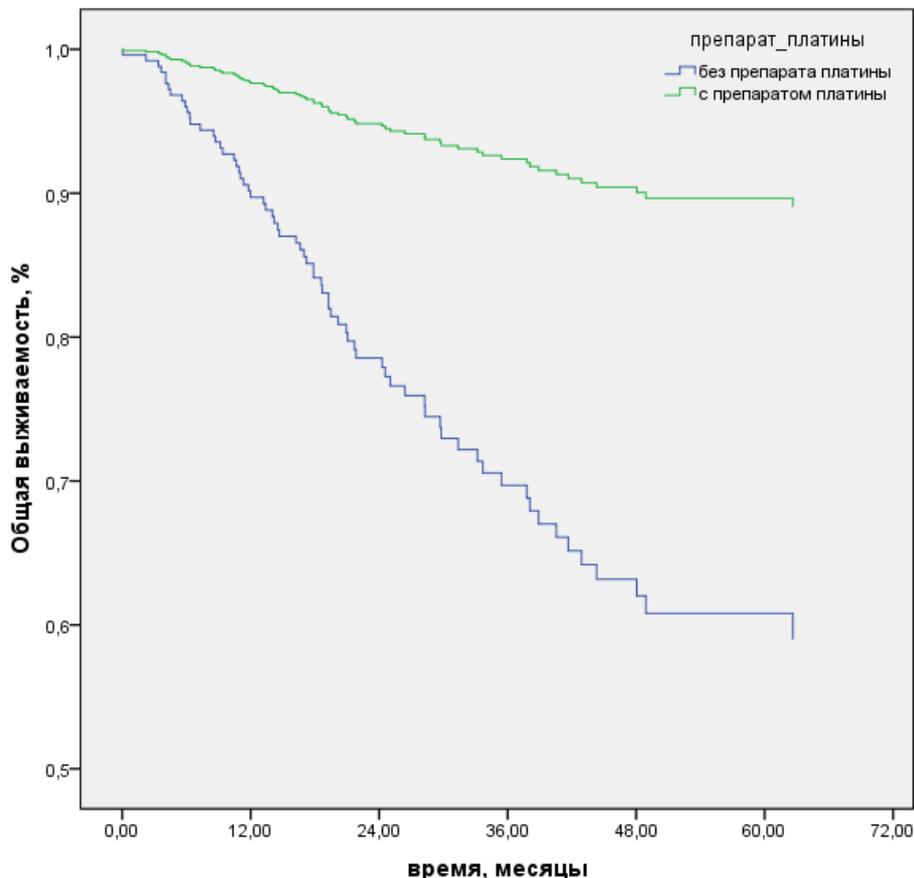


Рисунок 3.2. Общая выживаемость больных РЖ при адъювантной химиотерапии препаратами платины.

К моменту анализа живы 6 из 7 пациентов, получавших платиносодержащую АХТ в течение 14-83 месяцев. Более 1 и 3 лет живы 100 и 86% после платиносодержащей АХТ и 95% и 60% после хирургического лечения соответственно (различия статистически незначимы).

Таким образом, по данным нашего анализа, единственным предиктором выживаемости пациентов с операбельным РЖ является стадия. Платинонесодержащая АХТ не улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости. Применение АХТ с препаратами платины может принести выигрыш части пациентов и проявляется в виде тенденции. Ниже, в отдельном анализе будет оценен эффект адъювантной химиотерапии на популяционном уровне.

ГЛАВА 4. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ОТДАЛЕННОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА С ПРЕДОПЕРАЦИОННЫМ ОБЛУЧЕНИЕМ

4.1. Сравнительный анализ результатов хирургического и комбинированного лечения при операбельном раке желудка

Ретроспективный анализ эффективности комбинированного лечения РЖ с предоперационной радиотерапией проведен на 220 случаях операбельного РЖ. В группу получавших только хирургическое лечение (ХЛ) было отобрано 75 человек, в группы прЛТ – 145 человек, из них в группе УФ – 89 человек, в группе КФ - 56 человек. Распределение пациентов по основным характеристикам представлено в таблице 4.1.

Таблица 4.1.

Распределение пациентов по исходным характеристикам.

Характеристика	ХЛ		УФ		КФ		P
	N	%	N	%	N	%	
Пол							0,045
Мужской	42	56	55	61,8	43	76,8	
Женский	33	44	34	38,2	13	23,2	
Возраст							0,003
До 50 лет	21	28	34	38,2	12	21,4	
50-69 лет	18	24	27	30,3	13	23,2	
69-70 лет	21	28	24	27	27	48,2	

Характеристика	ХЛ		УФ		КФ		P
	N	%	N	%	N	%	
Старше 70 лет	15	20	4	4,5	4	7,1	
Гистология							<0,0001
Аденокарцинома	51	68	39	43,8	33	58,9	
Недифференцированный рак	13	17,3	50	56,2	18	32,1	
Прочие	11	14,7	0	0	5	8,9	
Гастрэктомия							0,007
Нет	46	61,3	33	37,1	29	51,8	
Проведена	29	38,7	56	62,9	27	48,2	
Первичная опухоль, T							0,003
T 1-2	20	26,7	34	38,2	7	12,5	
T 3-4	55	73,3	55	61,8	49	87,5	
Метастазы в региональные лимфоузлы, N							0,718
N 0	43	57,3	46	51,7	32	57,1	
N +	32	42,7	43	48,3	24	42,9	

Примечания: ХЛ – радикальное хирургическое лечение, УФ – комбинированное лечение с предоперационным облучением в режиме ускоренного фракционирования по 2,5 Гр дважды в день ежедневно до СОД=25 Гр, КФ – комбинированное лечение с предоперационным облучением в режиме крупного фракционирования по 7,5 Гр ежедневно до СОД=15-22,5 Гр.

Распределение по размеру первичной опухоли и регионарной распространенности РЖ было равномерным, по другим рассматриваемым параметрам обнаружены значимые различия. Так, в группе КФ преобладали мужчины (76,8% против 56,0-61,8%). Пациентов в возрасте старше 70 лет значимо больше было в группе только ХЛ по сравнению с группами комбинированного лечения (20% против 4,5-7,1%). В группе УФ значимо чаще встречались недифференцированные опухоли (56,2% против 17,3-32,1%), по сравнению с группами КФ и ХЛ. При этом гастрэктомия была также чаще проведена пациентам этой группы. Неравномерность распределения по исходным факторам может быть связана с нерандомизированным отбором больных в группы и предпочтениями врачей при назначении хирургического и комбинированного лечения.

Медиана времени наблюдения для всех больных составила 14 (1-й квартиль (q25), 12; третий квартиль (q75), 15) лет, для групп УФ, КФ и ХЛ 12 (q25, 11; q75, 13), 19 (q25, 18; q75, 20) и 14 (q25, 14; q75, 15) лет, соответственно. К моменту анализа погибло 140 (63,6%) из 220 наблюдаемых больных: 47 (62,7%) больных группы ХЛ, 52 (58,4%) больных группы УФ и 41 (73,2%) больных группы КФ.

Медиана общей выживаемости в группе хирургического лечения составила 52 (95% доверительный интервал (ДИ) 20-84) месяцев, в группе УФ 70 (95% ДИ 36-103) месяца, в группе КФ 44 (95% ДИ 21-70) месяцев, $p=0,227$ (рис. 4.1) для всех стадий.

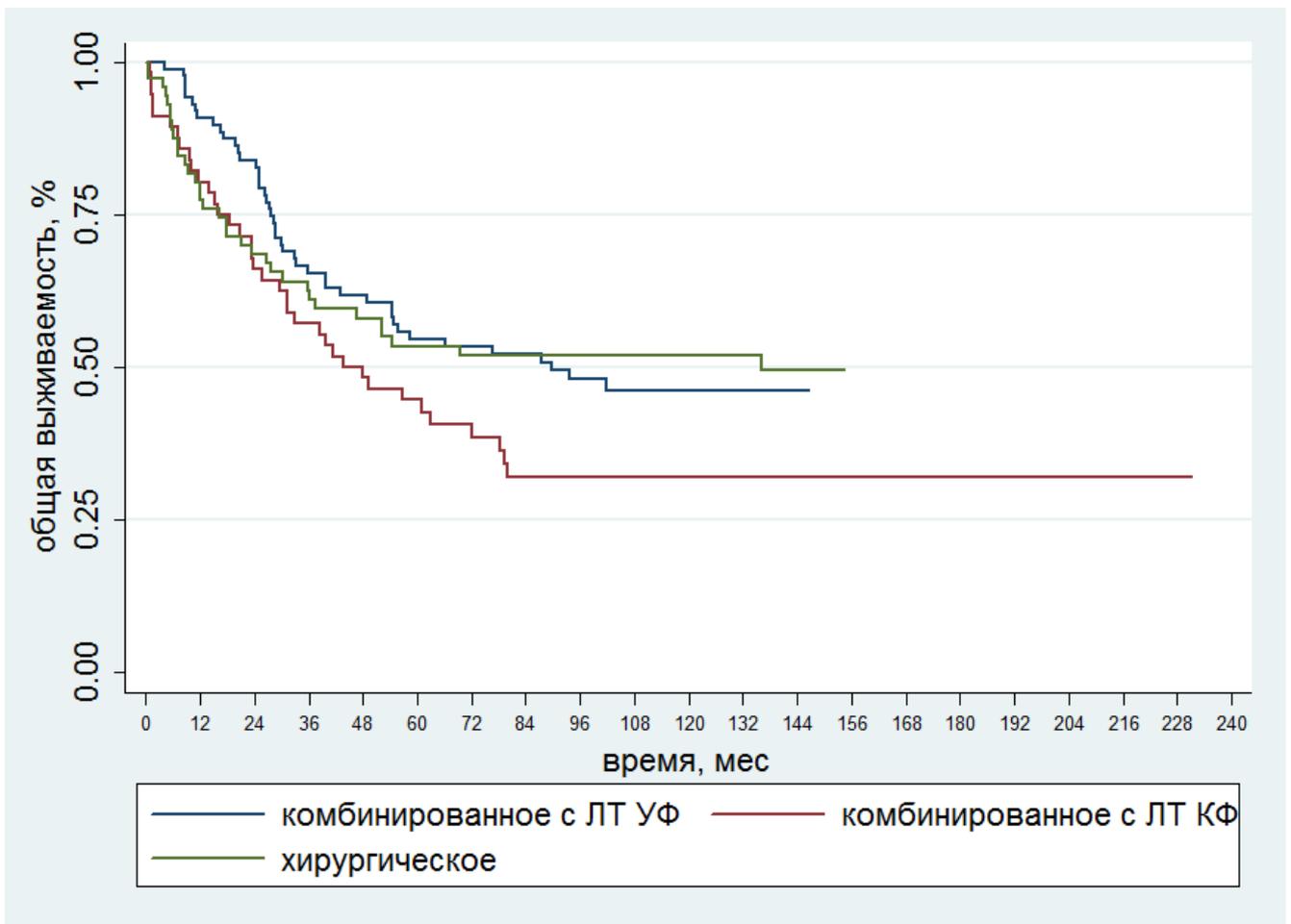


Рисунок 4.1. Общая выживаемость больных РЖ в группах хирургического лечения и прЛТ

Более года, 5 и 10 лет были живы 89% (95% ДИ 83-95), 51% (95% ДИ 41-61), 42% (95% ДИ 32-52) больных группы УФ, 80% (95% ДИ 70-90), 41% (95%

ДИ 27-55), 27% (95% ДИ 15-39) в группе КФ и 75% (95% ДИ 65-85), 45% (95% ДИ 33-57), 39% больных (95% ДИ 27-51) в группе ХЛ соответственно (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Показатели кумулятивной выживаемости больных РЖ при хирургическом и комбинированном лечении.

Вид лечения	Интервал, лет	Доля выживших, %	95% ДИ	
УФ	1	85	77	93
	5	47	35	59
	10	41	29	53
КФ	1	80	70	90
	5	41	27	55
	10	28	16	40
ХЛ	1	78	68	88
	5	51	39	63
	10	45	33	57

Примечания: 95% ДИ = 95% доверительный интервал

Учитывая значимую неравномерность распределения больных по основному фактору прогноза – стадии между группами (хирургическое лечение получали чаще при ранних стадиях, см. табл. 4.1.), выживаемость оценена с коррекцией на этот фактор. Медиана общей выживаемости при 2 стадии РЖ составила в группе УФ 120 месяцев, в группе КФ 64 месяца, в группе хирургического лечения в анализируемый период не достигнута, χ^2 (df=2) = 2,70, p=0,260 (табл. 4.3, рис. 4.2).

Медианы выживаемости больных РЖ 2 стадии (TNM 7) при хирургическом и комбинированном лечении

Группа	Число наблюдений	Me	m	95% ДИ (-)	95% ДИ (+)
УФ	45	120	3,7	69,5	-
КФ	31	64	11,0	47,9	-
ХЛ	37	-	-	88,6	-
Всего	113	-	-	78,4	-

Примечания: УФ=комбинированное лечение с предоперационным курсом облучения в режиме ускоренного фракционирования; КФ=комбинированное лечение с предоперационным курсом облучения в режиме крупного фракционирования; ХЛ=хирургическое лечение. Me – медиана, m – статистическая ошибка среднего.

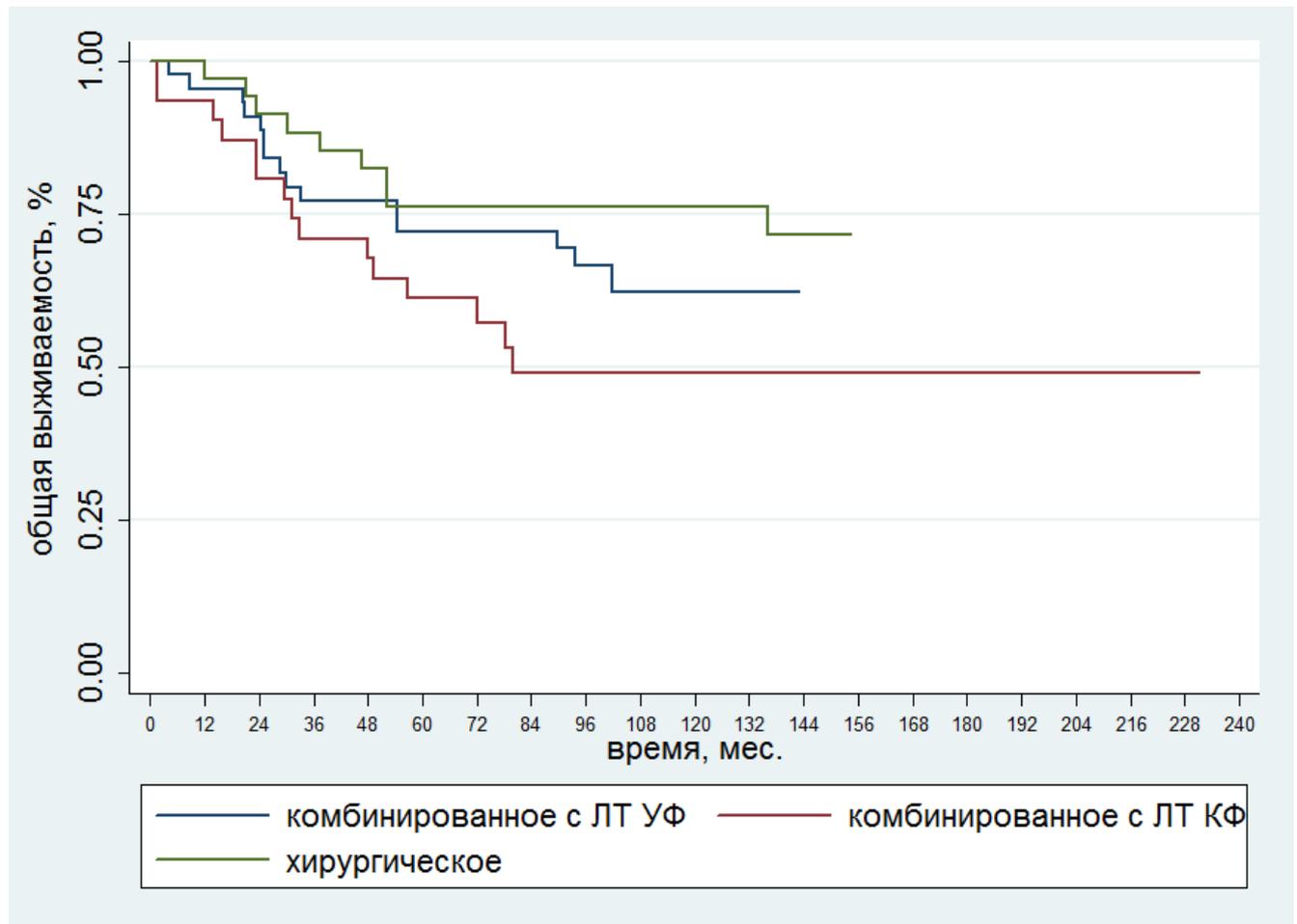


Рис. 4.2. Общая выживаемость больных РЖ в зависимости от метода лечения, II стадия.

При **3 стадии РЖ** медиана общей выживаемости в группе хирургического лечения составила 13 (95% доверительный интервал (ДИ) 4-20) месяцев, тогда как в группе УФ 40 (95% ДИ 19-60) месяца, в группе КФ 24 (95% ДИ 5-43) месяца, $p=0,045$ (табл. 4.4, рис. 4.3.).

Таблица 4.4

Медианы выживаемости больных РЖ 3 стадии (TNM 7) при хирургическом и комбинированном лечении

Группа	Число наблюдений	Me	m	95% ДИ (-)	95% ДИ (+)
УФ	44	40	10,3	27	66
КФ	25	24	6,0	10	41
ХЛ	38	13	3,9	7	28
Всего	107	28	2,9	18	39

Примечания: УФ=комбинированное лечение с предоперационным курсом облучения в режиме ускоренного фракционирования; КФ=комбинированное лечение с предоперационным курсом облучения в режиме крупного фракционирования; ХЛ=хирургическое лечение. Me – медиана, m – статистическая ошибка среднего.

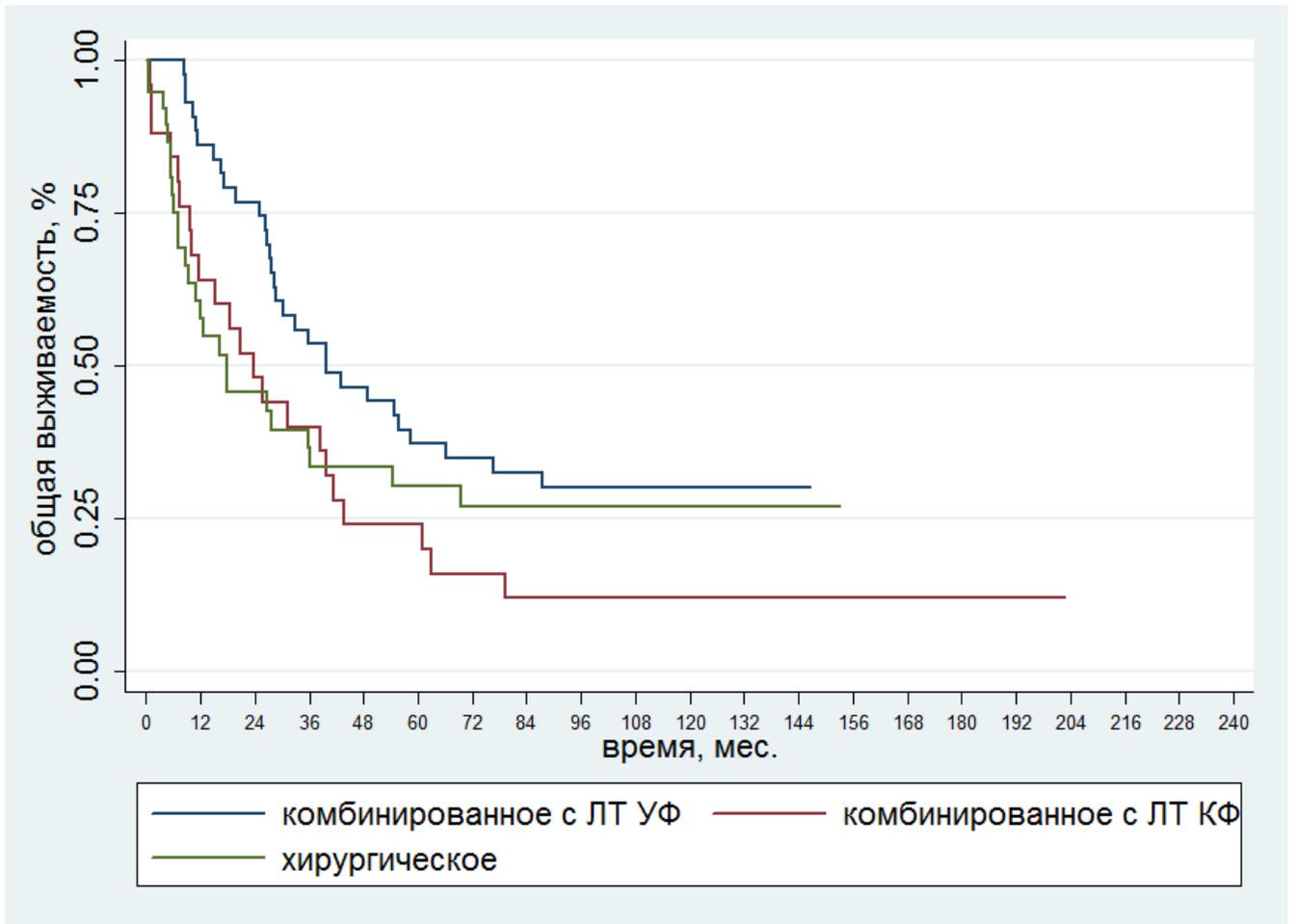


Рис. 4.3. Общая выживаемость больных РЖ в зависимости от метода лечения, III стадия.

Таким образом, предоперационная ЛТ в режиме УФ приводила к улучшению показателей выживаемости больных РЖ, сравнительно с таковыми, получавшими хирургическое лечение, только у больных с 3 стадией. При 2 стадии ни крупнофракционное, ни ускоренно-фракционированное предоперационное облучение не улучшали отдаленные результаты. Распределение больных РЖ, получавших комбинированное и хирургическое лечение, было неравномерным по исходным характеристикам, что обуславливает необходимость многофакторного анализа с коррекцией на неравномерное распределение.

4.2. Факторы прогноза эффективности предоперационной лучевой терапии в комбинированном лечении рака желудка

Учитывая неравномерность распределения в группах по исходным параметрам, проведена регрессия Кокса, основные результаты этого анализа представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5.

Результаты однофакторного и многофакторного анализа общей выживаемости

Характеристика	Нескорректированное			Скорректированное		
	ОР	95% ДИ	P	ОР	95% ДИ	P
Вид лечения						
Хирургическое	1,00	Референтная		1,00	Референтная	
УФ	0,83	0,56-1,23	0,342	0,62	0,35-1,12	0,114
КФ	1,18	0,78-1,79	0,443	0,89	0,52-1,53	0,674
Пол						
мужской	1,00	Референтная		1,00	Референтная	
женский	0,90	0,63-1,29	0,556	1,07	0,75-1,54	0,703
Возраст						
старше 70 лет	1,00	Референтная		1,00	Референтная	
до 50 лет	0,36	0,20-0,63	<0,001	0,34	0,18-0,64	0,001
50-59 лет	0,59	0,34-1,03	0,064	0,50	0,28-0,91	0,024
60-69 лет	0,69	0,41-1,70	0,167	0,60	0,34-1,06	0,079
Гастрэктомия						
проведена	1,00	Референтная		1,00	Референтная	
нет	0,80	0,57-1,11	0,189	0,62	0,39-1,00	0,050
Размеры опухоли T						
T 3-4	1,00	Референтная		1,00	Референтная	
T 1-2	0,47	0,31-0,73	0,001	0,77	0,48-1,22	0,264
Поражение регионарных лимфоузлов						
N 0	1,00	Референтная		1,00	Референтная	

Характеристика	Нескорректированное			Скорректированное		
	ОР	95% ДИ	Р	ОР	95% ДИ	Р
N +	2,53	1,80-3,54	<0,001	2,32	1,62-3,32	<0,001
<i>Гистология</i>						
Аденокарцинома	1,0	Референтная			Референтная	
Недифференцированный рак	1,19	0,78-1,60	0,535	1,32	0,88-1,99	0,181
Прочие	1,88	1,04-3,34	0,037	1,56	0,79-3,08	0,198

Примечания: прЛТ=предоперационная лучевая терапия, ОР=отношение рисков. Жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия.

По данным анализа, прЛТ не приводила к улучшению ОВ. В то же время, обращает на себя внимание тот факт, что после коррекции на прочие факторы, регрессионные коэффициенты, демонстрирующие риск смерти, для групп комбинированного лечения сильно снизились, по сравнению с исходно нескорректированными: с 0,83 до 0,62 для группы УФ и с 1,18 до 0,89 для группы КФ. Очевидно, что нашим наблюдениям не хватило статистической мощности в связи с недостаточным количеством наблюдений. Независимыми значимыми факторами прогноза во всей анализируемой когорте являлись возраст – ОР 0,34 (95% ДИ 0,18-0,64), ОР 0,50 (95% ДИ 0,28-0,91) (рис.4.4) и наличие метастатического поражения регионарных лимфоузлов – ОР 2,32 (95% ДИ 1,62-3,32) (рис.4.5).

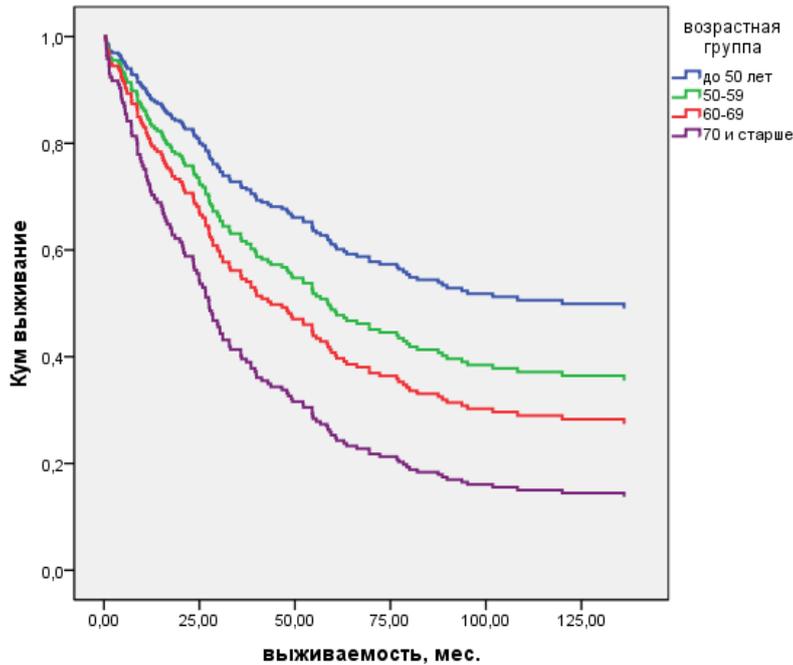


Рисунок 4.4. Общая выживаемость больных РЖ в группах хирургического лечения и прЛТ в зависимости от возраста (коррекция на прочие факторы).

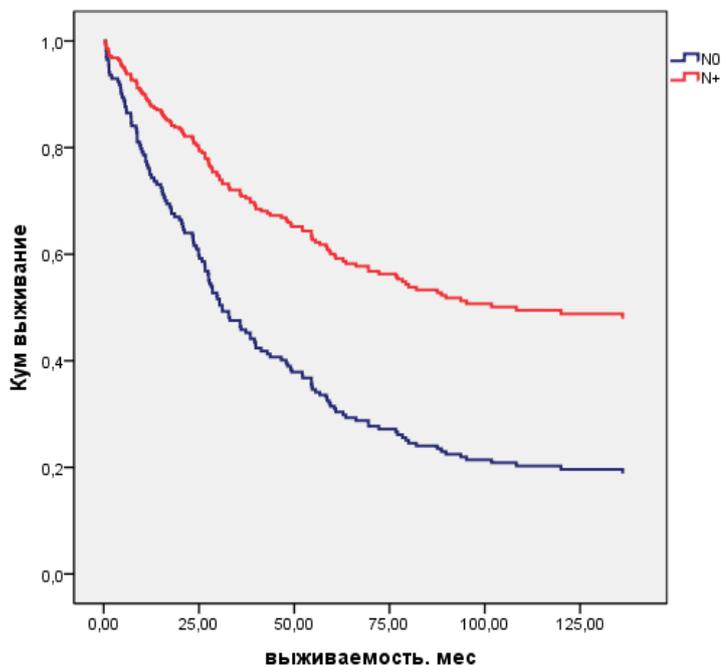


Рисунок 4.5. Общая выживаемость больных РЖ в группах хирургического и комбинированного лечения с прЛТ в зависимости от наличия метастазов в регионарных лимфоузлах (коррекция на другие факторы).

При отдельно проведенном анализе выживаемости в зависимости от метода лечения, преимущество УФ проявлялось только при поражении регионарных лимфатических узлов. Медианы ОВ при УФ, КФ и ХЛ составили 40 (95% ДИ 28-66), 24 (95% ДИ 10-41) и 16 (95% ДИ 7-55) месяцев, $p=0,120$. При N0 дополнительное облучение не улучшало исходы (рис. 4.6).

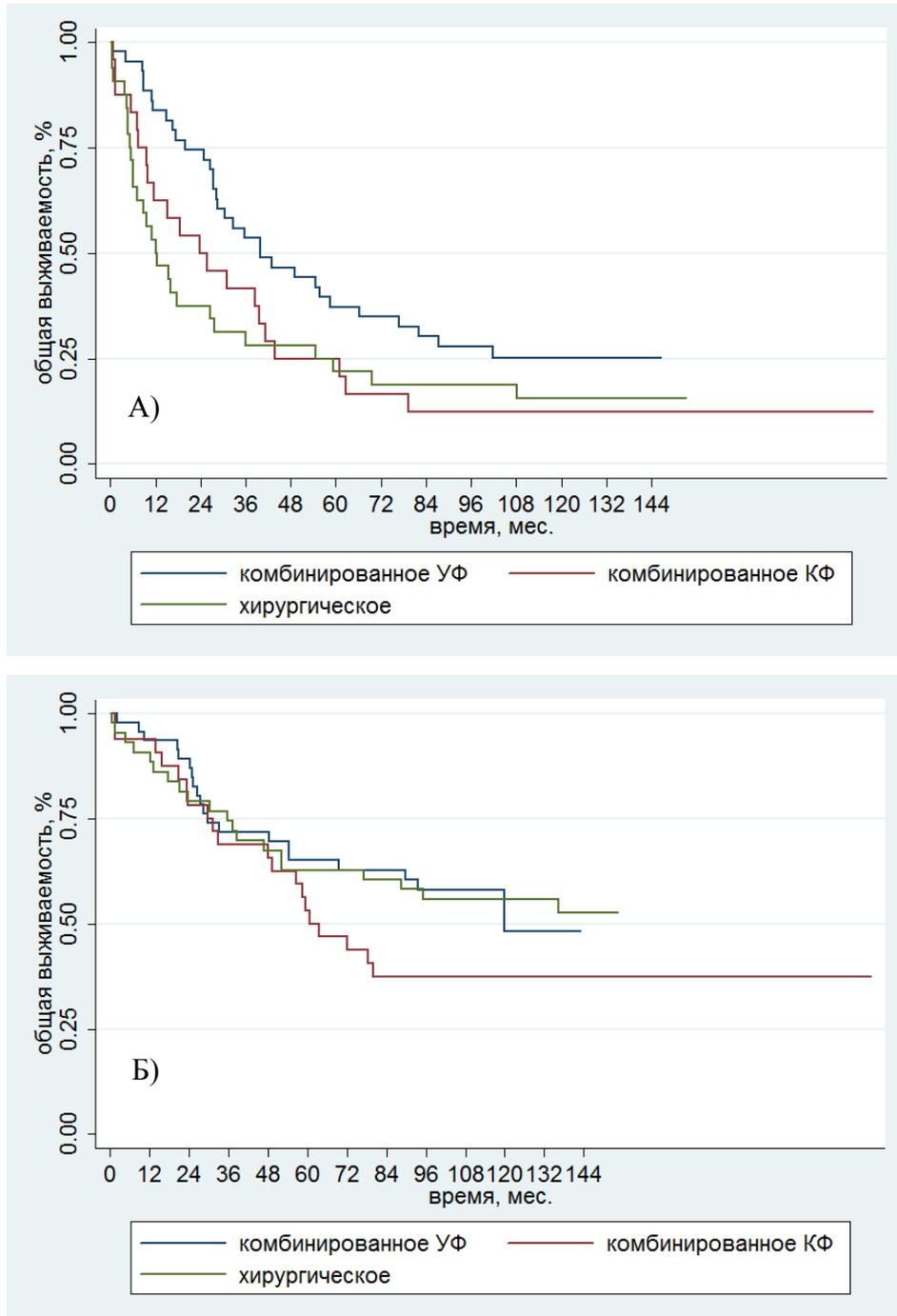


Рисунок 4.6. Общая выживаемость больных РЖ при хирургическом и комбинированном лечении в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов, А) N+; Б) N0

При анализе выживаемости в зависимости от степени инвазии опухоли в стенку желудка (распространенности первичной опухоли) существенных различий в выживаемости не обнаружено (рис. 4.7). При менее распространенных опухолях использование агрессивной схемы КФ приводило к ухудшению отдаленных результатов.

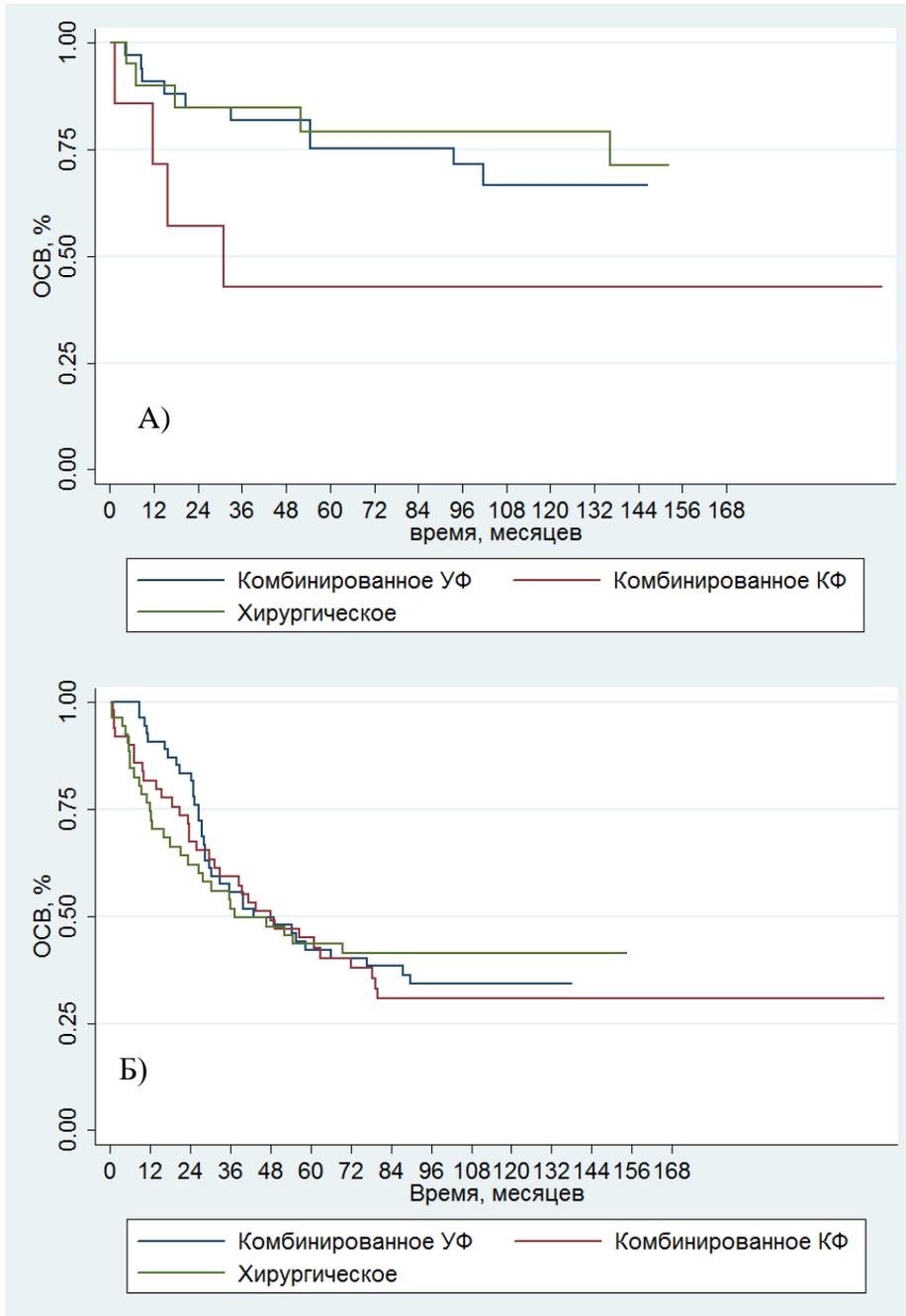


Рисунок 4.7. Общая выживаемость больных РЖ при хирургическом и комбинированном лечении в зависимости от распространенности первичной опухоли, А) T2; Б) T3-4

Таким образом, по нашим данным, в первую очередь выигрыш от применения прЛТ получают пациенты с операбельным РЖ с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. При многофакторном анализе также показано, что общая выживаемость пациентов значимо увеличивается в возрастной группе моложе 50 лет и при размере основной опухоли Т 1-2: эти факторы оказали независимое влияние на прогноз.

ГЛАВА 5. ПОПУЛЯЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ

Рак желудка (РЖ), несмотря на снижение уровня заболеваемости в последние десятилетия, остается частой патологией. В мировой и российской структуре онкологической заболеваемости он занимает четвертое место, в структуре смертности – второе [48, 65, 98]. У большинства больных РЖ в России выявляют в распространенной стадии заболевания, когда опухоль распространяется за пределы собственной мышечной оболочки (Т3+), либо дает метастазы в регионарные лимфатические узлы [48]. Хирургическое лечение при локализованном РЖ остается единственным методом, способным принести излечение. Однако частота локально-регионарных рецидивов и системного прогрессирования после радикальных операций по поводу местно-распространенных форм РЖ остается высокой, 10-летняя выживаемость не превышает 30% [27, 172, 185]. Учитывая высокий риск локально-регионарного прогрессирования после радикальной резекции, изучаются возможности дополнительной лучевой (ЛТ) и химиотерапии (ХТ).

В 2001 г. были опубликованы результаты межгруппового исследования из США INT-0116, в котором было показано улучшение выживаемости больных РЖ IB-IV стадии, получавших дистанционную ЛТ в сочетании с ХТ на основе 5-фторурацила в сравнении с получавшими только хирургическое лечение [142]. Эффект лечения сохранялся, как минимум, 10 лет [184]. Адьювантная ХЛТ попала в национальные стандарты США и доказала свою эффективность в популяционном анализе SEER [188]. Предоперационная ХТ и ХЛТ, эффективность которых была показана в ряде исследований [3, 4, 17, 36, 42, 64, 77, 78, 162, 187, 196] также являются возможными вариантами комбинации.

Если при местно-распространенном неоперабельном РЖ ESMO рекомендует проведение ХТ [201], то в рекомендациях NCCN 2015 года присутствует также лучевая (ЛТ) и химиолучевая терапия (ХЛТ) [155]. В ряде наших клинических исследований было показано, что ЛТ и ХЛТ имеют преимущество перед ХТ при МРНРЖ как в ретроспективном [52], так и в проспективном рандомизированном анализе [53, 66].

В ряде стран и территорий, где длительное время работают национальные и региональные раковые регистры, проводятся исследования выживаемости, ставящие задачей оценить различных видов лечения на уровне всей популяции больных определенной онкологической патологией. При РЖ такие анализы были опубликованы в Европе [137] и США [133, 188]. Действующий в Архангельской области популяционный канцер-регистр позволяет осуществлять подобные задачи. Целью исследования, положенного в основу этой главы, являлась оценка частоты применения консервативных методов лечения больных операбельным и неоперабельным локализованным РЖ 1-3 стадии и ее влияния на выживаемость на популяционном уровне.

5.1. Оценка структуры методов лечения локализованного рака желудка на примере канцер-регистра Архангельской области

Всего отобрано 4482 наблюдения. Сведения о специальном лечении базе данных АОКР отсутствовали у 2245 (52,0%) больных. Радикальное хирургическое лечение получили 1485 (29,9%) пациентов. Из них дополнительное облучение в сочетании с ХТ, либо без неё было проведено 233 (4,7%), адъювантная ХТ – 310 (6,3%) больных. Самостоятельные ЛТ/ХЛТ и ХТ были использованы в качестве методов лечения у 537 (10,8%) и 215 (4,3%) больных соответственно (рис. 5.1.).

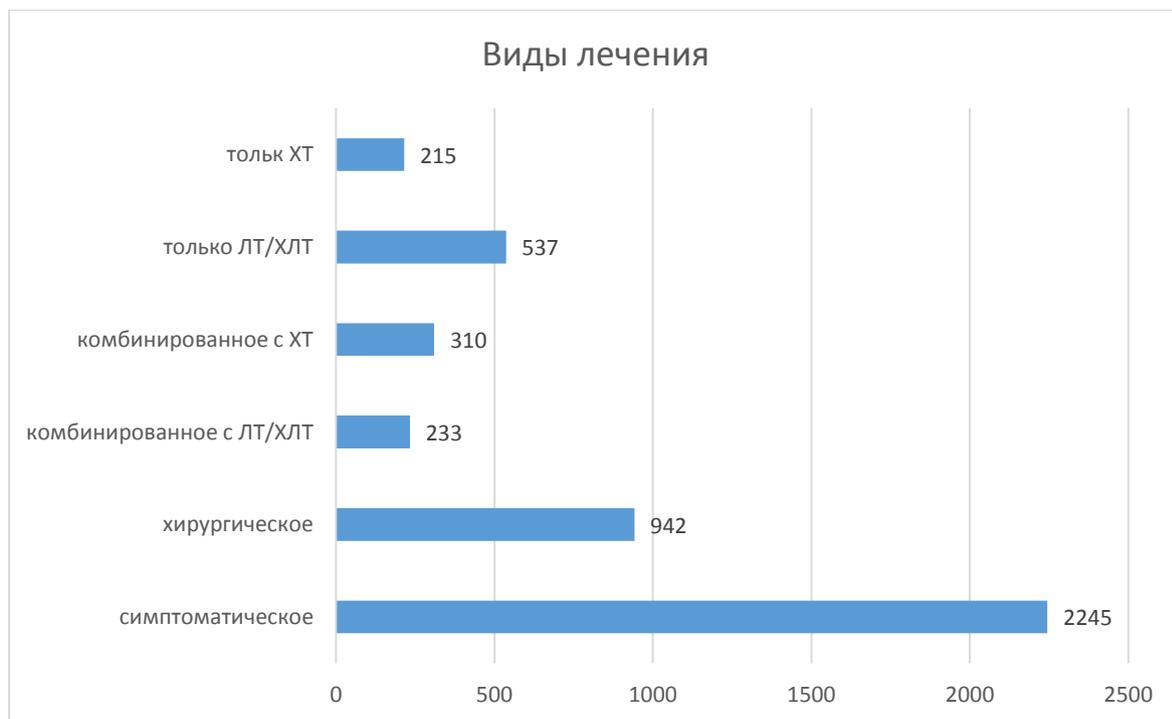


Рисунок 5.1. Виды лечения при локализованном РЖ I-III стадии по данным популяционного канцер-регистра Архангельской области в 2000-2014 гг.

Медиана времени наблюдения, ОВ и ОСВ для всей когорты составили 8,4 года, 14,1 (95% доверительный интервал (95% ДИ) 13,3-15,1) и 16,1 (95% ДИ 14,9-17,2) мес. соответственно (рис. 5.2.). Одно- и 5-летняя ОВ и ОСВ составили 53,4% (95% ДИ 51,9-54,8%), 23,6% (95% ДИ 22,2-24,9%) и 56,3% (95% ДИ 54,8-57,8%), 28,5% (95% ДИ 27,0-30,0%).

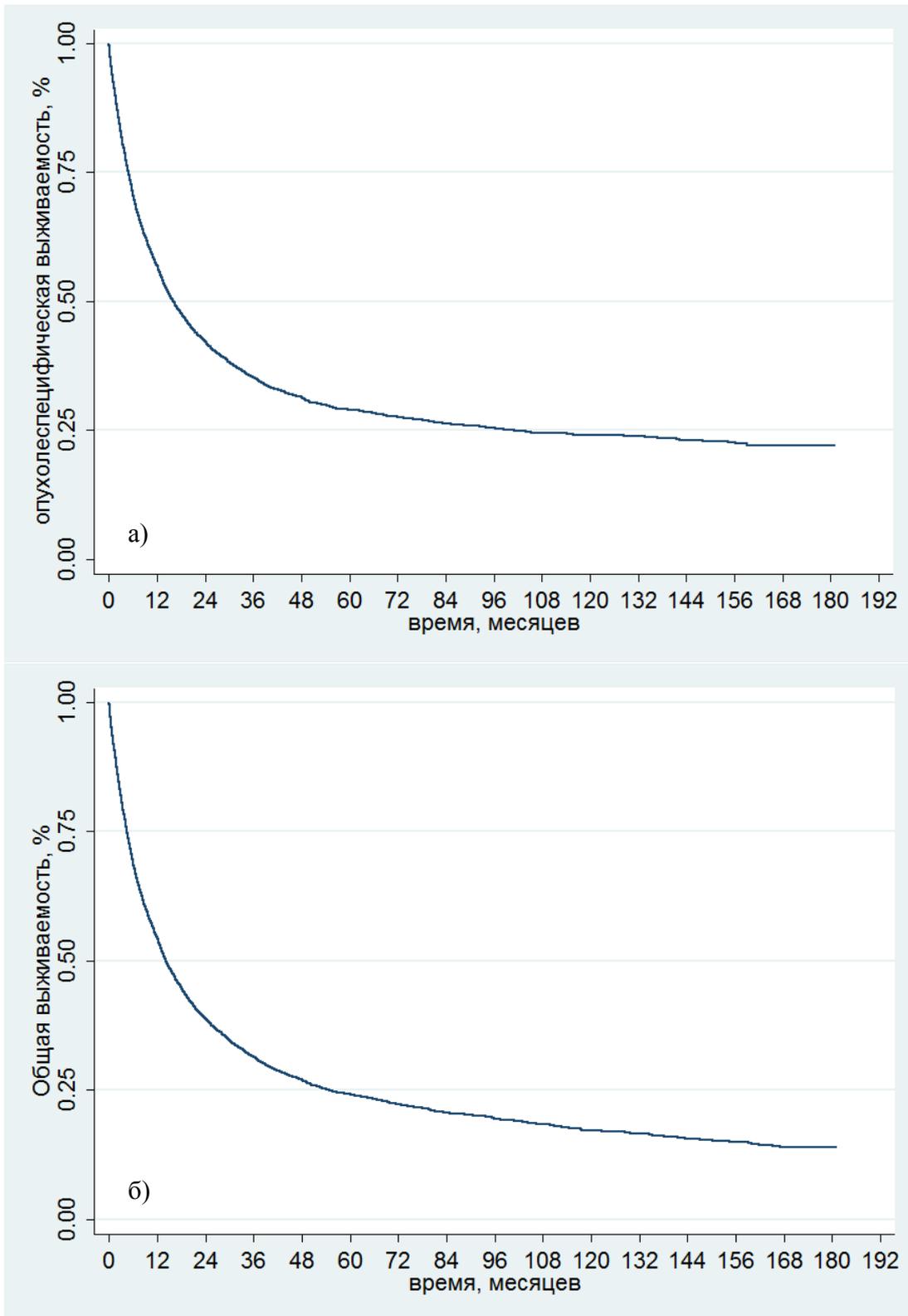


Рисунок 5.2. Общая (а) и опухолеспецифическая выживаемость (б) всей когорты больных локализованным РЖ I-III стадии по данным популяционного канцер-регистра Архангельской области в 2000-2014 гг.

5.2. Популяционная оценка выживаемости больных операбельным раком желудка в зависимости от вида лечения

Радикально прооперированные больные

Распределение по основным исходным факторам прогноза среди радикально прооперированных больных представлено в табл. 5.1.

Таблица 5.1.

Распределение радикально прооперированных больных РЖ по исходным характеристикам в зависимости от метода лечения (по данным АОКР, 2000-2014 гг.).

Факторы			Вид лечения			P (2) [#]
			ХЛ только N=908	ХЛ+ЛТ/ХЛТ N=226	ХЛ+ХТ N=302	
пол	мужчины	N	552	150	181	0,250
		%	60,8	66,4	59,9	
	женщины	N	356	76	121	
		%	39,2	33,6	40,1	
возрастные группы	до 50 лет	N	45	19	45	<0,0001
		%	5,0	8,4	14,9	
	50-59 лет	N	161	66	94	
		%	17,7	29,2	31,1	
	60-69 лет	N	331	81	121	
		%	36,5	35,8	40,1	
	70-79 лет	N	285	48	37	
		%	31,4	21,2	12,3	
	80 лет и старше	N	86	12	5	
		%	9,5	5,3	1,7	
локализация первичной опухоли	кардия, субкардия, свод	N	64	41	17	<0,0001
		%	7,1	18,1	5,6	
	тело	N	444	113	144	
		%	48,9	50,0	47,7	
	антральный, пилорический отдел	N	248	48	89	
		%	27,3	21,2	29,5	
	тотальное, субтотальное	N	56	15	35	
		%	6,2	6,6	11,6	
	нет сведений	N	96	9	17	
		%	10,6	4,0	5,6	
гистология	аденокарцинома	N	678	177	225	<0,0001
		%	74,7	78,3	74,5	

Факторы		Вид лечения			P (2) [#]			
		ХЛ только N=908	ХЛ+ЛТ/ХЛТ N=226	ХЛ+ХТ N=302				
низкодифференцированные, недифференцированные [§]	N	135	42	66				
	%	14,9	18,6	21,9				
	прочие [¶]	N	88	7	11			
		%	9,7	3,1	3,6			
	нет сведений	N	7	0	0			
		%	0,8	0,0	0,0			
стадия (TNM 7)	I	N	365	122	53	<0,0001		
		%	40,2	54,0	17,5			
	II	N	254	53	68			
		%	28,0	23,5	22,5			
	III	N	262	49	176			
		%	28,9	21,7	58,3			
	не уточнена	N	25	1	3			
		%	2,8	0,4	1,0			
	временные периоды*	2000-2004	N	324	112	119	<0,0001	
			%	58,4	20,2	21,4		
		2005-2009	N	246	91	57		
			%	62,4	23,1	14,5		
2010-2014		N	338	23	126			
		%	69,4	4,7	25,9			

Примечания: Сокращения: РЖ=рак желудка, АОКР=Архангельский областной канцер-регистр, ХЛ=хирургическое лечение, ЛТ=лучевая терапия, ХЛТ=химиолучевая терапия, ХТ=химиотерапия.

Значимость различий в долях рассчитана по хи-квадрат Пирсона, сравнения двусторонние.

§ Низкодифференцированная аденокарцинома, перстневидно-клеточный, слизистый рак.

¶ Плоскоклеточный рак, железисто-плоскоклеточный рак, карциноид.

* Проценты представлены для рядов данных.

В целом видно, что больные, получавшие предоперационную ЛТ и адъювантную ХТ и ХЛТ существенно отличались от таковых в группе только хирургического лечения. Они были более молодого возраста, опухоли у них чаще имели низкодифференцированную гистологическую структуру и тотальное/субтотальное распространение. Для получавших ЛТ/ХЛТ была более характерна локализация опухоли в верхней трети желудка и ее меньшая исходная распространённость. Пациенты, получавшие адъювантную ХТ, значительно чаще имели исходно распространённые по стадии опухоли. Частота применения чисто

хирургического лечения за анализируемый период возрастала, главным образом, за счёт более редкого использования ЛТ, начиная с 2010 г.

Медианы времени наблюдения, ОВ и ОСВ для всей когорты радикально прооперированных больных составили 8,4 года, 50,6 (95% доверительный интервал (95% ДИ) 43,4-60,0) месяцев и 78,4 (95% ДИ 62,8-101,5) месяцев, соответственно. Медианы ОВ для пациентов, получавших хирургическое лечение, ХЛ+ЛТ/ХЛТ и ХЛ+ХТ составили 55,7 (95% ДИ 48,7-78,4), 70,9 (95% ДИ 46,9-90,4) и 34,3 (95% ДИ 30,1-40,0) месяцев, соответственно, $\log\text{-rank } \chi^2=9,07, p=0,011$ (рис. 5.3).

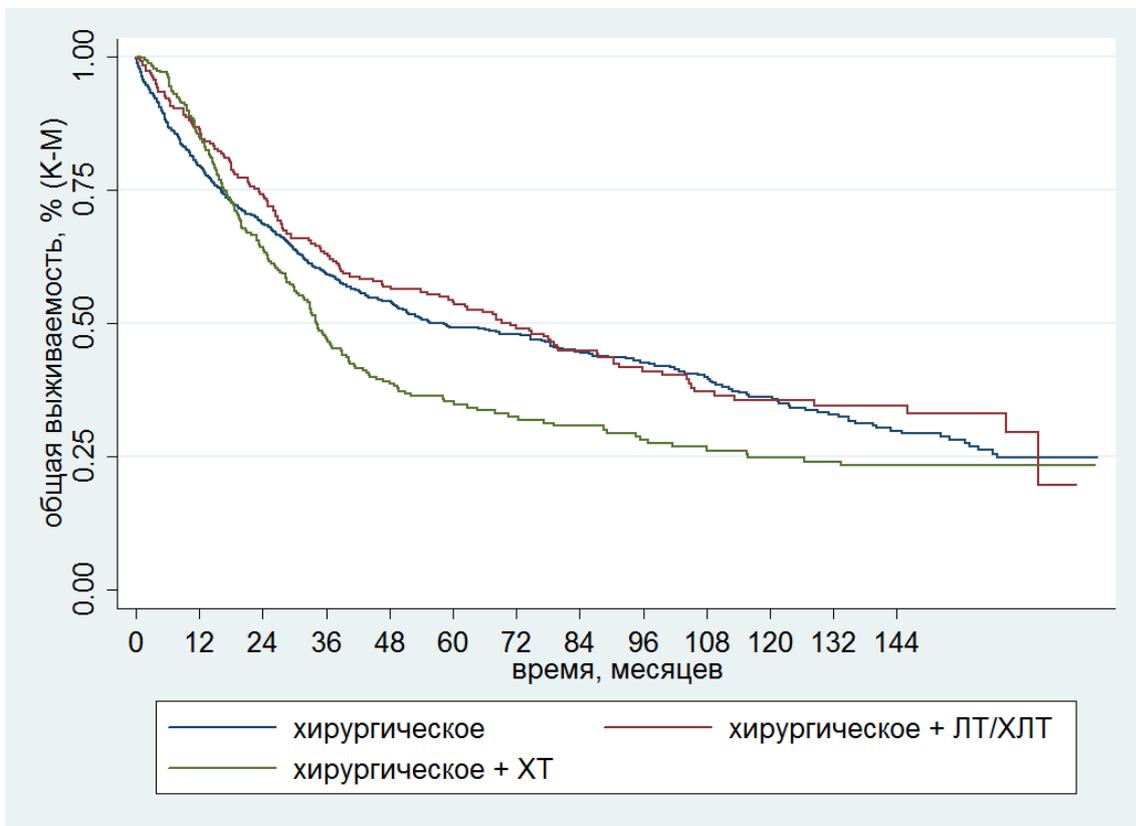


Рисунок 5.3. Общая выживаемость радикально прооперированных больных РЖ в зависимости от метода лечения (по Каплану-Майеру, без коррекции на исходные факторы) по данным АОКР в 2000-2014 гг.

Учитывая неравномерность распределения больных по стадиям, рассчитаны медианы выживаемости с учетом этого фактора (табл. 5.2).

Общая выживаемость больных локализованным РЖ, получавших хирургическое и комбинированное лечение, в зависимости от стадии по данным АОКР, 2000-2014 гг.

Стадия (TNM 7)	Метод лечения						P (2)*
	Хирургическое		Хирургическое + ЛТ/ХЛТ		Хирургическое + ХТ		
	Me (мес.)	95% ДИ	Me (мес.)	95% ДИ	Me (мес.)	95% ДИ	
1	129	112-157	105	77-165	108	40-	0,543
2	48	36-69	63	29-105	41	30-72	0,439
3	17	13-23	19	16-25	27	22-33	0,042

Примечания: Сокращения: РЖ=рак желудка, АОКР=Архангельский областной канцер регистр, 95% ДИ = 95% доверительный интервал, ЛТ/ХЛТ=лучевая терапия/химиолучевая терапия, ХТ=химиотерапия.

*Значимость различий в долях рассчитана по хи-квадрат Пирсона, сравнения двусторонние.

Очевидно, что хирургическое лечение было не хуже по исходам только при I стадии РЖ; при III стадии преимущество комбинированного лечения перед хирургическим было статистически значимым. В однофакторной регрессионной модели для всей когорты отношение рисков (ОР) смерти от любой причины составили 0,91 (95% ДИ 0,75-1,10), $p=0,339$ и 1,24 (95% ДИ 1,05-1,47) для сочетания хирургического лечения с ЛТ/ХЛТ и ХТ, соответственно, по сравнению с только хирургическим лечением. Введение в модель стадии привело к изменению коэффициентов: ОР 1,01 (95% ДИ 0,84-1,24), $p=0,847$ и ОР 0,92 (95% ДИ 0,77-1,09), $p=0,322$; после коррекции на другие факторы (пол, возраст, локализацию, гистологический тип опухоли, и временной период) риск смерти стал достоверно ниже при сочетании хирургического лечения с адьювантной ХТ (ОР 0,82 (95% ДИ 0,68-0,99), $p=0,037$) и проявился в виде тенденции для комбинации с ЛТ/ХЛТ (ОР 0,88 (95% ДИ 0,72-1,08), $p=0,237$).

Многофакторный регрессионный анализ с коррекцией по вышеприведенным факторам был также проведен отдельно по стадиям (табл. 5.3)

Многофакторный* регрессионный анализ ОВ радикально прооперированных больных РЖ в зависимости от метода лечения со стратификацией по стадии (по данным АОКР, 2000-2014 гг.)

Стадия (TNM 7)	Метод лечения					
	Хирургическое		Хирургическое + ЛТ/ХЛТ		Хирургическое + ХТ	
	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ
I	1,0	референтное	1,04	0,76-1,43	1,16	0,73-1,84
II	1,0	референтное	0,69	0,45-1,05	0,82	0,56-1,22
III	1,0	референтное	0,72	0,50-1,03	0,57	0,44-0,73**

Примечания: Сокращения: ОВ=общая выживаемость, РЖ=рак желудка, АОКР=Архангельский областной канцер-регистр, 95% ДИ = 95% доверительный интервал, ЛТ/ХЛТ=лучевая терапия/химиолучевая терапия. ХТ=химиотерапия,

*коррекция проведена на пол, возраст, локализацию, гистологический тип опухоли, и временной период.

**различия статистически значимы на уровне $p < 0,0001$

Неоперабельные больные локализованным РЖ

Для корректного сравнения выживаемости в группах неоперабельных больных РЖ, получавших и не получавших специальное лечение, для анализа были отобраны только случаи с выживаемостью более 1 месяца. Мотивом такого решения было то, что отбор на специальное лечение у больных локализованным РЖ проводится, в первую очередь, с учетом их общего состояния и тяжести сопутствующей патологии. Мы полагаем, что пациентам, не получившим специальное консервативное лечение и прожившим менее месяца, в нем было отказано именно по вышеупомянутой причине. Такой отбор делает более корректным сравнение. В результате в группах ЛТ/ХЛТ, ХТ и симптоматического лечения оказалось 534, 213 и 2130 больных. Распределение по основным исходным факторам прогноза среди неоперабельных больных РЖ представлено в табл. 5.4.

Распределение неоперабельных больных РЖ по исходным характеристикам в зависимости от метода лечения (по данным АОКР, 2000-2014 гг.)

Факторы		Вид лечения			P (2) [#]	
		ЛТ/ХЛТ N=534	ХТ N=213	СЛ N=2130		
пол	мужчины	N	330	150	1031	<0,0001
		%	61,8	70,4	48,4	
	женщины	N	204	63	1099	
		%	38,2	29,6	51,6	
возрастные группы	до 50 лет	N	28	30	58	<0,0001
		%	5,2	14,1	2,7	
	50-59 лет	N	79	65	209	
		%	14,8	30,5	9,8	
	60-69 лет	N	154	78	434	
		%	28,8	36,6	20,4	
70-79 лет	N	224	34	911		
	%	42,0	16,0	42,8		
80 лет и старше	N	49	6	518		
	%	9,2	2,8	24,3		
локализация первичной опухоли	кардия, субкардия, свод	N	69	8	207	<0,0001
		%	13,0	3,8	9,7	
	тело	N	193	83	721	
		%	36,2	39,0	33,9	
	антральный, пилорический отдел	N	49	51	425	
		%	9,2	23,9	20,0	
тотальное, субтотальное	N	202	60	375		
	%	37,9	28,2	17,6		
нет сведений	N	20	11	401		
	%	3,8	5,2	18,8		
гистология	аденокарцинома	N	417	169	1238	<0,0001
		%	78,1	79,3	58,1	
	низкодифференцированные, недифференцированные [§]	N	55	26	179	
		%	10,3	12,2	8,4	
	прочие [¶]	N	54	11	304	
		%	10,1	5,2	14,3	
нет сведений	N	8	7	409		
	%	1,5	3,3	19,2		
стадия (TNM 7)	I	N	83	25	347	<0,0001
		%	15,5	11,7	16,3	
	II	N	207	61	914	
		%	38,8	28,6	42,9	
	III	N	240	126	689	
		%	44,9	59,2	32,4	
	не уточнена	N	4	1	180	
		%	0,8	0,5	8,5	

Факторы		Вид лечения			P (2) [#]
		ЛТ/ХЛТ N=534	ХТ N=213	СЛ N=2130	
временные периоды*	2000-2004	N	192	51	<0,0001
		%	18,3	4,9	
	2005-2009	N	184	78	
		%	17,8	7,6	
	2010-2014	N	158	84	
		%	19,9	10,6	

Примечания: Сокращения: РЖ=рак желудка, АОКР=Архангельский областной канцер-регистр, ХЛ=хирургическое лечение, ЛТ=лучевая терапия, ХЛТ=химиолучевая терапия, ХТ=химиотерапия.

Значимость различий в долях рассчитана по хи-квадрат Пирсона, сравнения двусторонние.

§ Низкодифференцированная аденокарцинома, перстневидно-клеточный, слизистый рак.

¶ Плоскоклеточный рак, железисто-плоскоклеточный рак, карциноид.

* Проценты представлены для рядов данных.

Больные, получавшие симптоматическое лечение, в целом существенно отличались от таковых, получавших специальное консервативное лечение: среди них было значимо больше лиц пожилого и преклонного возраста, женщин, у них чаще отсутствовали сведения о локализации, гистологическом варианте и стадии. Доля больных, не получавших специальное лечение, с годами уменьшалась. Больные, получавшие ЛТ/ХЛТ, чаще были пожилыми, их опухоли чаще локализовались в проксимальных отделах желудка и были менее распространены, по сравнению с теми, кто получал ХТ.

Медианное время последующего наблюдения у неоперированных больных локализованным РЖ составило 8,5 года. Медианы ОВ и ОСВ 10,1 (95% ДИ 9,5-10,9) и 11,3 (95% ДИ 10,5-12,1) месяцев, соответственно. Медианы ОВ больных РЖ, получавших ЛТ/ХЛТ, ХТ и симптоматическое лечение составили 15,9 (95% ДИ 14,1-18,0), 19,1 (95% ДИ 15,3-20,4) и 7,9 (95% ДИ 7,2-8,4) месяцев соответственно, $p < 0,0001$ (рис. 5.4).

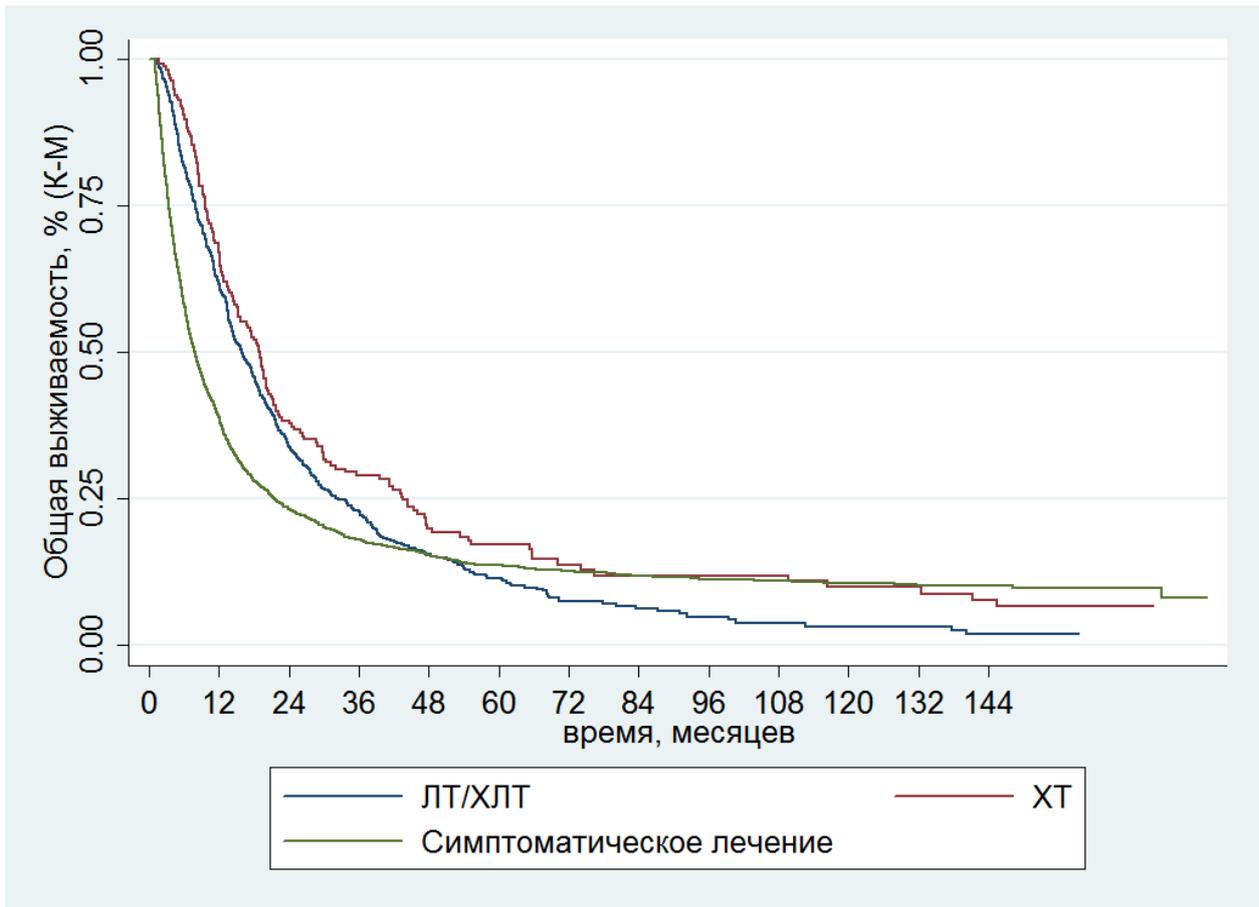


Рисунок 5.4. Общая выживаемость неоперабельных больных РЖ в зависимости от метода лечения (по Каплану-Майеру, без коррекции на исходные факторы) по данным АОКР в 2000-2014 гг.

В однофакторной регрессионной модели ОР смерти от любой причины для больных, получавших ЛТ/ХЛТ и ХТ было 0,81 (95% ДИ 0,73-0,90) и 0,70 (95% ДИ 0,59-0,82) по сравнению с больными, получавшими симптоматическое лечение. Коррекция на прочие факторы привела к уменьшению регрессионных коэффициентов (снижению риска смерти) до 0,65 (95% ДИ 0,58-0,73) и 0,54 (95% ДИ 0,45-0,64), соответственно (табл. 5.5).

Регрессионный анализ общей выживаемости при неоперабельном
локализованном РЖ по данным АОКР в 2000-2014 гг.

Факторы		Нескоррект., ОР (95% ДИ)	P (2) [#]	Скоррект., ОР (95% ДИ)	P (2) [#]
вид лечения	симптоматическое	1,00 (референтное)		1,00 (референтное)	
	ЛТ/ХЛТ	0,81 (0,73-0,90)	<0,0001	0,65 (0,58-0,73)	<0,0001
	ХТ	0,70 (0,59-0,82)	<0,0001	0,54 (0,45-0,64)	<0,0001
пол	мужчины	1,00 (референтное)		1,00 (референтное)	
	женщины	0,96 (0,89-1,05)	0,387	1,04 (0,96-1,15)	0,281
возрастные группы	до 50 лет	1,00 (референтное)		1,00 (референтное)	
	50-59 лет	0,92 (0,73-1,15)	0,454	0,87 (0,69-1,10)	0,257
	60-69 лет	0,79 (0,64-0,98)	0,034	0,79 (0,63-0,98)	0,033
	70-79 лет	0,90 (0,73-1,11)	0,308	0,85 (0,69-1,06)	0,157
	80 лет и старше	0,60 (0,48-0,76)	<0,0001	0,61 (0,48-0,77)	<0,0001
локализация первичной опухоли	кардия, субкардия, свод	1,00 (референтное)		1,00 (референтное)	
	тело	0,83 (0,71-0,97)	0,017	0,80 (0,69-0,93)	0,005
	антральный, пилорический отдел	0,91 (0,77-1,07)	0,244	0,82 (0,69-0,96)	0,017
	тотальное, субтотальное	1,60 (1,36-1,87)	<0,0001	1,27 (1,08-1,49)	0,004
	нет сведений	1,12 (0,95-1,33)	0,19	0,97 (0,81-1,15)	0,726
гистология	аденокарцинома	1,00 (референтное)		1,00 (референтное)	
	низко- и недифференцированные §	1,010 (0,95-1,27)	0,199	0,95 (0,82-1,10)	0,481
	прочие ¶	1,24 (1,09-1,41)	0,001	1,16 (1,02-1,33)	0,024
	нет сведений	1,47 (1,31-1,66)	<0,0001	1,34 (1,18-2,52)	<0,0001
стадия	I	1,00 (референтное)		1,00 (референтное)	
	II	2,43 (2,11-2,81)	<0,0001	2,33 (2,02-2,70)	<0,0001
	III	3,45 (3,00-3,98)	<0,0001	3,13 (2,68-3,64)	<0,0001
	не уточнена	2,06 (1,65-2,56)	<0,0001	1,57 (1,25-1,98)	<0,0001
временные периоды*	2000-2004	1,00 (референтное)		1,00 (референтное)	
	2005-2009	1,02 (0,92-1,12)	0,719	1,06 (0,97-1,18)	0,188
	2010-2014	1,12 (1,00-1,24)	0,047	1,13 (1,01-1,27)	0,029

Примечания: Сокращения: РЖ=рак желудка, АОКР=Архангельский областной канцер-регистр, ХЛ=хирургическое лечение, ЛТ=лучевая терапия, ХЛТ=химиолучевая терапия, ХТ=химиотерапия.

Значимость различий в долях рассчитана по хи-квадрат Пирсона, сравнения двусторонние.

§ Низкодифференцированная аденокарцинома, перстневидно-клеточный, слизистый рак.

¶ Плоскоклеточный рак, железисто-плоскоклеточный рак, карциноид.

В многофакторной регрессионной модели риск смерти был значимо ниже у пациентов в возрасте 60-69 и старше 80 лет (ОР 0,79 и 0,61), сравнительно с больными моложе 50 лет. Благоприятной была локализация опухоли в теле и антральном отделе, сравнительно с кардиальной локализацией; прогноз значимо ухудшался при тотальном/субтотальном поражении. По мере увеличения локальной и регионарной распространенности опухоли риск смерти прогрессивно увеличивался: в 2,4 раза при второй, в 3,5 раза при III стадии; отсутствие сведений о распространенности было ассоциировано с в два раза более высоким риском смерти, чем при I стадии РЖ. Риск смерти у неоперабельных больных РЖ также значимо увеличивался с течением времени: в период с 2010 по 2014 гг. он был в 1,13 раз выше, чем в 2000-2004 гг.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем диссертационном исследовании была предпринята попытка оценить эффективность сочетания хирургического метода у операбельных больных локализованным РЖ с химиотерапией и радиотерапией в рутинной практике на примере специализированного стационара регионального уровня – Архангельского областного клинического онкологического диспансера. Анализ научных публикаций с результатами рандомизированных исследований, представленный в Главе 1 (Обзор литературы) показал, что даже в таких исследованиях, где был осуществлен довольно жесткий отбор больных по исходным характеристикам и применение лучших (и, как правило, самых дорогих) методов диагностики и лечения, комбинированное лечение далеко не всегда и не на всей популяции больных получает преимущество перед только хирургическим подходом.

Так, адьювантная химиотерапия приносит воспроизводимо лучшие результаты только на популяции азиатских пациентов [86, 149, 152, 174, 175]. Европейские и североамериканские больные чаще не выигрывают от добавления АХТ к адекватной по объему лимфодиссекции радикальной хирургической операции [87, 95, 97, 101, 103, 135, 139, 141, 193]. Только в нескольких рандомизированных исследованиях [13, 96, 99] и метаанализах [107, 122, 127, 143, 164] комбинированный подход с послеоперационной химиотерапией у больных местно-распространенным РЖ (Т3-4, N+) показал свое преимущество, что позволило его рекомендовать, как стандарт в рутинной практике несколько лет назад [38, 155].

Сочетание операции с пред- и послеоперационной (химио) лучевой терапией также долго не давало эффекта в рандомизированных исследованиях, проведенных в Европе и США [80, 81, 115]. Только в активно критикуемом до настоящего времени исследовании Macdonalds et al [142] было впервые

установлено положительное влияние на общую выживаемость сочетания послеоперационного облучения и ХТ после операции. Эффект ХЛТ среди североамериканской популяции сохранялся в течение длительного времени при медиане наблюдения 10 лет [184]. Послеоперационная ЛТ также сейчас рекомендована для рутинного применения. Предоперационное облучение в сочетании с ХТ или без нее, при всей перспективности этого подхода, пока не показало свое преимущество в рамках рандомизированных исследований, хотя именно это направление наиболее активно в современных научных разработках, несколько исследований заявлены и продолжают набор [88, 93, 157, 168, 169, 171, 194].

Главный вопрос, насколько воспроизводимы по эффективности эти подходы в практике стандартного по оснащению и финансированию регионального лечебного-профилактического учреждения и на неотобранной популяции больных. Для этого нами проведен анализ результатов использования АХТ, предоперационной ЛТ в ретроспективных исследованиях, а также популяционный анализ выживаемости больных РЖ в зависимости от метода лечения. Основные результаты этого исследования обсуждены ниже.

Адьювантная химиотерапия

В данном исследовании проанализирована выживаемость больных РЖ, получивших радикальное хирургическое лечение с последующей адьювантной химиотерапией либо без нее в условиях Архангельского клинического онкологического диспансера в 2006-2010 гг. Мы не обнаружили влияния АХТ на общую выживаемость, что вполне соответствует результатам большинства европейских и североамериканских исследований [44, 87, 95, 97, 101, 103, 106, 135, 139, 141, 156, 193].

Необходимость поиска эффективных схем дополнительного лекарственного лечения диктуется неудовлетворительными результатами стандартного хирургического лечения, при котором прогрессирование после хирургического

лечения наступает у половины больных даже при 2 стадии [7, 114]. В настоящее время не существует стандартов АХТ, тяжелая сопутствующая патология у больных РЖ часто заставляет снижать дозы препаратов в комбинациях, использовать менее токсичные одно-двухкомпонентные схемы. В нашем исследовании часто использовались малотоксичные, но, в то же время, не доказавшие свою эффективность в рандомизированных исследованиях и метаанализах [97, 101, 117, 139, 141, 193] схемы АХТ: монокимиотерапия 5-фторурацилом и его сочетания с неплатиновыми препаратами – ELF, FL.

В то же время, в целом ряде японских исследований преимущество сочетания хирургического лечения с химиотерапией перед только хирургическим было продемонстрировано даже при использовании единственного препарата в адьюванте [174, 175]. Однако все-таки большинство исследователей сходятся во мнении, что наиболее перспективны в плане продления жизни больных РЖ многокомпонентные схемы с препаратами платины. Так, в азиатском исследовании CLASSIC было продемонстрировано значимое увеличение безрецидивной выживаемости на схеме CAPOX (капецитабин + оксалиплатин) по сравнению с только хирургическим лечением 74% против 59% (снижение относительного риска прогрессирования на 44%, отношение рисков 0,56, $p < 0,0001$) [86].

В нашем анализе эффективности АХТ тенденция к увеличению выживаемости в нашем исследовании отмечена только при проведении дополнительного лечения с препаратами платины, но небольшое количество наблюдений не позволило достичь значимого уровня различий в этой группе больных. Для проверки этой тенденции требуется проспективный рандомизированный набор большего количества больных.

Наше исследование имеет ряд недостатков. Оно носит ретроспективный характер, что повышает риск сознательного отбора больных в группу лечения, которая кажется врачу наиболее перспективной в отношении эффективности или безопасности. Очевидность отбора также видна из анализа распределений: вероятность назначения АХТ была выше у больных РЖ 3 стадии, более молодого

возраста и в удовлетворительном общем состоянии. Вероятность назначения предоперационной лучевой терапии у таких больных также была выше. Однако после применения статистического инструмента для выравнивания исходных неравномерностей, регрессии Кокса, основным результатом – отсутствие эффекта от АХТ – не претерпел изменений.

Основным достоинством этого исследования мы считаем то, что в анализ были взяты все случаи лечения больных операбельным РЖ за исследуемый период. Таким образом, данное исследование отражает реальную рутинную практику ведения пациентов в региональной онкологической клинике. С другой стороны, наш анализ мотивирует назначение пусть более токсичных, но клинически значительно более эффективных схем адъювантного лечения с препаратами платины.

Предоперационная лучевая терапия

В данном исследовании на предварительно не отобранной популяции больных с локализованным РЖ преимущественно 2-3 стадии проанализирована выживаемость, получавших прЛТ в двух режимах: по 2,5 Гр 2 раза в сутки в течение 5 дней (СОД=25 Гр) и по 7,5 Гр в сутки в течение 2-3 дней (СОД=15-22,5 Гр) с последующим радикальным хирургическим лечением или только радикальное хирургическое лечение в условиях АКОД с 18.07.1988 по 08.11.2000 гг. В общем анализе мы не обнаружили значимого, статистически достоверного влияния прЛТ на ОВ, что соответствует результатам ряда европейских и российских исследований [31, 115, 182, 183].

Так, Скоропад и др. повели рандомизированное исследование влияния прЛТ на ОВ пациентов с РЖ в период с 1974 по 1978 гг. В исследование были включены 152 пациента, которым была проведена лапаротомия. Радикальная операция была невозможна у 50 больных, 102 пациента были включены в дальнейший этап исследования. В исследуемой группе пациенты получили прЛТ в СОД 25 Гр (по 5 Гр в сутки 5 дней) и в дальнейшем – гастрэктомию, в

контрольной группе была проведена только операция. Переносимость прЛТ признана удовлетворительной, но не было выявлено увеличения ОБ у пациентов исследуемой группы по сравнению с контрольной ($\chi^2 = 0,349$, $P = 0,555$) [182].

Те же авторы провели исследование с 1993 по 1998 гг., в которое рандомизировали 112 пациентов. После проведения лапаротомии 78 пациентов были включены в следующий этап протокола. В исследуемой группе больные РЖ получали прЛТ в СОД 25 Гр (по 5 Гр в сутки 5 дней), затем гастрэктомия и интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ) в дозе 20 Гр с использованием быстрых электронов энергией 8–12 МэВ. В контрольной группе проводилась только операция. Не было выявлено статистически значимой разницы в ОБ между группами лечения ($\chi^2=1,026$, $P=0,311$). Преимущество от ИОЛТ получили только пациенты с более распространёнными стадиями: при наличии метастазов в лимфоузлы ($\chi^2=4,19$, $P=0,04$) и распространении опухоли за пределы желудка ($\chi^2=4,118$, $P=0,042$) [183].

Hallissey et al. рандомизировали 463 пациента с РЖ в три группы: только хирургического лечения ($n=145$), хирургического лечения и послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) ($n=153$), хирургического лечения и АХТ ($n=138$). Рекомендованным объёмом диссекции лимфоколлектора была D1 резекция. Адьювантная химиотерапия проводилась по следующей схеме: митомицин С 4 мг/м^2 , доксорубицин 30 мг/м^2 и 5-фторурацил 600 мг/м^2 в 1 день внутривенно, начало в течение 4 недель после операции, всего 8 курсов с 3 недельным интервалом. В группе ЛТ пациенты получали дистанционное облучение гамма-излучением ^{60}Co или на линейном ускорителе в дозе 45 Гр за 35 дней, 25 фракций. В группу АХТ было включено 115 пациентов, 62 % из них получили 6 и более курсов, 42% - запланированные 8 курсов АХТ. Без модификации доз АХТ получили 75 человек. В группе ЛТ радиотерапию получили 117 пациентов, из них полную дозу 102 пациента. Два пациента дополнительно получили 5 Гр со встречных полей. При оценке токсичность лечения была признана незначительной. Не было выявлено статистически значимых различий между

группами ($P=0,07$), как при сравнении группы ЛТ ($P=0,18$), так и группы АХТ ($P=0,36$) с контрольной, хирургической группой [115].

Тем не менее, в ряде исследований дополнительная ЛТ приводила к улучшению ОВ больных операбельным РЖ, особенно в сочетании ХТ [6, 10, 17, 33, 34, 39, 70, 74, 111, 200, 138, 142]

В исследовании из Китая Zhang et al [200] с января 1978 по май 1989 гг. рандомизировали 370 пациентов с операбельным РЖ в две группы: группа прЛТ с последующим хирургическим лечением (171 пациент) и группа только хирургического лечения (199 пациентов). Предоперационная ЛТ проводилась на линейном ускорителе электронов либо на гамма-терапевтических установках с двух встречных полей до 40 Гр на область кардии, нижнего сегмента пищевода, дно, малую кривизну желудка и печеночно-желудочную связку. Операция проводилась через 2-4 недели после окончания курса ЛТ. Пяти- и 10-летняя ОВ в группе прЛТ и группе только хирургического лечения составили 30,10% и 19,75%, 20,26% и 13,30%, соответственно. Различия в ОВ были статистически значимыми: $\chi^2=6,74$, $P=0,0094$. Частота гастрэктомий составила 89,5% и 79,4% ($P<0,01$); в операционном материале у облучённых больных чаще выявляли стадию pT2 – 12,9% и 4,5% ($P<0,01$), реже - T4 – 40,3% и 51,3% ($P<0,05$), поражение лимфоузлов 64,3% и 84,9% ($P<0,001$). Послеоперационная смертность составила 0,6% и 2,5% соответственно. В группе комбинированного лечения реже выявляли локальные (38,6% против 51,7%, $P<0,025$), регионарные рецидивы (38,6% против 54,6%, $P<0,005$). Частота отдалённых метастазов составила 24,3% против 24,7% соответственно.

Наше исследование представляет собой поздний анализ выживаемости больных РЖ из двух ранее проведенных в Архангельском клиническом онкологическом диспансере исследований по комбинированному лечению РЖ, на ранних этапах анализа, показавших положительное влияние прЛТ в режиме УФ [70] и КФ [26]. В отдалённом периоде комбинированное лечение было ассоциировано со снижением риска смерти, особенно при сочетании операции с

облучением в режиме УФ ($OR=0,62$), но статистическая значимость различий была утрачена, $p=0,11$ [44].

Таким образом, имеются свидетельства из больших по количеству больных исследований о преимуществе комбинированного лечения с прЛТ перед хирургическим. Положительный эффект *послеоперационного* облучения был продемонстрирован в двух других крупных исследованиях, значительно повлиявших на современную практику лечения операбельного РЖ. В то же время, в субпопуляции больных РЖ III стадии обнаружено значимое преимущество комбинированного подхода с облучением в режиме УФ. Это также вполне согласуется с данными исследований, опубликованных ранее.

В проспективном рандомизированном исследовании The Intergroup 0116 Macdonald et al. [142] рандомизировали 556 пациентов с операбельным РЖ в две группы: только хирургического лечения и с АХЛТ. Послеоперационную АХЛТ проводили по следующей схеме: 5-фторурацил 425 мг/м^2 и лейковорин 20 мг/м^2 в сутки в течение 5 дней, с последующей ЛТ 45 Гр, 1,8 Гр в сутки, 5 дней в неделю в течение 5 недель, с модифицированными дозами фторурацила и лейковорина в первые четыре и последние три дня ЛТ. Месяц спустя после завершения ЛТ проводились два 5-дневных курса АХТ по схеме 5-фторурацил+лейковорин в полных дозах. Медиана выживаемости составила 27 месяцев в группе хирургического лечения в сравнении с 36 месяцами в группе АХЛТ, $OR=1,35$ (95% ДИ, 1,09–1,66; $P=0,005$). Отношение рисков для БРВ составило 1,52 (95% ДИ 1,23–1,86; $P<0,001$). В группе АХЛТ трое пациентов (1%) умерли от токсических эффектов, токсичность 3 степени в этой группе зарегистрирована у 41% пациентов, 4 степени – у 32%. В более позднем анализе этого протокола Smalley et al. [184] при медиане последующего наблюдения 10 лет выявлено, что ОВ и БРВ оставались выше в группе АХЛТ, $OR=1,32$ (95% ДИ 1,10–1,60; $P=0,0046$) и 1,51 (95% ДИ 1,25–1,83, $P<0,001$) соответственно. Адьювантная ХЛТ снижала как риск локорегионарных, так и отдаленных метастазов. Рецидивные опухоли были выявлены у 21 пациента группы АХЛТ. Отдаленная токсичность в обеих группах была приемлемой.

Роль АХЛТ у больных РЖ после хирургически оптимальной D2 резекции была изучена в исследовании ARTIST, [138], проведенном на популяции азиатских больных. В первой группе пациентам проводили 6 курсов АХТ по схеме капецитабин 2000 мг/м^2 в сутки с 1 по 14 дни + цисплатин 60 мг/м^2 в 1 день с интервалом 3 недели. В другой группе пациенты получали 2 курса АХТ по той же схеме с последующей АХЛТ (СОД 45 Гр + капецитабин в дозе 1650 мг/м^2 в сутки в течение 5 недель), и далее 2 курса АХТ капецитабин+цисплатин. Из 458 пациентов 228 были рандомизированы в первую группу, 230 - во вторую. Лечение полностью завершили 75,4% больных (172) в первой группе и 81,7% (188) во второй. При оценке результатов не было выявлено статистически значимых различий между группами по БРВ ($P=0,086$), но в подгруппе с метастазами в лимфоузлы ($n=396$), пациенты в группе АХЛТ имели значительно лучшие результаты, чем в группе только АХТ ($P=0,037$), и при многофакторном анализе эта тенденция осталась статистически значимой (ОР=0,67; 95% ДИ 0,47–0,99; $P=0,047$).

Fiorica et al [111] провели мета-анализ 9 рандомизированных исследований прЛТ и послеоперационной химиолучевой терапии (поХЛТ) (4 и 5 соответственно) на основании данных 832 пациентов из MEDLINE CANCERLITE, с 1970 по 2006 гг. Проведение прЛТ статистически значимо повышало 3- летнюю и 5-летнюю ОВ по сравнению с только хирургическим лечением (ОР=0,57, 95% ДИ 0,43–0,76, $P=0,0001$ и ОР 0,62, 95% ДИ 0,46–0,84, $P=0,002$ соответственно). Также статистически значимое повышение 5-летней ОВ выявлено в группе поХЛТ по сравнению с только хирургическим лечением (ОР 0,45, 95% ДИ 0,32–0,64, $P<0,0001$).

Сочетание ЛТ с хирургическим лечением в ряде стран, включая такие развитые страны, как США, прочно вошло в практику. Это дало возможность дать популяционную оценку этой практики. Так, Shridhar et al. изучили общую выживаемость 10251 больных операбельным РЖ на основании данных базы SEER с 2000 по 2006 г. [180]. Критериями отбора были: I - IV M0 стадия (по 6-й версии TNM), возраст старше 20 лет, радикальная операция в сочетании или без полЛТ

или прЛТ, гистологический вариант опухоли – аденокарцинома. Из анализа были исключены пациенты с продолжительностью жизни менее 4 месяцев. Было выявлено значимо меньшее количество пораженных метастазами лимфоузлов ($1,7 \pm 3,0$ против $3,8 \pm 5,9$, $P < 0,0001$) и удаленных лимфоузлов ($11,0 \pm 8,5$ против $14,1 \pm 11,1$, $P < 0,0001$) в группе прЛТ по сравнению с группами полЛТ и только хирургического лечения. В общем анализе не было выявлено статистически значимых различий в ОВ между группами. Медиана выживаемости и 5-летняя ОВ составили 33 месяца и 36% для пациентов группы прЛТ, 34 месяца и 38% - в группе полЛТ и 38 месяцев и 41% - в группе без ЛТ. При отсутствии поражения регионарных лимфоузлов преимущества ни одной из методик не выявлено. При метастатическом поражении регионарных лимфоузлов проведение полЛТ и прЛТ было ассоциировано с преимуществом в выживаемости ($P < 0,0001$ и $P = 0,0261$ соответственно), подтвержденным в многофакторном анализе - $OR = 0,58$, 95% ДИ $0,54-0,63$, $P < 0,0001$ и $OR = 0,59$, 95% ДИ $0,46-0,77$, $P = 0,0001$ соответственно. Медиана выживаемости и 5-летняя ОВ пациентов с метастазами в регионарные лимфоузлы в группах прЛТ, полЛТ и только хирургического лечения составили 22 месяца и 24%, 29 месяцев и 34%, 19 месяцев и 20%, соответственно. Независимыми предикторами благоприятного прогноза оказались проведение ЛТ и резекция 15 и более лимфатических узлов; риск смерти повышался с увеличением стадии и глубины инвазии опухоли, при наличии метастатических лимфатических узлов. Объем проведенной гастрэктомии и гистологический тип опухоли не влияли на ОВ.

Отсутствие долговременного эффекта предоперационного облучения, обнаруженное в нашем анализе, может быть обусловлено несколькими причинами. Во-первых, в отдаленном периоде наблюдения может проявиться токсический эффект облучения. Во-вторых, предоперационное облучение в обеих группах комбинированного лечения получали также и больные РЖ ранних, II и даже I стадии. При меньшей распространенности опухоли хирургическое лечение может быть адекватным подходом, добавление ЛТ потенциально ухудшает эффект за счет токсичности. В анализе показано, что именно при N+ (TNM 6

версии) в нашем исследовании было обнаружено улучшение выживаемости при прЛТ, особенно в режиме УФ, сравнительно с хирургическим лечением. И здесь наши результаты согласуются с данными других исследований [180, 183].

Достоинством нашего исследования является то, что результаты хирургического и комбинированного лечения этой тяжелой категории больных прослежены на протяжении столь длительного периода, в отдельных наблюдениях составляющего более 20 лет. Это оказалось возможным не только благодаря долговременному опыту комбинированного лечения в клинике АКОД, но и благодаря существованию с 1993 на территории Архангельской области регионарного канцер-регистра, позволяющего персонально проследить судьбу больных с момента первичной диагностики до смерти по системам электронных записей.

Наше исследование имеет ряд потенциальных недостатков. Наиболее существенным из них является его ретроспективный характер, не позволяющий достоверно оценить ряд важных исходных факторов. За период анализа, охватывающий более 15 лет, существенно менялись критерии стадирования. Классификации TNM 5, 6 и особенно 7 версии имеют различия, которые ретроспективно компенсировать трудно или невозможно. У больных, получавших лечение в более отдаленные периоды, значительно выше риск отдаленного метастазирования в связи с тем, что существовавшие тогда диагностические средства были хуже по качеству и разрешающей способности. Кроме того, невозможна качественная оценка степени тяжести осложнений, частоты рецидивов и метастазов: в медицинских материалах, по которым были сформированы базы данных для анализа эти данные недостаточно хорошо документированы. Поэтому наиболее надежной оценкой результативности лечения остается выживаемость: даты смерти пациентов содержатся в базе данных Архангельского регионального канцер-регистра.

Отбор в группы больных был нерандомизированным, что привело к существенным различиям в распределении больных по исходным параметрам. Однако использование статистического инструмента регрессии Кокса позволило

провести коррекцию на эти неравномерности, что делает результаты достаточно достоверными. Кроме того, одноцентровой характер исследования, помимо очевидных достоинств, связан с существенной проблемой недостаточного для обнаружения отличий в анализе выживаемости количества наблюдений.

Исследование не имело достаточной статистической мощности, чтобы продемонстрировать преимущество комбинированного лечения перед хирургическим: преимущество предоперационного облучения, особенно в виде УФ, проявилось в форме тенденции на всей анализируемой популяции и статистически значимо – на субпопуляции больных РЖ III стадии. Таким образом, в современных условиях применение этого подхода может быть ограничено только больными РЖ с подтвержденным распространением опухоли за пределы стенки органа, либо метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов.

Популяционная оценка выживаемости больных операбельным раком желудка

В данном анализе проведена популяционная оценка частоты использования консервативных специальных методов лечения РЖ и их влияние на выживаемость в когортах операбельных и неоперабельных больных по данным популяционного канцер-регистра Архангельской области за 15-летний период. По нашим данным подобный анализ проведен в России впервые. В выборке, состоявшей из 4315 больных локализованным РЖ, более половины больных, согласно сведениям ракового регистра, не получали специального лечения. Отсутствие специального лечения было ассоциировано с наименьшими показателями выживаемости: медиана составила 7,9 месяца. В когорте больных, получивших радикальную хирургическую операцию, применение дополнительной ЛТ/ХЛТ и ХТ по результатам многофакторного регрессионного анализа привело к снижению риска смерти, при адьювантной ХТ – статистически достоверному. Анализ ОВ больных, не получавших хирургического лечения,

показал, что ЛТ/ХЛТ и ХТ приводят к статистически значимому снижению риска смерти по сравнению с симптоматическим лечением. Чтобы нивелировать влияние неучитываемых в регистровой базе данных по тяжести общего состояния, влияющего на выбор лечения, анализ выживаемости в этой когорте был проведен только для больных, переживших 1 месяц.

В целом, выживаемость больных РЖ находится на низком уровне. Согласно данным недавно опубликованного исследования Concord-2 [79], 5-летняя относительная продолжительность жизни в России (Архангельская область), Великобритании, Дании составляет 16-19%. Это следствие не только позднего выявления опухоли, но и низкого охвата специальным лечением. По официальным данным [48], в России доля больных РЖ, получающих радикальное лечение, под которым подразумевается хирургическое, составляет 34,8%, в нашей когорте таковых оказалось 30%, причем в период 2010-14 гг. эта доля составляла 33%. Сравнительно с данными популяционных исследований из экономически развитых стран [124], это в два раза меньше, но это связано в первую очередь с высокой первичной запущенностью РЖ в России: более 40% опухолей выявляют в IV стадии [48].

Сведения о частоте применения паллиативного специального лечения в настоящее время в России отсутствуют и это представляет проблему: наши данные как в клинических исследованиях [52, 53], так и в настоящем, популяционном, показывают, что среди этой категории больных присутствуют долгоживущие пациенты. В анализируемой когорте таких больных оказалось 15%, и пятилетняя их выживаемость превысила 10%.

Сильной стороной исследования можно считать очень большой размер выборки, охватывающей ВСЕ выявленные в Архангельской области случаи локализованного РЖ. Это позволяет обеспечить высокую статистическую мощность анализа и увидеть минимальное влияние факторов. Наше исследование, в отличие от клинических, дает возможность оценить временные тренды выживаемости на всей популяции больных.

В то же время, популяционным исследованиям присущ ряд недостатков. Наиболее существенным из них можно считать недостаточную «глубину» проработки факторов: в базе данных ракового регистра отсутствуют детальные сведения о объеме лимфодиссекции, дозе и фракционировании ЛТ, видах и дозах химиопрепаратов, нет данных об осложнениях лечения. Отсутствуют также сведения о исходном состоянии больных. Эти факторы могут оказать самостоятельное влияние на прогноз, необходимо учитывать, что больные в исходно тяжелом состоянии имеют более высокую вероятность попасть в категорию неоперабельных, направленных на симптоматическое лечение. Мы несколько снизили влияние этого фактора, выбрав для анализа только тех больных, которые прожили более месяца после установления диагноза.

Наш анализ показывает, что группы лечения были очень разнородны также и по учтенным исходным факторам – полу, возрасту, локализации, морфологическому варианту и стадии опухоли. Все эти факторы обладают самостоятельным влиянием на прогноз выживаемости. Это влияние было устранено с помощью статистического инструмента - регрессионного анализа Кокса. Выявлено, что в России специальное лечение при I-III стадии РЖ применяется значительно реже, чем в западных странах. Популяционный анализ показывает, что добавление химиотерапии к хирургическому лечению дает значимую прибавку выживаемости. Консервативные методы лечения существенно продлевают жизнь больным локализованным РЖ в сравнении с симптоматическим лечением.

Основные выводы диссертационного исследования могут быть представлены в следующем виде.

ВЫВОДЫ

1. Адьювантная химиотерапия 5-фторурацилом в монорежиме и в составе платино-несодержащих комбинаций не улучшает общую выживаемость больных с операбельным РЖ ($\chi^2=1,2$, $P=0,277$).
2. Исследование эффективности прЛТ не имело достаточной статистической мощности, чтобы продемонстрировать преимущество комбинированного лечения перед хирургическим: преимущество предоперационного облучения, особенно в виде УФ, проявилось в форме тенденции. Медиана ОВ в группе ХЛ составила 52 (95% ДИ 20-84) месяцев, в группе УФ 70 (95% ДИ 36-103) месяцев, в группе КФ 44 (95% ДИ 21-70) месяцев, $P=0,227$ для всех стадий.
3. При оценке эффективности АХТ обнаружена тенденция к увеличению выживаемости при включении в схему препаратов платины, отношение рисков 0,25 (95% ДИ 0,03-1,93), $P=0,18$.
4. Применение прЛТ в режиме УФ дает выигрыш в выживаемости больным РЖ III стадии (ОСВ 40 месяцев против 13 месяцев) и с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (ОСВ 40 месяцев против 16 месяцев) сравнительно с хирургическим лечением. Предоперационное облучение в режиме КФ не улучшает выживаемость больных РЖ.
5. Радикальное хирургическое лечение при локализованном раке желудка, согласно данным популяционного анализа, получают 30% больных, из них 16% (5% от всей когорты) в сочетании с лучевой/химиолучевой и 21% (6%) с адьювантной химиотерапией, что значительно ниже уровня развитых стран.

6. Популяционный анализ показывает, что добавление к хирургическому лечению химиотерапии дает значимую прибавку выживаемости (ОР 0,82 (95% ДИ 0,68-0,99), $P=0,037$), комбинация хирургического лечения с лучевой/химиолучевой терапией приводит к незначимому снижению риска смерти, ОР 0,88 (95% ДИ 0,72-1,08), $p=0,237$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование АХТ в монорежиме и в составе не-платиновых комбинаций у пациентов с операбельным раком желудка при ретроспективном анализе не улучшает результаты выживаемости у европейской популяции и не может быть рекомендовано для стандартного применения в лечебно-профилактических учреждениях онкологического профиля.
2. Использование АХТ с препаратами платины у пациентов с операбельным раком желудка может приводить к увеличению показателей выживаемости по сравнению с только хирургическим лечением и может быть рекомендовано для применения в лечебно-профилактических учреждениях онкологического профиля для тщательно отобранной когорты больных.
3. Добавление прЛТ в схему лечения можно считать целесообразным при высокой исходной распространённости опухоли. Данный вопрос требует дальнейшего изучения для определения когорты больных операбельным раком желудка, которая может получить выигрыш от применения прЛТ. В первую очередь, это больные РЖ III стадии и с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов.
4. При ретроспективном анализе не выявлено преимуществ в выживаемости у больных, облученных 2-3 ежедневными фракциями 7,5 Гр перед операцией, сравнительно с только хирургическим лечением. Учитывая наличие эффекта в группе УФ с меньшей биологической дозой, необходима оценка эффективности прЛТ до большей дозы при использовании современных способов пространственного распределения в проспективном исследовании.

5. При популяционном анализе выявлено, что добавление химиотерапии к хирургическому лечению дает значимую прибавку выживаемости. Необходима оценка результатов проспективного исследования эффективности адъювантной химиотерапии для определения когорты пациентов, которые могут получить выигрыш от добавления АХТ к операции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКОД - Архангельский клинический онкологический диспансер

АОКР – Архангельский областной канцер-регистр

АХТ – адъювантная химиотерапия

АХЛТ – адъювантная химиолучевая терапия

БРВ – безрецидивная выживаемость

ДИ — доверительный интервал

КФ — облучение в условиях крупного фракционирования

ОВ – общая выживаемость

ОР — отношение рисков смерти

ОСВ — опухолеспецифическая выживаемость

поЛТ — послеоперационная лучевая терапия

поХЛТ — послеоперационная химиолучевая терапия

прЛТ – предоперационная лучевая терапия

РЖ – рак желудка

ХЛ – хирургическое лечение

УФ — облучение в режиме ускоренного фракционирования

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аль-Яхири Анис Касим. Комплексное лечение местнораспространенного рака желудка с применением послеоперационной химиолучевой терапии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2010. Ростовский научно-исследовательский онкологический институт. Ростов-на-Дону. 26 с.
2. Антипов С.А. Новые технологии хирургического и комбинированного лечения рака желудка. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. 2010. Иркутский государственный медицинский университет. Иркутск.
3. Арыбжанов Д.Т. Непосредственные результаты неоадьювантной регионарной химиотерапии больных раком желудка // Сибирский онкологический журнал. 2009. Т. 33. № 3. С. 66 — 68.
4. Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Давыдов И.М., Волков М.Ю. Неоадьювантная химиотерапия при комбинированном лечении рака желудка. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2014. Т. 2. № 6. С. 13-18
5. Беляев А.М., Захаренко А.А., Кошелев Т.Е., Раскин Г.А. Экспериментальное обоснование адьювантного режима внутрибрюшинной химиогипертермической перфузии при раке желудка. // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2010. Т 30. № 2 . С. 153-157
6. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Пахоменко К.В., Хичева Г.А. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационным и интраоперационным облучением. // Практическая онкология. 2001. Т. 2. № 3 (07). С. 35-43.

7. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Евдокимов Л.В. Хирургическое лечение рака желудка: непосредственные результаты, закономерности развития рецидивов и метастазов. // Онкология. Журнал им.П.А. Герцена. 2013. № 2. С. 4-8.
8. Бондарь Г.В., Думанський Ю.В., Попович О.Ю., Сидюк А.В., Попович Ю.О., Тараненко М.Л. Гематологическая токсичность неoadьювантной химиолучевой терапии рака желудка. //Український радіологічний журнал. 2012. Т. 20. № 2. С. 127-129.
9. Бондарь Г.В., Думанский Ю.В., Семикоз Н.Г., Попович А.Ю., Сидюк А.В., Бондарь В.Г., Заика А.Н., Бондарь А.В. Результаты и преспективы хирургического и комбинированного лнчения рака желудка. // Архив клінічної та експериментальної медицини. 2013. Т. 22. № 1. С. 140-142.
10. Важенин А.В. Лучевая терапия в комбинированном и паллиативном лечении рака желудка. Челябинск. 2000. 115 с.
11. Вальков М.Ю., Харитонов Ю.Н., Захаров И.Ф., Кузнецов Д.Г., Петелин Г.И., Кочерин В.В. Современное состояние лечения рака желудка. // Оптимизация лечебно-диагностической тактики при онкологических заболеваниях материалы научно-практической конференции с международным участием. под редакцией А.В. Красильникова. 2006. С. 60-70.
12. Галахин К.А., Курик Е.Г. (2000) Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта. // Киев: Книга-плюс. 2000. 176 с.
13. Гамаюнов С.В., Слугарев В.В., Терентьев И.Г., Денисенко А.Н. Ближайшие результаты комбинированного лечения операбельного рака желудка с включением эндолимфатической и системной химиотерапии. // Онкохирургия. 2010. Т. 2. № 4. С. 17-21.
14. Гамаюнов С.В., Слугарев В.В., Денисенко А.Н., Терентьев И.Г., Пахомов С.Р., Шумская И.С., Сметанина С.В., Кузнецов С.С. Роль хирургического

- компонента в комплексном лечении рака желудка. // Медицинский альманах. 2011. № 5. С. 54-60.
15. Гусарева М.А., Геворкян Ю.А., Малейко М.Л., Жужеленко И.А., Ильченко С.А. Отдаленные результаты и характер прогрессирования опухолевого процесса после адьювантной химиолучевой терапии рака желудка. // Успехи современного естествознания. 2015. № 3. С. 35-39.
 16. Гусейнов А.З., Истомин Д.А., Гусейнов Т.А. Объем оперативных вмешательств при раке желудка: современные тенденции. // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. № 1. С. 165.
 17. Давтян А.Г., Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Титова Л.Н. Сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения дифференцированной аденокарциномы и недифференцированного рака желудка. // Сибирский онкологический журнал. 2013. Т 55. № 1. С. 16-21.
 18. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Н. и др. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения. // Практическая онкология. 2001. Т 7. № 3. С. 18–24.
 19. Давыдов М.И. Кардиоэзофагеальный рак: классификация, хирургическая тактика, основные факторы прогноза. // Вестник Российского Онкологического Научного Центра имени Н.Н. Блохина РАМН. 2003. N1. С. 82–89.
 20. Давыдов Х.И., Неред С.Н., Клименков А.А., Тер-Ованесов М.И., Буйденко Ю.В. Современные представления о возможностях интраперитонеальной химиотерапии при раке желудка. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2004. Т. 15. № 3. С. 10-16.
 21. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Полоцкий Б.Е. Современная хирургия рака желудка: от D2 к D3. // Материалы IX Российского онкологического конгресса. Москва. 2005. 41–43.

22. Дмитриев Е.Г., Михайлова Н.В. Хирургическое лечение рака желудка: современное состояние и перспективы (обзор зарубежной литературы). // Поволжский онкологический вестник. 2010. № 4. С. 74-81.
23. Думанский Ю.В., Балашова О.И., Власенко Д.Л., Тетерядченко Т.Е., Величко И.Н. Морфологические аспекты эффективности комбинированного лечения рака дистального отдела желудка с предоперационной лучевой терапией. // Морфологія. 2009. Т. 3. № 2. С. 28-36.
24. Завьялов А.А., Мусабаева Л.И., Лисин В.А. С соавтр. Пятнадцатилетний опыт применения интраоперационной лучевой терапии. // Сибирский онкологический журнал. 2004. № 2-3. С.75-85
25. Зырянов Б.Н., Антипов С.А., Афанасьев С.Г. Применение цисплатина в качестве радиомодификатора при интраоперационной лучевой терапии рака желудка. Актуальные проблемы клинической онкологии // К 50-летию онкологической службы республики Бурятия: материалы международной конференции. Улан-Удэ. 1999.С. 155-156.
26. Калашников А.Р. Комбинированное лечение рака желудка с использованием предоперационной лучевой терапии крупными фракциями. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 1995. 23 с.
27. Карачун А.М., Синенченко Г.И., Роман Л.Д. с соавт. Результаты хирургического лечения местнораспространенного рака желудка. // Вопросы онкологии, 2010, Т. 56, № 1. С. 24-28.
28. Ковров К.Н., Вальков М.Ю., Вальков А.Ю., Захаров И.Ф., Калашников А.Р. Клинико-морфологические сопоставления при комбинированном лечении рака желудка. // Экология человека. 2006. Т 2. № 4. С. 312-315.
29. Кравчук С.Ю., Пахолка Л.И. Применение облучения для лечения рака желудка. // Український радіологічний журнал. 2009. Т. 17. № 3. С. 299-301.

30. Красильников А.В., Потехина Е.Ф. Состояние онкологической помощи населению Архангельской области в 2011 г. //«Оптимизация лечебно-диагностической тактики при онкологических заболеваниях: материалы научно-практической конференции». Архангельск: Архангельский клинический онкологический диспансер. 2012. С. 7-56.
31. Комиссаров А.В., Важенин А.В., Привалов А.В., Надвикова Е.А., Семиконов К.В., Маслов В.Г., Ахметов И.Р. Расширенная лимфодиссекция D2 в комбинированном лечении рака желудка: объединение лечебных подходов. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2007. Т. 166. № 2. С. 27-30.
32. Кутуков В.В. с соавт. Хирургическое лечение рака желудка. // Учебно-методическое пособие. Министерство здравоохранения и социального развития РФ. Астраханская государственная медицинская академия. Астраханский областной онкологический диспансер. Астрахань. 2005.
33. Локтионова О.В., Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Мардынский Ю.С., Иванов В.К., Титова Л.Н., Шорин М.В. Комбинированное лечение низкодифференцированного, перстневидно-клеточного и недифференцированного рака желудка с динамическим курсом предоперационного облучения // Материалы Научно-практической конференции «Нетрадиционное фракционирование дозы при лучевом и комбинированном лечении злокачественных новообразований (25-летний опыт)». Обнинск. 2008. С.108
34. Локтионова О.В. Предоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении перстневидно-клеточного рака желудка. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2009. Медицинский радиологический научный центр Российской академии медицинских наук. Обнинск. 19 с.
35. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю., Бердов Б.А., Неборак Ю.Т., Скоропад В.Ю. Патоморфоз рака желудка при неoadъювантной пролонгированной

- химиолучевой терапии с последующей гастрэктомией D 2. // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 1. С. 5-10
36. Мамулян Х.Г. Неоадьювантная химиотерапия в лечении рака желудка. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2013. Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ростов-на-Дону. 24 с.
37. Мерабишвили В.М. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне // Практическая онкология: избранные лекции. Санкт-Петербург: ЦентрТОММ. 2004. С. 433-442.
38. Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO). 2010. С. 82-84.
39. Михайлов И.В., Беляковский В.Н., Луд А.Н., Аль-Яхири А.К. Отдаленные результаты комплексного лечения местнораспространенного рака желудка IV стадии (T4N1-3M0) с применением послеоперационной химиолучевой терапии. // Новости хирургии. 2009. Т. 17. № 4. С. 99-106.
40. Молдоев М.И., Жумабаев А.Р. Эффективность хирургических вмешательств у больных раком желудка. // Онкохирургия. 2008. № 1. С. 44.
41. Моргошия Т.Ш. Отдаленные результаты хирургических вмешательств по поводу дистального рака желудка. // Вопросы онкологии. 2006. Т. 52. № 2. С. 192-195
42. Нечаева М.Н., Левит М.Л., Вальков М.Ю. Собственный опыт адьювантной химиотерапии при операбельном раке желудка (ретроспективный анализ). // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2013. Т. 1. № 13. С. 13.
43. Нечаева М.Н., д.м.н. Левит М.Л., д.м.н., профессор Вальков М.Ю. Адьювантная химиотерапия рака желудка. Литературный обзор. // Вестник

РНЦРР МЗ РФ. 2013. Т. 1. № 13.
http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/nechaeva_v14.htm.

44. Нечаева М.Н., Харитонов Ю.Н., Левит М.Л., Вальков М.Ю. Предоперационная лучевая терапия при раке желудка: анализ собственных отдалённых результатов и обзор литературы. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России.- 2015. Т. 15. №1. - Режим доступа: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v15/papers/nechaeva_v15.htm
45. Партс С.А., Тузиков С.А., Лесков С.В., Кузьмина Е.С., Афанасьев С.Г., Волков М.Ю. Ближайшие и отдаленные результаты комбинированного лечения больных кардиальным раком желудка с использованием предоперационной лучевой терапии. // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 2. С. 67-71.
46. Пахомов С.Р. Использование капецитабина, как радиомодификатора, в комбинированном лечении рака желудка. Диссертация на соискание звания кандидата медицинских наук. Н.Новгород. 2005. 156 с.
47. Под ред. А.Д. Каприна. В.В. Старинского. Г.В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014.
48. Под ред. А.Д. Каприна. В.В. Старинского. Г.В. Петровой Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014.
49. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Москва. ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». 2012. 260 с.
50. Пристман Т.Дж. Практическая химиотерапия злокачественных опухолей. Москва. Практическая медицина 2011. 192 с.
51. Роман Л.Д., Карачун А.М., Самсонов Д.В. Отдаленные результаты радикальных и паллиативных хирургических вмешательств у больных

- местнораспространенным раком желудка. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2011. Т. 6. № 4. С. 46-48.
52. Ружникова А.А., Асахин С.М., Вальков М.Ю. Химиолучевое лечение местнораспространенного неоперабельного рака желудка: проспективный анализ выживаемости // Вестник РНЦРР Минздрава России. 2013. Т. 13. № 2. Интернет-ресурс. Режим доступа: http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v13/papers/ruzhnikova1_v13.htm (дата обращения 02.05.2015).
53. Ружникова А.А., Литинский С.С., Вальков М.Ю. и др. Химиолучевое лечение местно-распространенного неоперабельного рака желудка: ретроспективный анализ выживаемости // Сибирский онкологический журнал, 2012. № 6 (54). С. 13 – 20.
54. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Переводчиковой Н.И. М.: Практическая медицина. 2011. 512 с.
55. Рябов А.Б., Соколов В.В., Хомяков В.М., Пирогов С.С., Колобаев И.В., Черемисов В.В. Современные подходы к диагностике и лечению раннего рака желудка. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015. Т. 4. № 2. С. 71-75.
56. Сальникова М.М., Геворкян Ю.А., Кузнецова М.С., Малейко М.Л., Гречкин Ф.Н., Ильченко С.А. Современные подходы к лечению перстневидноклеточного рака желудка. // Сибирский онкологический журнал. 2010. № S1. С. 89-90.
57. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Рецидивы рака желудка: закономерности развития, профилактика и лечение. // Российский онкологический журнал. 2005. № 6. С. 47-52
58. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Локтионова О.В. и др. Перстневидно-клеточный рак желудка: особенности клинического течения и метастазирования,

- результаты комбинированного и хирургического лечения. // Онкохирургия. 2008. № 1. С. 38.
59. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Титова Л.Н., Мардынский Ю.С., Евдокимов Л.В., Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Неборак Ю.Т., Агафонов В.В. Неoadьювантная пролонгированная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 у больных местно-распространенным раком желудка. // Российский онкологический журнал. 2010. № 4. С. 10-15.
60. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Евдокимов Л.В., Титова Л.Н. Интраоперационная лучевая терапия — инновационная технология в комбинированном лечении опухолей желудочно-кишечного тракта. // Поволжский онкологический вестник. 2013. № 1. С. 4-10.
61. Скудский М.М., Луд А.Н. Применение послеоперационной интраперитонеальной химиотерапии при раке желудка. // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2006. Т. 5. № 3. С. 5-12.
62. Слугарев В.В., Гамаюнов С.В., Пахомов С.Р. Рак желудка – опухоль с высоким риском лимфогенной и имплантационной диссеминации. // Нижегородский медицинский журнал. Здравоохранение ПФО. 2006. № 2. С. 156–162.
63. Слугарев В.В., Гамаюнов С.В., Чернявский А.А., Денисенко А.Н. Терентьев И.Г., Пахомов С.Р., Кузнецов С.С., Калугина Р.Р. Онкологическая эффективность расширенной лимфодиссекции при хирургическом лечении рака желудка. // Медицинский альманах. 2011. № 5. С. 67-71.
64. Слугарев В.В., Вашакмадзе Л.А., Гамаюнов С.В., Денисенко А.Н., Пахомов С.Р. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационной лучевой терапией на фоне радиомодификации капецитабином. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2012. № 3. С. 46-51

65. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. Москва. ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. 2010. 196 с.
66. Тер-Ованесов М.Д., Фатуев О.Э., Габоян А.С., Левицкий А.В., Леснидзе Э.Э., Баксиян Г.А., Валкин Д.Л. Современное состояние проблемы комбинированного лечения местнораспространенного рака желудка. Достижения и неудачи: основные тенденции клинической онкологии. // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61. № 3. С. 329-338.
67. Тюляндин С.А. Химиотерапия рака желудка. // Практическая онкология. 2001. Т. 2. № 3 (07). С. 44-51.
68. Тюляндин С.А. Адьювантная терапия рака желудка: настало ли ее время? // Газета общества онкологов-химиотерапевтов. №10. 2012. С. 3-4.
69. Утин К.Г., Важенин А.В. Эпидемиология рака пищевода, желудка (обзор литературы). // Академический журнал Западной Сибири, Онкология. 2006. № 5. С. 21–23
70. Харитонов Ю.Н. Хирургическое и комбинированное лечение больных раком желудка. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2002. Медицинский радиологический научный центр Российской академии медицинских наук. Обнинск. 21 с.
71. Хичева Г.А. Комбинированное лечение рака желудка. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. ГУ "Медицинский радиологический научный центр РАМН". 2005. Обнинск. 28 с.
72. Цыб А.Ф., Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Евдокимов Л.В., Титова Л.Н. Комбинированное лечение рака желудка и ободочной кишки с предоперационной и интраоперационной лучевой терапией. // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2014. Т. 23. № 1. С. 78-88.

73. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Сидоров Д.В., Хомяков В.М., Ложкин М.В. Рак проксимального отдела желудка: современные подходы к диагностике и лечению. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2003. Т. 14. № 1. С. 91-95
74. Шаназаров Н.А., Важенин А.В., Арыбжанов Д.Т. Лучевая диагностика и терапия в лечении больных с распространенным раком желудка. // Медицинская визуализация. 2010. № 5. С. 44-50.
75. Шаназаров Н.А., Синяков А.Г., Райков Н.С. Различные объемы лимфодиссекции в хирургическом лечении рака желудка. // Тюменский медицинский журнал. 2010. № 2. С. 90-91.
76. Шаназаров Н.А., Машкин А.М., Сагандыков Ж.К., Мидленко А.А. Рак желудка. Эпидемиологические особенности на современном этапе. // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 4. С. 256
77. Шмак А.И., Суколинский В.Н. Комбинированное лечение больных раком желудка с применением интенсивных режимов предоперационной лучевой терапии. // Бюллетень сибирской медицины. 2005. Т. 4. № 1. С. 60-63.
78. Ajani J.A., Winter K., Okawara G.S., et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. // Journal of Clinical Oncology, 2006. V. 24. P. 3953-3958.
79. Allemani C., Weir H.K., Coleman M. et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). // Lancet. 2014. Nov 26. pii: S0140-6736(14) 62038-9. doi: 10.1016/S0140-6736 (14) 62038-9.
80. Allum W. H., Hallissey M. T., Ward L. C. et al. British Stomach Cancer Group A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report. // British Journal of Cancer. 1989. November. T. 60. N 5. P. 739-744. PMID: PMC2247298.

81. Allum W.H., Hallissey M.T., Kelly K.A. Adjuvant chemotherapy in operable gastric cancer. 5 year follow-up of first British Stomach Cancer Group trial. *Lancet*. 1989. 1:571-4.
82. Altekruse S.F., Kosary C.L., Krapcho M., et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. National Cancer Institute. SEER Web site. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/sections.html. Updated June 30, 2010.
83. A Study of the Combination of Oxaliplatin, Capecitabine and Herceptin (Trastuzumab) and Chemoradiotherapy in The Adjuvant Setting in Operated Patients With HER2+ Gastric or Gastro-Esophageal Junction Cancer (TOXAG Study). // Roche trials database. Clinical Trial Protocol Registry. Protocol number: ML25574. <http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML25574&diseaseCategoryId=28>.
84. Bajetta E., Buzzoni R., Mariani L., et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year results of a randomised study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group. // *Annals of Oncology*. 2002. T. 13. N. 2. P. 299-307.
85. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. // *Lancet*. 2010. V 376. P 687-697.
86. Bang Y-J., Kim Y-W., Yang H-K., et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. // *Lancet*. 2012. P. 315-21.
87. Bouche O, Ychou M, Burtin P, et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCO randomized phase III trial (8801). // *Annals of Oncology*. 2005. N 16. P. 1488-1497.

88. BrUOG-EG-203. Cetuximab, Paclitaxel, Carboplatin and Radiation for Esophageal, Gastroesophageal Junction and Gastric Cancer. / ClinicalTrials.gov. Интернет-ресурс. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00439608>.
89. Carlomagno C., Matano E., Bianco R. et al. Adjuvant FOLFOX-4 in patients with radically resected gastric cancer: Tolerability and prognostic factors. // 2010. DOI: 10.3892/etm.
90. Cascinu S., Labianca R., Barone C. et al. Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer. Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epidoxorubicin in a randomized controlled trial. // J Natl Cancer Inst. 2007. Apr 18;99(8):601-7.
91. Catalano V., Labianca R., Beretta G.D., et al. Gastric cancer. // Crit Rev Oncol Hematol. 2009. N 71. P.127-164. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.01.004. Epub 2009 Feb 20.
92. Chang H.M., Jung K.H., Kim T.Y. et al. A phase III randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in curatively resected gastric cancer. // Comment in Cancer Treat Rev. 2003. Apr 29(2):131-3 // PMID: 12419751 [PubMed - indexed for MEDLINE].
93. Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Stomach Cancer. / ClinicalTrials.gov. Интернет-ресурс. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00003862>.
94. Chen J. Q. Problems in the surgical treatment of gastric cancers. // ChungHua-Wai-Ko-Tsa-Chin. 1991. V. 29. № 4. P. 220–270.
95. Chipponi J., Huguier M., Pezet D. et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. // Am J Surg 2004. 187: 440–445.

96. Cirera L., Balil A., Batiste-Alentorn E., et al: Randomized clinical trial of adjuvant mitomycin plus tegafur in patients with resected stage III gastric cancer. // *J Clin Oncol.* 1999. N. 17. P.3810–3815.
97. Coombes R., Schein P., Chilvers C., et al. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:1362–9.
98. Crew K. D., Neugut A. I. Epidemiology of gastric cancer. // *World Journal of Gastroenterology* 2006, V. 12, N 3, C. 354–362.
99. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. // *N Engl J Med.* 2006. V. 355. P. 11-20.
100. D'Angelica M., Gonen M., Brennan M.F. et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma // *Annals of Surgery.* 2004. V.240. P.808
101. De Vita F., Giuliani F., Orditura M., et al. Adjuvant chemotherapy with epirubicin, leucovorin, 5-fluorouracil and etoposide regimen in resected gastric cancer patients: a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM 9602 Study). // *Ann Oncol.* 2007. N 18. P. 1354-1358.
102. Di Bartolomeo M., Buzzoni R., Mariani L. et al. Feasibility of sequential therapy with FOLFIRI followed by docetaxel/cisplatin in patients with radically resected gastric adenocarcinoma. A randomized phase III trial. // *Oncology.* 2007. 73(5-6):406.
103. Di Costanzo F., Gasperoni S., Manzione L. et al. Postoperative chemotherapy (CT) in resected gastric cancer (GC): follow-up (FUP) vs PELF. Results of an Italian intergroup (GOIRC & GISCAD) study. Proceeding of 39th ASCO Meeting. Abs. n.1189. Chicago May 31–June 3, 2003.

104. Dikken J.L., van Sandick J.W., Maurits Swellengrebel H.A. et al. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS). // *BMC Cancer*. 2011. Aug 2.;11:329. doi: 10.1186/1471-2407-11-329.
105. Douglass H.O., Stablein D.M. The Gastrointestinal Tumor Study Group. Controlled trial of adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer. // *Cancer*. 1982. N. 49(6). P. 1116-1122.
106. Ducreux M., Nordiner B., Ychou M. et al. Resected Gastric Adenocarcinoma: randomized trial of adjuvant chemotherapy with 5FU-cisplatin. // *Ibid*. Abstr. 932.
107. Earle C.C., Maroun J.A. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: Revisiting a meta-analysis of randomized trials. // *Eur J Cancer*. 1999. 35:1059–1064.
108. Earle C.C., Maroun J., Zuraw L. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer? A practice guideline. // *Canadian Journal of Surgery*; Dec 2002, V. 45 Issue 6, p 43823.
109. Engstrom P.F., Lavin P.T., Douglas H.O. et al. Postoperative adjuvant 5 fluorouracil plus methyl CCNU therapy for gastric cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group Study (EST 3275). // *Cancer*. 1985. 55:1868-73.
110. Estape J., Grau J.J., Lcobendas F., et al. Mitomycin C as an adjuvant treatment to resected gastric cancer. A 10-year follow-up. // *Ann Surg*. 1991.V. 213. P. 219-21.
111. Fiorica F., Cartei F., Enea M., et al. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data. // *Cancer Treatment Reviews*. 2007. V. 33. N 8. P. 729-740.
112. Fu S., Lu J.J., Zhang Q. et al. Intraoperative radiotherapy combined with adjuvant chemoradiotherapy for locally advanced gastric adenocarcinoma. // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2008. V.72. P.1488-1494.

113. Grau J.J, Estape J., Alcobendas F. et al. Positive results of adjuvant mitomycin C in resected gastric cancer: a randomised trial on 134 patients. *Eur J Cancer*. 1993. 29A:340-2.
114. Gunderson L.L, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy.// *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1982. V. 8. N 1. P. 1-11.
115. Hallissey M.T., Dunn H.A., Ward L.C., Allum W.H. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. // *Lancet*. 1994. 343:1309-12 28.
116. Hamazoe R., Maeta M., Kaibara N. Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. Final results of a randomized controlled study. // *Cancer*. 1994. V.73. P. 2048—2052.
117. Hermans J., Bonenkamp J.J., Boon M.C., et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: metaanalysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11:1441–7.
118. Hermans J., Bonenkamp H. Meta-analyses need time, collaboration, and funding. // *J Clin Oncol*. 1994. N. 12. P. 879-80.
119. Higgins G.A., Amadeo J.H., Smith D.E. et al. Efficacy of prolonged intermittent therapy with combined 5FU and methyl CCNU following resection for gastric carcinoma. A Veterans Administration Surgical Oncology Group Report. // *Cancer*. 1983. 52:1105-12.
120. Hofmann M., Stoss O., Shi D., et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. // *Histopathology*. 2008. 52(7):797-805.
121. Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer. *Lancet*. 2003. T. 362. P. 305-315.

122. Hu J.K., Chen Z.X., Zhou Z.G. et al. Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: metaanalysis of randomized controlled trials. // *World Journal of Gastroenterology*. 2002. V. 8. P. 1023.
123. Huguier M., Destroyes H., Baschet C. et al. Gastric carcinoma treated by chemotherapy after resection: a controlled study. // *Am J Surg*. 1980. 139: 197-9. 17.
124. Ito Y., Nakayama T., Tsukuma H., Miyashiro I. et al. Role of age and tumour stage in the temporal pattern of 'cure' from stomach cancer: a population-based study in Osaka, Japan. // *Cancer Epidemiology*. 2012. V. 36(2). P. 128-32.
125. Iwase H., Kaida S., Nakamura M. et al. Complete response in a case of simultaneous esophageal and gastric cancer treated by combined radiotherapy and chemotherapy of TS#1 and CDDP. // *Gan To Kagaku Ryoho*. 2002. T 29. N 3. P. 455-459.
126. Jakesz R., Dittrich C., Funovics J., Hofbauer F. et al. The effect of adjuvant chemotherapy in gastric carcinoma is dependent on tumor histology: 5-year results of a prospective randomized trial. *Recent Results // Cancer Res*. 1988. 110:44-51.
127. Janunger K.G., Hafstrom L., Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta analysis. // *European Journal of Surgery*. 2002. V.168. P.597
128. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition. // *Gastric Cancer*. 1998. 1:10-24.
129. Jemal A., Siegel R., Ward E., et al. Cancer statistics 2007. // *CA Cancer J. Clin*. 2007. Vol.57. P. 43-66.
130. Kim J. Results of surgery on 6589 gastric cancer patients and immunochemosurgery as the best treatment of advanced gastric cancer. // *Ann Surg*. 1992. 216:269-78.

131. Kim S., Lim D.H., Lee J. et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology & Physics*. 2005. V.63. P.1279-1285.
132. Koga S., Hamazoe R., Maeta M. et al. Prophylactic Therapy for Peritoneal Recurrence of Gastric Cancer by Continuous Hyperthermic Peritoneal Perrfusion With Mitomycin C. // *Cancer*. 1988. V. 61. P. 232—237.
133. Kozak K.R., Moody J.S. The survival impact of the Intergroup 0116 trial on patients with gastric cancer. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology & Physics*. 2008. V. 72. P. 517–521.
134. Krook J.E, O'Connell M.J., Wieand H.S., et al. A prospective, randomized evaluation of intensive-course 5-fluorouracil plus doxorubicin as surgical adjuvant chemotherapy for resected gastric cancer. // *Cancer*. 1991. 67(10):2454-2458.
135. Kulig J., Kolodziejczyk P., Sierzega M. et al. Adjuvant Chemotherapy with Etoposide, Adriamycin and Cisplatin Compared with Surgery Alone in the Treatment of Gastric Cancer: A Phase III Randomized, Multicenter, Clinical Trial. // *Oncology*. 2010. V. 78. P. 54–61 (DOI: 10.1159/000292360).
136. Kurita A., Takashima S., Takayama T. et al. Intraperitoneal chemotherapy for gastric carcinoma combined with peritoneal dis# semination by intraperitoneal catheter with a subcutaneous reservoir // *Japanese Journal of Cancer Chemotherapy*. 1994. V. 21. N 14. P. 2439—2444.
137. Lagergren J., Mattsson F. Diverging trends in recent population-based survival rates in oesophageal and gastric cancer. // *PLoS ONE*, 2012; V. 7 (7): e41352. doi: 10.1371/journal.pone.0041352.
138. Lee J., Lim do H., Kim S. et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection:

- the ARTIST trial. *J Clin Oncol.* 2012. Jan 20;30(3):268-73. doi: 10.1200/JCO.2011.39.1953. Epub 2011 Dec 19.
139. Lise M., Nitti D., Marchet A., et al. Final results of a phase III clinical trial of adjuvant chemotherapy with the modified fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin regimen in resectable gastric cancer. // *J ClinOncol.* 1995. N 13. P. 2757-2763.
140. Lustosa S., Saconato II H., Atallah III A. et al. Impact of extended lymphadenectomy on morbidity, mortality, recurrence and 5-year survival after gastrectomy for cancer. Meta-analysis of randomized clinical trials. // *Acta Cirurgica. Brasileira.* 2008. V.23. N 6. P. 520-30.
141. Macdonald J.S., Fleming T.R., Peterson R.F., et al. Adjuvant chemotherapy with 5-FU, adriamycin, and mitomycin-C (FAM) versus surgery alone for patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: a Southwest Oncology Group study. // *Ann SurgOncol.* 1995. N 2. P. 488-494.
142. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. // *New England Journal of Medicine.* 2001. V. 345. P. 725-730. PMID: 11547741
143. Mari E., Floriani I., Tinazzi A. et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). // *Ann Oncol.* 2000. 11:837-43.
144. Maruyama K., Okabayashi K., Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. // *World Journal of Surgery.* 1987. V. 11. N 4. P. 418-425.
145. Matuschek C., Bölke E., Peiper M. et al. The role of neoadjuvant and adjuvant treatment fo adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract. // *Eur J Med Res.* 2011.N. 16. P.265-274.

146. Min C, Bangalore S, Jhawar S, Guo Y, et al Chemoradiation Therapy versus Chemotherapy Alone for Gastric Cancer after R0 Surgical Resection: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Oncology*. 2014. T. 86. P.79-85.
147. Miyashiro I, Furukawa H., Sasako M. et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with intraperitoneal and intravenous cisplatin followed by oral fluorouracil (UFT) in serosa-positive gastric cancer versus curative resection alone: final results of the Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9206-2. // *Journal Gastric Cancer*. 2011 Aug;14(3):212-8. doi: 10.1007/s10120-011-0027-3. Epub 2011 Feb 19. // *Gastric Cancer*. 2011. Aug;14(3):203-5.
148. Nakai K., Nakane Y., Kanbara T. et al. Prognostic value of peritoneal wash# ing cytology with positive findings for gastric cancer // 4th International gastric cancer congress. New York. April 29—May 2. 2001. P. 392.
149. Nakajima T., Fukami A., Tacagy K. Adjuvant Chemotherapy with Mitomycin C, and with a Multi-drug Combination of Mitomycin C, 5-Fluorouracil and Cytosine Arabinoside after Curative Resection of Gastric Cancer. // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 1980. V. 10. N. 2, P. 187-194.
150. Nakajima T., Takahashi T., Takagi K. et al. Comparison of 5-fluorouracil with ftorafur in adjuvant chemotherapies with combined inductive and maintenance therapies for gastric cancer. // *J Clin Oncol*. 1984. N. 2(12). P.1366-1371.
151. Nakajima T., Nashimoto A., Kitamura M. et al. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. Gastric Cancer Surgical Study Group. // *Lancet*. 1999 Jul 24;354(9175):273-7. PMID: 10440302 [PubMed - indexed for MEDLINE].
152. Nakajima T., Kinoshita T., Nashimoto A., et al. National Surgical Adjuvant Study of Gastric Cancer Group. Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. // *Br J Surg*. 2007. N/ 94(12). P.1468-1476.

153. Nashimoto A., Nakajima T., Furukawa H. et al. Gastric Cancer Surgical Study Group, Japan Clinical Oncology Group. Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin, Fluorouracil, and Cytosine arabinoside followed by oral Fluorouracil in serosa-negative gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group 9206-1. // J Clin Oncol. 2003. Jun 15;21(12):2282-7. PMID: 12805327 [PubMed - indexed for MEDLINE]. Eur J Surg Oncol. 2007 Sep;33(7):843-8. Epub 2007 Jan 5.
154. National Cancer Institute. // Интернет-ресурс. Режим доступа: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials> (дата последнего обращения 11.11.2015).
155. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Version 3.2015). Gastric Cancer. // Интернет-ресурс. Режим доступа: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf (дата последнего обращения 02.05.2015)
156. Neri B., de Leonardis B., Romano S. et al. Adjuvant chemotherapy after gastric resection in node-positive cancer patients: a multicenter randomised study. // Br J Cancer. 1996. 73:549-52.
157. NESC: Neoadjuvant Treatment Of Gastric Adenocarcinoma. / ClinicalTrials.gov. Интернет-ресурс. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01565109>.
158. Nitti D., Wils J., Dos Santos J.G., et al. Randomized phase III trials of adjuvant FAMTX or FEMTX compared with surgery alone in resected gastric cancer. A combined analysis of the EORTC GI Group and the ICCG. // Ann Oncol. 2006. N 17. P. 262-269.
159. Nomura E., Niki M., Fujii K. et al. Efficacy of intraperitoneal and intra# venous chemotherapy and upper abdominal evisceration for advanced gastric cancer // 4th International gastric cancer congress. New York. April 29—May 2. 2001. P. 438.

160. Ohno S., Maehara Y., Ohiwa H. et al. Peritoneal dissemination after a curative gastrectomy in patients with undifferentiated adenocarcinoma of the stomach. // *Seminars in Surgical Oncology*. 1994. V. 10. N 2. P. 117–120.
161. Ohtsu A., Yoshida S, Saijo N. Disparities in gastric cancer chemotherapy between the East and West. // *Journal of clinical oncology*. May 10. 2006. V. 24 N. 14. P. 2188-2196.
162. Okines A. F. C., Cunningham D. Multimodality treatment for localized gastro-oesophageal cancer. // *Oxford Journals Medicine Annals of Oncology*. V. 21. N 7. P. 286-293. http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_7/vii286.long.
163. Ott K., Nekarda H., Schenk U. et al. Efficacy of intravenous chemotherapy (CTX) on immunocytochemically detected free peritoneal tumour cells (FPTC) in neoadjuvant treated gastric cancer // 4th International gastric cancer congress. New York. April 29— May 2. 2001. P. 30.
164. Pansini I., Gianni L., Fattorini P.P. et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. // *Tumori*. 2002. 88: 21-27.
165. Paoletti X., et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a metaanalysis. // *JAMA*. 2010. V. 303(17). P. 1729-1737.
166. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55: 74-108.
167. Pepek J. M., Chino J. P., Willett C.G. et al. Preoperative chemoradiotherapy for locally advanced gastric cancer. // *Radiation Oncology*. 2013. V. 8. doi: [10.1186/1748-717X-8-6](https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-6). PMID: PMC3552754.
168. Preoperative Chemo and Chemoradiotherapy for Adenocarcinoma of the Stomach and GEJ./ *ClinicalTrials.gov*. Интернет-ресурс. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00525785>.

169. Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Gastroesophageal Junction or Upper Gastric Adenocarcinoma. / ClinicalTrials.gov. Интернет-ресурс. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193594>.
170. Popiela T., Kulig J., Czupryna A. et al. Efficiency of adjuvant immunochemotherapy following curative resection in patients with locally advanced gastric cancer. // Gastric Cancer. 2004.N.7(4). P 240-245.
171. Radiation Therapy and Paclitaxel, Carboplatin, and Fluorouracil Followed by Esophagectomy in Treating Patients With Locally Advanced Cancer of the Esophagus or Gastroesophageal Junction./ ClinicalTrials.gov. Интернет-ресурс. Режим доступа:[https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00022139](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00022139).
172. Quaresma M., Coleman M.P., Rachet B. 40-year trends in an index of survival for all cancers combined and survival adjusted for age and sex for each cancer in England and Wales, 1971-2011: a population-based study. // Lancet 2014 pii: S0140-6736(14)61396-9.
173. Saji S., Toge T., Kurosu Y. et al. Interim report of JFMC study no. 23-phase III randomized clinical trial on the effectiveness of low-dose cisplatin plus 5-FU as a postoperative adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. // Gan To Kagaku Ryoho. 2002. Dec 29(13). 2499-507. // PMID: 12506472 [PubMed - indexed for MEDLINE]. // Ann Oncol. 2002. Nov;13(11):1779-85.
174. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. // N Engl J Med. 2007. N 357. P. 1810-1820.
175. Sasako M., Sakuromoto S., Katai H., et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. // J. Clin. Oncol. 2011. N 29. P. 4387-93.

176. Sautner T., Hofbauer F., Depisch D. et al. Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long-term survival after surgery for advanced gastric cancer // *Journal of Clinical Oncology*. 1994. V. 12. N 5. P. 970—974.
177. Schmidt B., Yoon S.S. D1 Versus D2 Lymphadenectomy for Gastric Cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2013. V. 107. N 3. P. 259–264.
178. Schiessel R., Funovics J., Schick B et al. Adjuvant intraperitoneal cisplatin therapy in patients with operated gastric carcinoma. Results of a randomized trial. // *Acta Med Austriaca*. 1989. 16:68-9.
179. Shigeoka H., Okuno K., Tanaka A. et al. Adjuvant perioperative intraperitoneal chemotherapy for high-risk gastric cancer: result of randomized clinical trial // 4th International gastric cancer congress. New York. April 29—May 2. 2001. P. 439.
180. Shridhar R., Dombi G., Finkelstein S. Improved survival in patients with lymph node-positive gastric cancer who received preoperative radiation. An analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. // *Cancer*. 2011. V. 11. N 17. P. 3908–3916.
181. Shimada K., Ajani J.A. Adjuvant therapy for gastric carcinoma patients in the past 15 years. // *Cancer*. 1999. V. 86. N. 9. P. 1657–1668.
182. Skoropad V.Y., Berdov B.A., Mardynski Y.S. et al. A prospective, randomized trial of pre-operative and intraoperative radiotherapy versus surgery alone in resectable gastric cancer. // *European Journal of Surgical Oncology*. –2000. –V. 26. N 8. –P. 773-779.
183. Skoropad V.Y., Berdov B.A., Zagrebin V. Concentrated preoperative radiotherapy for resectable gastric cancer: 20-year follow-up of a randomized trial. // *Journal of Surgical Oncology*. 2002. V. 80. N 2. P. 72-78.
184. Smalley S.R., Benedetti J.K., Haller D.G. et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy

- versus observation after curative gastric cancer resection. // *Journal of Clinical Oncology*. 2012. V. 30. N 19. P. 2297-9.
185. Songun I., Putter H., Kranenbarg E. M., et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. // *The Lancet Oncology* 2010. V. 11. N 5, C. 439–449.
186. Sun P., Xiang J.B., Chen Z.Y. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer. // *Br J Surg*. 2009. N. 96. P. 26-33.
187. Stahl M., Walz M.K., Stuschke M., et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. // *Journal of Clinical Oncology* 2009. V. 27. P.851-856.
188. Strauss J., Hershman D. L., Buono D. et al. Use of adjuvant 5-fluorouracil and radiation therapy after gastric cancer resection among the elderly and impact on survival/ // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2010. V. 76, N. 5, C. 1404–1412.
189. Tanner M., Hollmén M., Junttila T.T., et al. Amplification of HER2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase II alpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. // *Ann Oncol* .2005. N. 16. P. 273-278.
190. The Gastrointestinal Tumor Study Group. Controlled trial of adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer. // *Cancer*. 1982. 49:1116-22.
191. The Italian Gastrointestinal Tumour Study Group. Adjuvant treatments following curative resection for gastric cancer. // *Br J Surg*. 1988. N. 75.P. 1100-4.
192. TNM classification of malignant tumours. UICC International Union Against Cancer. Ed. by Sobin L.H., Gospodariwicz M., Wittekind C. 7th ed. Wiley-Blackwell. 2009.

193. Tsavaris N., Tentas K., Kosmidis P. et al. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, epirubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. // *Chemotherapy*. 1996. 42:220-6.
194. Trial of Preoperative Therapy for Gastric and Esophagogastric Junction Adenocarcinoma (TOPGEAR). / *ClinicalTrials.gov*. Интернет-ресурс. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01924819>.
195. Ueno M., Yamada Y., Takahama Y. et al. The significance of CDDP intraperitoneal administration for advanced gastric cancer // 4th International gastric cancer congress. New York. April 29—May 2. 2001. P. 441.
196. Ürün Y., Beşen A.A., Abalı H. Gastric carcinoma neoadjuvant and adjuvant therapy. // http://cdn.intechopen.com/pdfs/22088/InTech-neo_adjuvant_therapy_for_gastric_adenocarcinoma.pdf.
197. Viúdez-Berral A., Miranda-Murua C., Arias-de-la-Vega F. et al. Current management of gastric cancer. // *Rev. Esp. Enferm. Dig. (Madrid)*. 2012. V. 104. N. 3, P. 134-141.
198. Xu D.Z., Zhan Y.Q., Sun X.W. et al. Meta-analysis of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer // *World Journal of Gastroenterology*. 2004. V.10. P.2727
199. Yoo C. H., Noh S. H., Shin D. W. et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) for advanced gastric cancer // *Processings of the 3rd International gastric cancer congress*. Seoul. April 27—30. –1999. – P. 103.
200. Zhang Z.X., Gu X.Z., Yin W.B. et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)—report on 370 patients. // *International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics*. 1998. V. 42. N 5. P. 929-934.

201. Waddell T., Verheij M., Allum W., et al. Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology*, 2013; V. 24 (Suppl 6). P. 57-63.
202. Wansik Y., Ilwoo W. Ho Y. C. et al. Indications for Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy of Advanced Gastric Cancer: Results of a Prospective Randomized Trial. // *World Journal of surgery*. August 2001. V 25. N 8. P 985-990.
203. Wen-Tao Shi, Lei Wei¹, Jin Xiang et al. Chinese Patients with Gastric Cancer Need Targeted Adjuvant Chemotherapy Schemes. DOI:<http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.10.5263>.
204. Woll E., Devries A., Eisterer W. et al. Chemotherapy in Gastric Cancer. // *Anticancer Research*. 2008. N 28. P. 1217-1218.
205. Wu A., Ji J. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer or Not: A Dilemma? // *J Natl Cancer Inst*. March 19. 2008. 100 (6): 376 - 377.
206. Yu W., Hwang I., Suh I. et al. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. // *Ann Surg*. 1998. T. 228. N 3. P. 347-354.