

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N13.](#)

Текущий раздел: **Онкология**

**Химиолучевое лечение местно-распространенного неоперабельного рака желудка: проспективный анализ выживаемости.**

*Ружникова А.А.<sup>1,2</sup>, Асахин С.М.<sup>1,2</sup>, Вальков М.Ю.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Росздрава, 163000 г. Архангельск, пр. Троицкий, 51.

<sup>2</sup>ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», 163061 Архангельск, пр. Обводный канал, 145А.

Адрес документа для ссылки: [http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v13/papers/ruzhnikova1\\_v13.htm](http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v13/papers/ruzhnikova1_v13.htm)

Статья опубликована 30 июня 2013 года.

**Контактная информация:**

<sup>1</sup>**Рабочий адрес:** 163001, Россия, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51. ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России. Кафедра лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии, тел. +7 (8182) 671974,

<sup>2</sup>**Рабочий адрес:** 163045, Россия, г. Архангельск, пр. Обводный канал 145, к.1. ГБУЗ АО «АКОД», тел +7 (8182) 276470,

**Ружникова Анна Алексеевна** – аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии СГМУ, врач онколог химиотерапевтического отделения ГБУЗ АО «АКОД», тел. +8 911 564 9069, [ruzhnikova-a@mail.ru](mailto:ruzhnikova-a@mail.ru)

**Асахин Сергей Михайлович** – к.м.н., доценткафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии СГМУ, тел. 89212442270, [asakin@atknet.ru](mailto:asakin@atknet.ru)

**Вальков Михаил Юрьевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии СГМУ, тел. +7 911 554 5795, [m.valkov66@gmail.com](mailto:m.valkov66@gmail.com)

**Контактное лицо:** Ружникова Анна Алексеевна, тел.: +8 911 564 9069, [ruzhnikova-a@mail.ru](mailto:ruzhnikova-a@mail.ru)

**Резюме**

**Введение.** На долю местно-распространенного неоперабельного рака желудка (МРНРЖ) приходится до 30% всех случаев РЖ. В настоящее время химиотерапия (ХТ) является

единственным методом лечения больных МРНРЖ, но носит исключительно паллиативный характер. Лучевая терапия (ЛТ) при МРНРЖ назначается для купирования симптомов опухоли в монорежиме или в комбинации с ХТ 5-фторурацилом. Исследования показали преимущество химиолучевой терапии (ХЛТ) по сравнению с ЛТ, ХТ, однако исследований по использованию комбинированной платиносодержащей ХТ в сочетании с ЛТ при лечении больных МРНРЖ опубликовано не было.

**Цель:** сравнить эффективность ХЛТ и ХТ по критерию выживаемости без прогрессирования (БПВ) у больных МРНРЖ по данным открытого проспективного рандомизированного исследования.

**Материалы и методы.** В исследование включено 64 больных МРНРЖ. Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1. Облучение проводили до суммарной очаговой дозы (СОД) 50-68 Гр на определяемый очаг, причем первые 40-44 подводили в пределах лимфоколлектора до уровня D2+. Химиотерапию осуществляли по схеме PF (цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 1 день, 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 24-часовая инфузия с 1 по 5 дни), 4-6 курсов. Первичным критерием определена БПВ, вторичными - частота объективного ответа, токсичность лечения, общая выживаемость (ОВ). Распределения в группах оценивали с помощью метода хи-квадрат. Выживаемость представляли построением кривых по методу Каплана-Майера, различия в группах оценивали лог-ранговым методом. Оценку влияния исходных факторов на прогноз проводили с помощью регрессии Кокса.

**Результаты.** Включено равное количество больных в группы ХЛТ (n=32) и ХТ (n=32). Медиана времени наблюдения всех пациентов составила 15,1 мес. К моменту анализа погибло 28 (43,8%) из всех наблюдаемых больных. Медиана БПВ у больных, получивших ХЛТ, составила 8,8 (95% ДИ: 6,5-11,1) мес., ХТ 6,5 (95% ДИ: 3,9-9,2) мес., соответственно ( $\chi^2=8,988$ , p=0,003). При многофакторном анализе ЛТ приводила к снижению риска прогрессирования (соотношение рисков (ОР) = 0,48, 95% ДИ: 0,23-0,96). Медиана ОВ в группах ХЛТ и ХТ составила 15,1 (95% ДИ: 13,1-17,0) мес. и 11,1 (95% ДИ: 8,9-13,3) мес., соответственно ( $\chi^2=0,878$ , p=0,349). Частота объективного ответа в группе ХЛТ составила 18,8%, в группе ХТ 9,4%. Статистически значимых различий по токсичности в группах лечения не отмечено.

**Заключение.** Добавление ЛТ при МРНРЖ не сопровождается значимым усилением токсичности по сравнению с только ХТ. Выявлено статистически значимое преимущество в БПВ в группе ХЛТ по сравнению с ХТ.

**Ключевые слова:** *местно-распространенный неоперабельный рак желудка, лучевая терапия, химиотерапия, выживаемость.*

## **Chemoradiotherapy for locally advanced inoperable gastric cancer: a prospective analysis of survival.**

Ruzhnikova A.A.<sup>1,2</sup>; Asakhin S.M.<sup>1,2</sup>, PhD, Valkov M.Y.<sup>1,2</sup>, MD, prof.

<sup>1</sup>Northern State Medical University, 163000, Troitsky Ave, 51, Arkhangelsk, Russia

<sup>2</sup>Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital, 163061 Obdodny canal av. 145A, Arkhangelsk, Russia

### Summary

**Background.** The proportion of patients with initially locally advanced inoperable gastric cancer (LAIGC) is up to 30%. Currently, chemotherapy (CT) is the only and purely palliative treatment for patients with LAIGC. Radiation therapy (RT) alone or in combination with the CT of 5-fluorouracil, for inoperable gastric cancer is usually administered for relieving the symptoms of disease. Studies have shown the advantage of chemoradiotherapy (CRT) compared to RT, CT, but the study on the use of platinum-based combination CT in combination with RT in the treatment of patients with LAIGC not previously published.

*Purpose.* to compare the effectiveness of CRT and CT by progression-free survival in patients with LAIGC within an open, prospective, randomized study.

**Methods and Materials.** Randomization was carried out by the ratio 1:1. Radiation therapy was administered to a total dose of 50-68 Gy on defined target, with the first 40-44 Gy delivered within an area, encompassing lymphatic stations up to the D2+ level. Chemotherapy scheme included cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. on the D, 1, 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup> by 24-hour intravenous infusion on D1-5, totally 4-6 courses. Primary end point for comparison was progression-free survival, while secondary endpoints were - response rate, toxicity of treatment, and overall survival. Distributions were estimated using the chi-square test. Survival was graphically presented with Kaplan-Meier curves, the differences in the groups were evaluated by log-rank method. Associations between survival and contributing factors were studied using Cox regression.

**Results.** Sixty four patients with LAIGC were totally enrolled to CRT (n=32) and CT (n=32) arms. Median follow-up of all patients was 15.1 months, 28 (43.8%) patients have died. Median progression-free survival in patients, receiving CRT, was 8.8 (95% CI: 6,5-11,1) months, CT 6.5 (95% CI: 3,9-9,2) months, respectively ( $\chi^2 = 8,988$ ,  $p = 0.003$ ). The results of the multivariate analysis showed that radiation therapy was associated with reduced progression risk, RR=0,48, (95% CI: 0,23-0,96). The median overall survival of patients in the CRT and CT groups was 15.1 (95% CI: 13,1-17,0) months and 11.1 (95% CI: 8,9-13,3) months, respectively ( $\chi^2 = 0,878$ ,  $p = 0.349$ ). Objective response rate in the CRT group was 18.8%, in the CT group 9.4%. Statistically significant differences in toxicity in the treatment groups were not observed.

**Conclusion.** Addition RT to CT in LAIGC does not lead to significant increase in toxicity compared with only CT. The progression-free survival rate was found to be higher in patients with LAIGC who received CRT compared to patients receiving CT only.

**Keywords:** *locally advanced inoperable gastric cancer, radiation therapy, chemotherapy, survival.*

**Оглавление:**

**Введение**

## Материалы и методы

## Результаты

## Обсуждение

## Заключение

## Список литературы

### **Введение**

Рак желудка (РЖ), по данным ВОЗ, занимает 2 место в структуре смертности от онкологических заболеваний после рака легкого (у мужчин) и рака молочной железы (у женщин) [18]. Это заболевание характеризуется агрессивным течением: на момент обращения до 70% больных имеют местно-распространенный и метастатический РЖ, это обусловлено также и поздней диагностикой заболевания [4, 9].

Несмотря на то, что хирургическое вмешательство считается единственным методом лечения РЖ, способным привести к излечению, резектабельность опухоли составляет 25-50%, большая часть операций приходится на ранние стадии [31]. Отдаленные результаты хирургического лечения остаются неутешительными, частота рецидивов после радикальных операций достигает 40-60% [14, 21].

На долю МРНРЖ приходится до 30% всех случаев [1, 2, 3]. Как и метастатический РЖ, МРНРЖ характеризуется плохим прогнозом, медиана выживаемости при лучшей поддерживающей терапии (ЛПТ) составляет 3-5 месяцев. Пятилетняя выживаемость больных МРНРЖ составляет 5-15% [11, 17, 27]. В настоящее время химиотерапия (ХТ) является единственным рекомендованным [5] методом лечения больных МРНРЖ, но носит исключительно паллиативный характер. В ряде рандомизированных исследований, тем не менее, комбинированная ХТ доказала свою эффективность по сравнению с ЛПТ и монокимиотерапией (моно-ХТ), увеличивая общую выживаемость до 10-12 месяцев [30] и в настоящее время рекомендована, как стандартный метод при неоперабельном РЖ.

Лучевая терапия (ЛТ) не входит в стандарты лечения МРНРЖ и, как правило, назначается с паллиативной целью в монорежиме или в комбинации с ХТ для купирования симптомов РЖ [19, 23, 24]. Однако существует положительный опыт применения ХЛТ и ЛТ больным МРНРЖ и рецидивным/резидуальным РЖ: продолжительность жизни увеличивается до 5 – 15 месяцев [10, 23, 25, 27]. В рандомизированных исследованиях комбинированная ХЛТ имела преимущество перед ЛТ (медиана общей выживаемости (ОВ) 13,0 против 6,0 мес. [24], 10,0 против 5,0 мес. [32]), а также перед ХТ (ОВ 10,0 против 5,0 мес. [32], 4-летняя выживаемость 18% против 6% [27]). Однако исследований по использованию комбинированной платиносодержащей ХТ в сочетании с ЛТ опубликовано не было.

В клинике Архангельского клинического онкологического диспансера (АКОД) в течение 10 лет при МРНРЖ проводится дистанционная ЛТ до условно радикальной дозы 50-66 Гр, эффективность ее была подтверждена в ряде публикаций [3, 6]. В нашем ретроспективном анализе, основанном на данных регионального канцер-регистра, преимущество ЛТ и ХЛТ перед ХТ было статистически значимым [7]. Эти результаты могли быть компрометированы недостатками дизайна, свойственными всем ретроспективным исследованиям, в связи с чем было инициировано проспективное рандомизированное исследование.

*Цель:* сравнить эффективность ХЛТ и ХТ по критерию выживаемости без прогрессирования у больных МРНРЖ по данным открытого проспективного рандомизированного исследования.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

## **Материал и методы**

### *Характеристика больных*

В открытое проспективное рандомизированное исследование «Сравнительная оценка токсичности и эффективности химиолучевой и химиотерапии первичного местнораспространенного неоперабельного рака желудка» были включены больные МРНРЖ, получавшие ХТ, как современный стандарт лечения (контрольная группа), и больные, получавшие ХЛТ (основная группа) на базе ГБУЗ АО «АКОД». Набор начат 01.01.2010 г. и продолжается в настоящее время.

Отбор больных проводился по следующим *критериям включения*: морфологическая верификация диагноза; неоперабельный в силу местной распространенности, либо по медицинским противопоказаниям, либо по причине отказа от хирургического лечения РЖ 2-3 стадии (T2-4N0-3M0 по TNM7 версии); отсутствие предшествующего лечения; измеримое заболевание согласно критериям RECIST (версия 1.1) [15]); отсутствие клинически значимой дисфагии; отсутствие в анамнезе других злокачественных новообразований, кроме базалиомы кожи и рака шейки матки *in situ*; возраст больных старше 18 лет; исходный статус 70-100 по шкале Карновского, 0-2 по ECOG; отсутствие клинически значимых сопутствующих заболеваний (индекс Charlson 0-5); с нормальными лабораторными показателями (гемоглобин  $\geq 90$  г/л, гранулоциты  $\geq 1500/\text{мм}^3$ , тромбоциты  $\geq 100\ 000/\text{мм}^3$ , уровень билирубина  $\leq 1,5$  x верхняя граница нормы (ВГН), АСТ, АЛТ  $\leq 2,0$  x ВГН, креатинин сыворотки  $\leq 1,5$  x ВГН); фертильные пациентки должны были использовать эффективную контрацепцию; возможность динамического клинического мониторинга; получение информированного согласия на включение в исследование.

*Критерии исключения* были следующими: гистологический вариант неэпителиальной опухоли; выявление в процессе подготовки к лечению и его осуществления отдаленных метастазов; беременность или грудное вскармливание; наличие другого злокачественного заболевания, способного стать конкурентной причиной смерти больного; тяжелые сопутствующие заболевания, препятствующие выполнению лечения в полном объеме; уровень креатинина в плазме крови выше 1,5 ВГН: учитывая повышенный риск токсического побочного действия на почки при ХТ препаратами платины, исходно компрометированная их функция считалась недопустимой.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при АКОД и комитетом по этике при СГМУ, проведено в соответствии с надлежащей международной клинической практикой и стандартами, принятыми в лечебном учреждении. Все пациенты дали письменное информированное согласие на лечение.

#### *Рандомизация*

Пациенты, соответствовавшие всем критериям включения и ни одному из критериев исключения, были рандомизированы путем генератора случайных чисел в 2 группы лечения: ХЛТ и ХТ, в соотношении 1:1.

#### *Методы лечения*

Проведение ХТ и ЛТ было последовательным. В группе ХЛТ лечение начинали с дистанционной ЛТ, которую проводили на гамма-терапевтических установках РОКУС-АМ (Равенство, Спб). Облучение проводили в режиме традиционного фракционирования ( $d=2$  Гр, ежедневно, 5 раз в неделю) до дозы 50-66 Гр. В исходный объем облучения входили первичная опухоль и области регионарного лимфооттока до уровня не менее D2. Облучение проводили с 2 встречных фигурных полей до  $СОД_2=40$  Гр, с экранированием почек, печени, сердца. Спинной мозг на этом этапе не экранировали. Размеры полей составляли 12x12 – 15x15 см. В дальнейшем размеры и форму полей редуцировали до уровня первичной опухоли с отступами  $\pm 3$  см в верхне-нижнем и  $\pm 2$  см в медиально-латеральном, передне-заднем направлениях. Облучение на 2 этапе проводили 3-4 открытыми полями по изоцентру, при этом доза на спинной мозг не должна была превышать 10% от нормализованной дозы в мишени. Расщепленный курс ЛТ (перерыв на 2-3 недели после  $СОД=40$  Гр) допускался только при наличии клинически выраженных лучевых реакций по усмотрению радиотерапевта.

Химиотерапию в группе ХЛТ начинали через 1,5 месяца после окончания ЛТ, после разрешения острых лучевых реакций. Схема РФ, представленная в протоколе в соответствии с международными рекомендациями, включала цисплатин  $100 \text{ мг/м}^2$  внутривенно капельно в 1 день с пре- и постгидратацией, 5-фторурацил (5-ФУ)  $1000 \text{ мг/м}^2$

24-часовая инфузия инфузоматом с 1 по 5 дни, повтор каждые 28 дней. Согласно общепринятой практике, с целью профилактики диспепсии назначали противорвотные препараты (ондансетрон 8 мг и дексаметазон 8 мг) до ХТ и далее ондансетрон перорально или внутримышечно в течение 5 дней от начала ХТ [8]. Планировали не менее 4, максимум 6 курсов. Лечение прекращали в случае прогрессирования, неприемлемой токсичности, отказа от лечения либо смерти больного.

Все побочные и токсические эффекты ХТ оценивали с помощью «Критериев стандартной терминологии нежелательных явлений» Национального института рака (NCI) CTCAE версия 3.0 [12], острые и поздние лучевые реакции – с помощью полуколичественной шкалы Radiation therapy oncology group (RTOG) [13]. Редукции доз химиопрепаратов, отмена ХТ в связи с высокой токсичностью проводили согласно общепринятой практике. Допускалось удлинение интервала между курсами ХТ до 3 недель для разрешения негативных явлений.

Условиями протокола допускалось назначение ЛТ в случае локального и/или регионарного прогрессирования опухоли на второй линии химиотерапии в группе ХТ. При прогрессировании опухоли в обеих группах допускалось назначение второй линии ХТ.

#### *Оценка*

Скрининговая оценка пациентов включала медицинский анамнез, физикальный осмотр, общий анализ крови, биохимический (в том числе, клиренс креатинина), анализ мочи, ЭКГ, фиброгастродуоденоскопию с биопсией, цитологию, гистологию, рентгенографию желудка и грудной клетки, компьютерную томографию органов брюшной полости, УЗИ брюшной полости, малого таза, периферических лимфоузлов (по показаниям), лапароскопию. В ходе лечения оценка ответа опухоли, согласно критериям RECIST 1.1, проводилась через 1,5 месяца после ЛТ, каждые 2 курса ХТ (8 недель), по окончании лечения 1 раз в течение 3 месяцев до 1 года, далее 1 раз в 6 месяцев.

#### *Методы статистического анализа*

Первичным критерием сравнительной оценки эффективности методов установили выживаемость без прогрессирования (БПВ) – как промежуток в месяцах между датой установления диагноза РЖ и датой любого прогрессирования (локально-регионального или метастатического). Вторичными конечными точками исследования были приняты общая выживаемость, частота локально-региональных рецидивов и отдаленного прогрессирования, объективный ответ на лечение (сумма полных, частичных регрессий), токсические эффекты ХТ и ЛТ. Оценка распределения по непрерывным характеристикам проводилась с помощью критерия Стьюдента либо его непараметрического аналога теста

Mann-Whitney (U-тест). Статистическую значимость различий в распределении по порядковым и качественным характеристикам определяли с помощью метода хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Оценку кумулятивной выживаемости проводили актуарным методом с помощью таблиц дожития. Значения показателей выживаемости в течение 1, 2 лет представляли в виде процентов с доверительными интервалами (ДИ). Выживаемость больных представляли в виде Медианы (Me), 95% ДИ и графически - в виде кривых Каплана-Майера. Различия в выживаемости между группами определяли лонг-ранговым методом. Все сравнения были двусторонними. Цензурирование проводили по дате последней проверки базы исследования, либо по дате последней явки на контрольный осмотр. Оценка относительного риска прогрессирования с учетом влияния исходных факторов (пол, группа лечения, стадия, сопутствующая патология) проводилась с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Введение факторов, оказавших значимое влияние на прогноз в однофакторных моделях, в многофакторную регрессионную модель осуществляли форсированным методом. Все сравнения были двусторонними. Все расчеты проведены с помощью пакета статистических программ SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA).

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

## **Результаты**

База данных была закрыта для анализа 21.02.2013 г. В группу ХЛТ и ХТ рандомизировано по 32 пациента МРНРЖ. После завершения ЛТ химиотерапию не получили 10 (32,2%) больных из группы ХЛТ по следующим причинам: 3 больных – ранняя смерть, 4 – прогрессирование заболевания, 2 – обострение сопутствующей патологии, 1 – инфекционное заболевание. В группе ХТ программу минимум 4 курса не выполнили 14 (40,6%) больных по следующим причинам: 9 больных – прогрессия заболевания, 1 – непереносимость ХТ, 2 – ранняя смерть, 1 – умер не от злокачественного новообразования. Медиана СОД облучения в группе ХЛТ составила 64 (32-70) Гр. Запланированную СОД 50-68 Гр получили 27 (84,4%) больных, 5 (15,6%) больным подведено 32-49 Гр, причем одному из них – по причине прогрессирования заболевания, четверо завершили 1 этап расщепленного курса ЛТ и продолжают лечение. Тем не менее, все пациенты были включены в расчет общей выживаемости, времени до прогрессирования, локально-регионального рецидива, отдаленного метастазирования, кумулятивной выживаемости, ответа опухоли.

Медиана времени наблюдения для всех больных составила 15,1 (2,8-28,4) месяцев. Распределение пациентов по основным характеристикам представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение пациентов по основным характеристикам

Факторы	ХЛТ		ХТ		P
	абс.	%	абс.	%	
<b>Пол</b>					
женщины	14	43,8	12	37,5	0,611
мужчины	18	56,3	20	62,5	
<b>Возраст</b>					
младше 50	6	18,8	6	18,8	0,699
50-59 лет	9	28,1	12	37,5	
60-69 лет	11	34,4	11	34,4	
70 лет и старше	6	18,8	3	9,4	
<b>Пробная лапаротомия</b>					
нет	8	25,0	4	12,5	0,200
да	24	75,0	28	87,5	
<b>Гастроэнтероанастомоз</b>					
нет	24	75,0	24	75,0	1,000
да	8	25,0	8	25,0	
<b>Размер первичной опухоли</b>					
T2-3	10	31,3	5	15,6	0,140
T4	22	68,8	27	84,4	
<b>Поражение лимфатических узлов</b>					
N+	22	68,8	25	78,1	0,396
N-	10	31,2	7	21,9	
<b>Стадия</b>					
2	8	25,0	3	9,4	0,098
3	24	75,0	29	90,6	
<b>Локализация опухоли</b>					
Кардия	7	21,9	6	18,8	0,885
Тело	8	25,0	9	28,1	
Дистальный отдел	7	21,9	5	15,6	
Субтотальное, тотальное	10	31,3	12	37,5	
<b>Гистология</b>					

Дифференцированные железистые опухоли <sup>2</sup>	23	71,9	23	71,9	0,526
Низкодифференцированные железистые опухоли <sup>3</sup>	6	18,8	8	25,0	
прочие	3	9,4	1	3,1	
<b>Статус по ECOG</b>					
0-1	24	75,0	24	75,0	1,000
2	8	25,0	8	25,0	
<b>Charlson</b>					
0-2	15	46,9	9	28,1	0,121
3 и более	17	53,1	23	71,9	
<sup>1</sup> Больные РЖ с поражением кардиального отдела включались в исследование только при отсутствии дисфагии. <sup>2</sup> Высоко-, умеренно дифференцированная аденокарцинома, аденокарцинома без указания дифференцировки. <sup>3</sup> Низкодифференцированная аденокарцинома, перстневидно-клеточный, слизистый, коллоидный рак					

Группы лечения хорошо сбалансированы. В распределении по полу, возрасту, ECOG-статусу, тяжести сопутствующей патологии, пробной лапаротомии, наложения гастроэнтероанастомоза, размера первичной опухоли, поражение лимфоузлов, стадии процесса, локализации опухоли, гистологическому варианту, статистически значимых различий не выявлено.

#### *Профиль безопасности лечения*

Острые и поздние лучевые реакции представлены в таблице 2.

**Таблица 2. Лучевые реакции у больных МРНРЖ после ЛТ до условно радикальной дозы**

Побочные эффекты	Степень тяжести, абс., (%)					
	0	I	II	III	IV	V
<b>Острые лучевые реакции</b>						
Лучевой эзофагит	25 (78,1%)	6 (18,8%)	1 (3,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Лучевой гастрит	2 (6,3%)	20 (62,5%)	10 (31,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Лучевой эпидермит	6 (18,8%)	22 (68,8%)	4 (12,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Другое	31 (96,9%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Поздние лучевые реакции*</b>						
Поражение желудка**	6 (25,0%)	5 (20,8%)	9 (37,5%)	1 (4,2%)	0 (0%)	0 (0%)
*0 ст. – не отмечено, I – атрофия, ригидность, II – индурация, уплотнение, III – язва, IV – кровотечение, V – смерть.						
**Поздних лучевых повреждений печени, сердца, тонкого кишечника не выявлено						

Острых лучевых реакций у больных МРНРЖ третьей и более степени тяжести зарегистрировано не было, у 1 (4,2%) больного отмечена поздняя лучевая реакция 3 ст. в виде бессимптомной язвы.

Нежелательные явления ХТ в каждой группе приведены в таблице 3.

**Таблица 3. Наиболее распространенные побочные эффекты химиотерапии в группах ХЛТ и ХТ**

Побочные эффекты	ХЛТ (n=32)		ХТ (n=32)		P
	1 и 2 степень, %	3 и 4 степень, %	1 и 2 степень, %	3 и 4 степень, %	
Анемия	66,7	5,6	87,5	3,1	0,199
Тромбоцитопения	38,9	5,6	37,5	9,4	0,892
Нейтропения	38,9	33,3	40,6	43,8	0,557
Фебрильная нейтропения	0	11,1	3,1	15,6	0,667
Повышение АСТ/АЛТ	11,1	0	15,6	3,1	0,667
Повышение креатинина	33,3	0	28,1	0	0,700
Диарея	27,8	0	31,3	3,1	0,711
Стоматит	33,3	5,6	31,3	0	0,388
Тошнота/рвота	83,3	11,1	84,4	12,5	0,909
Алопеция	44,4	-	59,4	-	0,309

Ладонно- подошвенный синдром	16,7	0	18,8	-	0,854
Периферическая нейропатия	16,7	0	15,6	0	0,923
Кардиотоксичность	16,7	0	12,5	0	0,684
Тромбоэмболия	0	0	3,1	0	0,449
Другое	22,2	0	15,6	3,1	0,651
Смерть в течение 60 дней после рандомизации					
всего	3 (9,4%)		2 (6,3%)		0,641
связанная с лечением	1 (3,1%)		1 (3,1%)		1,0

Статистически значимых различий по токсичности в двух группах лечения не отмечено, наиболее частыми видами токсичности были гематологическая, гастроинтестинальная (тошнота/рвота, стоматит, диарея), алопеция. Тяжелая токсичность 3 и более степени встречалась редко, за исключением нейтропении (33,3 и 43,8%) и тошноты/рвоты (11,1 и 12,5%), что свидетельствует об удовлетворительной переносимости обеих схем. В группе ХЛТ смерть в течение 60 дней после рандомизации зарегистрирована в 3 (9,4%) случаях, 1 из которых был расценен, как обусловленный токсичностью лечения, в группе ХТ 2 (6,3%) случая, 1 - связан с лечением. Причины смерти в других случаях не установлены.

#### *Ответ*

Объективный ответ на лечение в группе ХЛТ зарегистрирован у 6 (18,8%) больных, в группе ХТ 3 (9,4%). Прогрессирование в группе ХЛТ наступило у 11 (34,4%) больных, в группе ХТ у 20 (62,5%), см. таблицу 5.

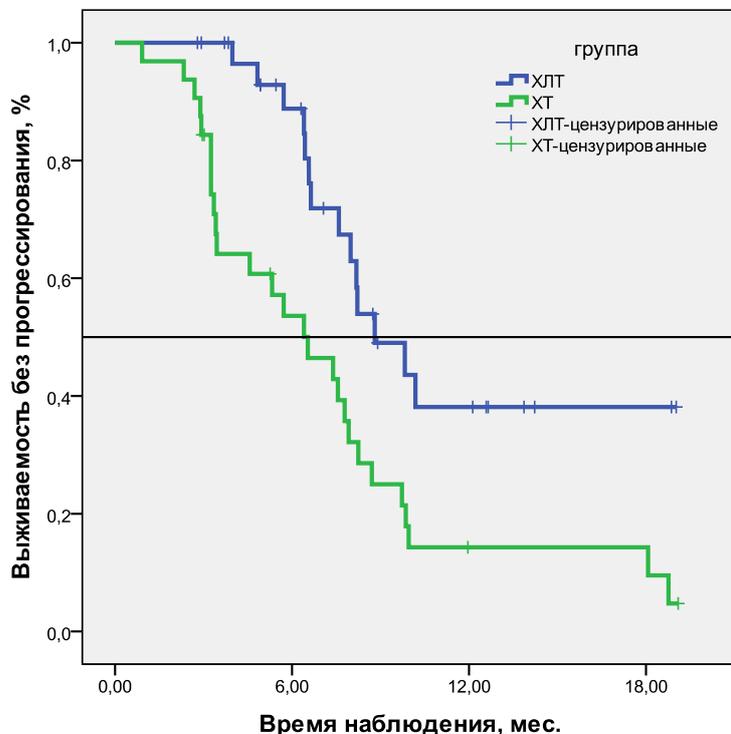
#### *Характер прогрессирования*

Отдаленные метастазы в висцеральные органы выявлены всего у 29 (45,3%) больных, из них в группе ХЛТ у 9 (28,1%), в группе ХТ у 20 (62,5%),  $\chi^2=2,91$ ,  $p=0,09$ . Метастазы в забрюшинные лимфоузлы обнаружены всего у 9 (14,1%), в группе ХЛТ у 4 (12,5%), в группе ХТ у 5 (15,6%),  $p=0,719$ . Метастазы по брюшине диагностированы всего у 10 (15,6%), причем в группе ХЛТ у 1 (3,1%), а после ХТ, как единственного метода лечения - у 9 (28,1%),  $\chi^2=5,60$ ,  $p=0,02$ .

В группе ХТ после прогрессирования в I линии лечения 8 (25,0%) больных получили ЛТ в лечебной дозе 50-68 Гр, равное количество больных, по 5 (15,6%) в каждой группе, получили II линию ХТ.

### Выживаемость

Медиана БПВ для всех больных составила 7,9 (95% ДИ 7,1-8,7) месяцев. Медиана БПВ в группах ХЛТ и ХТ составила 8,8 (95% ДИ 6,5-11,1) мес. и 6,5 (95% ДИ 3,9-9,2) мес.,  $\chi^2=8,988$ ,  $p<0,003$  (рис. 1).



**Рисунок 1. Показатели выживаемости без прогрессирования больных МРНРЖ в зависимости от метода лечения.**

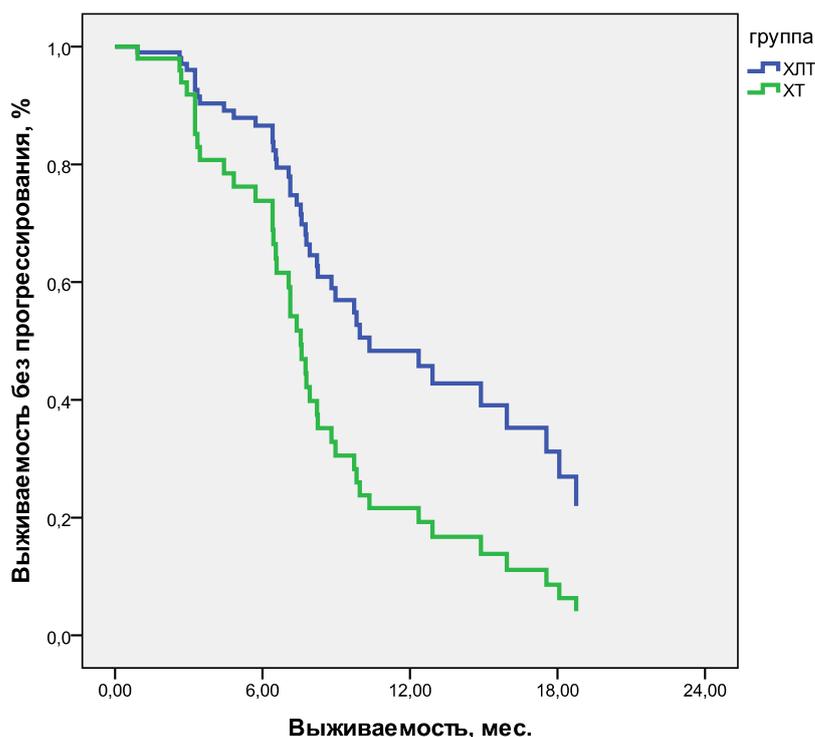
Для оценки влияния на прогноз исходных факторов, проведена регрессия Кокса (табл. 4).

**Таблица 4. Однофакторный и многофакторный анализ выживаемости без прогрессирования больных МРНРЖ (регрессия Кокса)**

Характеристика	Нескорректированное			Скорректированное		
	ОР	95% ДИ	Р	ОР	95% ДИ	Р
Вид лечения						
ХТ	1,00	Референтная				
ХЛТ	0,45	0,23-0,85	0,014	0,48	0,23-0,96	0,039
Пол						
мужской	1,00	Референтная				
женский	0,57	0,30-1,08	0,082	0,69	0,35-1,36	0,282

Стадия						
III	1,00	Референтная				
II	0,42	0,17-1,09	0,073	0,54	0,19-1,58	0,263
Charlson						
0-2	1,00	Референтная				
3 и более	0,77	0,40-1,49	0,437	1,39	0,64-3,02	0,404

В модели множественной регрессии после коррекции выживаемости без прогрессирования по полу, стадии, сопутствующей патологии, относительный риск (ОР) прогрессирования в группе ХЛТ снижился в 2 раза (ОР=0,48, 95% ДИ: 0,23-0,96, p=0,039) по сравнению с группой ХТ (рис. 2).



**Рисунок 2. Скорректированная выживаемость без прогрессирования при МРНРЖ (регрессия Кокса). Получено статистически значимое преимущество ХЛТ.**

К моменту анализа всего погибло 28 из 64 больных (43,8%); в группе ХЛТ живы 21 (65,6%), в группе ХТ – 15 (46,9%) пациентов. Медиана ОВ для всех больных составила 14,4 (95% ДИ: 9,8-18,9) месяца. Медиана ОВ в группах ХЛТ и ХТ составила 15,1 (95% ДИ: 13,1-17,0) мес. и 11,1 (95% ДИ: 8,9-13,3) мес.,  $\chi^2=0,878$ , p=0,349.

Одногодичная и двухлетняя выживаемость в группе ХЛТ составили 69,0% (95% ДИ: 53,0-85,0) и 42,0% (95% ДИ: 14,0-69,0), в группе ХТ – 46,0% (95% ДИ: 29,0-64,0) и 31,0% (95% ДИ: 0-62,0) соответственно, различия недостоверны (табл.5).

**Таблица 5. Анализ эффективности лечения по вторичным критериям**

Характеристики	Группы лечения		p
	ХЛТ	ХТ	
<b>Смерть</b>			
Количество пациентов	11 (34,4%)	17 (53,1%)	0,131
<b>Общая выживаемость</b>			
Медиана - месяцы	15,0	11,1	0,349
95% ДИ	13,1-17,0	8,9-13,3	
<b>Кумулятивная выживаемость</b>			
1-годичная	69,0	46,0	
95% ДИ	53,0-85,0	29,0-64,0	
2-годичная	42,0	31,0	
95% ДИ	14,0-69,0	0-62,0	
<b>Время до локально-регионального прогрессирования</b>			
Медиана - месяцы	12,4	7,8	0,006
95% ДИ	6,0-18,7	6,9-8,6	
<b>Время до отдаленного метастазирования</b>			
Медиана - месяцы	13,3	9,9	0,036
95% ДИ	Не достигнут	8,0-11,9	
<b>Ответ на лечение</b>			
Объективный	6 (18,8%)	3 (9,4%)	0,281
Полный	1 (3,1%)	0 (0%)	0,132
Частичный	5 (15,6%)	3 (9,4%)	
Стабилизация	15 (46,9%)	9 (28,1%)	
Прогрессия	11 (34,4%)	20 (62,5%)	

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

**Обсуждение**

В данной статье представлены результаты одноцентрового рандомизированного исследования, направленного на сравнение химиолучевой и химиотерапии при неоперабельном, местно-распространенном раке желудка. Преимущество ХЛТ показано по критерию выживаемости без прогрессирования, первичному критерию эффективности, установленному в данном исследовании.

До настоящего времени основным методом лечения при МРНРЖ являлась химиотерапия, что логично, учитывая высокий риск системного прогрессирования опухоли, вышедшей за пределы стенки желудка. Однако ранее мы выдвинули гипотезу о возможной пользе добавления к ХТ локального облучения при МРНРЖ. Эта гипотеза была подтверждена результатами ретроспективного исследования [7], на основании которых и было инициировано настоящее исследование.

По нашим данным, в последние 15 лет исследований по сравнению ХЛТ и ХТ при МРНРЖ опубликовано не было. Но в немногочисленных исследованиях 80х-90х годов комбинированная ХЛТ с 5-ФУ имела преимущество перед ЛТ (медиана ОВ 13,0 против 6,0 мес. [24]), а также перед ХТ (ОВ 10,0 против 5,0 мес. [32]). Результаты нашего исследования, таким образом, подтверждают ранее опубликованные данные. Особого внимания заслуживает высокий показатель медианы ОВ в группе ХЛТ. Полагаем, что это обусловлено более эффективной ХТ в нашей когорте, а также лучшим отбором больных. Новые методы диагностики, в первую очередь, мультиспиральная КТ с контрастированием, сегодня позволяют более эффективно отсеять заведомо более неблагоприятную в отношении прогноза выживаемости группу больных с отдаленными метастазами РЖ.

Выбор схемы ХТ был продиктован результатами крупных рандомизированных исследований и метаанализов. Комбинированная платино-содержащая ХТ доказала свою эффективность по сравнению с ЛПТ и моно-ХТ, увеличивая общую выживаемость с 3-5 до 10-12 месяцев [30]. Режим PF наиболее часто используется в лечении РЖ, по эффективности не уступая другим схемам ХТ, ВДП составляет 4-4,5 мес., частота объективных ответов от 20 до 34%, медиана ОВ 7-9 месяцев, 1-летняя выживаемость около 30% [16, 26, 28].

Потенциальным недостатком исследования служит небольшое количество наблюдений (n=64) в сравниваемых группах, а также недостаточно продолжительное время последующего наблюдения. Вероятно, эти факторы, наряду с тем что, согласно условиям протокола, было разрешено проводить 2 линии лечения (ЛТ, ХТ) в случае прогрессирования, не позволили получить преимущества ХЛТ перед ХТ по критерию ОВ. Однако дополнительное к ХТ облучение привело к статистически значимому и

клинически достоверному преимуществу по основному (БПВ) и вторичным (выживаемость без локального прогрессирования и метастазов) критериям эффективности. Недостаточная мощность исследования диктует необходимость дальнейшего набора наблюдений, возможно, в условиях многоцентрового исследования.

В нашем исследовании использованы несовременные двухмерные конвенциональные методы облучения и это является его существенным недостатком. Наличие в облучаемом объеме радиопоражаемых органов, в первую очередь, почек, делает методики, позволяющие избежать переоблучения критических органов, перспективными. Опубликован положительный опыт применения более прогрессивных методов пространственного распределения дозы при раке желудка. Так, в исследовании Milano et al. [22], применение методики интенсивно-модулированной лучевой терапии позволило статистически значимо снизить лучевую нагрузку на печень и, как минимум, одну почку. При этом повысился объем тканей, получивших дозу облучения, превышающую 110%. Очевидно, что принципиальных различий в подведении дозы на мишень, в нашем случае – первичную опухоль желудка с регионарным лимфатическими узлами, между двухмерной конвенциональной методикой и трёхмерными методами облучения нет.

Отсутствие клинически значимых (более 2 ст. по шкале RTOG) лучевых повреждений почек, а также печени, спинного мозга и тонкого кишечника у облучённых больных свидетельствует об относительной безопасности схемы облучения больных в настоящем исследовании. При сравнении, в группе ХЛТ ни острая, ни отсроченная токсичность не отличались от таковых при ХТ. Острых лучевых реакций 3 и более степени зарегистрировано не было, поздняя лучевая реакция через 9-12 месяцев после прекращения облучения зарегистрирована только у одного (4,2%) больного. Проведение комбинированной платино-содержащей ХТ потребовало более жестких критериев отбора больных на участие в исследовании, что, безусловно, оказало влияние на количество участников. В то же время, очевидно, что это тяжелая категория больных с неизлечимой распространенной опухолью. Поэтому показатель летальности в течение 60 дней после рандомизации у 3 (9,4%) и 2 (6,3%) больных мы считаем приемлемым.

Локальная противоопухолевая эффективность облучения в группе ХЛТ, по нашему мнению, хорошо иллюстрируется тем, что значимо лучшими у этих больных были время до локального прогрессирования (12,4 (95% ДИ: 6,0-18,7) мес. против 7,8 (95% ДИ: 6,9-8,6),  $p < 0,006$ ) и частота прогрессирования по брюшине (1 (3,1%) против 9 (28,1%),  $p < 0,006$ ).

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

## Заключение

Химиолучевая терапия является более эффективным методом в паллиативном лечении МРНРЖ по сравнению с ХТ по критерию выживаемости без прогрессирования. Лучевая терапия в сочетании с ХТ 5-ФУ, цисплатином не сопровождается значимым усилением токсичности по сравнению столько ХТ у этой исходно тяжелой категории больных. Учитывая низкую статистическую мощность исследования, необходим дальнейший набор пациентов, возможно, при участии других онкологических центров.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

## Список литературы

1. *Важенин А.В.* Лучевая терапия в комбинированном и паллиативном лечении рака желудка / Челябинск.2000. 198 с.
2. *Вальков М.Ю., Золотков А.Г., Асахин С.М., Калашиников А.Р.* Возможности лучевой терапии при неоперабельном раке желудка // Паллиативная медицина и реабилитация. 1999. №2, С.41.
3. *Вальков М.Ю., Петелин Г.И., Мардынский Ю.С., с соавт.* Лучевая терапия до условно радикальной дозы в лечении больных местно-распространенным неоперабельным раком желудка // Российский онкологический журнал. №3. 2008. С. 29-34.
4. *Давыдов М.И.* Современные методы диагностики и лечения рака желудка.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1997. № 1. С. 35-38.
5. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). Редакторы русского перевода: *проф. Тюляндин С.А., к.м.н. Носов Д.А., Переводчикова Н.И.,* - М.: Издательская группа РОНЦ им. Блохина Н.Н. РАМН, 2010. 436 с.
6. *Петелин Г.И.* Лучевая терапия в лечении больных местно-распространенным неоперабельным раком желудка : автореферат диссертации канд. мед. наук : 14.00.19 / Петелин Григорий Иванович ; Сев. гос. мед. ун-т. Архангельск, 2007. 16 с.
7. *Ружникова А.А., Литинский С.С., Вальков М.Ю., с соавт.* Химиолучевое лечение местно-распространенного неоперабельного рака желудка: ретроспективный анализ выживаемости. // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 6 (54). С. 13–20.
8. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. *Под ред Н.И.Переводчиковой.* 3е изд., доп. Москва: Практическая медицина, 2011г. 518 с.

9. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.В., с соавт. Возможности хирургического лечения резектабельного рака желудка IV стадии.// Российский онкологический журнал. 2003. № 6. С. 4-7.
10. Bleiberg H., Goffin J.C., Dalesio O. et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in resectable gastric cancer. A randomized trial of the gastro-intestinal tract cancer cooperative group of the EORTC. // European Journal of Surgical Oncology 1989. V. 15. P. 535-543.
11. Brenner H., Rothenbacher D., Arndt V. Epidemiology of stomach cancer.//Methods of Molecular Biology. 2009. V. 472. P. 467-77.
12. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 3.0. // U.S. Department of Health and Human Services. National Cancer Institute. 09.08.2006. P. 71.
13. Cooperative Group Common Toxicity Criteria URL: <http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/CooperativeGroupCommonToxicityCriteria.aspx> (дата обращения 02.03.2013).
14. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. // New-England Journal of Medicine. 2006. V. 355. P. 11-20.
15. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1).// European Journal of Cancer. V. 45. P. 228–247.
16. 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. P. 1–11.
17. Hazard L., O'Connor J., Scaife C. Role of radiation therapy in gastric adenocarcinoma. // World Journal Gastroenterology. 2006. V. 12. P. 1511–1520.
18. Jemal A., Bray F., Center MM., et al. Global cancer statistics. // CA Cancer Journal for Clinicians. 2011. V. 61. P. 69-90.
19. Klaassen D.J., MacIntyre J.M., Catton G.E. et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil-an Eastern Cooperative Oncology Group study. // Journal of Clinical Oncology. 1985. V. 3. P. 373-378.
20. Landry J., Tepper J.E., Wood W.C. et al. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma.// International Journal of Radiation Oncology, Biology & Physics. 1990. V. 19. P. 1357–1362.

21. *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.
22. *Milano M. T., Garofalo M. C., Chmura S. J. et al.* Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of gastric cancer: early clinical outcome and dosimetric comparison with conventional techniques. // *British Journal of Radiology*. 2006. V. 79. P. 497-503
23. *Mantell B.S.* Radiotherapy for dysphagia due to gastric carcinoma. // *British Journal of Surgery*. 1982. V. 69 (2). P. 69–70.
24. *Moertel C.G., Childs D.S. Jr, Reitemeier R.J., et al.* Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. // *Lancet* 1969. V. 2. P. 865-867.
25. *O'Connell M.J., Gunderson L.L., Moertel C.G., Kvols L.K.* A pilot study to determine clinical tolerability of intensive combined modality therapy for locally unresectable gastric cancer. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology & Physics*. 1985. V. 11. P. 1827-30.
26. *Ohtsu A., Shimada Y., Shirao K. et al.* Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: the Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). // *Journal of Clinical Oncology*. 2003. V. 21. P. 54–59.
27. *Schein P, Novak J (for GITSG).* Combined modality therapy (XRT-chemo) versus chemotherapy alone for locally unresectable gastric cancer. // *Cancer Chemotherapy & Pharmacology*. 1982. V. 49. P. 1771.
28. *Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. et al.* Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 Study Group. // *Journal of Clinical Oncology*. 2006. V. 24. P. 4991– 4997.
29. *Vanhoefler U., Rougier P., Wilke H. 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. P. 2648–2657.
30. *Wagner A.D., Unverzagt S.* Chemotherapy for advanced gastric cancer (Review). // *The Cochrane Collaboration*, 2010.
31. *Weese J.L., Nussbaum M.L.* Gastric cancer—surgical approach. // *Hematology & Oncology*. 1992. V. 10. P. 31-35.

32. *Whittington R., Coia L.R., Haller D.G. et al.* Adenocarcinoma of the esophagus and esophago-gastric junction: the effects of single and combined modalities on the survival and patterns of failure following treatment. // International Journal of Radiation Oncology, Biology & Physics. 1990. V. 19. P. 593-9.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

© [Вестник РНЦРР Минздрава России](#)

© [Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)