

ХИМИЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ЖЕЛУДКА: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ

**А.А. Ружникова^{1,2}, С.С. Литинский^{1,3}, С.М. Асахин^{1,2}, А.О. Ружников^{1,2},
М.Ю. Вальков^{1,2}**

*ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Архангельск¹
ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»²
ГБУЗ «Мурманский областной клинический онкологический диспансер»³
163000, г. Архангельск, Троицкий пр., 51,
e-mail: ruzhnikova-a@mail.ru¹, m_valkov@mail.ru^{mailto}*

Представлен анализ общей выживаемости 164 больных местнораспространенным неоперабельным раком желудка, получавших лучевую терапию (n=109), химиолучевую (n=25) и химиотерапию (n=30). Критерии включения больных в исследование: ЛТ в СОД не менее 40 Гр, не менее 4 курсов ХТ в монорежиме или в комбинированной схеме. Медиана наблюдения всех пациентов составила 82 мес. К моменту анализа погибло 146 (89 %) из всех наблюдаемых больных. Медиана выживаемости больных, получивших лучевую терапию, составила 24 (ДИ 19–29) мес, химиолучевую терапию – 20,1 (ДИ 13–28), химиотерапию – 10 (ДИ 7–13) мес соответственно ($\chi^2=24,6$, $p<0,0001$). При многофакторном анализе лучевая (ОР=0,43) и химиолучевая терапия (ОР=0,39), а также размер первичной опухоли T₂₋₃ (ОР=0,41) и статус по ECOG менее 2 (ОР=0,59) приводили к снижению риска смерти. Выявлено увеличение показателей общей выживаемости больных с местнораспространенным неоперабельным раком желудка, получавших лучевую или химиолучевую терапию, по сравнению с химиотерапией.

Ключевые слова: неоперабельный рак желудка, лучевая терапия, химиотерапия, выживаемость.

CHEMORADIOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED INOPERABLE GASTRIC CANCER: RETROSPECTIVE ANALYSIS OF SURVIVAL

A.A. Ruzhnikova^{1,2}, S.S. Litinsky^{1,3}, S.M. Asakhin^{1,2}, A.O. Ruzhnikov^{1,2}, M.Yu. Valkov^{1,2}
*Northern State Medical University, Arkhangelsk¹
Arkhangelsk Clinical Cancer Center²
Murmansk Regional Clinical Cancer Center³
51, Troitsky pr., 163000-Arkhangelsk,
e-mail: ruzhnikova-a@mail.ru¹, m_valkov@mail.ru^{mailto}*

Analysis of the overall survival for 164 patients with locally-advanced inoperable gastric cancer has been presented. One hundred and nine patients received radiation therapy, 25 patients received chemoradiotherapy and 30 patients received chemotherapy. Eligibility criteria for entry into the study were: radiation therapy at a total dose of not less than 40 Gy and not less than 4 courses of chemotherapy used alone or in combination regimen. The median follow-up for all patients was 82 months, 146 (89 %) patients died. The median survival time was 24 months (range 19–29) in patients treated with radiation therapy, 20,1 months (range 13–28) in patients treated with chemoradiotherapy and 10 months (range 7–13) in patients treated with chemotherapy ($\chi^2=24,6$, $p<0,0001$). The results of the multivariate analysis showed that radiation therapy (RR=0,43) and chemoradiotherapy (RR=0,39) as well as the primary tumor size T2–3 (RR=0,41) and ECOG status of less than 2 (RR=0,59) resulted in reduced relative death risk. The overall survival rate was found to be higher in patients with locally advanced inoperable gastric cancer who received radiation therapy or radiotherapy compared to patients who received chemotherapy.

Key words: inoperable gastric cancer, radiation therapy, chemotherapy, survival.

Несмотря на повсеместную тенденцию к снижению заболеваемости, рак желудка (РЖ) остается важнейшей онкологической проблемой. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируют около 1 млн

новых случаев РЖ [20]. Заболеваемость в Российской Федерации за 2010 г. составила 28,0 на 100 тыс., в Архангельской области – 36,3 на 100 тыс. населения. В России РЖ встречается в 2,5 раза

n - 7664	• Рак желудка в базе данных канцер-регистра ГБУ АО АКОД с 04.11.1993 по 19.03.2010 гг.
n - 6348	• Верифицирован рак желудка
n - 3642	• с I-III стадией рака желудка (M ₀)
n - 372	• Получили химиолучевое лечение.
n - 164	• Соответствуют критериям отбора в исследование

Рис. 1. Алгоритм включения больных с МРНРЖ в проведенное ретроспективное исследование

чаще, чем в западноевропейских странах, и в 6 раз чаще, чем в США, занимая 2-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований как у мужчин (после рака легкого), так и у женщин (после рака молочной железы) [9].

Хирургическое лечение является единственным методом, способным излечить больных РЖ I–II стадии, редко III стадии. Резектабельность РЖ составляет 25–50 % [26]. Это связано как с удручающим состоянием ранней диагностики и высоким уровнем запущенности, так и с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний, часто встречающихся у пожилых больных РЖ. В 2009 г. в РФ было впервые выявлено 24,6 % больных РЖ I–II стадии, тогда как III и IV – 27,8 % и 42,1 % соответственно [3].

В настоящее время стандартным методом лечения местнораспространенного неоперабельного рака желудка (МРНРЖ) является химиотерапия (ХТ) [13]. В недавнем обзоре Cochrane показано, что ХТ при МРНРЖ и метастатическом РЖ значимо по сравнению с симптоматическим лечением увеличивает медиану продолжительности жизни – до 10–11 мес, однако сопровождается увеличением риска серьезных побочных эффектов [25]. Паллиативная лучевая терапия (ЛТ) назначается при прогрессирующей дисфагии [16, 17]. Большинство больных МРНРЖ получают симптоматическую терапию.

Важно отметить, что практически отсутствует практика разделения МРНРЖ и метастатического РЖ, хотя часть больных МРНРЖ могут длительное время оставаться без отдаленных метастазов и, таким образом, потенциально нуждаться в локаль-

ном лечении [24]. В клинике ГБУЗ АО «АКОД» в течение последних 10 лет при лечении больных МРНРЖ, помимо химиотерапии, применяется ЛТ.

Цель исследования – провести ретроспективный анализ выживаемости больных МРНРЖ, получавших ХТ, ЛТ и ХЛТ, по данным Архангельского областного канцер-регистра.

Материал и методы

В работе проведен анализ исходов лечения больных МРНРЖ из базы данных канцер-регистра Архангельской области с 04.11.1993 по 19.03.2010. Для анализа отобраны больные, получавшие химиотерапию как современный стандарт лечения МРНРЖ, составившие контрольную группу, и больные, получавшие ЛТ как единственный вариант лечения либо ее сочетание с ХТ (рис. 1).

Отбор проводился по следующим исходным критериям: морфологическая верификация диагноза; неоперабельный в силу местной распространенности, либо по медицинским противопоказаниям, либо по причине отказа от хирургического лечения РЖ II–III стадии (T₂₋₄N₀₋₃M₀); ECOG 0–2; возраст больных старше 18 лет; доза ЛТ не менее 40 Гр; отсутствие отдаленных метастазов; отсутствие в анамнезе других злокачественных новообразований, кроме адекватно леченных базалиомы кожи и рака шейки матки *in situ*; отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, беременности. Больные, включенные в анализ и получавшие лечение до 2009 г., были рестадированы в соответствии с классификацией TNM 7 пересмотра [23].

В зависимости от вида проведенного лечения больных разделили на 3 группы: ЛТ, ХТ и ХЛТ. Дистанционную ЛТ проводили на гамма-терапевтических установках РОКУС-АМ (Равенство, СПб.) либо на линейном ускорителе электронов Clinac2100 C (Varian, USA). Согласно локальному стандарту лечения МРНРЖ облучение проводили в режиме традиционного фракционирования (разовая доза 2 Гр, ежедневно, 5 раз в нед) либо ускоренного гиперфракционирования (разовая доза 1,3 Гр, ежедневно дважды в день с межфракционным интервалом не менее 5 часов, 5 дней в нед) до дозы не менее 40–66 Гр либо биологического ее эквивалента [1]. В первичный объем облучения входили первичная опухоль и области регионарного лимфооттока до уровня не менее D2.

Облучение проводили с 2 встречных фигурных полей до СОД 40 Гр, либо ее биологического эквивалента, с экранированием почек, печени, сердца. Экранирования спинного мозга не проводили. Размеры полей составляли $12 \times 12 - 15 \times 15$ см. В дальнейшем размеры и форму полей редуцировали до уровня первичной опухоли с отступами ± 3 см в верхне-нижнем и ± 2 см в медиально-латеральном, передне-заднем направлениях. Облучение на 2-м этапе проводили до СОД 50–65 Гр (с учетом дозы, подведенной на первом этапе) 3–4 открытыми полями по изоцентру, при этом доза на спинной мозг не должна была превышать 10 % от нормализованной дозы в мишени.

Химиотерапию большинству больных проводили с препаратом платины или фторурацила (ФУ) в стандартных режимах. Использовалась ХТ как в монорежиме (ФУ 425 мг/м² с 1 по 5-е сут, каждые 28 сут; капецитабин 2500 мг/м² с 1 по 14-е сут, интервал 7 сут; УФТ 400 мг per os 2 раза в день с 1 по 14-е сут), так и в комбинации (цисплатин 100 мг/м² в 1-е сут + ФУ 1000 мг/м² 24-часовая инфузия с 1 по 5-е сут, каждые 28 сут; ФУ 500 мг/м² + лейковорин 300 мг/м² + этопозид 120 мг/м² с 1 по 3-и сут, каждые 28 сут; доксорубин 20 мг/м² 1, 7-й дни + этопозид 100 мг/м² на 4–6-е сут + цисплатин 40 мг/м² во 2, 8-е сут, каждые 28 сут) [2].

Назначение ХТ и ЛТ в группе ХЛТ осуществляли последовательно. Всего изначально планировали не менее 4 курсов ХТ, но для включения в анализ выживаемости допускалось не менее 2 проведенных курсов ХТ. В группу ХЛТ отбирали больных МРНРЖ, которым после лечебной дозы ЛТ было проведено не менее 2 курсов ХТ по одной из схем, указанных выше.

Для удобства статистической обработки результатов непрерывные переменные (возраст больных и доза ЛТ) трансформировали в порядковые. Оценка распределения долей проводилась методом χ^2 с помощью точного метода Фишера. Первичным критерием оценки выживаемости установлена общая выживаемость – как промежуток в месяцах между датой установления диагноза РЖ и смертью от любой причины. Цензурирование проводили по дате последней проверки баз канцер-регистра либо по дате последней явки на контрольный осмотр для выбывших из-под наблюдения. Выживаемость больных представляли в виде Ме (95 % доверительный интервал (ДИ)) и графически – в виде

кривых Каплана–Майера. Различия в выживаемости между группами определяли лог-ранговым методом. Оценка кумулятивной выживаемости проведена с помощью таблиц дожития. Значения выживаемости в течение 1, 3 и 5 лет представляли в виде процентов с ДИ. Оценка относительного риска смерти с учетом влияния исходных факторов (пол, возраст, группа лечения, распространенность первичной опухоли, поражение лимфоузлов, статус ECOG, сопутствующая патология, пробная лапаротомия) 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 двусторонние.

Результаты и обсуждение

В группу ЛТ было включено 109 человек, в группу ХТ – 25, ХЛТ – 30 человек. При анализе характеристик пациентов распределение в группах по полу, ECOG-статусу, локализации опухоли, гистологическому варианту было равномерным (табл. 1). В то же время ЛТ значимо больше получали пациенты возрастные, с выраженной сопутствующей патологией ($p < 0,0001$). В группах ХТ и ХЛТ большинству больных проведена эксплоративная лапаротомия, тогда как в группе ЛТ этот диагностический этап присутствовал в 13,8 % случаев. В распределении по распространенности первичной опухоли отмечено преобладание T₂₋₃ в группе ЛТ ($p < 0,0001$), в группах ХТ и ХЛТ превалировали пациенты с N+ ($p < 0,0001$).

Медиана времени наблюдения для всех больных составила 82,12 (26,04–222,5) мес. К моменту анализа погибло 146 (89,0 %) из 164 наблюдаемых больных. Живы 16 из 109 (14,7 %) больных в группе ЛТ и 2 из 30 (6,7 %) больных в группе ХЛТ. В группе ХТ все больные умерли. Медиана выживаемости в группе ЛТ составила 24,3 (ДИ 19,3–29,4) мес; в группе ХТ – 10,1 (ДИ 7,1–13,0) мес; в группе – ХЛТ 20,5 (ДИ 12,7–28,4) месяца, $\chi^2 = 24,58$, $p < 0,0001$ (рис. 2). Медиана выживаемости больных, получавших ХТ препаратами платины, составила 12,2 (ДИ 0,0–40,0) мес; без платины – 14,0 (ДИ 8,0–19,9) мес ($\chi^2 = 2,84$, $p = 0,092$). Кумулятивная выживаемость пациентов представлена в табл. 2.

Учитывая неравномерность распределения в группах по исходным параметрам, проведена регрессия Кокса (табл. 3). В модели множественной

регрессии модели после коррекции выживаемости по полу, тяжести сопутствующей патологии, проведению эксплоративной лапаротомии, критериям N и T, локализации и гистотипу опухоли, относительный риск (ОР) смерти в группе ЛТ снижался в 3 раза (95 % ДИ 0,21–0,87, $p=0,018$), в группе

ХЛТ – в 2,5 раза (ДИ 0,21–0,71, $p=0,002$) по сравнению с группой ХТ. Другими значимыми факторами прогноза в модели множественной регрессии были первичная распространенность опухоли – T_4 vs T_{2-3} (ОР=2,47, 95 % ДИ 1,56–3,92, $p<0,0001$), ECOG 0–1 vs 2 (ОР=0,59, 95 % ДИ 0,38–0,52, $p=0,021$),

Таблица 1

Распределение пациентов в сравниваемых группах

Факторы	ЛТ (n=109)	ХТ (n=25)	ХЛТ (n=30)	p
Пол				
Женщины	51 (46,8 %)	8 (32 %)	8 (26,7 %)	0,086
Мужчины	58 (53,2 %)	17 (68 %)	22 (73,3 %)	
Возраст				
Младше 50	1 (0,9 %)	6 (24,0 %)	6 (20,0 %)	<0,0001
50-59 лет	14 (12,8 %)	8 (32,0 %)	8 (26,7 %)	
60-69 лет	36 (33,0 %)	8 (32,0 %)	12 (40,0 %)	
70 лет и старше	58 (53,2 %)	3 (12,0 %)	4 (13,3 %)	
Пробная лапаротомия	15 (13,8 %)	22 (88,0 %)	20 (66,7 %)	<0,0001
Гастроэнтероанастомоз	4 (3,7 %)	8 (32,0 %)	3 (10,0 %)	<0,0001
Размер первичной опухоли				
T ₂₋₃	83 (76,1 %)	7 (28,0 %)	12 (40,0 %)	<0,0001
T ₄	26 (23,9 %)	18 (72,0 %)	18 (60,0 %)	
Поражение лимфоузлов				
N+	23 (21,1 %)	20 (80,0 %)	16 (53,3 %)	<0,0001
N-	86 (78,9 %)	5 (20,0 %)	14 (46,7 %)	
Стадия				
I	2 (1,8 %)	-	-	<0,0001
II	70 (64,2 %)	3 (12,0 %)	10 (33,3 %)	
III	21 (19,3 %)	5 (20,0 %)	6 (20,0 %)	
IV	16 (14,7 %)	17 (68,0 %)	14 (46,7 %)	
Локализация опухоли				
Кардия	57 (52,3 %)	6 (24,0 %)	15 (50,0 %)	0,170
Тело	33 (30,3 %)	12 (48,0 %)	8 (26,7 %)	
Дистальный отдел	13 (11,9 %)	5 (20,0 %)	3 (10,0 %)	
Субтотальное/тотальное	6 (5,5 %)	2 (8,0 %)	4 (13,3 %)	
Дифференцированная аденокарцинома				
Да	67 (61,5 %)	13 (52,0 %)	20 (66,7 %)	0,531
Нет	42 (38,5 %)	12 (48,0 %)	10 (33,3 %)	
Статус по ECOG				
0–1	85 (78,0 %)	16 (64,0 %)	25 (83,3 %)	0,212
2 и более	24 (22,0 %)	9 (36,0 %)	5 (16,7 %)	
Оценка степени тяжести сопутствующих заболеваний по Charlson [5]				
0–2	19 (17,4 %)	12 (48,0 %)	17 (56,7 %)	<0,0001
3 и более	90 (82,6 %)	13 (52,0 %)	13 (43,3 %)	

возраст 60–69 лет vs 70 и старше ($OR=0,59$, 95 % ДИ 0,39–0,92, $p=0,020$).

Таким образом, на основании проведенного ретроспективного исследования по данным Архангельского областного канцер-регистра с 04.11.1993 по 19.03.2010 г. показано, что больные МРНРЖ, получавшие ЛТ как единственный метод лечения или в сочетании с ХТ, имели значимо более высокую выживаемость по сравнению с группой ХТ.

Лучевая терапия в настоящее время не является стандартом лечения больных МРНРЖ, как правило, назначается с паллиативной целью для купирования дисфагии [16, 17]. Лечение с лечебной целью считается нецелесообразным в связи с предполагаемым низким терапевтическим интервалом (относительная радиорезистентность опухоли и высокая радиочувствительность критических здоровых тканей) и подвижностью опухоли. В нашем исследовании ЛТ при МРНРЖ использована в лечебном режиме до радикальной дозы. Предлагая больным МРНРЖ этот метод лечения, мы исходили из следующих соображений.

Ожидаемая продолжительность жизни больных без лечения крайне мала, при симптоматической терапии она составляет 3–5 мес, поэтому предполагаемые поздние эффекты ЛТ просто не реализуются [7, 13, 22]. Необходимо также подчеркнуть, что в ходе планирования и осуществления ЛТ наиболее радиационно уязвимый орган – почки [8] – удавалось экранировать полностью. Частота специфического позднего поражения желудка и кишечника III и более степени при частичном облучении в дозе до 50 Гр оценивается в 6 %, в дозе 50–60 Гр – в 10–17 % [6], что пренебрежимо мало по сравнению с риском смерти от прогрессирования рака.

Существующий опыт применения предоперационной ЛТ свидетельствует о значительной чувствительности опухоли к лучевому/химиолучевому лечению. Морфологически подтвержденную полную регрессию опухоли находят у 9–20 % больных,

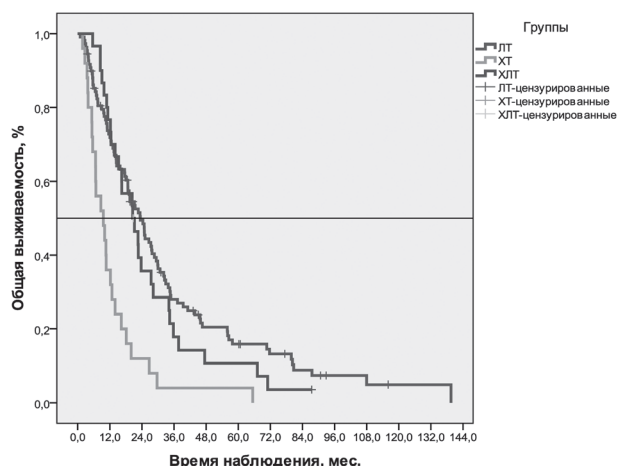


Рис. 2. Показатели общей выживаемости больных МРНРЖ в зависимости от метода лечения

выраженную регрессию – более чем у половины [4, 12]. Будучи примененной в послеоперационном периоде, ЛТ/ХЛТ приводит к увеличению безрецидивной и общей выживаемости [14].

Местнораспространенные опухоли прорастают в окружающие ткани и перестают быть подвижными.

В настоящее время ХТ является стандартом лечения МРНРЖ и метастатического РЖ, при этом наиболее часто пациентам назначается симптоматическая терапия. В метаанализах показано, что медиана выживаемости больных с диссеминированной формой РЖ, получающих ХТ, составляет 7,5–12 мес, тогда как при лучшей поддерживающей терапии – 3–5 мес ($OR=0,37$, 95 % ДИ 0,24–0,55, $p=0,19$) [7, 13, 22]. В нашем ретроспективном исследовании медиана выживаемости в группе ХТ составила 10,1 мес, что согласуется с данными других авторов.

В течение многих лет ХТ применяется как в монорежиме, так и в комбинации с препаратами платины. 5-фторурацил является наиболее широко используемым препаратом в лечении РЖ с частотой

Таблица 2

Кумулятивная выживаемость пациентов

Выживаемость	ЛТ		ХТ		ХЛТ	
	%	ДИ	%	ДИ	%	ДИ
1-годовая	69,5	61,3–77,7	36,0	17,2–54,8	75,8	61,1–90,4
3-летняя	25,3	11,6–39,1	4,0	0,0–57,3	19,4	0,0–48,8
5-летняя	14,4	0–33,6	4,0	0,0–4,0	12,9	0,0–12,9

Таблица 3

Однофакторный и многофакторный анализ выживаемости больных МРНРЖ (регрессия Кокса)

Характеристика	Нескорректированное			Скорректированное		
	ОР	95 % ДИ	p	ОР	95 % ДИ	p
Вид лечения						
ХТ	1,00	Референтная				
ЛТ	0,33	0,21–0,52	<0,0001	0,43	0,21–0,87	0,018
ХЛТ	0,40	0,23–0,69	0,001	0,39	0,21–0,71	0,002
Пол						
Мужской	1,00	Референтная				
Женский	1,14	0,82–1,59	0,441	1,28	0,89–1,84	0,180
Возраст						
70 лет и старше	1,00	Референтная				
Младше 50	3,04	1,61–5,55	0,001	1,21	0,52–2,83	0,658
50–59 лет	1,22	0,78–1,91	0,389	0,81	0,46–1,44	0,471
60–69 лет	0,79	0,54–1,17	0,242	0,59	0,39–0,92	0,020
Пробная лапаротомия						
Нет	1,00	Референтная				
Да	2,05	1,45–2,90	<0,0001	0,88	0,46–1,70	0,706
Поражение лимфоузлов						
N-	1,00	Референтная				
N+	2,16	1,53–3,04	<0,0001	1,46	0,87–2,44	0,150
Локализация опухоли						
Верхняя треть	1,00	Референтная				
Тело	1,02	0,70–1,50	0,935	1,05	0,67–1,64	0,837
Дистальный отдел	0,79	0,47–1,33	0,373	0,67	0,37–1,21	0,181
Субтотальное/ тотальное	2,25	1,20–4,22	0,011	1,36	0,67–2,73	0,394
T						
T ₂₋₃	1,00	Референтная				
T ₄	2,77	1,95–3,94	<0,0001	2,47	1,56–3,92	<0,0001
Дифференцированная аденокарцинома						
Да	1,00	Референтная				
Нет	1,54	1,10–2,16	0,011	1,28	0,90–1,82	0,168
Charlson						
0–2	1,00	Референтная				
3 и более	1,61	1,13–2,30	0,008	1,24	0,78–1,97	0,369
Статус по ECOG						
2 и более	1,00	Референтная				
0–1	0,57	0,39–0,84	0,004	0,59	0,38–0,92	0,021

ответа опухоли более 20 % [13]. В то же время в ряде рандомизированных исследований показано [10, 11, 18, 19, 21], что использование комбинированного режима ХТ с препаратами платины увеличивает общую выживаемость по сравнению с бесплатиновыми режимами. Метаанализ показал преимущество платиносодержащей химиотерапии (ОР=0,74, 95 % ДИ 0,65–0,84, $p<0,00001$) [15]. В

нашем исследовании использование платиносодержащих режимов не привело к улучшению выживаемости больных, что, возможно, обусловлено малым количеством наблюдений в этой группе.

Наше исследование может иметь ряд недостатков. Ретроспективный характер приводит к высокому риску отбора больных в группы лечения по предпочтению лечащего врача. Значимая нерав-

номерность распределения больных по исходным факторам (возраст пациента, сопутствующая патология, статус по ECOG, проведение эксплоративной лапаротомии, первичная распространенность опухоли, поражение регионарных лимфоузлов) является подтверждением предполагаемого. Однако использование регрессии Кокса и выравнивание показателей с учетом неравномерностей позволяет частично преодолеть этот недостаток. После выравнивания регрессионной модели Кокса различия выживаемости больных МРНРЖ в группах ЛТ и ХЛТ по сравнению с группой ХТ оставались высоко значимыми.

Кроме того, в группе ЛТ значительно меньшей доле пациентов – 13,8 % против 88,0 % и 66,7 % – в группах ХТ и ХЛТ выполнялась пробная лапаротомия, которая является наиболее точным методом диагностики неоперабельности опухолевого процесса. Неинвазивное стадирование имеет тенденцию к недооценке распространенности по критериям N и M, что, возможно, явилось причиной большей доли относительно ранних стадий в группе ЛТ. При этом даже после коррекции отдаленные результаты в этой группе были значимо выше, чем в группе только системного лечения.

Больных в исследование включали на протяжении длительного срока, когда методы диагностики менялись. Это потенциально могло привести к отбору более ранних стадий в группы лечения. Однако анализ (не представлен) показал, что включение в группы исследования в течение его срока было равномерным. Это позволяет предполагать, что длительный срок включения в исследование на его результаты не повлиял.

Имеются также недостатки стадирования. До 2009 г. использовалась 6-я версия TNM, в которой присутствовала IV стадия по местной распространенности. Автоматическое рестадирование, заключающееся в переносе IV стадии в III, могло привести к ошибкам. Кроме того, ретроспективный характер исследования привел к тому, что количество больных в группах лечения было неравномерным – ЛТ (n=109), ХТ (n=25), ХЛТ (n=30). В группах ХЛТ и ХТ использовались разные схемы ХТ. Это также могло привести к статистическим погрешностям.

Все вышесказанное требует проведения проспективного исследования для подтверждения отличий в выживаемости больных в группах. Ди-

зайн планируемого проспективного исследования должен включать две группы лечения: ХТ и ХЛТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Золотков А.Г., Мардынский Ю.С., Вальков М.Ю. и др. Лучевая терапия неоперабельного рака желудка по схеме ускоренного гиперфракционирования // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 4 (46). С. 11–14.
2. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний* / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Практическая медицина, 2011. 511 с.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. С. 28.
4. Ajani J.A., Mansfield P.F., Crane C.H., et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (6). P. 1237–1244.
5. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // J. Chronic. Dis. 1987. Vol. 40. P. 373–383.
6. Coia L.R., Myerson R.J. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995. Vol. 31 (5). P. 1213–1236.
7. Glimelius B., Ekström K., Hoffman K. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer // Ann. Oncol. 1997. Vol. 8 (2). P. 163–168.
8. Jansen E.P., Saunders M.P., Boot H. et al. Prospective study on late renal toxicity following postoperative chemoradiotherapy in gastric cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007. Vol. 67 (3). P. 781–785.
9. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics // CA Cancer J. Clin. 2011. Vol. 61. P. 69–90.
10. Jin M., Lu H., Li J. et al. Randomized [sic] 3-armed phase III study of S-1 monotherapy versus S-1/cddp (sp) versus 5-flu/cddp (fp) in patients (pts) with advanced gastric cancer (agc): SC-101 study // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. Abst. 4533.
11. Koizumi W., Narahara H., Hara T. et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (spirits trial): a phase III trial // Lancet Oncol. 2008. Vol. 9. P. 215–221.
12. Lowy A.M., Feig B.W., Janjan N. et al. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer // Ann. Surg. Oncol. 2001. Vol. 8 (6). P. 519–524.
13. Macdonald J.S. Gastric cancer: chemotherapy of advanced disease. // Hematol. Oncol. 1992. Vol. 10. P. 37–42.
14. 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 // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345 (10). P. 725–730.
15. MacKenzie K., Spithoff K., Jonker D. et al. Systemic therapy for advanced gastric cancer: a clinical practice guideline. Multimed Inc. Following publication in Current Oncology, 2011.
16. Mantell B.S. Radiotherapy for dysphagia due to gastric carcinoma // Br. J. Surg. 1982. Vol. 69 (2). P. 69–70.
17. Myint A.S. The role of radiotherapy in the palliative treatment of gastrointestinal cancer // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2000. Vol. 12. P. 381–390.
18. 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) // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. P. 54–59.
19. Park S.H., Nam E., Park J. et al. Randomized phase II study of irinotecan, leucovorin and 5-fluorouracil (ilf) versus cisplatin plus ilf (pilf) combination chemotherapy for advanced gastric cancer // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19. P. 729–733.
20. Parkin D.M. Global cancer statistics in the year 2000 // Lancet Oncol. 2001. Vol. 2. P. 533–543.

21. Roth A.D., Fazio N., Stupp R. et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 3217–3223.
22. Schipper D.L., Wagener D.J. Chemotherapy of gastric cancer // *Anticancer Drugs*. 1996. Vol. 7 (2). P. 137–149.
23. *TNM classification of malignant tumours* / Ed. by L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. 7th edition.
24. Tsukiyama I., Akine Y., Kajiura Y. Radiation therapy for advanced gastric cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988. Vol. 15 (1). P. 123–127.
25. Wagner A.D., Unverzagt S. Chemotherapy for advanced gastric cancer (Review) // *The Cochrane Collaboration*, 2010.
26. Weese J.L., Nussbaum M.L. Gastric cancer – surgical approach // *Hematol. Oncol.* 1992. Vol. 10. P. 31–35.

Поступила 25.07.12