

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ  
И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ им. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»

УДК 616.33-006.6-085.28/.84(043/3)(476)

**КОТОВ  
АНАТОЛИЙ АНАТОЛЬЕВИЧ**

**АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В  
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.12 – онкология

Минск, 2018

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

**Научный  
руководитель**

Шмак Андрей Иванович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией абдоминальной онкопатологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

**Официальные  
оппоненты:**

Курчин Вячеслав Петрович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник хирургического отдела государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»;

Лабунец Игорь Никитович – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры онкологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

**Оппонирующая  
организация:**

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Защита состоится « 6 » февраля 2019 года в 14 ч. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский р-н, агр. Лесной, E-mail: N.Artemova@omr.by, тел. +375 17 3899561).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Автореферат разослан «    » декабря 2018 г.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций  
доктор медицинских наук, доцент

Н.А. Артемова

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия во всем мире наблюдается ежегодное снижение числа впервые выявленных случаев рака желудка (РЖ); тем не менее, это заболевание продолжает занимать лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности во всем мире и в нашей стране [Шмак А.И., 2008; Океанов А.Е. с соавт., 2017; Kamangar F. et al., 2007; Torre L.A. et al., 2015].

Проблема поздней диагностики РЖ остается актуальной для всех стран, включая Республику Беларусь, где местнораспространенный РЖ составляет более половины случаев [Океанов А.Е. с соавт., 2017; Torre L. A. et al., 2015].

Радикальное хирургическое вмешательство является единственной возможностью излечения от РЖ [Japanese Gastric Cancer Association, 2011; Waddell T. et al., 2013 Orditura M. et al., 2014]. Однако эффективность хирургического лечения местнораспространенных форм, составляющих основную долю впервые выявленного РЖ, остается неудовлетворительной [Давыдов М.И. с соавт., 2008; Wang W. et al., 2010; Orditura M. et al., 2014]. Причиной неудач хирургического лечения РЖ является высокая частота возникновения локорегионарного рецидива (ЛРР) и отдаленных метастазов после радикальной операции [Давыдов М.И. с соавт., 2008; Lu M. et al., 2009; Wang W. et al., 2010].

Для решения этой проблемы исследователями разрабатываются методы комбинированного лечения, включающие применение ионизирующего излучения и/или цитостатических препаратов до или после операции [Macdonald J.S. et al., 2001; Cunningham D. et al., 2006; Bang Y.J., 2012].

С целью предупреждения развития ЛРР при РЖ общепризнанным считается применение лучевой терапии (ЛТ) на ложе опухоли и зоны регионарного метастазирования [Gunderson L.L. et al., 1985; Smalley S.R. et al., 2002]. Однако единого подхода в этапности и режиме применения ЛТ не выработано [Шмак, А.И., 2005; Zhang Z.X. et al, 1998; Macdonald J.S. et al., 2001]. Наиболее распространенный метод адьювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) [Macdonald J.S. et al., 2001] характеризуется длительным этапом лучевого лечения. Кроме того, токсичность этого метода не может считаться приемлемой: частота побочных эффектов лечения 3-4 степени превышает 50 % [Macdonald J.S. et al., 2001].

Одним из перспективных подходов к безопасному подведению необходимых высоких доз излучения при одновременном укорочении курса лечения является использование дистанционного крупнофракционированного облучения (гипофракционирование дозы). С целью снижения риска лучевых

реакций при увеличении разовой дозы целесообразно сочетание гипофракционирования с более точными, прецизионными видами лучевой терапии, такими как 3D-конформной, ЛТ с модулированной интенсивностью дозы (IMRT). Этот подход широко применяется в лечении опухолей других локализаций, в многочисленных публикациях сообщается о хорошей переносимости, значительном снижении продолжительности и стоимости лечения [Bentzen S.M. et al., 2008; Arcangeli G. et al., 2011; Passoni P. et al., 2013; Perkó Z. et al., 2018].

Стандартом комбинированного лечения РЖ в Европе считается внутривенная периоперационная полихимиотерапия (ПХТ) [Waddell T. et al., 2013]. Необходимо отметить выраженную ее токсичность [Cunningham D. et al., 2006; Ychou M. et al., 2011], кроме того, сохраняются сомнения в ее эффективности [Moehler M. et al., 2011; Bauer K. et al., 2014].

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о высокой эффективности пероральных форм цитостатических препаратов фторпиримидинового ряда (ПФП) в лечении РЖ, не уступающей внутривенной ПХТ, в том числе – и в адьювантном режиме [Oba K. et al., 2006; Sakuramoto S. et al., 2007; Bang Y.J. et al., 2012]. Однако единого подхода в применении химиотерапии в мультимодальном лечении РЖ к настоящему времени не выработано.

Таким образом, высокая заболеваемость и смертность, неудовлетворительные результаты хирургического лечения, отсутствие единого подхода в комбинированном и комплексном лечении РЖ обуславливают необходимость разработки нового эффективного метода лечения с использованием адьювантной ХЛТ в режиме гипофракционирования, направленной на снижение риска возникновения ЛРР и отдаленных метастазов после радикальной операции.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с научными программами (проектами), темами**

Работа выполнена в рамках Государственной научно-технической программы «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики» подпрограммы «Онкология», задание № 03.19 «Разработать и внедрить новый метод комплексного лечения больных раком желудка с адьювантной химиолучевой терапией, направленной на снижение риска развития локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов» (№ госрегистрации 20112809 от 24.08.2011, срок выполнения 2011–2017 гг.). Исследование

соответствует плану научных работ государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова».

## **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования** – повысить эффективность лечения пациентов, страдающих операбельным раком желудка, путем разработки и применения адъювантной химиолучевой терапии.

### **Задачи исследования:**

1. Разработать метод комплексного лечения пациентов, страдающих операбельным раком желудка, включающий адъювантную химиолучевую терапию в режиме гипофракционирования с использованием перорального препарата фторпиримидинового ряда.

2. Оценить переносимость разработанного метода адъювантной химиолучевой терапии.

3. Изучить влияние адъювантной химиолучевой терапии на частоту развития локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у пациентов, страдающих операбельным раком желудка.

4. Провести анализ эффективности разработанного метода комплексного лечения по критерию 5-летней общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости с учетом основных прогностических факторов.

## **Научная новизна**

С учетом возможностей современных ЛТ и химиотерапии впервые предложен и апробирован новый метод адъювантного химиолучевого лечения пациентов, страдающих местно-распространенным РЖ IV – IIIС стадий с использованием ЛТ в режиме гипофракционирования и МХТ пероральным препаратом фторпиримидинового ряда тегафуром.

В проспективном рандомизированном исследовании изучены токсичность и отдаленные результаты разработанного метода лечения. Установлено, что предложенная схема лечения характеризуется хорошей переносимостью и высокой эффективностью в снижении частоты возникновения локорегионарных рецидивов и лимфогенных метастазов.

Применение разработанного метода лечения сопровождалось снижением частоты возникновения локорегионарных рецидивов с 39,7 % до 15,8 %,  $p = 0,01$ , и лимфогенных метастазов с 24,1 % до 7,9 %,  $p = 0,04$ , в сравнении с группой контроля.

Клиническая эффективность предложенного метода лечения характеризовалась повышением 5-летней общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости с 45,4 % до 58,6 % ( $p = 0,047$ ), с 48,7 % до 65,3 % ( $p = 0,04$ ), с 41,6 % до 53,8 % ( $p = 0,02$ ) соответственно.

Определены подгруппы пациентов с наибольшей эффективностью адьювантного лечения. Установлено, что улучшение отдаленных результатов лечения сопровождается статистической значимостью у пациентов старше 60 лет, при низкодифференцированных формах аденокарциномы, при массивном метастатическом поражении регионарных лимфоузлов (pN3), при III стадии РЖ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Разработанный метод комплексного лечения пациентов, страдающих раком желудка IB – IIIС стадий, предусматривающий проведение адьювантной лучевой терапии в РОД 4 Гр, СОД 32 Гр (экв. 46 Гр) на фоне монокимиотерапии тегафуром в дозе 10–15 мг/кг/сут, характеризуется удовлетворительной переносимостью. Частота ранних тяжелых (III степени) токсических реакций со стороны костного мозга (лейкопения) и желудочно-кишечного тракта (тошнота и анорексия) составили на этапе лучевой терапии 3,3 % и 0 %, на этапе монокимиотерапии – 3,6 % и 4,5 % соответственно. Поздняя токсичность заключалась в постлучевой энтеропатии II степени у 8,1 % пациентов. Токсических реакций IV степени не отмечено.

2. Применение разработанного метода лечения сопровождается снижением частоты развития локорегионарного рецидива с 39,7 % до 15,8 % ( $p = 0,013$ ) и лимфогенных метастазов с 24,1 % до 7,9 % ( $p = 0,041$ ) в сравнении с группой контроля, что приводит к снижению риска прогрессирования заболевания в 1,6 раза (ОР = 1,62; 95% ДИ: 1,11–2,37;  $p = 0,012$ ).

3. Разработанный метод комплексного лечения позволяет повысить 5-летнюю общую и скорректированную выживаемость с 45,4 % до 58,6 % ( $p = 0,047$ ), с 48,7 % до 65,3 % ( $p = 0,037$ ) соответственно за счет уменьшения риска смерти от рака желудка в 1,6 раза (ОР = 1,62; 95 % ДИ: 1,07–2,43;  $p = 0,02$ ).

4. Применение разработанного метода лечения сопровождается статистически значимым повышением 5-летней скорректированной выживаемости у следующих групп пациентов: в возрасте старше 60 лет (с  $37,9 \pm 8,0$  % до  $85,5 \pm 6,3$  %,  $p < 0,001$ ), при отсутствии опухолевого поражения верхней трети желудка (с  $48,2 \pm 5,7$  % до  $71,3 \pm 6,0$  %,  $p = 0,01$ ), при низкодифференцированных формах аденокарциномы Grade 3-4 (с  $46,5 \pm 5,8$  % до  $64,8 \pm 5,8$  %,  $p = 0,02$ ), при поражении регионарных лимфоузлов,

соответствующем рN3 (с  $23,6 \pm 8,8 \%$  до  $49,5 \pm 10,8 \%$ ,  $p < 0,001$ ), при III стадии заболевания (с  $27,5 \pm 7,6 \%$  до  $60,4 \pm 6,7 \%$ ,  $p = 0,003$ ).

### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Участие автора в выполнении диссертационной работы состояло в следующем:

- обоснование темы исследования совместно с руководителем работы;
- изучение отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы;

- выполнение темы научно-исследовательской работы (НИР) «Разработать и внедрить новый метод комплексного лечения больных раком желудка с адьювантной химиолучевой терапией, направленной на снижение риска развития локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов» в рамках Государственной научно-технической программы «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики» подпрограммы «Онкология» в качестве ответственного исполнителя;

- организация лечения, обследования и диспансерного наблюдения на всех этапах;

- участие в операциях у 40 % пациентов, включенных в исследование. Ведение пациентов в качестве лечащего врача: во время хирургического этапа лечения (у 28 % пациентов), на этапе ХЛТ (у 96 %), и на этапе диспансерного наблюдения (100 %);

- обработка медицинской документации и создание компьютерной базы данных пациентов, находившихся на лечении в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова;

- статистическая обработка материала и анализ полученных результатов, оформление диссертации, формулировка выводов и практических рекомендаций;

- подготовка публикаций по теме диссертации.

Автором в соавторстве разработаны:

1. Способ послеоперационной лучевой терапии рака желудка (патент № 16441 опубл. 31.10.1012).
2. Метод лучевой терапии рака желудка (патент № 15841 опубл. 26.01.2012).
3. Инструкция по применению «Метод адьювантной химиолучевой терапии, направленной на снижение риска развития рецидивов и отдаленных метастазов рака желудка», № 132-1115 от 23.11.2015.

## **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Материалы диссертации доложены на следующих форумах:

1. IV съезд онкологов Беларуси (г. Минск, 3-5 ноября 2011 г.);
2. Республиканская научно-практическая конференция, посвященная 20-летию Гомельского государственного медицинского университета (г. Гомель, 24-25 февраля 2011 г.);
3. Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы гнойно-септической хирургии» (г. Бобруйск, сентябрь 2012 г.);
4. VII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ (г. Астана, 5-7 сентября 2012 г.);
5. VI Международный научно-практический симпозиум «Белорусско-польские дни хирургии» (г. Гродно, 31 мая 2013 г.);
6. XV Съезд хирургов Республики Беларусь «Актуальные вопросы хирургии» (г. Брест, 16-17 октября 2014 г.);
7. Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований» (Минск, 18 декабря 2015 г.);
8. Научная сессия БГМУ, посвящённая Дню медицинской науки (Минск, 26 января 2016 г.);
9. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Роль современной конформной радиотерапии в повышении эффективности и качества лечения злокачественных опухолей», (Москва 24-25 марта 2016 г.);
10. IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Минск, 15-17 июня 2016);
11. V Съезд онкологов и радиологов Республики Беларусь, посвященный 100-летию Н.Н. Александрова (г. Минск, 9 июня 2017 г.);
12. International Conference on Advances in Radiation Oncology (ICARO2), Vienna, Austria, 20–23 June 2017;
13. X съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Сочи, 23-25 апреля 2018).

Разработанный метод лечения внедрен в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», в Минском и Витебском онкологических диспансерах Республики Беларусь.

## **Опубликование результатов диссертации**

По теме диссертации опубликовано 23 научные работы: 5 статей в рецензируемых журналах, 15 тезисов докладов на научных конференциях, а также утверждена в МЗ РБ инструкция по применению № 132-1115 от



23.11.2015, 2 патента Республики Беларусь: № 16441 от 31.10.1012, и № 15841 от 26.01.2012. Без соавторов опубликовано 3 статьи в рецензируемых журналах.

Имеется 5 публикаций по теме диссертации, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь. Общее количество авторских листов опубликованных статей – 3,4.

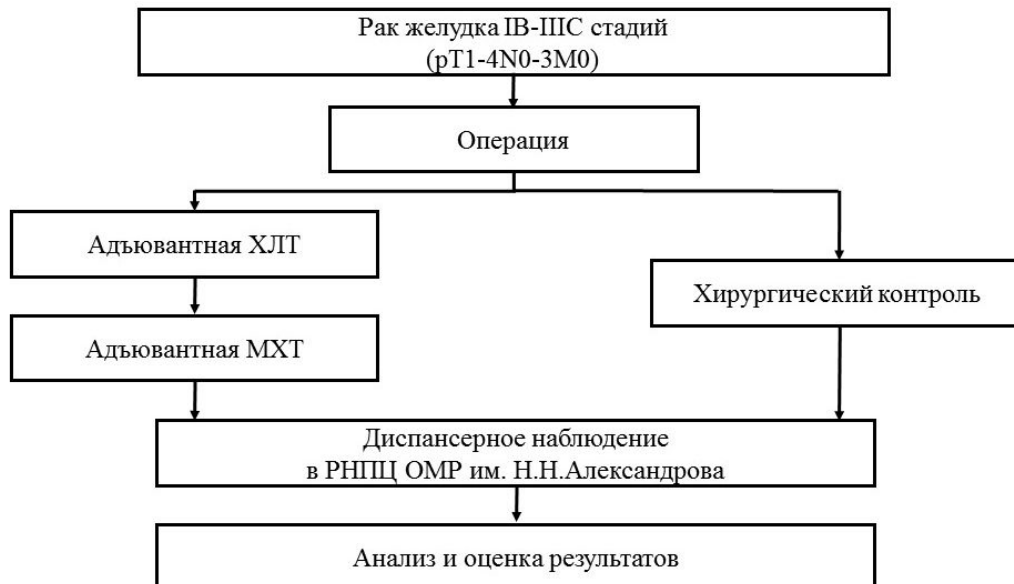
## Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, изложенных в 2 главах, заключения, библиографического списка, включающего 203 использованных источника, списка публикаций соискателя (23 научные работы) и приложений. Работа содержит 31 таблицу, иллюстрирована 23 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Материалом для исследования послужили данные о пациентах, страдающих РЖ IV-IIIС стадий, находившихся на лечении в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова в 2008–2015 гг. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



**Рисунок 1. – Дизайн исследования**

В проспективное рандомизированное исследование включены 254 пациента в возрасте от 21 до 70 лет после радикальной операции с лимфодиссекцией в объеме Д2: в группу комплексного лечения с

разработанной адьювантной ХЛТ, рандомизирован 121 пациент, в группу хирургического контроля – 133.

Адьювантное лечение начиналось через 4-5 недель после операции и включало проведение ЛТ в разовой очаговой дозе (РОД) 4 Гр, суммарной очаговой дозе (СОД) 32 Гр (экв. СОД 46 Гр) на фоне приема тегафура 10-15 мг/кг/сут, прием которого начинался за 24 часа до первого сеанса ЛТ, и продолжался ежедневно дважды в день без перерывов в течение всего этапа ХЛТ. После окончания ЛТ терапия тегафуrom (этап МХТ) продолжалась непрерывно в прежней дозе до 6 месяцев после операции.

Облучение проводилось на линейных ускорителях электронов тормозным фотонным излучением по методике 3D-конформной ЛТ с 3–6 полей. В объем облучения включали 2 см проксимального и дистального краев резекции, ложе опухоли, зоны регионарного лимфогенного метастазирования, а при прорастании опухолью стенки верхней трети желудка – и левый купол диафрагмы. Зоны регионарного лимфогенного метастазирования для каждой локализации опухоли соответствовали 1 и 2 группам лимфоузлов по японской классификации РЖ Classification of Gastric Cancer – 2nd English Edition [Japanese Gastric Cancer Association, 1998] с дополнительным включением верхних парааортальных лимфоузлов (№16а).

Ранняя токсичность лечения оценивалась согласно критериям ВОЗ по шкале Common Toxicity Criteria NCIC, v 5.0 [National Cancer Institute, 2017], поздние лучевые осложнения в соответствии с классификацией поздних реакций по шкале RTOG/EORTC [Cox J. D. et al., 1995].

Для расчета общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости пациентов применялся метод Kaplan-Meier, статистические различия в группах оценивались с использованием log-rank теста. Сравнение групп по количественным признакам осуществлялась с помощью критерия Манна-Уитни (U). Сравнение групп по качественным номинальным признакам для таблиц 2×2 проводилось по критерию  $\chi^2$  Пирсона, для сравнения факторов с более, чем 2 уровнями значений использован тест Краскела-Уоллиса. Статистически значимыми считались различия при уровне  $p < 0,05$ . Для прогнозирования риска рецидива и смерти от РЖ использован многофакторный анализ на основе регрессии пропорциональных рисков Кокса. Показатели, проявившие свою статистическую значимость при монофакторном анализе, включались в модель многофакторного анализа в качестве предикторов. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы R-Statistics ver. 3.2.0 [The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2015].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Токсичность разработанной схемы адъювантной терапии

Запланированная адъювантная ХЛТ в РОД 4 Гр, СОД 32 Гр на фоне приема тегафура 10-15 мг/кг/сут проведена всем пациентам в полном объеме. Перерывов в лечении зарегистрировано не было. Этап химиолучевого лечения сопровождался хорошей переносимостью: токсические эффекты III степени встречались у 4 (3,3 %) пациентов (лейкопения), купированы при снижении дозы химиопрепарата; IV степень токсичности не наблюдалась. Гастроинтестинальная токсичность не превышала II степени, купирована назначением стандартных средств (антиэметическая, седативная, инфузионная терапия).

Этап МХТ сопровождался гастроинтестинальными осложнениями, III степень токсичности (тошнота и рвота) наблюдалась у 4,5 % пациентов. Несколько реже встречались гематологические осложнения: токсичность III степени (нейтропения) выявлена у 3,6 % пациентов; IV степень токсичности не наблюдалась.

В большинстве случаев стандартная терапия осложнений ХТ приводила к снижению интенсивности или полной ликвидации проявлений токсичности

Досрочно прекратили МХТ 29 (26,1 %) пациентов. Причины прекращения лечения приведены в таблице 1.

Таблица 1. – Причины досрочного прекращения МХТ

Причина прекращения лечения	Количество пациентов, абс. (%)
Осложнения адъювантного лечения, в т.ч.	16 (55,2)
Некупируемые осложнения лечения 3 степени	4 (13,8)
Купированные осложнения 2-3 степени	12 (41,4)
Прогрессирование опухолевого процесса	3 (10,3)
Из-за послеоперационных осложнений	2 (6,9)
Без значимых причин	8 (27,6)
Всего	29 (100)

В позднем периоде (спустя 6 и более месяцев после начала ХЛТ) у 9 пациентов (8,1 %) основной группы было выявлено специфическое осложнение лечения – постлучевая энтеропатия 2 степени тяжести по классификации поздних лучевых реакций RTOG/EORTC.

## Влияние разработанного метода лечения на характер прогрессирувания опухолевого процесса

Медиана наблюдения составила в основной группе 36 месяцев (от 2 до 86), в контрольной – 32,7 месяца (от 0,3 до 91,3). К моменту окончания исследования прогрессирувание опухолевого процесса выявлено у 115 пациентов (45,3 %).

Принципиально выделяли три типа прогрессирувания: рецидив в анастомозе, локорегионарный рецидив и отдаленные метастазы. С учетом клинического значения ЛТ в предупреждении ЛРР, рецидив считали локорегионарным, если он был расположен в тканях, включаемых в объем облучения, но не в анастомозе.

Применение адьювантной ХЛТ сопровождалось снижением частоты возникновения ЛРР с  $39,7 \pm 3,3$  % до  $5,0 \pm 2,0$  % и лимфогенных метастазов с  $24,1 \pm 3,7$  % до  $7,9 \pm 2,5$  %, различия статистически значимы ( $p = 0,013$  и  $p = 0,042$  соответственно).

Сведения о прогрессирувании опухолевого процесса в исследуемых группах представлены в таблице 2.

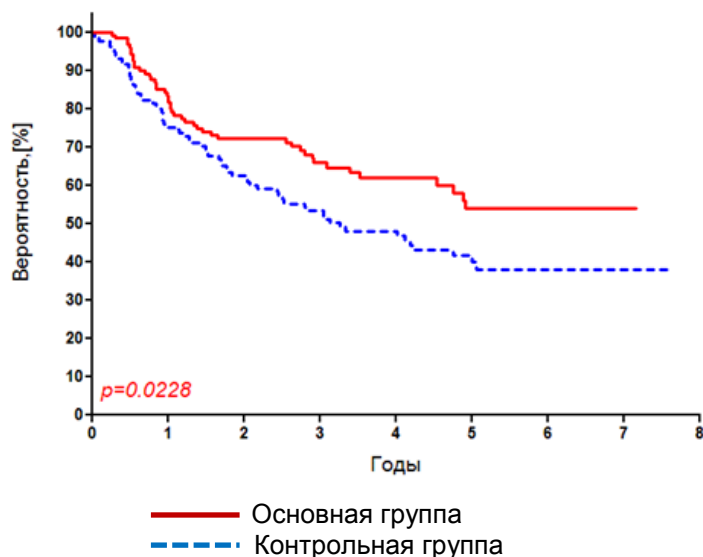
Таблица 2. – Сведения о прогрессирувании опухолевого процесса

Характеристики прогрессирувания опухолевого процесса	Количество пациентов, абс. (%)		P <sub>χ<sup>2</sup></sub>
	основная группа	контрольная группа	
Случаев прогрессирувания	46 (38,0)	69 (51,9)	0,03
Частота морфологической верификации	26 (56,5)	35 (50,7)	0,54
Характер прогрессирувания установлен	38 (82,6)	58 (84,1)	0,84
Сопровождающийся рецидивом в анастомозе	2 (5,3)	4 (6,9)	0,48
Сопровождающийся локорегионарным рецидивом	6 (15,8)	23 (39,7)	0,013
Сопровождающийся отдаленными метастазами, в т.ч.	35 (92,1)	49 (84,5)	0,27
в лимфоузлах	3 (7,9)	14 (24,1)	0,041
по брюшине	22 (57,9)	31 (53,4)	0,67
в печени	8 (21,1)	12 (20,7)	0,97
в легких и плевре	4 (10,5)	3 (5,2)	0,32
в костях	3 (7,9)	4 (6,9)	0,85

## Показатели выживаемости пациентов, включенных в исследование

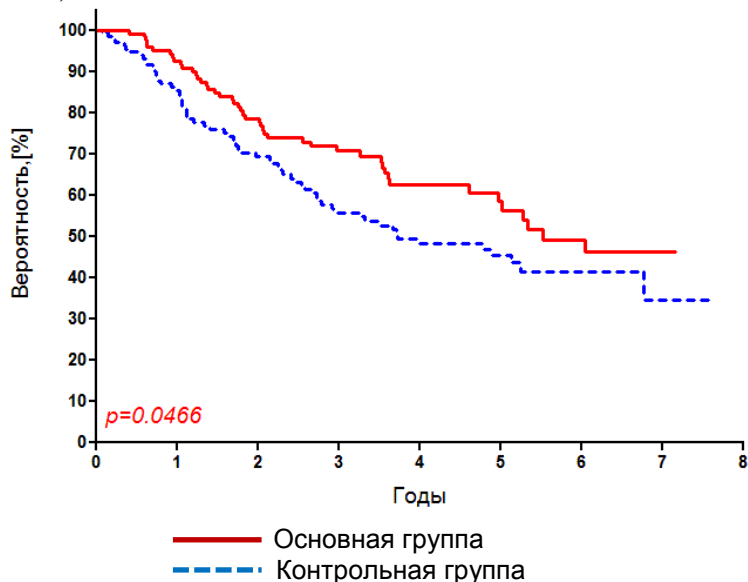
При расчете безрецидивной выживаемости медиана в основной группе не достигнута, в контрольной группе составила 39,1 месяца, 5-летняя

выживаемость составила в основной группе  $53,8 \pm 5,6\%$ , в контрольной –  $41,6 \pm 4,9\%$  ( $p=0,023$ ). Безрецидивная выживаемость в группах представлена на рисунке 2.



**Рисунок 2. – Безрецидивная выживаемость в исследуемых группах**

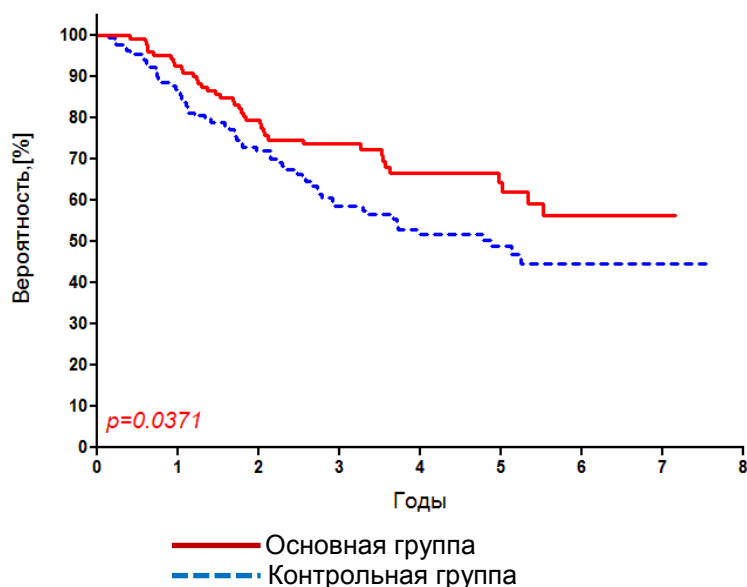
При расчете общей выживаемости в основной группе медиана составила 66,2 месяца, 5-летняя выживаемость –  $58,6 \pm 5,4\%$ . В контрольной группе медиана составила 44,7 месяца, 5-летняя выживаемость –  $45,4\% \pm 4,9\%$ ,  $p = 0,047$  (рисунок 3).



**Рисунок 3. – Общая выживаемость в исследуемых группах**

При анализе летальности установлено, что у 14 (5,5 %) пациентов, по 7 в каждой группе исследования (5,8 % в основной, 5,3 % в контрольной,  $p_{\chi^2} = 0,86$ ), причиной смерти послужили заболевания, не связанные с опухолевым процессом (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, и другие неуточненные). Применение скорректированной выживаемости для оценки отдаленных результатов лечения представляется

более целесообразным. Скорректированная выживаемость в группах представлена на рисунке 4.



**Рисунок 4. – Скорректированная выживаемость в исследуемых группах**

При изучении скорректированной выживаемости установлено, что в основной группе медиана выживаемости не достигнута, 5-летняя выживаемость составила  $65,3 \pm 6,2$  %; в контрольной группе медиана выживаемости составила 58,44 месяцев, 5-летняя выживаемость –  $48,7 \pm 5,0$  %,  $p = 0,037$ .

Для оценки роли адъювантной ХЛТ в снижении риска прогрессирования РЖ и смерти от него проведен многофакторный анализ Кокса с включением основных прогностических факторов в качестве предикторов. Его результаты представлены в таблице 3.

**Таблица 3. – Многофакторный анализ отдаленных результатов лечения пациентов, включенных в исследование**

Прогностический фактор	Риск прогрессирования			Риск смерти		
	ОР	95 % ДИ	p	ОР	95 % ДИ	p
Поражение регионарных лимфоузлов (да/нет)	2,51	1,59 – 3,95	<0,001		1,37 – 3,58	0,001
Поражение верхней трети желудка (да/нет)	1,82	1,23 – 2,7	0,002	1,89	1,23 – 2,86	0,004
Проращение опухолью серозной оболочки желудка pT4 (да/нет)	1,67	1,10 – 2,52	0,016	1,78	1,13 – 2,80	0,013
Адъювантная ХЛТ (нет/да)	1,62	1,11 – 2,37	0,012	1,62	1,07 – 2,43	0,021
Пол (жен/муж)	1,22	0,84 – 1,78	0,299	1,27	0,85 – 1,92	0,247

Продолжение таблицы 3.

Возраст (< 60 лет/> 60 лет)	1,27	0,85 – 1,89	0,251	1,20	0,79 – 1,85	0,382
Дифференцировка опухоли (Grade 3-4/Grade 1-2)	1,33	0,85 – 2,08	0,209	1,11	0,67 – 1,85	0,691

Установлено, что адъювантная ХЛТ является третьим по значимости фактором прогноза у пациентов, страдающих РЖ. Отсутствие адъювантного лечения статистически значимо сопряжено с риском прогрессирования опухолевого процесса (отношение рисков ОР (HR) = 1,62; 95 % ДИ 1,11 – 2,37,  $p = 0,012$ ) и смерти от него (ОР = 1,62; 95 % ДИ 1,07 – 2,43,  $p = 0,021$ ).

### Результаты лечения в зависимости от основных прогностических факторов

Были изучены отдаленные результаты лечения по показателям 5-летней безрецидивной и скорректированной выживаемости в зависимости от основных прогностических факторов (таблица 4).

Таблица 4. – Отдаленные результаты лечения пациентов в зависимости от основных прогностических факторов

Прогностический фактор	Число пациентов		5-летняя безрецидивная выживаемость в группах, %			5-летняя скорректированная выживаемость в группах, %		
	осн.	кон.	основная	контроль	$p_{\log\text{-rank}}$	основная	контроль	$p_{\log\text{-rank}}$
>60 лет	41	60	75,8±8,0	33,5±7,5	0,001	85,5±6,3	37,9±8,0	<0,001
Без в/3*	82	101	61,8±6,8	41,9±5,5	0,004	71,3±6,0	48,2±5,7	0,011
Grade 3-4	96	102	53,6±6,6	42,3±5,6	0,013	64,8±5,8	46,5±5,8	0,024
pN3	36	29	37,0±10,1	14,1±8,2	0,004	49,5±10,8	23,6±8,8	<0,001
Стадия III	70	60	42,6±8,5	22,0±6,5	0,013	60,4±6,7	27,5±7,6	0,003

\*Наличие опухолевого поражения верхней трети желудка

При распространении опухоли на верхнюю треть желудка проводимое адъювантное лечение не сопровождалось повышением ни 5-летней безрецидивной выживаемости (37,0±9,6% против 42,4±9,9% в контрольной группе,  $p_{\log\text{-rank}} = 0,97$ ), ни 5-летней скорректированной выживаемости (50,5±9,2% против 51,7±10,0%,  $p_{\log\text{-rank}} = 0,71$ ).

Как следует из проведенного подгруппового анализа, улучшение отдаленных результатов лечения в группе адъювантной химиолучевой терапии имеет статистическую значимость у пациентов старше 60 лет, при низкодифференцированных формах аденокарциномы, при метастатическом поражении регионарных лимфоузлов, соответствующем pN3, при III стадии заболевания, при отсутствии опухолевого поражения верхней трети желудка.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Разработан метод комплексного лечения пациентов, страдающих раком желудка IV–IIIС стадий, включающий в себя радикальное хирургическое лечение, адъювантную химиолучевую терапию в РОД 4 Гр, СОД 32 Гр (экв. 46 Гр) на фоне приема тегафура в дозе 10-15 мг/кг/сут и монокимиотерапию тегафуrom в дозе 10-15 мг/кг/сут, который характеризуется хорошей переносимостью: токсических реакций IV степени не отмечено, частота ранних токсических реакций III степени со стороны костного мозга (лейкопения) и желудочно-кишечного тракта (тошнота и анорексия) составила на этапе химиолучевой терапии 3,3 % и 0 %, на этапе монокимиотерапии – 3,6 % и 4,5 % соответственно [1, 2, 3, 13, 15, 21, 22, 23].

2. Комплексное лечение с адъювантной терапией по разработанному методу приводит к снижению частоты возникновения локорегионарных рецидивов с  $39,7 \pm 6,4$  % до  $15,8 \pm 5,9$  %,  $p_{\chi^2} = 0,013$  и лимфогенных метастазов с  $24,1 \pm 5,6$  % до  $7,9 \pm 4,4$  %,  $p_{\chi^2} = 0,041$  в сравнении с группой хирургического контроля, что сопровождается снижением риска прогрессирования заболевания в 1,6 раза (ОР = 1,62; 95 % ДИ: 1,11–2,37;  $p_{\text{cox}} = 0,012$ ) [5, 14, 16, 20].

3. Применение разработанного метода лечения сопровождается повышением показателей 5-летней общей и скорректированной выживаемости с 45,4 % до 58,6 % ( $p_{\text{log-rank}} = 0,047$ ) и с 48,7 % до 65,3 % ( $p_{\text{log-rank}} = 0,037$ ) соответственно [5, 14, 16, 20].

4. Преимущество в 5-летней скорректированной выживаемости в группе адъювантного лечения имеет статистическую значимость у следующих пациентов: в возрасте старше 60 лет ( $85,5 \pm 6,3$  % против  $37,9 \pm 8,0$  % в контрольной группе,  $p_{\text{log-rank}} < 0,001$ ), при отсутствии опухолевого поражения верхней трети желудка ( $71,3 \pm 6,0$  % против  $48,2 \pm 5,7$  %,  $p_{\text{log-rank}} = 0,01$ ), при низкодифференцированных формах аденокарциномы Grade 3-4 ( $64,8 \pm 5,8$  % против  $46,5 \pm 5,8$  %,  $p_{\text{log-rank}} = 0,024$ ), при поражении регионарных лимфоузлов, соответствующем pN3 ( $49,5 \pm 10,8$  % против  $23,6 \pm 8,8$  %,  $p_{\text{log-rank}} < 0,001$ ), при III стадии заболевания ( $60,4 \pm 6,7$  % против  $27,5 \pm 7,6$  % в контрольной группе,  $p_{\text{log-rank}} = 0,003$ ) [4, 17].



## **Рекомендации по практическому использованию результатов**

С учетом полученных данных, пациентам, страдающим операбельным РЖ с неблагоприятным прогнозом (поражение регионарных лимфоузлов pN3, ША-ШС стадия заболевания, возраст старше 60 лет, низкодифференцированные формы опухоли), следует проводить адъювантную терапию, снижающую риск возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных лимфогенных метастазов.

Адъювантное лечение следует начинать через 28-35 дней после операции, включая ХЛТ в РОД 4 Гр, СОД 32 Гр (эквивалентна 46 Гр при стандартном фракционировании) на фоне приема перорального препарата фторпиримидинового ряда тегафура в дозе 10-15 мг/кг/сут. После окончания ХЛТ прием тегафура в той же дозе (МХТ) следует продолжать непрерывно до 6 месяцев после операции. Предпочтительной является 3D-конформная лучевая терапия, фотонным излучением, в объем облучения следует включать ложе опухоли и зоны регионарного метастазирования (1-2 уровня в соответствии с японской классификацией рака желудка Classification of Gastric Cancer – 2nd English Edition) с дополнительным включением верхних парааортальных лимфоузлов [21, 22, 23].

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

### Статьи

1. Современные тенденции в комплексном лечении больных раком желудка / А. И. Шмак, М. Ю. Ревтович, А. А. Котов, Е. Л. Слобина, И. А. Якубович, Н. Л. Суслов, И. Ф. Шишло, А. А. Лобинский, А. В. Камышников, А. А. Шурпач, С. В. Лашкевич // *ARS medica*. – 2010. – № 1. – С. 79–83.
2. Комплексное лечение резектабельного рака желудка / А. И. Шмак, А. А. Котов, Е. Л. Слобина, М. Ю. Ревтович // *Мед. панорама*. – 2014. – № 4. – С. 36–40.
3. Котов, А. А. Непосредственные результаты адъювантной химиолучевой терапии местнораспространенного рака желудка / А. А. Котов // *Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та*. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 63–72.
4. Котов, А. А. Эффективность адъювантной химиолучевой терапии рака желудка в зависимости от прогностических факторов / А. А. Котов // *Онколог. журн.* – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 37–42.
5. Котов, А. А. Отдаленные результаты адъювантной химиолучевой терапии местнораспространенного рака желудка / А. А. Котов // *Здравоохранение*. – 2018. – № 1. – С. 57–61.

### Статьи и тезисы в сборниках научных трудов, материалов конференций и съездов

6. Комплексное лечение рака желудка с использованием адъювантной химиолучевой терапии / А. А. Котов, А. И. Шмак, Е. Л. Слобина, М. Ю. Ревтович, И. А. Якубович // *IV съезд онкологов Республики Беларусь : материалы съезда, Минск, 3–5 нояб. 2011 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь [и др.]*. – [Опубл. в журн.] *Онколог. журн.* – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 122.
7. Непосредственные результаты комплексного лечения больных раком желудка / А. И. Шмак, Е. Л. Слобина, М. Ю. Ревтович, А. А. Котов, И. А. Якубович // *Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 20-летию Гом. гос. мед. ун-та, Гомель, 24–25 февр. 2011 г. : в 4 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Гом. гос. мед. ун-т. – Гомель, 2011. – Т. 4. – С. 200–202.*
8. Непосредственные результаты адъювантного химиолучевого лечения больных раком желудка / А. И. Шмак, А. А. Котов, М. Ю. Ревтович, Е. Л. Слобина, И. А. Якубович // *Актуальные вопросы гнойно-септической хирургии : материалы конф., Бобруйск, сент. 2012 г. – [Опубл. в журн.] Хирургия. Восточная Европа*. – 2012. – № 3. – С. 379–380.
9. Непосредственные результаты комплексного лечения больных резектабельным раком желудка / А. А. Котов, А. И. Шмак, М. Ю. Ревтович, Е. Л. Слобина, И. А. Якубович, А. А. Лобинский // *VII съезд онкологов и*

радиологов стран СНГ, Астана, 5–7 сент. 2012 г. / М-во здравоохранения Респ. Казахстан [и др.] ; редкол.: В. Н. Богатырев [и др.]. – Астана, 2012. – С. 145.

10. Непосредственные результаты комплексного лечения больных раком желудка / А. И. Шмак, А. А. Котов, М. Ю. Ревтович, Е. Л. Слобина, И. А. Якубович // Белорусско-польские дни хирургии : сб. материалов VI Междунар. науч.-практ. симп., Гродно, 31 мая 2013 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: П. В. Гарелик [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2013. – С. 70–71.

11. Непосредственные результаты комплексного лечения пациентов раком желудка / А. И. Шмак, А. А. Котов, М. Ю. Ревтович, Е. Л. Слобина, И. А. Якубович // Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний : материалы Респ. науч.-практ. конф., Минск, 20 декабря 2013 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь [и др.]. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн.– 2013. – Т. 7, № 4 (приложение). – С. 64.

12. Непосредственные результаты комплексного лечения рака желудка с применением адьювантной химиолучевой терапии / А. И. Шмак, А. А. Котов, М. Ю. Ревтович, И. А. Якубович // Актуальные вопросы хирургии : материалы XV съезда хирургов Республики Беларусь, Брест, 16–17 окт. 2014 г. / Белорус. ассоц. хирургов ; под ред. А. С. Карпицкого. – Брест : «Альтернатива», 2014. – С. 196–197.

13. Котов, А. А. Непосредственные результаты комплексного лечения рака желудка с адьювантной химиолучевой терапией / А. А. Котов, А. И. Шмак, М. Ю. Ревтович // IX съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тез., Минск, 15–17 июня 2016 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 396.

14. Котов, А. А. Отдаленные результаты комплексного лечения рака желудка с адьювантной химиолучевой терапией / А. А. Котов, А. И. Шмак, М. Ю. Ревтович // IX съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тез., Минск, 15–17 июня 2016 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 396–397.

15. Котов, А. А. Поздние осложнения адьювантной химиолучевой терапии рака желудка / А. А. Котов, А. И. Шмак, М. Ю. Ревтович // IX съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тез., Минск, 15–17 июня 2016 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 397.

16. Отдаленные результаты комплексного лечения местнораспространенного рака желудка с адьювантной химиолучевой терапией / А. А. Котов, А. И. Шмак, Ф. В. Ерзинкян, Е. П. Мартынов, М. Ю. Ревтович, Н. Л. Суслов // Материалы V съезда онкологов и радиологов Респ. Беларусь, посвящ. 100-летию Н. Н. Александрова, Минск, 9 июня 2017 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2017. – Т. 11, № 2, прил. – С. 43–44.

17. Влияние прогностических факторов на эффективность комплексного лечения местно-распространенного рака желудка с использованием адъювантной химиолучевой терапии / А. А. Котов, А. И. Шмак, Е. П. Мартынов, М. Ю. Ревтович, Ф. В. Ерзинкян, А. А. Лобинский // Материалы V съезда онкологов и радиологов Респ. Беларусь, посвящ. 100-летию Н. Н. Александрова, Минск, 9 июня 2017 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2017. – Т. 11, № 2, прил. – С. 44.

18. Непосредственные результаты комплексного лечения местнораспространенного рака желудка с адъювантной химиолучевой терапией / А. И. Шмак, А. А. Котов, Ф. В. Ерзинкян, Е. П. Мартынов, А. В. Козловцева // Материалы V съезда онкологов и радиологов Респ. Беларусь, посвящ. 100-летию Н. Н. Александрова, Минск, 9 июня 2017 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2017. – Т. 11, № 2, прил. – С. 87.

19. Непосредственные результаты адъювантной химиолучевой терапии рака желудка / Е. П. Мартынов, А. И. Шмак, Ф. В. Ерзинкян, А. А. Котов, Е. И. Шишло, И. Ф. Шишло / X съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии памяти академика Н. Н. Трапезникова, Сочи, 23–25 апр. 2018 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 281.

20. Отдаленные результаты адъювантной химиолучевой терапии рака желудка / А. И. Шмак, А. А. Котов, Е. П. Мартынов, Ф. В. Ерзинкян, М. Ю. Ревтович, А. В. Ерошенко / X съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии памяти академика Н. Н. Трапезникова, Сочи, 23–25 апр. 2018 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 281–282.

### **Инструкция по применению**

21. Метод адъювантной химиолучевой терапии, направленной на снижение риска развития рецидивов и отдаленных метастазов рака желудка : инструкция по применению № 132-1115 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 23.11.2015 / Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова ; сост.: А. И. Шмак, А. А. Котов, М. Ю. Ревтович. – Минск, 2015. – 5 с.

### **Патенты**

22. Способ адъювантного лечения рака желудка : пат. ВУ 15841 / А. И. Шмак, А. А. Котов, Е. Л. Слобина, И. Л. Якубович, М. Ю. Ревтович. – Опубл. 30.04.2012.

23. Способ послеоперационной лучевой терапии рака желудка : пат. ВУ 16441 / Е. Л. Слобина, А. И. Шмак, И. Л. Якубович, А. А. Котов, М. Ю. Ревтович. – Опубл. 30.10.2012.

## РЭЗІЮМЭ

Котаў Анато́ль Анато́левіч

### АД'ЮВАНТНАЯ ХІМІЯПРАМЯНЁВАЯ ТЭРАПІЯ Ў КОМПЛЕКСНАМ ЛЯЧЭННІ РАКА СТРАЎНІКА

**Ключавыя словы:** рак страўніка, комплекснае лячэнне, ад'ювантная хіміяпрамяневая тэрапія, гіпафракцыянаванне.

**Мэта даследвання:** павысіць эфектыўнасць лячэння пацыентаў, якія кутуюць ад аперабельнага рака страўніка, шляхам распрацоўкі і прымянення ад'ювантнай хіміяпрамяневай тэрапіі.

**Матэрыялам даследавання** паслужылі даныя аб 254 пацыентах, якія кутуюць ад рака страўніка ІВ-ІІС стадыі, рандамізаваных у групы комплекснага лячэння (n=121) і хірургічнага кантролю (n=133). Пацыентам першай групы праводзілася ад'ювантае лячэнне, якое ўключала правядзенне прамяневай тэрапіі (ПТ) ва ўмовах трохмернага планавання ў разавой ачаговай дозе 4 Гр, сумарнай ачаговай дозе (САД) 32 Гр (экв. САД 46 Гр), і прыём тэгафура ў дозе 10-15 мг/кг/сут бесперапынна на працягу ўсёй ПТ і пасля яе сканчэння да 6 месяцаў ад аперацыі. Вывучаны таксічнасць ад'ювантнай тэрапіі, характар прагрэсавання пухліннага працэсу і аддалення вынікі лячэння пацыентаў у групах, эфектыўнасць распрацаванай ад'ювантнай тэрапіі ў залежнасці ад асноўных прагнастычных фактараў.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** распрацаваная схема ад'ювантнага лячэння акрэсліваецца добрай пераноснасцю, дазваляе палепшыць аддалёныя вынікі лячэння (5-летняй агульнай, выпраўленай і безрэцыдыўнай выжывальнасці з 45,4 % да 58,6 % (p=0,047), з 48,7% да 65,3% (p=0,037), з 41,6% да 53,8% (p=0,02) адпаведна), за кошт паніжэння частаты ўзнікнення локарэгіянарных рэцыдываў з 39,7% да 15,8% (p=0,01) і лімфагенных метастазаў з 24,1% да 7,9% (p=0,04), у параўнанні з групай кантролю. Статыстычна значнае палепшанне аддалёных вынікаў лячэння назіраецца у пацыентаў старэйшых за 60 год (p=0,001), пры нізкадыферынцэаваных формах адэнакарцыномы (p<0,05), пры паражэнні рэгіянальных лімфавузлоў, адпявдаючым pN3 (p<0,001), пры ІІІ стадыі рака страўніка (p<0,005).

**Ступень выкарыстання:** матэрыялы дысертацыйнай работы выкарыстоўваюцца ў РНПЦ АМР імя М. М. Аляксандрава і абласных дыспансерах.

**Галіна прымянення:** анкалогія.

## РЕЗЮМЕ

Котов Анатолий Анатольевич

### АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА

**Ключевые слова:** рак желудка, комплексное лечение, адьювантная химиолучевая терапия, гипофракционирование.

**Цель исследования:** повысить эффективность лечения пациентов, страдающих операбельным раком желудка, путем разработки и применения адьювантной химиолучевой терапии.

**Материалом исследования** послужили данные о 254 пациентах, страдающих раком желудка IV-III стадий, рандомизированных в группы комплексного лечения (n=121) и хирургического контроля (n=133). Пациентам первой группы проводилось адьювантное лечение, включающее лучевую терапию (ЛТ) в условиях трехмерного планирования в разовой очаговой дозе 4 Гр, суммарной очаговой дозе (СОД) 32 Гр (экв. СОД 46 Гр), и прием тегафура в дозе 10-15 мг/кг/сут непрерывно в течение всей ЛТ и после ее окончания до 6 месяцев после операции. Изучены токсичность адьювантной терапии, характер прогрессирования опухолевого процесса и отдаленные результаты лечения пациентов в группах, эффективность разработанной адьювантной терапии в зависимости от основных прогностических факторов.

**Полученные результаты и их новизна:** разработанная схема адьювантного лечения характеризуется хорошей переносимостью, позволяет улучшить отдаленные результаты лечения (5-летней общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости с 45,4% до 58,6% (p=0,047), с 48,7% до 65,3% (p=0,037), с 41,6% до 53,8% (p=0,02) соответственно) за счет снижения частоты возникновения локорегионарных рецидивов с 39,7% до 15,8% (p=0,01) и лимфогенных метастазов с 24,1% до 7,9% (p=0,04) в сравнении с группой контроля. Статистически значимое улучшение отдаленных результатов лечения обнаружено у пациентов старше 60 лет (p=0,001), при низкодифференцированных формах аденокарциномы (p<0,05), при поражении регионарных лимфоузлов, соответствующем pN3 (p<0,001), при III стадии рака желудка (p<0,005).

**Степень использования:** материалы диссертационной работы используются в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова и областных диспансерах.

**Область применения:** онкология.

## SUMMARY

Kotau Anatol Anatolevich

### ADJUVANT CHEMORADIO THERAPY IN THE MULTIMODALITY TREATMENT OF STOMACH CANCER

**Key words:** stomach cancer, multimodality treatment, adjuvant chemoradiotherapy, hypofractionation.

**Objective of the study:** To enhance the efficacy of treatment for operable stomach cancer patients by designing and utilizing adjuvant chemoradiotherapy.

**Material of the study:** Data on 254 stage IB-IIIC gastric cancer patients randomly assigned to the multimodality treatment group (n=121) or surgical control group (n=133). The patients of the first group received adjuvant therapy including 3D planning radiotherapy (RT) single target dose 4 Gy, total target dose (TTD) 32 Gy (equivalent TTD 46 Gy), and Tegafur intake at a dose of 10-15 mg/kg/day, continued during the whole RT course and after its termination for up to 6 months after surgery. Assessment was made of the adjuvant therapy toxicity, the character of tumor progression and long-term outcomes of patient treatment in the groups, the efficacy of the designed adjuvant therapy with regard to the main prognostic factors.

**The results obtained and their novelty:** The developed regimen of adjuvant therapy shows good tolerance, it enables to improve long-term outcomes of the treatment (5-year overall, disease-specific and recurrence-free survival rates from 45.4% to 58.6% (p=0.047), from 48.7% to 65.3% (p=0.037), from 41.6% to 53.8% (p=0.02), respectively, owing to the reduction in locoregional recurrence rates from 39.7% to 15.8% (p=0.01) and lymphogenous metastases rates from 24.1% to 7.9% (p=0.04), compared with control group). Statistically significant improvement of long-term treatment results is observed in patients older than 60 years (p=0.001), with poorly differentiated types of adenocarcinoma (p<0.05), with pN3 involvement of regional lymph nodes, and with stage III gastric cancer (p<0.005).

**Extent of use:** The materials of the thesis are used at N. N. Alexandrov National Cancer Centre and regional oncologic dispensaries.

**Field of application:** oncology.

**КОТОВ АНАТОЛИЙ АНАТОЛЬЕВИЧ**

**АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В  
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.12 – онкология

Ответственный за выпуск А.А. Котов

Подписано в печать 19.12.2018г. Формат 60x80 1/16.  
Бумага офсетная. Печать цифровая.  
Усл. печ. 1,6 л. Уч.-изд. 1,41 л. Тираж 60 экз. Заказ 210.

Отпечатано в типографии РУП «НПЦ НАН Беларуси  
по механизации сельского хозяйства»  
220049, г. Минск, ул. Кнорина, 1, корп. 3.  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/341 от 02.06.2014г.