

## МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК ЖЕЛУДКА: ТЕНДЕНЦИИ ЛЕЧЕНИЯ



Баймаков Сайфиддин Рисбаевич<sup>1</sup>, Адилходжаев Аскар Анварович<sup>1,2</sup>,  
Хусниддинов Низомуддин Зухруддин угли<sup>3</sup>, Рисбоев Рамзиддин Сайфиддинович<sup>1,2</sup>

1 - Ташкентский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

3. – Международный Университет «Кимё» в Ташкенте, Республика Узбекистан, г. Ташкент

## МАҲАЛЛИЙ РИВОЖЛАНГАН ВА МЕТАСТАТИК МЕЪДА САРАТОНИ: ДАВОЛАШНИНГ ТЕНДЕНЦИЯЛАРИ

Баймаков Сайфиддин Рисбаевич<sup>1</sup>, Адилходжаев Аскар Анварович<sup>1,2</sup>,  
Хусниддинов Низомуддин Зухруддин ўгли<sup>3</sup>, Рисбоев Рамзиддин Сайфиддинович<sup>1,2</sup>

1 - Тошкент давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 - Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

3. - Тошкент шаҳридаги "Кимё" халқаро университети, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

## LOCALLY SPREAD AND METASTATIC GASTRIC CANCER: TRENDS OF THE TREATMENT

Baymakov Saifiddin Risbaevich<sup>1</sup>, Adilkhodjaev Askar Anvarovich<sup>1,2</sup>,  
Khusnuddinov Nizomuddin Zukhruddin ugli<sup>3</sup>, Risboev Ramziddin Saifiddinovich<sup>1,2</sup>

1 - Tashkent State Medical University, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

3. - Kimyo International University in Tashkent, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: [bsayfiddin@yahoo.com](mailto:bsayfiddin@yahoo.com)

**Резюме.** Ошқозон саратонини таъхислаш ва даволаш ҳолатини акс эттирувчи вазият драматикдир: беморларнинг 65 фоизда мурожаат қилиш пайтида касалликнинг III ва IV босқичлари таъхисланади, 83 фоизда регионар лимфа тугунларида метастазлар мавжуд ва биринчи марта мурожаат қилганлар орасида бир йиллик ўлим 57 фоизга етади. Турли хил мултимодал терапия схемалари ҳозирча кам самарали ва жарроҳлик даволаш беморларнинг узоқ муддатли омон қолишининг ягона имконияти бўлиб қолмоқда.

**Калит сўзлар:** ошқозон саратони, кимётерапия, радиотерапия, кимё нур терапияси.

**Abstract.** The situation reflecting the state of diagnosis and treatment of gastric cancer is dramatic: 65% of patients are diagnosed with stages III and IV of the disease at the time of treatment, 83% have metastases in regional lymph nodes, and the one-year mortality rate among first-time patients reaches 57%. Various multimodal therapy regimens are still ineffective, and surgical treatment remains the only chance for long-term survival for patients.

**Key words:** gastric cancer, chemotherapy, radiotherapy, chemoradiation therapy.

Одиночное отдаленное метастатическое поражение определяется как то, которое имеет возможность местного лечения, независимо от первичного поражения желудка и регионарных лимфатических узлов [1, 2, 3].

Не существует крупномасштабных проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследований, чтобы предоставить

научно обоснованные доказательства лечения рака желудка с рецидивом или одиночным отдаленным метастазированием.

Большинство доказательств взяты из ретроспективных или мелкомасштабных исследований. Для пациентов с не-радикально резектабельной первичной опухолью или PS  $\geq 2$  основная стратегия лечения заключается в лечении рецидиви-

рующего и метастатического рака желудка или лучшего поддерживающего лечения. Для пациентов с радикально резектабельным первичным поражением и регионарными лимфатическими узлами и PS = 0-1 основная стратегия лечения основана на лечении рецидивирующего и метастатического рака желудка, а необязательной стратегией является индивидуализированное принятие решений. Оптимальный терапевтический вариант для таких пациентов должен обсуждаться в междисциплинарной комиссии.

**Лечение местно рецидивирующего рака желудка после операции.** Локальный рецидив определяется как повторное возникновение опухоли в месте резекции после радикальной гастрэктомии и метастазирования регионарного лимфатического узла. Большинство исследований, касающихся местного рецидива рака желудка, являются ретроспективными исследованиями, одним учреждением, и отсутствует крупномасштабное проспективное исследование.

Результаты одного исследования показали, что операция может быть важным прогностическим фактором для выживания, поскольку mOS пациентов, перенесших операцию, был значительно лучше, чем неоперабельных пациентов (25,8 против 6,0 месяцев) [4].

Хотя некоторые местные рецидивирующие заболевания поддаются хирургическому лечению, показания к хирургическому вмешательству необходимо строго соблюдать.

Для пациентов с местным рецидивом, которые не получали никакой предыдущей лучевой терапии, одновременная химиолучевая терапия была связана с преимуществами выживания.

Ретроспективное исследование показало, что одновременная химиолучевая терапия у пациентов с раком желудка с местным рецидивом в анастомическом участке или регионарных лимфатических узлах была связана с ORP 61,9% и mOS 35 месяцев [5].

По сравнению с одной только химиотерапией, одновременная химиолучевая терапия привела к более высокому ORR (87,8% против 63,0%,  $P = 0,01$ ), более длительной mOS (13,4 против 5,4 месяца,  $P = 0,06$ ) и лучшему контролю таких симптомов, как боль, кровотечение и обструкция (85,0% против 55,9%,  $P = 0,06$ ) [6].

Рецидив в оставшемся желудке после радикальной гастрэктомии обычно возникает в течение 10 лет после операции [7], и возможность резекции высока. ESD может быть выполнен для раннего желудочного остаточного рецидива без метастазирования в лимфатические узлы. Сообщалось, что скорость резекции блока и частота полной резекции составляют 91%-100% и 74%-94% [8].

Резекция рецидивирующего остаточного рака желудка на поздней стадии должна включать тотальную гастрэктомию, иссечение лимфатических узлов и комбинированную резекцию захваченных органов.

Регионарные лимфатические узлы, которые не были резецированы при первоначальной операции, должны быть резецированы. Следует отметить, что скорость метастазирования тощей кишки брыжейки и корневых лимфатических узлов вблизи анастомической стомы анастомоза Бильрота II высока и должна быть включена в поле для иссечения лимфатических узлов [9].

Для пациентов с неоперабельными опухолями и симптоматическими могут быть рассмотрены паллиативная резекция, шунтирование, имплантация стента или имплантация тощей кишки.

**Лечение рака желудка с неперитонеальным одиночным отдаленным метастазированием.** Профилактическое расслоение парааортальных лимфатических узлов при раке желудка не было признано полезным в исследовании JCOG9501 [10].

В исследовании REGATTA [11], анализ подгрупп метастазов пара-аортального лимфатического узла (No 16a2/b1) показал, что хирургическое вмешательство в сочетании с химиотерапией было связано с хорошим лечебным эффектом.

В настоящее время основным способом лечения метастазирования в парааортальные лимфатические узлы является неоадьювантная химиотерапия с последующей последовательной хирургией.

В исследовании JCOG0001 [12] сообщалось, что 2-3 цикла последовательной химиотерапии иринотекном и цисплатином до операции были связаны с клинической эффективностью 56%, частотой резекции R0 65% и 3-летней выживаемостью 27%.

Однако из-за высокого уровня смертности в этом исследовании оно было прекращено досрочно.

Исследование JCOG0405 [13] сообщили, что 2 цикла неоадьювантной химиотерапии S-1 и цисплатином с последующей гастрэктомией D2 с расслоением пара-аортального лимфатического узла при раке желудка с обширным метастазированием лимфатических узлов были связаны с уровнем излечения 64,7%, частотой резекции R0 82% и 3-летней ОВ 58,8%.

В исследовании JCOG1002 [14], доцетаксел добавляли к S-1 в сочетании с цисплатином в исследовании JCOG0405 (режим DCS), и было обнаружено, что наблюдаемая частота клинической ремиссии составляет 57,7%, частота резекции R0 84,6%, а частота патологической ремиссии составляет 50,0%, предполагая, что добавление доцетаксела не повышает эффективность лечения.

S-1 в сочетании с цисплатином по-прежнему считается первым выбором для этих пациентов [15].

Проспективное исследование, проведенное в больнице Чжуншань, связанной с Фуданьским университетом, показало, что общий PFS пациентов с раком желудка с изолированными метастазами пара-аортальных лимфатических узлов после неоадьювантной химиотерапии в сочетании с радикальной хирургией составил 18,1 месяца [16].

Синхронное метастазирование рака желудка в печень относится к метастазированию в печень, происходящему за 6 месяцев до, во время или через 6 месяцев после операции [17].

Одиночное отдаленное метастазирование в печень относится к одиночным печеночным метастазам диаметром  $\leq 5$  см, а метастазирование ограничено одной долей без вовлечения кровеносных сосудов и желчных протоков. В настоящее время отсутствуют проспективные рандомизированные данные контролируемых клинических исследований для лечения таких пациентов.

Результаты исследования REGATTA показали, что паллиативная хирургия только при первичном поражении не была связана с пользой для выживания [11]. Ретроспективное исследование показало, что селективные пациенты с раком желудка с метастазами в печень, то есть в том числе в возрасте  $< 65$  лет, с нормальным уровнем канцероэмбрионального антигена (CEA) и ракового антигена 199 (CA199) на момент постановки диагноза и рака, не связанного с EGJ, могут получить преимущества выживания с помощью последовательной химиотерапии и хирургии [18].

Результаты мета-анализа показали, что прогноз пациентов, у которых метастазы в печень были резецированы, был значительно лучше, чем у нерезекционных (mOS, 23,7 против 7,6 месяцев) [19].

Систематический обзор показал, что 1-, 2-, 3- и 5-летние показатели ОБ пациентов, перенесших гастрэктомию плюс гепатэктомию, были значительно выше, чем у пациентов с одной только гастрэктомией [20].

Систематический обзор 39 ретроспективных исследований показал, что резекция метастазов в печени может значительно улучшить прогноз (OR = 0,50;  $P < 0,001$ ), особенно на Дальнем Востоке по сравнению с западными исследованиями, а также у пациентов с солитарными метастазами в печень [21].

Мета-анализ показал, что относительно ранняя стадия T и N, отсутствие сосудистой инвазии, максимальный диаметр метастазов в печени  $< 5$  см, отрицательный запас, нормальные предоперационные уровни CEA и CA19-9 были важными факторами для лучшего прогноза у пациентов с раком желудка с метастазами в печень, которые

прошли системную химиотерапию с последующей операцией [22].

Результаты анкетного опроса EORTC и JCOG [23], проведенные в 2017 году в 17 европейских странах и 55 исследовательских центрах Японии на пациентах с раком желудка с метастазами в печени, первичные и метастатические очаги которых могут быть резецированы, обнаружили, что большинство центров рекомендуют предоперационную химиотерапию с последующей резекцией первичных и метастатических очагов.

Для пациентов с солитарными отдаленными метастазами в печени, не подходящими для хирургического вмешательства, может быть рассмотрена систематическая химиотерапия в сочетании с другими местными методами лечения, включая РЧА [24], микроволновую абляцию (MWA) [25], инфузионную химиотерапию печеночной артерии (HAIC) [26], трансартериальную химиоэмболизацию (TACE) [27] и стереотаксическая лучевая терапия тела (SBRT) [28].

Ретроспективное многоцентровое исследование из Японии не обнаружило существенной разницы в выживаемости между пациентами, перенесшими хирургическую резекцию, и теми, кто прошел местное лечение, но также отметило, что пациенты, подвергшиеся стадии N0 / N1 после резекции их единственного метастатического и первичного поражения, имели значительно лучшие результаты от операции или местного лечения [29].

Результаты мета-анализа показали, что, по сравнению с системной химиотерапией, системная химиотерапия в сочетании с РЧА у пациентов с метастазами в печени (диаметр  $< 3$  см) может значительно продлить время выживания этих пациентов, при mOC 22,93 месяца [30].

Опухоли Крукенберга представляют собой метастатическое поражение рака желудка, которое было метастазировано в яичник. Систематическая химиотерапия по-прежнему является основным лечением для этих пациентов. Тем не менее, некоторые ретроспективные исследования показали, что систематическая химиотерапия в сочетании с хирургической резекцией первичной опухоли и / или метастазированием яичников может обеспечить некоторые преимущества выживания для этих пациентов, увеличив их среднюю выживаемость с 6-9 месяцев до 19-23,7 месяцев [31].

Наиболее определяющими прогностическими факторами этих пациенток были ECOG PS 0-1, резекция R0 (радикальная резекция первичного поражения и метастатическое поражение яичников) и послеоперационная системная химиотерапия [32], в то время как патология перитонеальных кольцевых клеток и метастазирование

перитонеального семени были плохими прогностическими факторами [33]. Для пациенток с одиночным отдаленным метастазированием в яичниках было обнаружено, что только некоторые высоко отобранные пациенты получают пользу от операции в сочетании с системной химиотерапией. Тем не менее, нет определенного консенсуса относительно выбора пациентов, сроков лечения и методов таких операций.

**Лечение метакронного единичного отдаленного метастазирования РЖ без перитонеального метастазирования.** Метастазы в печень, обнаруженные более чем через 6 месяцев после радикальной гастрэктомии, определяются как метакронные метастазы в печень. Результаты ретроспективного исследования и мета-анализа показали, что пациенты, перенесшие гепатэктомию по поводу метакронного поражения, имели лучшую выживаемость, чем нерезецированные опухоли, с mOS 22-26 месяцев против 3-7 месяцев ( $P < 0,001$ ) [21, 34].

Кроме того, для аналогичного лечения не было обнаружено различий в выживаемости между пациентами с синхронными и метакронными метастазами в печень. Также сообщалось, что прогноз пациентов с метакронными метастазами в печень был лучше, чем у пациентов с синхронными метастазами в печень [35].

Ретроспективное исследование показало, что чрескожная РЧА для метакронных метастазов РЖ в печени была ограничена пациентами с однократным метастазированием без внепеченочных метастатических поражений, но комбинация с системной химиотерапией была полезна для продления ОВ [36].

Резекция яичников в сочетании с медикаментозной терапией является важным методом лечения пациенток с метакронным метастазированием яичников после операции рака желудка. По сравнению с монокимиотерапией, резекция яичников в сочетании с химиотерапией может увеличить mOS [37].

По сравнению с синхронным метастазированием в яичниках, хирургическая резекция метакронных метастазов в яичниках была связана с превосходным преимуществом выживаемости; mOS составил 36 месяцев и 17 месяцев соответственно [38].

#### Литература:

1. Li, Q., et al., Magnetic anchoring and guidance-assisted endoscopic irreversible electroporation for gastric mucosal ablation: a preclinical study in canine model. *Surg Endosc*, 2021. 35(10): p. 5665-5674.
2. Takizawa, K., et al., A nonrandomized, single-arm confirmatory trial of expanded endoscopic submucosal dissection indication for undifferentiated early gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group

- study (JCOG1009/1010). *Gastric Cancer*, 2021. 24(2): p. 479-491.
3. Duan, K., et al., Risk Factors and Timing of Additional Surgery after Noncurative ESD for Early Gastric Cancer. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2022. 2022: p. 3421078.
4. Boghossian, M.B., et al., EUS-guided gastroenterostomy versus duodenal stent placement and surgical gastrojejunostomy for the palliation of malignant gastric outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*, 2021. 406(6): p. 1803-1817.
5. Kim, G.H., et al., Recent Updates in Gastrointestinal Stent Placement from the Esophagus to the Colon: A Radiological Perspective. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2022. 45(4): p. 425-437.
6. Shike, M., et al., Direct percutaneous endoscopic jejunostomies for enteral feeding. *Gastrointest Endosc*, 1996. 44(5): p. 536-40.
7. Ilson, D.H., Advances in the treatment of gastric cancer: 2020-2021. *Curr Opin Gastroenterol*, 2021. 37(6): p. 615-618.
8. Hacker, U., A. Hoffmeister, and F. Lordick, [Gastric Cancer: diagnosis and current treatment strategies]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2021. 146(23): p. 1533-1537.
9. Bacalbasa, N., et al., Neoadjuvant intraperitoneal chemotherapy for advanced stage gastric cancer (Review). *Exp Ther Med*, 2021. 22(5): p. 1314.
10. Shen, J., et al., Adjuvant SOX chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy after D2 radical resection of locally advanced esophagogastric junction (EGJ) adenocarcinoma: study protocol for a randomized phase III trial (ARTEG). *Trials*, 2021. 22(1): p. 753.
11. Kim, D.W., et al., Neoadjuvant versus Postoperative Chemoradiotherapy is Associated with Improved Survival for Patients with Resectable Gastric and Gastroesophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2022. 29(1): p. 242-252.
12. Smalley, S.R., et al., Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*, 2012. 30(19): p. 2327-33.
13. Hazard, L., J. O'Connor, and C. Scaife, Role of radiation therapy in gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*, 2006. 12(10): p. 1511-20.
14. Moertel, C.G., et al., Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet*, 1969. 2(7626): p. 865-7.
15. A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. *Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer*, 1982. 49(9): p. 1771-7.
16. Hallissey, M.T., et al., The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy



or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet*, 1994. 343(8909): p. 1309-12.

17. Zhang, Z.X., et al., Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. 42(5): p. 929-34.

18. Тилляшайхов, М. Н., Адилходжаев, А. А., Худояров, С. С., Рахимов, О. А., Бойко, Е. В., Хасанов, Ш. Т., ... & Отабоев, А. Х. Первый опыт лапароскопической гастрэктомии с d2 лимфодиссекцией. *Ўзбекистон хирургияси*, 91.

19. Moningi, S., et al., IMRT Reduces Acute Toxicity in Patients Treated With Preoperative Chemoradiation for Gastric Cancer. *Adv Radiat Oncol*, 2020. 5(3): p. 369-376.

20. Trip, A.K., et al., IMRT limits nephrotoxicity after chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiation Oncol*, 2014. 112(2): p. 289-94.

21. Rizaev J. A. et al. Immunological and Clinical Aspects of Oral Inflammatory Diseases in the Development of Postpartum Septic Complications // *International Journal of Integrative and Modern Medicine*. – 2024. – Т. 2. – №. 12. – С. 253-257.

22. Rizaev J. A. et al. Physico-chemical parameters of mixed saliva and their correction in patients in the post-covid period // *Cardiometry*. – 2022. – №. 25. – С. 1168-1173.

23. Rizaev J. A., Khazratov A. I., Iordanishvili A. K. Morphofunctional characteristics of the mucous membrane of the masticatory apparatus in experimental carcinogenesis // *Russian Journal of Dentistry*. – 2021. – Т. 25. – №. 3. – С. 225-231.

24. Ng, S.P. and T. Leong, Role of Radiation Therapy in Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2021. 28(8): p. 4151-4157.

25. Shinde, A., et al., The evolving role of radiation therapy for resectable and unresectable gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2019. 4: p. 64.

26. Macdonald, J.S., et al., Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*, 2001. 345(10): p. 725-30.

27. Hamasaki, T., et al., [Two Cases of Unresectable Gastric Cancer Where Bleeding Was Controlled by Radiation]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2020. 47(13): p. 2364-2366.

28. Hashimoto, K., et al., Palliative radiation therapy for hemorrhage of unresectable gastric cancer: a single institute experience. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009. 135(8): p. 1117-23.

29. Al-Batran, S.E. and S. Lorenzen, Management of Locally Advanced Gastroesophageal Cancer: Still a Multidisciplinary Global Challenge? *Hematol Oncol Clin North Am*, 2017. 31(3): p. 441-452.

30. Cai, Z., et al., Comparative effectiveness of preoperative, postoperative and perioperative treatments for resectable gastric cancer: A network

meta-analysis of the literature from the past 20 years. *Surg Oncol*, 2018. 27(3): p. 563-574.

31. Cocolini, F., et al., Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Surg*, 2018. 51: p. 120-127.

32. Al-Batran, S.E., et al., Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*, 2019. 393(10184): p. 1948-1957.

33. Ychou, M., et al., Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*, 2011. 29(13): p. 1715-21.

34. Cats, A., et al., Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018. 19(5): p. 616-628.

35. Cunningham, D., et al., Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 2006. 355(1): p. 11-20.

36. Dikken, J.L., et al., Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(14): p. 2430-6.

37. Ajani, J.A., et al., Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol*, 2006. 24(24): p. 3953-8.

38. van Hagen, P., et al., Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*, 2012. 366(22): p. 2074-84.

### **МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК ЖЕЛУДКА: ТЕНДЕНЦИИ ЛЕЧЕНИЯ**

*Баймаков С.Р., Адилходжаев А.А., Хуснуддинов Н.З.,  
Рисбоев Р.С.*

**Резюме.** Ситуация, отражающая состояние диагностики и лечения рака желудка драматична: у 65% больных к моменту обращения диагностируются III и IV стадии заболевания, у 83% есть метастазы в регионарных лимфоузлах, а одногодичная летальность среди впервые обратившихся достигает 57%. Различные схемы мультимодальной терапии пока малоэффективны и хирургическое лечение остается единственным шансом больных на долгосрочную выживаемость.

**Ключевые слова:** рак желудка, химиотерапия, радиотерапия, химиолучевая терапия.