

На правах рукописи

КУДРЯВЦЕВ Дмитрий Дмитриевич

**НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
В РЕЖИМЕ УСКОРЕННОГО ГИПЕРФРАКЦИОНИРОВАНИЯ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
РАКОМ ЖЕЛУДКА**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Обнинск – 2020

Работа выполнена в Медицинском радиологическом научном центре имени А.Ф. Цыба – филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Игорь Александрович Гулидов**
доктор медицинских наук **Виталий Юрьевич Скоропад**

Официальные оппоненты:

Вальков Михаил Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Лядов Владимир Константинович – доктор медицинских наук, заведующий отделением онкологии №4. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения города Москвы.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Защита состоится « ____ » _____ 2020 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.047.03 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, дом 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Медицинского радиологического центра им. А.Ф. Цыба – филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, дом 4) и на сайте: <http://mrgc.nmicr.ru>.

Автореферат разослан « ____ » « _____ » 2020 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Гуменецкая Юлия Васильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Рак желудка сохраняет ведущие позиции по показателям онкологической заболеваемости и смертности в России и в мире. В мире рак желудка занимает пятое место по заболеваемости (952000 – 6,8%) и третье место по смертности (723000 – 8,8%) пациентов [GLOBOCAN, 2018]. В структуре онкологической заболеваемости населения РФ показатели сопоставимы с мировыми: шестое место в структуре заболеваемости и третье место в структуре смертности. В 2018 г. абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака желудка в России составило 34157, летальность на первом году составила 47,4% [Каприн А.Д. и др., 2018].

Несмотря на прогресс, достигнутый в диагностике и хирургическом лечении рака желудка (улучшение диагностических возможностей, расширение объема лимфодиссекции, совершенствование анестезиологического пособия), общая пятилетняя выживаемость пациентов не превышает 18–25% [Asplund J. et al., 2018]. Общая пятилетняя выживаемость при IIa стадии заболевания составляет 47%, IIb – 33%, III – 26% и IV стадии – 5% [Amin M.B. et al., 2017].

В ряде рандомизированных исследований было убедительно показано, что применение дополнительных методов противоопухолевого воздействия позволяет статистически значимо улучшить отдаленные результаты хирургического лечения [Intergroup 0116 – SWOG 9008, MAGIC, ACTS-GC]. В связи с этим комбинированное лечение: гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 + адьювантная/периперационная химиотерапия (химиолучевая терапия) в настоящее время является стандартом лечения местно-распространенного рака желудка в различных регионах мира. Весьма перспективным вариантом, по данным многих авторов, является применение неоадьювантной терапии.

Основные цели неоадьювантной терапии состоят в достижении регрессии первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов; увеличении числа радикальных операций (R0); уничтожении микрометастазов и циркулирующих раковых комплексов; снижении биологического потенциала опухолевых клеток, уменьшении их способности к формированию метастазов при интраоперационной диссеминации. По данным ряда исследований, преимущественно в рамках I–2 фаз, неоадьювантная химиолучевая терапия имеет преимуще-

ства по сравнению с другими вариантами противоопухолевого воздействия [Ружникова А.А. и др., 2013; Trip A.K., et al., 2014; Badgwell B., et al., 2016]. К ним относятся: высокая частота завершенности терапии; умеренные токсические реакции, отсутствие роста числа послеоперационных осложнений и летальности; высокая частота объективного ответа опухоли, в том числе полной морфологической регрессии; увеличение числа радикальных (R0) операций.

Все перечисленное делает актуальными разработку и внедрение эффективных методик предоперационной химиолучевой терапии.

Исходя из теоретических предпосылок, анализа данных литературы, а также многолетнего собственного опыта комбинированного лечения рака желудка, наша гипотеза состояла в следующем. Сочетание пролонгированного курса лучевой терапии и системной химиотерапии в неоадьювантном режиме должно привести к существенному повреждению первичной опухоли и регионарных метастазов, способствовать увеличению частоты выполнения радикальных (R0) операций, осуществить максимально раннее (и потому более эффективное) воздействие на микрометастазы и циркулирующие опухолевые комплексы. Последнее исключительно важно, так как именно отдаленные метастазы являются основной причиной смерти больных раком желудка. Поскольку ранняя урТ-стадия и интактные регионарные лимфатические узлы (урN0), как и выраженная морфологическая регрессия в ответ на проведение предоперационной терапии признаны основными факторами благоприятного прогноза, при успешной реализации разработанной программы лечения мы вправе ожидать улучшения отдаленных результатов.

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных местно-распространенным раком желудка с неоадьювантной химиолучевой терапией в режиме ускоренного гиперфракционирования и последующим радикальным хирургическим вмешательством.

Задачи исследования

1. Разработать и апробировать методику комплексного лечения больных местно-распространенным раком желудка с неоадьювантной химиолучевой терапией в режиме ускоренного гиперфракционирования и последующей гастрэктомией D2.

2. Изучить безопасность комплексного лечения по критериям: степень, структура и частота развития токсических реакций и послеоперационных осложнений.

3. Оценить непосредственные эффекты неоадьювантной химиолучевой терапии по критериям: степень клинической регрессии опухоли и лечебного патоморфоза.

4. Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения по критериям: частота и сроки развития локо-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов, трехлетняя общая и безрецидивная выживаемость; провести их анализ в зависимости от различных клинкоморфологических факторов.

Научная новизна

Впервые разработана и апробирована в клинике методика неоадьювантной химиолучевой терапии в режиме ускоренного гиперфракционирования в составе комплексного лечения местно-распространенного рака желудка. Впервые, в рамках 2-й фазы клинического исследования, на достаточном количестве пациентов и при сроках наблюдения более трех лет изучена и оценена безопасность и эффективность проведения комплексного лечения по критериям: частота и степень токсических реакций и послеоперационных осложнений, выраженность клинической регрессии и лечебного патоморфоза опухоли, частота и сроки развития локо-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов, трехлетняя выживаемость.

Практическая значимость

Преимущества предлагаемого режима фракционирования дозы выражаются в виде уменьшения нагрузки на здоровые ткани, частоты проявления и степени выраженности лучевых реакций, усиления повреждения опухоли и сокращения общего времени проведения неоадьювантной терапии. С учетом полученных положительных клинических данных о безопасности и эффективности комплексного лечения больных местно-распространенным раком желудка, данная методика может быть рекомендована для изучения в рамках многоцентрового рандомизированного исследования и последующего применения в практическом здравоохранении.

Внедрение работы: основные положения и материалы диссертации внедрены в практическую работу медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Неoadьювантная химиолучевая терапия в режиме ускоренного гиперфракционирования с дневным дроблением дозы 1 Гр + 1,5 Гр, пять дней в неделю, до СОД 45 Гр с одновременной химиотерапией препаратами: капецитабин в дозе 1850 мг/м² per os, в два приема с интервалом 12 часов, в течение всего курса лучевой терапии; и оксалиплатин в дозе 85 мг/м² внутривенно капельно в 1-й и 21-й дни курса, завершена в полном объеме у большинства пациентов (87%) и сопровождается умеренными токсическими реакциями (3–4 ст. – 22%).

2. Хирургический этап лечения, после неoadьювантной химиолучевой терапии, сопровождается высокой частотой резекции R0 (96%) и не приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений (24%).

3. Проведение неoadьювантной химиолучевой терапии в режиме ускоренного гиперфракционирования приводит к выраженной морфологической регрессии первичной опухоли и лимфоузлов (1a/b ст. лечебного патоморфоза – 45 %).

4. Достижение выраженного (1a/b ст.) лечебного патоморфоза опухоли после неoadьювантной химиолучевой терапии приводит к статистически значимому увеличению показателей общей и безрецидивной выживаемости ($p = 0,0001$).

Степень достоверности и апробация результатов работы

Основные положения и научные результаты диссертационной работы докладывались и получили положительную оценку на научно-практических конференциях и конгрессах: научно-практическая конференция «Радиация и организм» (г. Обнинск, ноябрь 2017), научно-практическая конференция, посвященная памяти академика А.Ф. Цыба «Перспективные направления в онкологии» (г. Обнинск, ноябрь 2017), X Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, посвященный памяти академика Н.Н. Трапезникова (г. Сочи, апрель 2018), научно-практическая конференция «Инновационные технологии в клинической онкологии» (г. Грозный, апрель 2018), конгресс молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» (г. Томск, май 2018), IV Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи – 2018» (г. Санкт-Петербург, июль 2018), «Первый международный форум онкологии и радиологии» (г. Москва, сентябрь 2018), «XXII

Съезд Европейского Общества Хирургии» (г. Ереван, Армения, сентябрь 2018), I научно-практическая конференция «Парадигмы лекарственной терапии у онкологических больных» (г. Обнинск, апрель 2019), научно-практическая конференция «Школа онкологов и радиологов 2019» (г. Калининград, апрель 2019), «Первый приволжский онкологический форум» (г. Уфа, июнь 2019), «XXIII онкологический конгресс» (г. Москва, ноябрь 2019), научно-практическая конференция «Радиация и Организм» (г. Обнинск, ноябрь 2019).

Апробация диссертационной работы была проведена на конференции клинического сектора МРНЦ им. А.Ф. Цыба 4 февраля 2020 г.

Личный вклад автора

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно на базе отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Автором выполнен клинический анализ данных 45 пациентов, сформирована база данных, проведена аналитическая и статистическая обработка полученных результатов (непосредственные и отдаленные результаты лечения) с научным обоснованием выводов и обобщением их в публикациях, докладах.

Публикации

Основное содержание диссертационного исследования полностью отражено в 12 опубликованных печатных работах, в том числе в четырех публикациях в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени, и доложено на 13 научных конференциях.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 50 рисунками. Список используемой литературы включает 154 источника, из них 45 отечественных, 109 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба проведена 2-я фаза клинического исследования безопасности и эффективности неoadъювантной химиолучевой терапии с последующей гастрэктомией D2 у больных местно-распространенным раком желудка. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом и утвержден на Ученом Совете Центра. Все больные подписали информированное согласие.

Основные критерии включения больных в исследование были следующими: (1) подписанное информированное согласие; (2) первичный, морфологически подтвержденный местно-распространенный рак желудка (сТ3-4b N0-3b M0; клиническая стадия 2B-4A); (3) возраст больных от 18 до 75 лет; (4) статус ECOG – 0–1; (5) адекватные показатели кроветворения, функции сердечно-сосудистой системы, почек и печени, не препятствующие проведению химиотерапии, лучевой терапии и хирургического лечения; (6) отсутствие первично-множественных злокачественных новообразований; (7) для женщин репродуктивного возраста – отсутствие беременности и лактационного периода.

Основные критерии исключения больных из исследования были следующими: (1) гиперчувствительность к препаратам платины, капецитабину, или их компонентам; (2) наличие противопоказаний к проведению химиотерапии, лучевой терапии и хирургического лечения; (3) сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; (4) нежелание больного продолжать участие в исследовании; (5) наличие оснований, требующих выполнения неотложных операций.

В исследование было включено 45 больных. Мужчин было 28 (62%), женщин – 17 (38%). Возраст больных варьировал от 40 до 77 лет (медиана – 62 года).

У большинства больных первичная опухоль располагалась в верхней и средней третях желудка (46% и 38% соответственно), и значительно реже – в нижней трети желудка. Следует отметить, что у каждого третьего больного имело место субтотальное (две анатомические области) либо тотальное поражение желудка опухолью.

Распространение опухоли на пищевод (подтвержденное данными эндоскопического, рентгенологического и морфологического исследований) имело место у каждого четвертого больного. Таким образом, у абсолютного большинства больных имело место неблаго-

приятное в прогностическом плане поражение проксимальных отделов желудка, распространение на два и более отдела, а также на пищевод. В абсолютном большинстве наблюдений опухоли характеризовались инфильтративным ростом – 80% случаев. Следует подчеркнуть, что по данным как отечественных, так и зарубежных авторов, язвенно-инфильтративный и диффузно-инфильтративный типы роста опухолей относятся к прогностически неблагоприятным, и сопровождаются наиболее низкими показателями выживаемости. Наиболее часто опухоль желудка имела строение низкодифференцированной аденокарциномы, включая перстневидно-клеточный рак, что, по данным литературы, также относится к прогностически неблагоприятным факторам. Высокая степень дифференцировки опухоли имела место только у 9% больных.

В большинстве случаев имело место распространение опухоли на субсерозный и серозный слои стенки желудка; у 85% больных имелись клинические признаки наличия регионарных метастазов, большинство больных (84,5%) имели 3-ю стадию. Таким образом, все больные соответствовали основным критериям включения в исследование и соответствовали категории «местно- и регионарно-распространенного рака желудка и кардио-эзофагеальной зоны».

Характеристика методов обследования

Основными методами диагностики, стадирования и оценки эффекта были следующие: фиброгастроскопия с биопсией, рентгенологическое исследование желудка, ультразвуковое исследование надключичных областей и органов малого таза, эндосонография, спиральная компьютерная томография брюшной и грудной полостей, лапароскопия с цитологическим исследованием мазков-отпечатков и смывов с брюшины. По показаниям проводились другие методы уточняющей диагностики. Только комбинация этих исследований позволяла объективно оценить характер и распространенность опухоли в желудке (размеры опухоли, глубину инвазии, тип роста, мультицентричность) и за его пределами (распространение на пищевод и двенадцатиперстную кишку, инвазия в окружающие структуры); метастазирование по регионарным и отдаленным лимфоколлекторам; диссеминацию по брюшине; метастатическое поражение отдаленных органов – печени, легких, костей скелета, яичников; а также определить стадию заболевания и получить материал для морфологической верификации. Исследования проводили до начала химиолучевой терапии и непосредственно перед хирургическим этапом лечения.

Морфологическая верификация диагноза являлась обязательной на дооперационном этапе и была получена в 100% случаев. Для этого использовали биопсийный материал, полученный при эндоскопическом исследовании.

Спиральная компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей в нашем исследовании была основным методом оценки локо-регионарного распространения опухоли, исключения отдаленных метастазов и последующей оценки ответа опухоли на проводимую химиолучевую терапию. На основе выполненных СКТ были выделены основные характеристики, которые оценивали при уточняющей диагностике категории сТ [Агабабян Т.А. и др., 2013]: (1) Утолщение стенки желудка. Толщина стенки желудка при наличии опухолевого поражения достоверно увеличивалась и составляла 6–24 мм. (2) Структура стенки желудка. Структура стенки желудка в зоне опухолевого поражения характеризовалась неоднородностью за счет появления участков различной плотности в постконтрастные фазы исследования; также отмечалось нарушение слоистого строения. (3) Состояние наружного контура желудка в зоне опухолевого поражения. Нечеткость наружного контура стенки желудка, наличие инфильтрации или узловых образований по контуру, в проекции связочного аппарата желудка и в парагастральной клетчатке свидетельствовали о внеорганным распространении опухоли. (4). Соотношение стенки желудка в зоне поражения с соседними органами. Плотное прилегание стенки желудка в зоне поражения или зоны инфильтрации в соседние органы (поджелудочная железа, левая доля печени, селезенка, левый надпочечник и т.д.), их неоднородность в зоне прилегания к опухоли свидетельствовали о наличии опухолевой инвазии. Симптомкомплекс локо-регионального распространения опухоли желудка по данным СКТ подробно описан ранее [Агабабян Т.А. и др., 2019].

Всем пациентам на заключительном этапе обследования, до планирования лечения, была выполнена диагностическая лапароскопия для оценки распространения опухолевого процесса и исключения отдаленных метастазов, прежде всего – перитонеальных.

Методика проведения предоперационной химиолучевой терапии

В нашем исследовании лучевая терапия проводилась в СОД 45 Гр в режиме ускоренного гиперфракционирования с использованием методики дневного дробления дозы: 1 Гр + 1,5 Гр с интервалом 4–5 часов (при $\alpha/\beta = 3$, изоэффективно 50 Гр классического фракционирования). Ежедневное облучение двумя фракциями в день в пределах

1–1,5 Гр обосновано различием в скорости восстановления сублетальных повреждений опухолевых и нормальных клеток, нивелированием кислородного эффекта, что создает возможность усиления повреждающего действия излучения на опухоль при одновременном уменьшении повреждения здоровых тканей. Продолжительность курса облучения составляла 18 дней (с учетом выходных дней – 24 дня). Таким образом, предложенный курс лучевой терапии теоретически обоснован, поскольку позволяет достаточно быстро подвести высокую очаговую дозу с максимальным повреждением опухоли и сохранением окружающих органов и тканей, что принципиально важно, учитывая последующее оперативное вмешательство.

Химиотерапия проводилась следующими препаратами: (1) капецитабин в дозе 1850 мг/м² per os за два приема с интервалом 12 часов в течение всего курса лучевой терапии, включая выходные дни. Первый прием препарата – за 1 ч до первого сеанса облучения; (2) оксалиплатин в дозе 85 мг/м² вводился внутривенно капельно один раз в три недели (1-й, 21-й дни). Хирургическое лечение планировалось через 4–6 недель после окончания неoadъювантного курса химиолучевого лечения.

Хирургическое лечение больных раком желудка

С учетом значительной исходной локо-регионарной распространенности опухоли, у абсолютного большинства больных была выполнена гастрэктомия (43 больных – 96%). В одном случае была выполнена дистальная субтотальная резекция желудка, еще в одном случае операция была ограничена лапаротомией. Операция была расценена как радикальная у 43 больных (96%), в одном случае она имела паллиативный характер в связи с наличием отдаленных метастазов. Во всех случаях с желудком единым блоком удаляли малый и большой сальники, а также следующие группы лимфатических узлов: правые и левые (в случае гастрэктомии) паракардиальные, вдоль малой и большой кривизны желудка, над- и подпривратниковые, вдоль общей печеночной, левой желудочной, селезеночной артерий и чревного ствола (лимфодиссекция D2).

Резекцию окружающих органов либо их сегментов производили в случае подозрения на вовлечение в опухолевый процесс, принципиальную спленэктомию не выполняли. Резекция сегментов пищевода и двенадцатиперстной кишки, а также брыжейки поперечно-ободочной кишки не рассматривалась как комбинированное вмешательство.

Операцию завершали: в случае гастрэктомии – формированием позадибодочного эзофагоэнтероанастомоза с межкишечным соустьем по Ру (с использованием ручного либо аппаратного шва; в случае дистальной субтотальной резекции желудка – формированием гастроэнтероанастомоза по способу Бильрот-2 на длинной петле с межкишечным соустьем по Брауну.

Методы динамического наблюдения за больными, анализа и статистической обработки данных

В МРНЦ организована диспансеризация пациентов после завершения лечения. Контрольные обследования проводились амбулаторно либо (по показаниям) стационарно каждые 3 мес. в течение 1–2 года после лечения; каждые 6 мес. в течение 3–5 лет после лечения; в последующем – ежегодно либо при появлении жалоб.

Накопление, хранение и статистическую обработку информации проводили на персональном компьютере с помощью базы данных Microsoft Works 9, электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ SPSS v.22 for Windows v.10.0.

Безопасность, непосредственную эффективность и отдаленные результаты комбинированного лечения больных местно-распространенным раком желудка с неоадьювантной химиолучевой терапии оценивали по следующим критериям:

- степень, структура и частота развития токсических реакций и послеоперационных осложнений;
- степень клинической регрессии первичной опухоли и лимфатических узлов;
- степень лечебного патоморфоза;
- частота и сроки развития локо-региональных рецидивов и отдаленных метастазов;
- трехлетняя общая и безрецидивная выживаемость.

Анализ общей и безрецидивной выживаемости больных производили по методу Kaplan-Meier. Для сравнения кривых выживаемости использовали логарифмический ранговый критерий (log-rank test). Достоверность различий между показателями оценивали с помощью точного критерия Фишера, между средними значениями – с помощью двустороннего непарного критерия Р и теста Mann-Whitney. Для выявления независимых факторов прогноза применяли многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса. Различия считали статистически значимыми, если величина p была меньше 0,05.

Осложнения комбинированного лечения: токсические реакции, послеоперационные осложнения

Химиолучевая терапия в запланированном объеме была реализована у 39 больных (87%). Лучевой компонент был завершен в полном объеме у 42 больных (93%). В трех случаях лучевая терапия была прервана на дозах 37,5 Гр (1 больной), 40 Гр (1 больных) и 42,5 Гр (1 больной). Химиотерапия была завершена в полном объеме у 39 (87%) больных. В шести случаях (13%) в связи с развитием токсических реакций потребовалась редукция дозы капецитабина либо его отмена. В целом токсические проявления имели место у 44 больных. В таблице 1 представлены данные о степени различных видов токсичности. Как следует из представленных данных, преобладала 1-я и 2-я степени токсичности; 3-я степень имела место у 9 (20%) больных, 4-я степень – у 1 (2,2%) больного.

Таблица 1 – Степень различных видов токсичности по классификации CTCAE version 4.0

Токсичность	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Гематологическая	19 (41,3%)	5 (10,9%)	2 (4,3%)	0 (0%)
Гастроинтестинальная	16 (35,6%)	13 (28,9%)	6 (13,3%)	1 (2,2%)
Печеночная	17 (36,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Десквамация	10 (22,2%)	2 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Сенсорная	6 (13,3%)	2 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Другая	1 (2,2%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)	0 (0%)

Следует отметить, что наряду с ожидаемыми токсическими реакциями, у 12 (26,6%) больных проведение химиолучевой терапии сопровождалось положительными клиническими проявлениями. В основном это было связано с восстановлением проходимости пищи по пищеводу, купированием дисфагии, улучшением аппетита.

На втором этапе, после завершения курса химиолучевой терапии, предусмотренного перерыва и контрольного обследования, проводилось хирургическое лечение. Минимальный интервал времени от завершения НХЛТ до операции составил 26 дней, максимальный – 86

дней, медиана – 44 дня. У большинства больных удалось выполнить радикальную R0 операцию – в 43 (96%) случаях. Длительность операций варьировала в пределах 160–270 минут, медиана составила 185 минут. Продолжительность послеоперационного пребывания больных в стационаре колебалась от 9 до 44 дней, медиана составила 12 дней. Осложнения 2-й и более степени тяжести наблюдались у 10 (22,0%) больных. Осложнения, потребовавшие инвазивных вмешательств, имели место в 6 (13,2%) случаях, в том числе лечение в условиях общей анестезии – только в 2 (4,4%) случаях (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение послеоперационных осложнений в зависимости от их степени по классификации Clavien-Dindo

Степень осложнений	Количество осложнений (%)
Степень I	7 (15,5)
Степень II	4 (8,8)
Степень IIIa	4 (8,8)
Степень IIIb	2 (4,4)
Степень 4–5	0

Повторные операции выполнялись по поводу недостаточности швов культи двенадцатиперстной кишки (1 больной) и спаечной тонкокишечной непроходимости (1), таким образом, частота выполнения релапаротомий составила 4,4%. Следует подчеркнуть, что ни в одном случае мы не наблюдали таких грозных осложнений желудочной хирургии, как несостоятельность швов желудочно-кишечного и пищеводно-кишечного анастомозов, а также деструктивного панкреатита. Случаев послеоперационной летальности в исследуемой группе больных также отмечено не было.

Непосредственные результаты лечения: клиническая регрессия опухоли, лечебный патоморфоз

После завершения курса неoadьювантной химиолучевой терапии и перерыва в лечении пациенту проводилось контрольное обследование, включающее в себя, наряду с общеклиническими тестами, спиральную компьютерную томографию органов грудной и брюшной полостей, эзофагогастродуоденоскопию, рентгеноскопию с контрастированием. Клинический ответ опухоли на проводимое лечение оценивали с помощью лучевых и эндоскопических методов диагностики, ведущим из которых была СКТ.

В таблице 3 представлено распределение больных в зависимости от клинического ответа опухоли на проведенную химиолучевую терапию.

Таблица 3 – Распределение больных раком желудка в зависимости от ответа опухоли

Ответ опухоли	Количество больных (%)
Полный	1 (2,2%)
Неполный	19 (42,2%)
Стабилизация	23 (51,2%)
Прогрессирование	2 (4,4%)

Как следует из представленных в таблице 3 данных, у абсолютного числа больных имел место неполный ответ опухоли и стабилизация процесса. Распространение опухоли на пищевод в нашем исследовании имело место у 11 из 45 больных (24,4%). При контрольном обследовании перед хирургическим этапом лечения отсутствие поражения пищевода было зафиксировано в 8 (17,7%) случаях, а уменьшение его протяженности – еще в 2 (4,4%) случаях. Достижение подобного эффекта неoadьювантной терапии способствовало купированию либо снижению симптомов дисфагии, улучшению проходимости пищи, положительно сказывалось на общем состоянии больного и переносимости химиолучевой терапии.

Патоморфоз первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов изучен у 44 больных (в одном случае хирургическое вмешательство было ограничено лапаротомией). В таблице 4 представлены данные степени патоморфоза опухоли после проведенного комплексного лечения.

Таблица 4 – Степени патоморфоза опухоли по классификации Becker (2003 г.)

Степень патоморфоза	Количество пациентов (%)
Ia	3 (6,8)
Ib	17 (38,6)
II	6 (13,6)
III	18 (41,0%)

Из приведенных данных видно, что выраженный патоморфоз (Ia и Ib степени) имел место практически у половины больных (45,4%)

случаев). Проведенный анализ показал, что факторы, характеризующие опухоль (локализация, макроскопический тип роста, степень дифференцировки, тип опухоли по классификации Laugen, клинические категории T, N, стадия) значимого влияния на степень лечебного патоморфоза не оказывали. Тем не менее, следует отметить, что в 7 из 11 случаев распространения опухоли на пищевод были отмечены 1a и 1b степени патоморфоза (а в отношении первичной опухоли – в 8 из 11 случаев). В то же время, при диффузно-инфильтративном типе роста опухоли желудка, в большинстве случаев (10 из 14) имел место патоморфоз 2–3 степени. Нами отмечена корреляция между клинической и морфологической оценкой регрессии опухоли. Так, в тех случаях, когда был зафиксирован полный либо неполный ответ первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов на проведенную химиолучевую терапию, 1a и 1b степени лечебного патоморфоза наблюдали в три раза чаще ($p = 0,002$).

Отдаленные результаты лечения

На момент анализа умерли 22 больных, продолжают наблюдаться либо утеряны из-под наблюдения 21 больной. Исключены из анализа 2 пациента, в связи с не радикальной операцией. Период наблюдения за больными варьировал от 6,1 до 122 мес., медиана составила 35,9 мес. Период наблюдения составил: менее 12 мес. – у 10 больных; от 13 до 36 мес. – у 11 больных; от 37 до 60 мес. – у 5 больных; более 60 мес. – у 17 больных. В целом, показатели одной и трехлетней общей выживаемости всех радикально оперированных больных составили $80,5 \pm 6,2\%$ и $55,5 \pm 7,8\%$, соответственно.

По данным монофакторного анализа, статистически значимые различия показателя выживаемости наблюдались в зависимости от следующих клинических факторов: макроскопический тип роста опухоли по классификации Бормана ($p = 0,004$; рисунок 1); микроскопический тип опухоли по классификации Лаурен (кишечный тип / диффузный и смешанный тип, $p = 0,037$; рисунок 2); клиническая категория T (cT3 / cT4, $p = 0,04$; рисунок 3). Наиболее низкие показатели общей трехлетней выживаемости имели место у больных диффузно-инфильтративным раком желудка ($26,4 \pm 13\%$); диффузным и смешанными типами роста по Лаурен ($41,4 \pm 10\%$); клинической категории T4 ($44,1 \pm 10\%$).

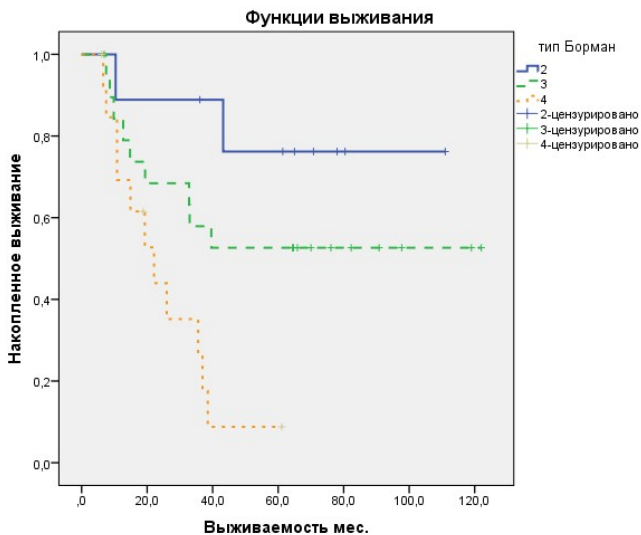


Рисунок 1 – Общая выживаемость больных раком желудка в зависимости от макроскопического типа роста опухоли по классификации Бормана

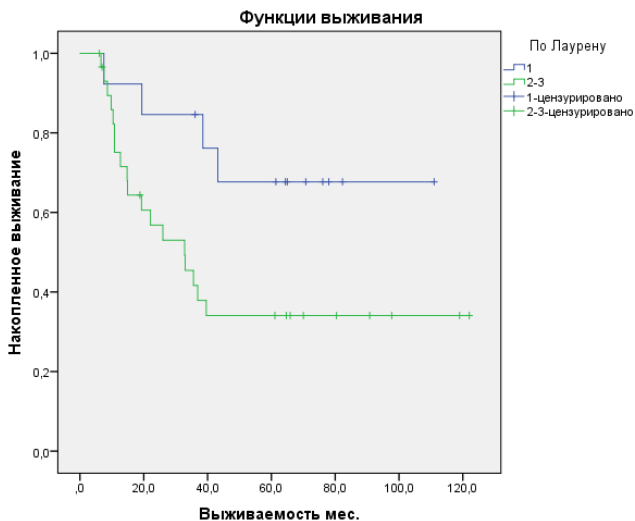


Рисунок 2 – Общая выживаемость больных раком желудка в зависимости от микроскопического роста опухоли по классификации Лаурена

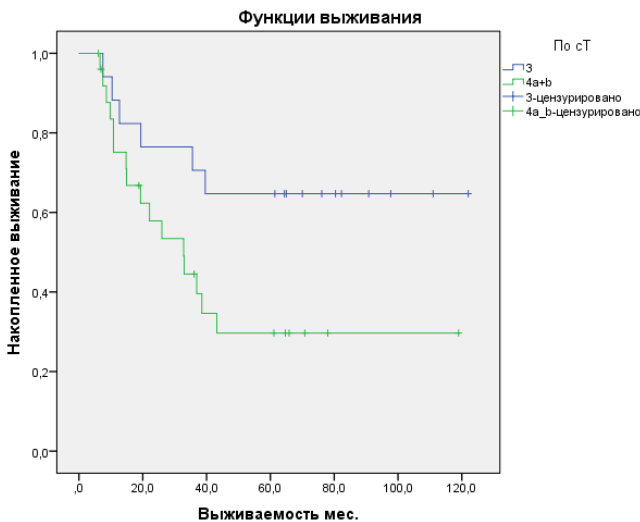


Рисунок 3 – Общая выживаемость больных раком желудка в зависимости от клинической категории T

Анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от патоморфологических характеристик опухоли показал наличие прямой корреляции между данными параметрами. В тех случаях, когда первичная опухоль морфологически не определялась либо располагалась в пределах слизистого/подслизистого слоев стенки желудка, показатель трехлетней выживаемости был достоверно выше ($85 \pm 13\%$ и $51 \pm 11\%$ соответственно, $p = 0,049$).

Для анализа влияния степени патоморфоза на отдаленные результаты лечения, как это принято в зарубежных исследованиях, случаи лечебного патоморфоза 1a и 1b степени были объединены в одну группу («респонденты»), как и случаи лечебного патоморфоза 2-й и 3-й степени («не-респонденты»). Как следует из представленных в таблице 5 и на рисунке 4 данных, показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости были статистически значимо выше в группе больных, у которых был зарегистрирован лечебный патоморфоз 1a и 1b степени. Общая трехлетняя выживаемость составила $70 \pm 10\%$ и $41 \pm 11\%$ соответственно ($p = 0,003$).

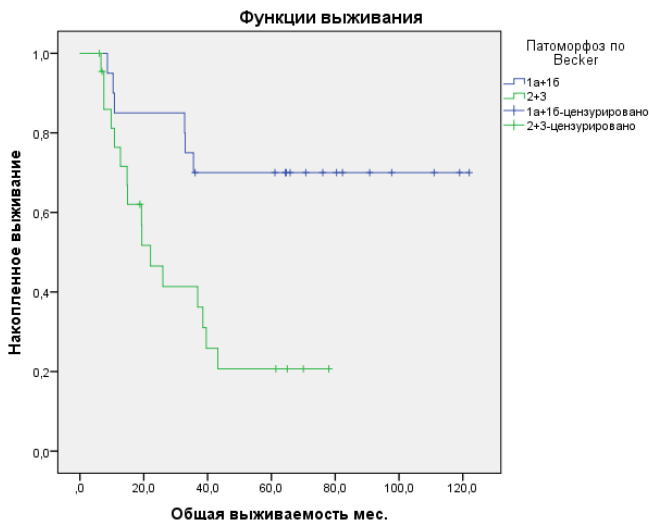


Рисунок 4 – Показатель общей выживаемости больных в зависимости от степени лечебного патоморфоза

Таблица 5 – Отдаленные результаты лечения в зависимости от степени лечебного патоморфоза

Параметр	Степень лечебного патоморфоза		P
	1a / 1b (n = 20)	2 / 3 (n = 23)	
Безрецидивная выживаемость, мес.	7,6–122,0 (Me – 64,6)	4,9–78,0 (Me – 11,6)	0,0001
Общая выживаемость, мес.	8,6–122,0 (Me – 65,3)	6,1–78,0 (Me – 19,0)	0,0001

Для выявления независимых факторов прогноза нами был проведен многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса. В анализ были включены факторы, которые статистически значимо влияли на общую выживаемость при монофакторном анализе. По данным проведенного анализа были выявлены два фактора, имеющих статистически значимое независимое влияние на общую выживаемость: макроскопический тип роста по классификации Бормана и степень лечебного патоморфоза (таблица 6).

Таким образом показано, что достижение выраженного лечебного патоморфоза связано с увеличением выживаемости больных.

Таблица 6 – Данные многофакторного анализа

Параметр	B	SE	P	Exp (B) ДИ 95%
Макроскопический тип роста по классификации Бормана	0,849	0,326	0,009	2,338 (1,235–4,428)
Степень лечебного патоморфоза	1,217	0,500	0,015	3,376 (1,267–8,996)

Выводы

1. Разработана и апробирована в рамках 2-й фазы клинического исследования методика комбинированного лечения больных раком желудка с неоадьювантной химиолучевой терапией в режиме ускоренного гиперфракционирования.

2. Неоадьювантная химиолучевая терапия завершена в полном объеме у большинства больных (лучевая терапия – в 93%, химиотерапия – в 87% случаев) и сопровождается умеренными токсическими реакциями (3-я степень токсичности имела место у 20%, 4-я степень – у 2% больных).

3. Хирургический этап лечения выполнен у 98% пациентов, сопровождался высоким показателем R0 резекций (96%), низким числом и тяжестью послеоперационных осложнений (2–3 степень – у 24% пациентов, послеоперационная летальность – 0).

4. Предоперационная химиолучевая терапия способствует выраженной морфологической регрессии опухоли (1a и 1b степени) наблюдались у 45,4% пациентов.

5. Независимыми прогностическими факторами, статистически значимо влияющими на общую и безрецидивную выживаемость, являются степень лечебного патоморфоза опухоли ($p = 0,015$) и тип роста опухоли по классификации Бормана ($p = 0,009$).

Практические рекомендации

В комбинированном лечении местно-распространенного рака желудка на неоадьювантном этапе рекомендуется использовать одновременную ХЛТ, которая сопровождается умеренной токсичностью, высоким процентом завершенности, не увеличивает частоту послеоперационных осложнений и способствует достижению выраженного лечебного патоморфоза.

Для объективизации полученных результатов и последующего внедрения их в практику необходимо проведение многоцентрового рандомизированного исследования с участием как федеральных научных центров, так и онкологических диспансеров.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кудрявцев, Д.Д. Оценка безопасности комплексного лечения (продолжительная неоадьювантная химиолучевая терапия в режиме ускоренного гиперфракционирования с последующей гастрэктомией D2) при местно-распространенном раке желудка / Д.Д. Кудрявцев, В.Ю. Скоропад, А.Д. Каприн, С.А. Иванов, Л.Н. Титова, И.А. Гулидов // Радиация и риск. – 2019. – Т. 28. – № 3. – С. 47–53.

2. Скоропад, В.Ю. Хирургическое лечение регионарного рецидива рака желудка после комбинированного лечения с неоадьювантной химиолучевой терапией (клиническое наблюдение) / В.Ю. Скоропад, И.П. Костюк, Л.В. Евдокимов, Л.Н. Титова, Д.Д. Кудрявцев, Т.А. Агабабян, Е.И. Куприянова // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – № 17(2). – С. 104–110.

3. Скоропад, В.Ю. Комплексный анализ токсичности при проведении неоадьювантной химиолучевой терапии у больных местно-распространенным раком желудка / В.Ю. Скоропад, Д.Д. Кудрявцев, Е.Н. Аникина, М.В. Полуэктова, Л.Н. Титова // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – № 17(3). – С. 20–27.

4. Агабабян, Т.А. Возможности и ограничения КТ-оценки непосредственного эффекта неоадьювантной химиолучевой терапии рака желудка / Т.А. Агабабян, Н.К. Силантьева, В.Ю. Скоропад, С.А. Иванов, А.Д. Каприн, Ю.А. Комин, А.Ю. Усачева, Д.Д. Кудрявцев // Исследования и практика в медицине. – 2019. – № 6(4). – С. 92–101.

5. Скоропад, В.Ю. Анализ гематологической токсичности в процессе неоадьювантной химиолучевой терапии больных раком желудка / В.Ю. Скоропад, Л.Н. Титова, Е.Н. Аникина, Д.Д. Кудрявцев // Материалы научно-практической конференции «Радиация и организм». – 2017. – С. 107–109.

6. Аникина, Е.Н. Кудрявцев Д.Д. Оценка токсических явлений со стороны периферической крови, печени, поджелудочной железы при проведении неоадьювантной химиолучевой терапии у больных местно-распространенным раком желудка / Е.Н. Аникина, Д.Д. Кудрявцев // Материалы III конференции молодых ученых, посвященной памяти академика А.Ф. Цыба «Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии». – 2017. – С. 99–100.

7. Skoropad, V.Y. Multimodal treatment of upper gastrointestinal tumors with neoadjuvant chemoradiotherapy: results of phase 2 studies / V.Y.

Skoropad, D.D. Kudriavtsev, L.N. Titova, N.Y. Novikov // 22 Annual meeting of the European society of surgery, 4 congress of Armenian association of surgeons. – 2018. – P. 184–185.

8. Скоропад, В.Ю. Комбинированное лечение рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта с неоадьювантной химиолучевой терапией: результаты 2 фазы исследования / В.Ю. Скоропад, Д.Д. Кудрявцев, Л.Н. Титова, Н.Ю. Новиков, Т.А. Агабабян, Л.В. Евдокимов, И.П. Костюк, Ю.А. Рагулин // Евразийский онкологический журнал. – 2018. – Т. 6. – № 1. – С. 282–283.

9. Кудрявцев, Д.Д. Неоадьювантная химиолучевая терапия по методике ускоренного гиперфракционирования в лечении местно-распространенного рака желудка: непосредственные результаты / Д.Д. Кудрявцев, В.Ю. Скоропад, Л.Н. Титова, И.А. Гулидов // Материалы научно-практической конференции «Радиация и организм». – 2018. – С. 79.

10. Кудрявцев, Д.Д. Неоадьювантная химиолучевая терапия в лечении рака желудка / Д.Д. Кудрявцев, В.Ю. Скоропад // Материалы научно-практической конференции молодых ученых «Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии». – 2018. – С. 120–121.

11. Пригородов, А.А. Выживаемость больных раком желудка с полным морфологическим лечебным патоморфозом после неоадьювантной химиолучевой терапии / А.А. Пригородов, Д.Д. Кудрявцев, В.Ю. Скоропад, Е.С. Жаворонкова // Материалы научно-практической конференции молодых ученых «Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии». – 2018. – С. 131–132.

12. Кудрявцев, Д.Д. Неоадьювантная химиолучевая терапия в комплексном лечении местно-распространенного рака желудка: лечебный патоморфоз и отдаленные результаты / Д.Д. Кудрявцев, В.Ю. Скоропад, С.В. Гамаюнов, С.А. Мозеров, Т.А. Агабабян, Л.Н. Титова, И.А. Гулидов // Материалы научно-практической конференции «Радиация и организм». – 2019. – С. 96–97.

Список сокращений

Гр – грей

СКТ – спиральная компьютерная томография

СОД – суммарная очаговая доза

ВДФ – время-доза-фактор

НХЛТ – неоадьювантная химиолучевая терапия

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ХЛТ – химиолучевая терапия