

УДК 616.33-006.6-08

КЛИНИЧЕСКИ-ОРИЕНТИРОВАННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

В.В. Слугарев¹, С.В. Гамаюнов², И.Г. Терентьев², С.Р. Пахомов¹, А.Н. Денисенко¹, И.С. Шумская²,

¹ГУЗ «Нижегородский областной онкологический диспансер», ²ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития», кафедра онкологии ЦПК и ППС

Гамаюнов Сергей Владимирович – e-mail: Gamajnov@mail.ru

Рак желудка – опухоль с высоким риском лимфогенного и имплантационного метастазирования. Хирургический метод лечения достиг предела своих возможностей. Улучшение отдаленных результатов и качества жизни пациентов может быть достигнуто при использовании мультидисциплинарного подхода, что требует формирования обоснованных показаний к использованию комбинированного и комплексного лечения.

Ключевые слова: рак желудка, классификация, комплексное лечение.

Stomach cancer is a tumor with a high risk of lymphogenous and implantation metastasis. Surgical method of cure has reached the limits of its possibilities. Improvement of remote results and quality of patients' life can be achieved with the help of multidisciplinary approach, that requires formation of sound evidences for the use of combined and complex treatment.

Key words: stomach cancer, classification, complex treatment.

Хирургический метод остается основным методом лечения рака желудка. Только хирургическое лечение получают более 76% операбельных пациентов [1, 2, 3]. Однако, несмотря на совершенствование хирургической техники и расширение объемов операции, отдаленные результаты лечения при формах заболевания, не являющихся ранними (T1N0M0), далеко не всегда могут считаться удовлетворительными, а уже при III стадии не превышают 30% [1, 4, 5, 6].

На сегодняшний день в мировой практике накоплен огромный клинический материал по применению различных вариантов оперативного вмешательства при злокачественных опухолях желудка, включая выполнение комбинированных операций, а также расширенных и сверхрасширенных лимфодиссекций (D2, D3, D4) [7, 8, 9, 10, 11, 12]. Анализ результатов показал, что выполнение подобных операций позволило улучшить отдаленные результаты лечения

практически при всех стадиях заболевания [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20]. С другой стороны, данный анализ продемонстрировал сомнительность в целесообразности дальнейшего наращивания хирургической агрессивности при решении этой проблемы [7, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28]. Лимфодиссекция в объеме D3, являясь технически более сложной, с большим процентом послеоперационных осложнений, в том числе и специфических (трудно купируемая диарея, длительная лимфоррея) [29], не показала убедительного улучшения 5-летней выживаемости в сравнении с D2 [14, 30, 31, 32]. В связи с чем необходимо более дифференцированно подходить к показаниям и противопоказаниям к выполнению расширенных и сверхрасширенных операций. Хирургический метод лечения практически достиг предела своих возможностей, что отражается на стабилизации показателей выживаемости прооперированных пациентов на протяжении последнего десятилетия [33, 34, 35].

Одной из основных причин неудовлетворительных отдаленных результатов хирургического лечения рака желудка является внутрибрюшной рецидив: рецидив в локо-региональной зоне и перитонеальная диссеминация [25, 36, 37, 38]. По данным J.J. Voneukamp (1999), частота локо-регионального рецидива после операции с ЛАЭ D2 составляет 27% [39], по данным В.И. Чиссова (2000), – 15,9% [40]. Katai H., изучив структуру рецидива после хирургического лечения рака желудка, сообщает о 23% локального рецидива и 44% перитонеальной диссеминации [41]. По литературным данным до 70% рецидива выявляется уже в первые 2–3 года после проведенного оперативного лечения [41, 42, 43].

В последнее время особое внимание уделяется разработке и внедрению методов комбинированного лечения, направленных на усиление локо-регионального контроля [36, 37, 44, 45, 46, 47, 48]. Наиболее перспективным направлением в лечении не раннего рака желудка мы считаем применение расширенных оперативных вмешательств и применение комбинированных или комплексных методов на возможно более ранних сроках лечения. Это требует формирования обоснованных показаний к использованию мультидисциплинарного подхода с включением в схемы лечения рака желудка полихимиотерапии и лучевой терапии.

Следует выделить факторы неблагоприятного прогноза развития раннего метастатического поражения парааортального лимфатического коллектора и перитонеальной диссеминации при раке желудка. Основными факторами являются: уровень инвазии опухоли до серозной оболочки (уровень инвазии SE или T₃ по TNM) [7, 49, 50, 51, 52], метастатическое поражение лимфатических узлов второго этапа метастазирования (N-II) [53, 54], M+, в том числе наличие свободных опухолевых клеток в перитонеальной жидкости (C_u+) [56, 57, 58]. К дополнительным факторам неблагоприятного прогноза можно отнести: размеры опухоли более 7 см в наибольшем измерении [53, 55], неблагоприятный гистологический вид опухоли (недифференцированная аденокарцино-

ма, перстневидно-клеточный рак) [37, 44, 53, 59], диффузно-инфильтративный тип роста (Борман-IV) [37, 53, 60], локализацию опухоли (дно желудка, верхняя треть тела на задней стенке) [53, 61], уровень инвазии до субсерозного слоя (SS, что соответствует T₂ по TNM) [52, 53], молодой возраст пациента (с длительным предполагаемым периодом жизни у здоровых лиц соответствующей возрастной группы).

Учитывая факторы риска, показания к комбинированному и комплексному лечению могут быть следующие:

- Рак желудка IA стадии (T₁N₀M₀) – ранний рак желудка. По всем литературным данным хирургический метод лечения дает более 90% 5-летней выживаемости. Применение адъювантных методов лечения нецелесообразно [62, 63, 64, 65].

- Рак желудка IB стадии (T₁N₁M₀, при выполненной лимфодиссекции D2 и T₂N₀M₀) характеризуется низким риском развития внутрибрюшного рецидива. Показатели 5-летней выживаемости составляют 75–83% (Мирабишвили В.М., 2001) [15, 66]. Применение комбинированных методов лечения у пациентов этой группы вряд ли целесообразно, особенно с учетом экономического фактора [63, 67, 68, 69, 70].

- Рак желудка II стадии T₂N₁M₀ – наиболее спорная группа больных. Уровень инвазии T₂ и поражение лимфоузлов N-I не являются независимыми отрицательными факторами прогноза. Однако, показатели 5-летней выживаемости при этой стадии не превышают 65%, а по отечественным данным составляют 46–48% (Мирабишвили В.М., 2001) [4, 5, 6, 67, 68]. Возможно, применение комбинированной и комплексной терапии показано при наличии хотя бы одного дополнительного фактора риска: неблагоприятный морфологический тип опухоли (недифференцированный и перстневидно-клеточный рак), диффузно-инфильтративная форма роста (Борман-IV), уровень инвазии SS, большие размеры опухоли (более 7 см), локализация опухоли на задней стенке верхней трети тела желудка, молодой возраст пациента.

- Рак желудка II стадии (T₃N₀M₀, T₁N₂M₀). Уровень инвазии T₃ и поражение метастазами лимфоузлов N-II коллектора являются самостоятельными независимыми факторами неблагоприятного прогноза с высоким риском развития внутрибрюшного рецидива [7, 49, 50, 51, 52, 53, 72]. Пациенты этой группы должны включаться в протоколы комбинированного или комплексного лечения.

- Рак желудка III стадии (с инвазией серозной оболочки и регионарными метастазами) – практически системное, т. е. потенциально диссеминированное заболевание (Kim J.P., et al., 2001, Черноусов А.Ф. и соавт., 2004) [63, 73, 74]. Оперативное вмешательство, каким бы широким оно ни было, не может при этом считаться радикальным и носить циторедуктивный характер [57, 64]. Поэтому при местнораспространенном раке желудка, как и при любом системном онкологическом заболевании, должны применяться комбинированные или комплексные методы лечения.

Учитывая преобладание в структуре неудач хирургического лечения локо-регионарного рецидива и перитонеальной диссеминации (Н. Katai et al, 1994, В.И. Чиссов и соавт. 2000, J.S. Macdonald et al, 2001) [75, 76, 77], среди всех методов комбинированного и комплексного лечения предпочтение необходимо отдавать тем, которые направлены на усиление локо-регионарного контроля.

Для определения оптимальной схемы лечения необходимо использование клинической классификации рака желудка, основанной на степени распространенности опухолевого процесса и ориентированной на выбор конкретных методов воздействия и очередности их применения. Базовым вариантом такой классификации может быть следующий.

I. Локальный рак. T1N0M0 и T2N0M0

– оптимальный объем лечения – гастрэктомия или субтотальная резекция с ЛАЭ D2. Только оперативное вмешательство (радикальная операция Тип А) обеспечивает хороший 5-летний результат лечения [13, 18, 62, 78, 79].

II. Местно-распространенный рак. T1N1M0 и T2N1M0

– гастрэктомия с ЛАЭ D2, оперативное вмешательство (радикальная операция Тип-А) [13, 14, 18, 62, 80, 81]. Местный характер распространения процесса позволяет с профилактической целью использовать локальные методы воздействия на зону оперативного вмешательства. Это может быть:

+ предоперационная, или интраоперационная, или послеоперационная ЛТ, возможно с использованием радиомодификаторов [21, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89];

+ эндолимфатическая ПХТ в раннем послеоперационном периоде [46, 90, 91, 92];

+ системная адьювантная ПХТ при наличии хотя бы одного из дополнительных факторов риска: неблагоприятный морфологический тип опухоли (недифференцированный и перстневидноклеточный рак), диффузно-инфильтративная форма роста (Борман-IV), большие размеры опухоли (более 7 см), локализация опухоли на задней стенке верхней трети тела желудка, молодой возраст пациента [93, 94, 95, 96, 97, 98, 99].

* Подгруппа T2 неоднородна. Уровень инвазии S5 характеризуется значительным увеличением риска лимфогенного Mts в связи с прорастанием опухоли в субсерозное лимфатическое сплетение. При этом варианте развития опухолевого процесса также возможно проведение адьювантной системной ПХТ.

* Пациенты с T3N0M0 при отсутствии дополнительных факторов риска тоже могут рассматриваться в качестве кандидатов для лечения по выше предложенной схеме.

III. Регионарно-распространенный рак (в пределах брюшной полости)

III.a Операбельный: T3N0-2M0, T1-3N2M0, T4N0-2M0, T1-4N0-2M1(Cy+, Per)

– гастрэктомия с выполнением максимальной циторедукции R0 (вопросы о ЛАЭ D2 и D3, перитонэктомии, обязательной НАМ с придатками остаются предметом научного изучения [100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107]:

+ интраоперационная гипертермическая хемоперфузия или внутрибрюшная ПХТ активно изучаются [44, 108, 109, 110, 111, 112];

+ эндолимфатическая ПХТ в раннем послеоперационном периоде [46, 90, 91, 92];

+ системная ПХТ [93, 94, 95, 96, 97, 98, 99];

+ применение ЛТ в случае M0.

T3, T4, N2, борман IV, недифференцированный и перстневидноклеточный морфологический тип – независимые прогностические факторы ранней перитонеальной диссеминации (Cy+), применения только локальных методов (операция, ЛТ) не могут обеспечить надежного контроля заболевания.

б. Неоперабельный: T4 при отсутствии технической возможности выполнить комбинированную операцию, N3 при массивном поражении парааортального коллектора, M1(Per) при наличии множества очагов диссеминации по брюшине и отсутствии технической возможности достичь циторедукции R=0:

– системная ПХТ при сохранном соматическом статусе пациента [93, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119];

– симптоматическая терапия.

IV. Диссеминированный рак: TanyNany M1 (Hep, Pulm, Ossis)

– системная ПХТ в случае сохранного соматического статуса пациента [93, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119];

– симптоматическая терапия.

Применение мультидисциплинарного подхода, на наш взгляд, является перспективным в плане улучшения отдаленных результатов и качества жизни пациентов с раком желудка.



ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 году. //Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2007. Т. 18. № 2. (прил. 1). С. 57–92.
2. Утин К.Г., Важенин А.В. Эпидемиология рака пищевода, желудка (обзор литературы). //Академический журнал Западной Сибири. Онкология. 2006. № 5. С. 21–23.
3. Кутуков В.В., Круглова Т.С., Чернухин А.А. Результаты лечения рака желудка в зависимости от гистологической структуры опухоли. //Онкохирургия. 2008. № 1. С. 43.
4. Мерабишвили В.М. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне. //Практическая онкология. 2001. № 3 (7). С. 3–8.
5. Hundahl S.A., Phillips J.L., Menck H.R. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging proximal disease, and «different disease» hypothesis. //Cancer. 2000. V. 88 (4). P. 921–932.
6. Молдоев М.И., Жумабаев А.Р. Эффективность хирургических вмешательств у больных раком желудка. //Онкохирургия. 2008. № 1. С. 44.
7. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка. //Современная онкология. 2000. № 2. С. 3–5.
8. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А. Расширенная лимфаденэктомия при раке желудка. //Анналы хирургии. 1996. № 1. С. 20–27.
9. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А. Расширенная лимфаденэктомия в объеме R2 при радикальном хирургическом лечении рака желудка. //Анналы хирургии. 1996. № 4. С. 20–24.
10. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А. Расширенная лимфаденэктомия в хирургии рака желудка. М.: ИЗДАТ, 2000.
11. Maruyama K., Okabayashi K., Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. //World J. Surg. 1987. V. 11. № 4. P. 418–425.

12. Sawai K., Takahashi T., Yamaguchi T. et al. Principles of lymphadenectomy for gastric cancer according to depth of wall invasion, tumor site and regional lymphatic flow. //Nippon-Geka-Gakkai-Zasshi. 1992. V. 93. № 8. P. 794–799.
13. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Н., Марчук В.А. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения. //Практическая онкология. 2001. № 3 (7). С. 18–24.
14. Adachi Y., Kamakura T., Mori M., Maechara Y. Role of lymph node dissection and splenectomy in node-positive gastric carcinoma. //Surgery. 1994. V. 116 (50). P. 837–841.
15. Isozaki H., Okajima K., Fujii K., Nomura E., et al. Effectiveness of paraaortic lymph node dissection for advanced gastric cancer. //Hepato-Gastroenterol. 1999. V. 46. P. 549–554.
16. Kunisaki C., Shimada H., Yamaoka H., et al. Significance of paraaortic lymph node dissection for advanced gastric cancer. //Hepato-Gastroenterol. 1999. V. 46. P. 2635–2642.
17. Nakane Y., Okamura S., Masuya Y., et al. Incidence and prognosis of para-aortic lymph node metastasis in gastric cancer. //Hepato-Gastroenterol. 1998. V. 45. P. 1901–1906.
18. Сигал М.З., Ахметзянов Ф.Ш. Гастрэктомия и резекция желудка по поводу рака. Казань. 1991. 360 с.
19. Ikeguchi M., Oka S., Gomyo Y. et al. Prognostic benefit of extended radical lymphadenectomy for patients with gastric cancer. //Anticancer Res. 2000. V. 20. P. 1285–1289.
20. McCulloch P. The role of surgery in patients with advanced gastric cancer. // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006. V. 20. № 4. P. 767–787.
21. Пахомов С.П. Использование капецитабина как радиомодификатора в комбинированном лечении рака желудка. Дисс. канд. мед. наук. НижГМА. 2005. 156 с.
22. Chen J.Q. Problems in the surgical treatment of gastric cancers. //Chung-Hua-Wai-Ko-Tsa-Chin. 1991. V. 29. № 4. P. 220–270.
23. Chen J.Q., Wang S.B., Qi C.L. Rational evaluation of different lymph node dissection. //Chung Hua I Hsueh Tsa Chih. 1995. V. 75. № 2. P. 110–128.
24. Jaehne J., et al. Lymphadenectomy in gastric carcinoma. A prospective and prognostic study. // Arch. Surg. 1992. V. 127. P. 290–294.
25. Ohno S., Maehara Y., Ohiwa H. et al. Peritoneal dissemination after a curative gastrectomy in patients with undifferentiated adenocarcinoma of the stomach. // Semin. Surg. Oncol. 1994. V. 10. № 2. P. 117–120.
26. Siewert J.R., Bottcher K., Roder J.D. et al. Prognostic relevance of systemic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group // Brit. J. Surg. 1993. V. 80. P. 1015–1018.
27. Nomura E., Sasako M., Yamamoto S. et al. Risk Factors for Para-aortic Lymph Node Metastasis of Gastric Cancer from a Randomized Controlled Trial of JCOG9501. Jpn. J. Clin. Oncol. 2007. V. 37. № 6. P. 429–433.
28. Yonemura Y., Wu C.C., Fukushima N. et al. Metastasis in para-aortic lymph nodes in patients with advanced gastric cancer, treated with extended lymphadenectomy. Hepatogastroenterology. 2007. V. 54. P. 634–638.
29. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.В., Степанов С.О. Осложнения и летальность после расширенных операций при раке желудка. //Российский онкологический журнал. 1999. № 2. С. 6–9.
30. Sawai K., Takahashi T., Suzuki H. New trends in surgery for gastric cancer // Jap. J. Surg. Oncol. 1994. V. 56. P. 221–226.
31. Miyagi E., Kato H., Onose R., et al. Positive endometrial cytology associated with primary gastric adenocarcinomas: clinical and cytopathologic findings in 16 patients. //Int J Clin Oncol. 2000. V. 5. P. 229–235.
32. de Manzoni G., Verlato G., Guglielmi A. et al. Prognostic significance of lymph node dissection in gastric cancer. //Br. J. Surg. 1996. V. 83. № 11. P. 1604–1607.
33. Чиссов В.И., Старинский В.В. Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2001 году (заболеваемость и смертность). М.: Медицина, 2003. 263 с.
34. Wu C.W., Hsieh M.C., Lo S.S. et al. Prognostic Indicators for Survival After Curative Resection for Patients with Carcinoma of the Stomach. //Digestive Diseases and Sciences. 1997. V. 42. № 6. 1265–1269.
35. Zhang X.F., Huang C.M., Lu H.S. et al. Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2 613 patients. //World J. Gastroenterol. 2004. № 10. P. 3405–3408.
36. Слугарев В.В., Гамаюнов С.В., Пахомов С.П. Рак желудка – опухоль с высоким риском лимфогенной и имплантационной диссеминации. // Нижегородский медицинский журнал. Здравоохранение ПФО. 2006. № 2. С. 156–162.
37. 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.
38. Слугарев В.В., Гамаюнов С.В., Терентьев И.Г. и др. Интраоперационное цитологическое исследование лаважа брюшной полости при проведении операций по поводу рака желудка. //Медицинский альманах. 2008. № 2. С. 51–53.
39. Bonenkamp J.J., Hermans J., Sasako M., van de Velde C.J.H., for the Dutch Gastric Cancer Group. Extend lymph node dissection for gastric cancer. // N. Eng. J. Med. 1999. V. 340. № 12. P. 908–914.
40. Чиссов В.И., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению в России в 1999 году. Москва. 2000.
41. Katai H., Maruyama K., Sasako M. et al. Mode of recurrence after gastric cancer surgery. Dig. Surg. 1994. V. 11. P. 99–103.
42. Вашакмадзе Л.А., Чайка А.В. Клинико-морфологические особенности рецидивов рака желудка. //Онкохирургия. 2008. № 1. С. 39.
43. Блохин Н.Н., Клименков А.А., Плотноков В.И. Рецидивы рака желудка. М.: Медицина. 1981. 160 с.
44. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Буйденко Ю.В., Свиридова С.П., Марчук В.А., Абдихакимов А.Н., Типисев Д.А. Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия в комбинированном лечении местнораспространенного и диссеминированного рака желудка. // Практическая онкология. 2001. № 3 (7). С. 59–66.
45. Kim J.Y., Rhew C.H., Kim K.S., Jeong J.H. Controlled clinical trial for the gastric carcinoma patients underwent surgery plus IHC/ In proceeding of the 3rd International Gastric Cancer Congress. Seoul. Korea. 1999. P. 106.
46. Слугарев В.В., Гамаюнов С.В., Пахомов С.П. и др. Перспективы применения методики эндолимфатического введения химиотерапевтических препаратов при раке желудка. //Нижегородский медицинский журнал. 2006. № 8. С. 198–201.
47. Sugarbaker P.H., Averbach AM, Chang D: Adjuvant perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: A call for a multi-institutional randomized trial. 2n International Gastric Cancer Congress Monduzzi Editore. Bologna. 1997. P. 399–1405.
48. Yu W., Whang I., Suh I., Averbach A.M., Chang D., Sugarbaker P.H. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. //Ann Surg. 1998. V. 228 (3). P. 347–354.
49. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Н., Марчук В.А. Рак желудка: предоперационное обследование и актуальные аспекты стадирования. //Практическая онкология. 2001. № 3 (7). С. 9–24.
50. Bozetti F., Bonfanti G., Morabito A. A multifactorial approach for the prognosis of patients with carcinoma of the stomach after the curative resection. // Surg. Gynecol. Obstet. 1986. V. 162. P. 229–234.
51. Kaibara N., Litsuka Y., Kimura A. et al. Relationship between area of serosal invasion and prognosis in patients with gastric cancer. //Cancer (Philad.). 1989. V. 60. P. 136–139.
52. Sasako M., Sano T., Katai H., Maruyama K.. Gastric Cancer. Oxford: Oxford University Press. 1997. 245 p.
53. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Полоцкий Б.Е. Современная хирургия рака желудка: от D2 к D3. Материалы IX Российского онкологического конгресса. Москва. 2005. С. 41–43.
54. Yoshioka S., Tsujinaka T., Fujitani K. et al. Indication for para-aortic lymph node dissection on patients with advanced gastric cancer. 4th International gastric cancer congress. New York, U.S.A. April 30–May 2. 2001. P. 903–907.
55. Ikeguchi M., Kondou O., Oka A. et al. Effects of continuous hyperthermic peritoneal perfusion on prognosis of gastric cancer with serosal invasion. //Europ J. Surg. 1995. V. 161. P. 581–586.
56. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.В., Пикин О.В., Ложкин М.В. Перитонеальная диссеминация при раке желудка: возможности лечения. // Российский онкологический журнал. 2001. № 3. С. 9–12.
57. Japanese Classification of Gastric Cancer. 2nd English Edition. JGCA. Gastric Cancer. 1998. V. 1. № 1. P. 10–24.
58. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology. Japanese J. Surg. 1981. V. 11. № 2. P. 127–139.

59. Nakamura K., Nishi M., Ichicawa H. et al. Histogenesis of gastric carcinoma and its clinicopathological significance. *Gastric Cancer*. Tokyo: Springer. 1993. P. 112–132.
60. Maehara Y., Moriguchi S., Orita H. et al. Lower survival rate for patients with carcinoma of the stomach of Bormann type IV after gastric resection. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1992. V. 175. № 1. P. 13–16.
61. Лойт А.А., Гуляев А.В. Теория лимфогенного метастазирования рака и пролиферации. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2005. 86 с.
62. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Ранний рак желудка (pT1): факторы прогноза, закономерности лимфогенного метастазирования, результаты хирургического лечения. Материалы IX Российского онкологического конгресса. Москва. 2005. С. 38–41.
63. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Черноусов Ф.А. Хирургия рака желудка. Москва: ИздАТ, 2004. 560 с.
64. Чернявский А.А., Лавров Н.А. Хирургия рака желудка и пищеводно-желудочного перехода. Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2008. 360 с.
65. Maruyama K. Surgical treatment and end results of gastric cancer. Tokyo: National Cancer Center. 1985.
66. Ikeguchi M., Kondou O., Oka A. et al. Effects of continuous hyperthermic peritoneal perfusion on prognosis of gastric cancer with serosal invasion. *Eur. J. Surg.* 1995. V. 161. P. 581–586.
67. Ковалева Н.С., Мерабишвили В.М. Кластерный анализ в исследовании корреляционной связи факторов внешней среды и частоты рака желудка среди населения. *Рак желудка*. Л. 1998. С. 138–148.
68. Онкологическая помощь населению. (Под ред. В.М. Мерабишвили). СПб. 2001. 199 с.
69. Cuschieri A., Weeden S., Fielding J. et al. Patients survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Br. J. Cancer*. 1999. V. 79. P. 1522–1530.
70. Garcia C.C., Benavides C.C., Apablaza P.S. et al. Surgical treatment of gastric cancer: results in 423 cases. *Rev. Med. Chil.* 2007. V. 135. № 6. P. 687–695.
71. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдирахимов А.Н., Марчук В.А. Рак желудка: предоперационное обследование и актуальные аспекты стадирования. *Практическая онкология*. 2001. № 3 (7). 9–24.
72. Yoshioka S., Tsujinaka T., Fujitani K., et al. Indication for para-aortic lymph node dissection on patients with advanced gastric cancer. 4th International gastric cancer congress. New York, U.S.A. April 30–May 2. 2001. 903–907.
73. Kim J.P., Hur Y.S., Yang H.K. Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in early gastric cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 1995. V. 2. № 4. P. 308–313.
74. Kim J.P., Lee J.H., Kim S.L., et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors in 10783 patients with gastric cancer. *Gastric cancer*. 1998. V. 1. P. 125–133.
75. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Избранные лекции по онкологии. Москва. 2000.
76. Чиссов В.И., Вашкамдзе Л.А., Бутенко А.В. Отдаленные результаты лечения больных раком желудка после выполнения расширенных и комбинированных операций. *Росс. онкол. журн.* 2000. № 1. С. 10–13.
77. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastro-esophageal junction. *N. Engl. J. Med.* 2001. V. 345. № 10. P. 725–730.
78. Isozaki H., Okajima K., Ichinona T. et al. Distant lymph node metastasis of early gastric cancer. *Surg. Today*. 1997. V. 27. № 7. P. 600–605.
79. Ohgaki M., Toshiro T., Akeo H. et al. Effect of extensive lymph node dissection on the survival of early gastric cancer. *Hepatogastroent.* 1999. V. 46. № 27. P. 2096–2099.
80. Danielson H., Kokkola A., Kiviluoto T. et al. Clinical outcome after D1 vs D2-3 gastrectomy for treatment of gastric cancer. *Scand. J. Surg.* 2007. V. 96. № 1. P. 35–40.
81. Han F.H., Zhan W.H., Li Y.M. et al. Analysis of long-term results of radical gastrectomy combining splenectomy for gastric cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2005. V. 43. № 17. P. 1114–1117.
82. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Мардынский Ю.С. и др. Результаты клинического исследования эффективности интраоперационной лучевой терапии в комбинированном лечении рака желудка. *Вопр. онкологии*. 2001. Т. 47. № 5. С. 636–639.
83. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Пахоменко К.В., Хичева Г.А. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационным и интраоперационным облучением. *Практ. онкология*. 2001. № 3. С. 35–43.
84. Косса В. А. Комбинированное лечение рака желудка с использованием гипоксидиотерапии. *Вопр. онкологии*. 1990. Т. 36. № 11. С. 1349–1353.
85. Хворостенко М. И. Отдаленные результаты комбинированного лечения рака желудка с использованием предоперационной гипоксидиотерапии. *Мед. радиол. и радиац. безопасн.* 1995. № 4. С. 48–51.
86. Delaney G., Barton M., Jacob S. Estimation of an optimal radiotherapy utilization rate for gastrointestinal carcinoma: a review of the evidence. *Cancer*. 2004. V. 101. № 4. P. 657–670.
87. Jiang Y.Y., Lu J.Q., Chen G.X., Song S.B. Intraoperative radiotherapy (IORT) for gastric cancer. *Intraoperative radiation therapy*. (Eds. F.W. Schildberg, N. Willich and H.-J. Kramling. Essen: Verlag Die Blaue Eule. 1993. P. 249–251.
88. Skoropad V. Y., Berdov B. A., Mardynski Y. S., Titova L. N.. A prospective, randomized trial of pre-operative and intraoperative radiotherapy versus surgery alone in resectable gastric cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2000. № 26. P. 773–779.
89. Takahashi M., Abe M. Infra-operative radiotherapy for carcinoma of the stomach. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1986. V. 12. P. 247.
90. Терентьев И.Г., Слугарев В.В., Гамаюнов С.В. Эндолимфатическая полихимиотерапия при раке желудка. Методические рекомендации. Н. Новгород: Издательство НижГМА, 2008. 22 с.
91. Гамаюнов С.В. Новые технологии в комплексном лечении рака желудка. Научно-практическая конференция «Научно-техническое творчество молодежи – путь к обществу, основанному на знаниях»: Сборник научных докладов. М.: МГСУ, 2008. С. 274–275.
92. Гамаюнов С.В., Слугарев В.В., Терентьев И.Г. Эндолимфатическая профилактика воспалительных осложнений и внутрибрюшного рецидива рака желудка в раннем послеоперационном периоде. *Вестник лимфологии*. 2008. № 2. С. 23–24.
93. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина, 2005.
94. 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. V. 1. P. 571–574.
95. Coombes R.C., Schein P.S., Chilvers C.E. et al. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. International Collaborative Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* 1990. V. 8. P. 1362–1370.
96. Di Bartolomeo M., Bajetta E., Bordogna G. et al. Improved adjuvant therapy outcome in resected gastric cancer patients according to node involvement: 5-year results of a randomized study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO). *Proc. ASCO*. 2000. V. 19. Abstr. 934.
97. Floriani I., Mari E., Cascinu S. et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a Meta-analysis of published randomized trials. *Proc. Am. Soc. Clin. Onc.* 2000. V. 19. P. 262a. (Abstr. 1017).
98. Panzini I., Gianni L. et al. Adjuvant chemotherapy and gastric cancer: meta-analysis of 17 randomized trials. Program and abstracts of the 25th Congress of the European Society for Medical Oncology. October 13–17. 2000. Hamburg, Germany. Abstr. 273.
99. Karpeh M.S., Kelsen D.P., Tepper J.E. Cancer of the Stomach. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. New-York: Lippincott Williams and Wilkins. 2001. P. 1092–1126.
100. Kobayashi O., Sugiyama Y., Cho H. Clinical and pathological study of gastric cancer with ovarian metastasis. *Int J Clin Oncol.* 2003. V. 8. P. 67–71.
101. Averbach A.M., Pierre J., Sugarbaker P.H.: Curative treatment of gastrointestinal cancer: Part 1. The surgeon as a prognostic variable. *GI Cancer*. 1996. V. 1. P. 227–238.
102. Averbach A.M., Pierre J., Sugarbaker P.H.: Curative treatment of gastrointestinal cancer: Part 2. Surgically directed adjuvant regional chemotherapy. *GI Cancer*. 1996. V. 1. P. 239–246.
103. Marrelli D., Pedrazzani C., Neri A. et al. Complications after extended (D2) and superextended (D3) lymphadenectomy for gastric cancer: analysis of potential risk factors. *Ann. Surg. Oncol.* 2007. V. 14. № 1. P. 25–33.
104. Sano T., Sasako M., Yamamoto S. et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy. Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J. Clin. Oncol.* 2004. V. 22. № 14. P. 2767–2773.
105. Sugarbaker P.H., Averbach A.M., Jacquet P., Stephens A.D., Stuart O.A. Treatment of gastric cancer with peritoneal seeding: Peritonectomy procedures and intraperitoneal chemotherapy, (in) XXX World Congress of the International College of Surgeons Monduzzi Editore, Bologna. 1996. P. 325–331.

- 106.** Fujimura T., Yonemura Y., Nakagawara H., et al. Subtotal peritonectomy with chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in gastric cancer. In proceeding of 2nd International Gastric Cancer Congress, Munich, Germani, 1997. Monduzzi Editore, 1997. V. 2. P. 1365–1369.
- 107.** Yonemura Y., Fujimura T., Fushilda S., et al. Techniques of peritonectomy for advanced gastric cancer with peritoneal dissemination. In proceeding of 2nd International Gastric Cancer Congress, Munich, Germani, 1997. Monduzzi Editore, 1997. P. 226–232.
- 108.** Sugarbaker P.H., Yonemura Y. Palliation with a glimmer of hope: Management of resectable gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. // *Hepatogastroenterology*. 2001. V. 48. P. 1238–1247.
- 109.** Sugarbaker P.H., Averbach A.M., Chang D.: Adjuvant perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: A call for a multi-institutional randomized trial. 2n International Gastric Cancer Congress Monduzzi Editore, Bologna. 1997. P. 399–1405.
- 110.** Yu W., Whang I., Suh I., Averbach A.M., Chang D., Sugarbaker P.H. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. // *Ann Surg*. 1998. V. 228 (3). P. 347–354.
- 111.** Jacquet P., Averbach A.M., Stephens A.D., Stuart O.A., Chang D., Sugarbaker P.H. Heated intraoperative intraperitoneal mitomycin C and early postoperative intraperitoneal 5-fluorouracil: Pharmacokinetic studies. // *Oncology*. 1998. V. 55. P. 130–138.
- 112.** Stephens A.D., Sugarbaker P.H. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. Bismuth H., Galmichie J.P., Huguier M., Jaeck D. (Eds): 8th World Congress of the Gastro-Surgical Club. Monduzzi Editore, Bologna, Italy. 1998.
- 113.** Hasham-Jiwa N., Kasakura Y., Ajani J. Brief review of advances in the treatment of gastric carcinoma in North America and Europe, 1995–2001. *Int J Clin Oncol*. 2002. V. 7. P. 219–224.
- 114.** Watanabe S., Tanaka T., Takeuchi T., et al. Advanced gastric cancer with liver metastases successfully treated with S-1. *Int J Clin Oncol*. 2002. V. 7. P. 326–329.
- 115.** Shimoyama S., Aoki F., Shimizu N., et al. Activity and safety of a low dose, fractional administration of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in combination with cisplatin for relapsed gastric cancer patients: a preliminary report. *Int J Clin Oncol*. 2003. V. 8. P. 49–52.
- 116.** Yamada Y., Yasui H., Goto A., et al. Phase I study of irinotecan and S-1 combination therapy in patients with metastatic gastric cancer. *Int J Clin Oncol*. 2003. V. 8. P. 374–380.
- 117.** Tanaka K., Konishi N., Ohmori Y., et al. Modified pharmacokinetic modulating chemotherapy using 5-fluorouracil, UFT, and taxotere (docetaxel) for advanced gastric cancer. *Int J Clin Oncol*. 2003. V. 8. P. 381–385.
- 118.** Mimatsu K., Oida T., Kuboi Y., et al. A long-surviving patient with unresectable advanced gastric cancer responding to S-1 after receiving improved gastrojejunostomy. *Int J Clin Oncol*. 2004. V. 9. P. 193–196.
- 119.** By Udo Vanhoefer, Philippe Rougier, Hansjochen Wilke, et al. Final Results of a Randomized Phase III Trial of Sequential High-Dose Methotrexate, Fluorouracil, and Doxorubicin Versus Etoposide, Leucovorin, and Fluorouracil Versus Infusional Fluorouracil and Cisplatin in Advanced Gastric Cancer: A Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. // *Journal of Clinical Oncology*. 2000. V. 18. № 14 (July). P. 2648–2657.