

*Д.Д. Кудрявцев¹, В.Ю. Скоропад¹, С.В. Гамаюнов¹, И.А. Гулидов¹,
С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн²*

Отдаленные результаты комбинированного лечения больных местно-распространенным раком желудка с неоадьювантной химиолучевой терапией

¹ Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск,

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации¹, Москва

Введение. Рак желудка остается одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. В мире и в РФ сохраняются высокие показатели заболеваемости и низкие показатели эффективности отдаленных результатов лечения. Применение неоадьювантной терапии в настоящее время все чаще рассматривается в качестве стандартного подхода терапии для местно-распространенного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода.

Материалы и методы. В данной работе представлены результаты лечения с применением нового метода – комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка (неоадьювантная химиолучевая терапия в режиме ускоренного гиперфракционирования с дневным дроблением дозы до СОД 46 Гр на фоне модифицированной полихимиотерапии по схеме Xelox). Была описана структура развития локорегиональных рецидивов и метастазов, показатели общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от различных клинико-морфологических факторов. В общей сложности результаты были проанализированы у 43 больных с диагнозом рак желудка.

Результаты и обсуждение. На момент данного анализа умерло 22 пациента, продолжают наблюдаться либо утеряны из-под наблюдения 21 больной. Продолжительность жизни варьировала от 6,1 до 122 мес. По данным проведенного многофакторного анализа были выявлены два фактора, имеющие статистически значимое независимое влияние на общую выживаемость: макроскопический тип роста по Vogtmanн ($p \leq 0,009$) и степень лечебного патоморфоза ($p \leq 0,015$). В 3 случаях зарегистрирован полный терапевтический патоморфоз опухоли. Больные продолжают наблюдение на сроке до 6 лет. Локальный рецидив не был выявлен ни в одном случае.

Регионарный рецидив был выявлен и морфологически подтвержден у одного больного. Перитонеальные метастазы, развитие которых чаще имело место при низкодифференцированных формах рака желудка, наблюдались в 12 случаях.

Заключение. Отдаленные результаты нового метода лечения проанализированы у 43 пациентов, медиана выживаемости составила 35,9 мес. В общем, показатель годовой выживаемости составил $80,5 \pm 6,2\%$, трехлетний $55,5 \pm 7,8\%$, пятилетний $45,0 \pm 7,9\%$. Результаты показывают, что комбинированное лечение местно-распространенного рака желудка, с применением новой методики неоадьювантной химиолучевой терапии, могут способствовать повышению общей и безрецидивной выживаемости. Для конкретизации метода лечения необходимо проведение рандомизированного исследования.

Ключевые слова: отдаленные результаты, рак желудка, неоадьювантная химиолучевая терапия, комбинированное лечение, патоморфоз

Введение

По данным GLOBOCAN за 2018 г. среди всех злокачественных опухолей, рак желудка занимает 5-ю строчку в структуре заболеваемости, что составляет 5,7% и 3-ю строчку в структуре смертности, что составляет 8,2%. В РФ данные по структурам заболеваемости и смертности сопоставимы с мировыми [1]. Хирургическое лечение остается базовым методом лечения при местно-распространенном и резектабельном раке желудка, но результаты безрецидивной и общей выживаемости при только хирургическом подходе остаются неудовлетворительными. Прежде всего, это связано с возникновением локо-регионального рецидива и отдаленного метастазирования. В настоящее время стандартным подходом

является радикальное хирургическое лечение с адекватной лимфодиссекцией, до и после операционное применение химиотерапевтического и/или химиолучевого компонента лечения [2, 3]. По данным ряда авторов «применение предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) позволяет увеличить частоту радикальных (R0) операций, а также приводит к достижению полного или выраженного терапевтического патоморфоза у 30-40% больных, что способствует увеличению общей выживаемости» [4, 5, 6]. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба апробирована и внедрена оригинальная новая методика неoadъювантной химиолучевой терапии с гастрэктомией и уровнем лимфодиссекции D2 [7]. Работ в отечественной литературе, посвященных отдаленным результатам комплексного лечения рака желудка, практически не встречается. В зарубежной литературе опубликовано всего около 10 исследований I-II фаз и несколько мета-анализов. Результаты пока единственного исследования фазы III TOPGEAR, по комплексной терапии рака желудка, пока не опубликованы [8].

В данной работе представлен анализ отдаленных результатов (общая и безрецидивная выживаемость, структура развития рецидивов и отдаленных метастазов) при комбинированной терапии местно-распространенного рака желудка.

Материалы и методы

Работа выполнялась на базе клинического сектора МРНЦ им. А.Ф. Цыба с 2009 по 2014 гг. Было включено 45 больных: 28 мужчин и 17 женщин. Возраст больных варьировал от 40 до 77 лет (медиана 62 года). Основным критерием включения больных в исследование был морфологически подтвержденный местно-распространенный рак желудка без отдаленного метастазирования. У 44 больных, по данным диагностики, наблюдалось прорастание опухоли в субсерозу, поражение лимфоузлов, или совокупность таких факторов (табл. 1).

Таблица 1. Разделение больных по стадии заболевания

Стадия	Количество пациентов (%)
2B	6 (13,3)
3	38 (84,5)
4A	1 (2,2)

Как следует из данных в табл. 1, большинство больных имели 3 стадию заболевания (84,5%).

Клинический диагноз был установлен на основании комплексного инструментального и лабораторного обследования, включая компьютерную томографию (СКТ) и лапароскопию с лаважем брюшной полости, мазок с серозной оболочки желудка и биопсию лимфоузлов. Лучевая терапия проводилась до суммарной дозы (СОД) 45Гр с дневным дроблением в режиме ускоренного гиперфракционирования (1Гр + 1,5Гр с интервалом 4-5 часов). Одновременная химиотерапия осуществлялась капецитабином (1850 мг/м² перорально утро/вечер в течение всего курса лучевой те-

рапии) и оксалиплатином (85 мг/м² внутривенно в 1 и 21 дни). Хирургическое лечение и контрольное обследование осуществлялось через интервал 4-6 недель после завершения курса ХЛТ. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом и утверждено на Ученом Совете МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Поражение регионарных лимфоузлов было выявлено в 38 (84,4%) случаях. Наиболее часто опухоль располагалась в верхней (46%) и средней (38%) трети желудка (табл. 2).

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от локализации опухоли

Локализация опухоли	Количество больных (%)
Нижняя треть	4 (9%)
Средняя треть	17 (38%)
Верхняя треть	21 (46%)
Распространение на 2 локализации	12 (27%)
Тотальное поражение	3 (7%)
Распространение опухоли на пищевод	11 (24%)

Среди морфологических вариантов преобладали низкодифференцированная опухоль и перстневидно-клеточный рак желудка (65%) (табл. 3).

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от морфологического строения опухоли

Гистологическое строение	Количество пациентов (%)
Высокодифференцированная опухоль	4 (9%)
Умереннодифференцированная опухоль	12 (26%)
Низкодифференцированная опухоль перстневидно-клеточный рак	26 (58%) 5 (11%)
Недифференцированная опухоль	3 (7%)

Прорастание серозной оболочки желудка и вовлечение соседних структур было выявлено у 62,2% больных. В большинстве наблюдений опухоль отличалась инфильтративным типом – 80% случаев. Следует отметить, что по данным как отечественных, так и зарубежных авторов, этот тип опухолей относится к наиболее прогностически неблагоприятным и сопровождается наиболее низкими цифрами выживаемости. У большинства больных была выполнена гастрэктомия/резекция с лимфодиссекцией D2 (43 больных – 96%). Из сопутствующих заболеваний преобладала патология сердечно-сосудистой системы (64%). У большинства пациентов имелось как сочетание различной патологии сердечно-сосудистой системы, так и в совокупности с другими заболеваниями – бронхо-легочной, эндокринной и других органов и систем. При анализе выживаемости были использованы методы Каплан-Мейер и многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса.

Результаты и обсуждение

Отдаленные результаты нового метода лечения проанализированы у 43 пациентов. Из анализа были исключены двое больных, у которых при контрольном обследовании было выявлено прогрессирование рака желудка и хирургическое лечение не отличалось радикальностью (эксплоративная лапаротомия и симптоматическая

гастрэктомия). В общей сложности умерло 22 пациента, продолжает наблюдение 21 больной. Общая выживаемость варьировала от 6,1 до 122 мес., медиана составила 35,9 мес. В целом, показатели 1- и 3-летней общей выживаемости всех радикально оперированных больных составили соответственно $80,5 \pm 6,2\%$ и $55,5 \pm 7,8\%$ (рис. 1). В различных исследовательских работах, сопоставление отдаленных результатов сильно затруднено, так как авторы описывают совершенно разнонаправленные данные. Тем не менее, авторы демонстрируют достаточно высокие, для данной когорты пациентов, показатели 1- и 3-летней выживаемости: 72-80% и 58-59% при использовании методов неoadъювантного лечения [9].

Нами был проведен монофакторный анализ, где не было выявлено значимого влияния на показатели общей выживаемости таких клинических факторов как: пол ($p=0,606$); возраст ($p=0,291$); морфологическое строение опухоли ($p=0,188$); локализация опухоли ($p=0,819$); клиническая стадия ($p=0,535$); клиническая категория N ($p=0,182$). Отсутствие прогностического влияния клинической стадии опухоли и категории cN, вероятно, связано с гомогенностью группы по этим показателям, так как, преобладала 3 стадия заболевания (35 больных) и cN1-3 (36 больных). В связи с тем, что малое количество пациентов были без пораженных лимфоузлов, больные были разделены на группы N0 и N+.

Статистически значимая разница показателя выживаемости выявлена с учетом клинических факторов: макроскопический тип рака по Борман ($p=0,004$; рис. 2); микроскопический тип рака по Лаурен (кишечный тип / диффузный и смешанный тип, $p=0,037$; рис. 3); клиническая категория T (cT3 / cT4, $p=0,04$; рис. 4).

Клинический ответ опухоли разделяли на «полный, неполный, стабилизацию и прогрессирование» [10]. По результатам анализа, в случае полной и неполной регрессии опухоли в сравнении со стабилизацией, отдаленные результаты являлись статистически значимо лучше. Так общая и безрецидивная 3-летняя выживаемость соответственно $70 \pm 10\%$ и $41,3 \pm 11\%$, $p=0,013$; (рис. 5). Клинический ответ опухоли, явился значимым прогностическим фактором общей выживаемости.

При проведении анализа отдаленных результатов с условием патоморфологических характеристик опухолевого процесса представлено наличие непосредственной корреляции между этими параметрами. В случае если основная опухоль морфологически не выявлялась, или находилась в пределах слизистой, либо подслизистой слоев желудка, показатель общей и безрецидивной 3-летней выживаемости являлся

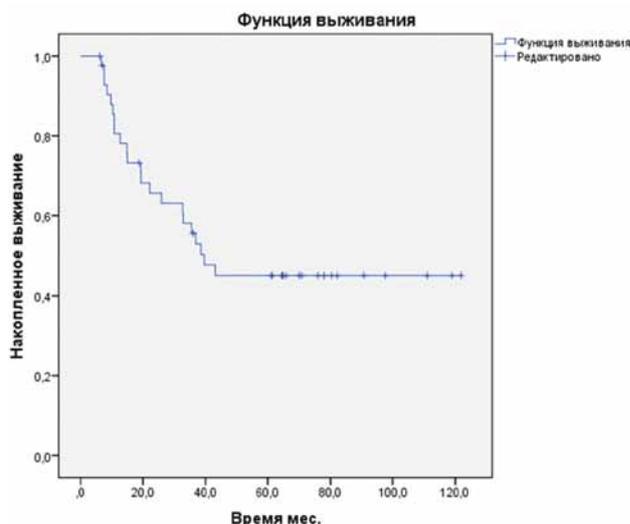


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с раком желудка после комбинированного лечения

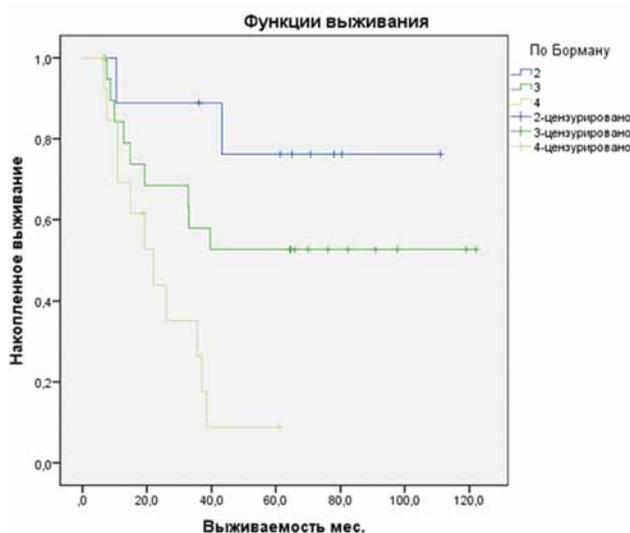


Рис. 2. Общая выживаемость больных раком желудка в зависимости от макроскопического типа роста опухоли по классификации Бормана

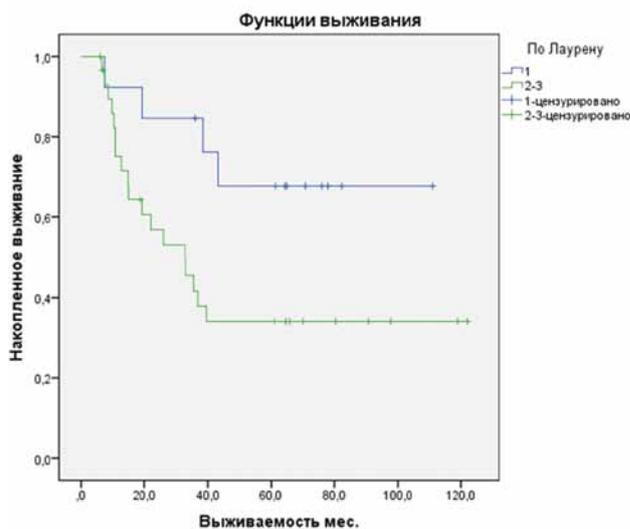


Рис. 3. Общая выживаемость больных раком желудка в зависимости от микроскопического роста опухоли по классификации Лаурена

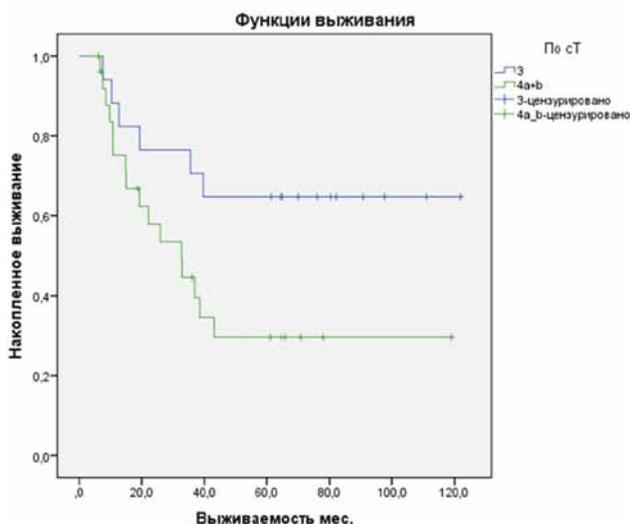


Рис. 4. Общая выживаемость больных раком желудка в зависимости от клинической категории Т

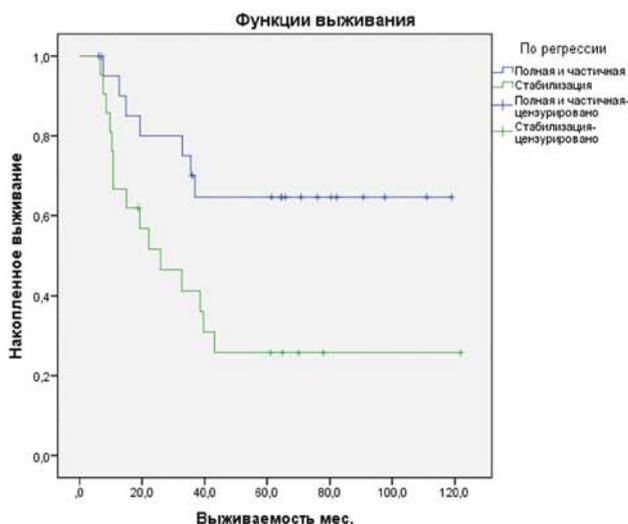


Рис. 5. Общая выживаемость больных раком желудка в зависимости от клинической регрессии опухоли

Таблица 4. Отдаленные результаты терапии с условием степени терапевтического патоморфоза

Параметр	Патоморфоз		p
	1a/1b (n=20)	2/3 (n=23)	
Безрецидивная выживаемость, мес.	7,6-122,0 (Медиана – 64,6)	4,9-78,0 (Медиана – 11,6)	0,0001
Общая выживаемость, мес.	8,6-122,0 (Медиана – 65,3)	6,1-78,0 (Медиана – 19,0)	0,0001

Таблица 5. Данные монофакторного анализа

Параметр	B	SE	P	Exp (B)	ДИ 95% для Exp (B)	
					Нижняя	Верхняя
Макроскопический тип роста Borrmann	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

значимо выше ($85 \pm 13\%$ и $41-51 \pm 11\%$, $p=0,049$) при сравнении с урТ3-4. Статистически значимые различия в показателях выживаемости были и с условием урN: 3-летняя выживаемость составила $66 \pm 8\%$ (урN0) и $31 \pm 13\%$ (урN+) соответственно $p=0,001$.

При исследовании воздействия степени терапевтического патоморфоза на отдаленные результаты терапии, как подобает иностранным публикациям, факты лечебного патоморфоза 1a и 1b степени были объединены в единую группу (респонденты), как и варианты терапевтического патоморфоза 2 и 3 степени (не-респонденты). Так, из представленных в табл. 4 данных, показатели общей и безрецидивной выживаемости являлись статистически значимо лучше в группе пациентов, где зарегистрирован выраженный терапевтический патоморфоз (MPR). Общая 3-летняя выживаемость составила $70 \pm 10\%$ и $41 \pm 11\%$ соответственно ($p=0,003$). G. Tomasello et al. в рамках выполненного анализа 3145 пациентов, получавшие лечение, из 17 исследований показали, что выраженный морфологический ответ опухолевого процесса на лечение (1a/1b) после неадьювантной терапии при гастро-эзофагеальном раке связан с «достоверным улучшением

показателей общей и безрецидивной выживаемости ($p < 0,001$)» [11].

Для определения независимых факторов прогноза выполнен многофакторный анализ с применением регрессии Кокса и прямого пошагового метода (Вальд). В анализ были включены только факторы, статистически значимо влияющие на общую выживаемость при монофакторном анализе. Были выявлены два фактора, оказывающие независимое влияние на общую выживаемость: тип роста по Borrmann и степень терапевтического патоморфоза (табл. 5). Ценность полного и выраженного патоморфоза опухоли была показана в ряде исследований [12, 13, 14].

Следует сказать, что все пациенты, у которых был зафиксирован полный морфологический ответ (7%) после неадьювантной химиолучевой терапии, продолжают мониторинг при отсутствии рецидива на сроке более 72 мес. Локальный рецидив не был зафиксирован ни в одном случае. Регионарный рецидив был выявлен и морфологически подтвержден у одного больного (имел место патоморфоз 3 ст.). Большинство больных имели перитонеальные метастазы, развитие которых чаще имело место в случае низкодифференцированных форм опухоли.

Заключение

Данное исследование демонстрирует возможность значимого влияния на увеличение общей выживаемости таких клинических факторов как: тип роста опухоли по классификациям Бормана и Лаурена, степени клинической регрессии и клинической категории Т. Влияние патоморфологических характеристик опухоли, включающие в себя: урТ, урN и терапевтический патоморфоз опухоли. При анализе независимых факторов выявлено достоверное влияние на общую выживаемость тип роста по Воггман и степень лечебного патоморфоза опухоли. Поиск лучшего мультидисциплинарного подхода к терапии рака желудка должен составить основу исследований в ближайшее время. Для конкретизации метода лечения необходимо проведение рандомизированного исследования.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России 2018; 250 [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). M: FGBU «MNIОI im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii 2018; 250 (In Russ.)].
- Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. et al: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001; 345: 725-730. doi: 10.1056/NEJMoa010187.
- Al-Batran S.E., Hofheinz R.D., Pauligk C. et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17:1697-1708. doi: 10.1016/s1470-2045(16)30531-9.
- Shapiro J., van Lanschot J.J., Hulshof M.C. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16: 1090-1098. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.
- Ronellenfitsch U., Schwarzbach M., Hofheinz R. et al. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer.* 2013; 49(15):3149-58. doi: 10.1016/j.ejca.2013.05.029.
- Aoyama T., Yoshikawa T. Adjuvant therapy for locally advanced gastric cancer. *Surg Today.* 2017;47(11):1295-1302. doi: 10.1007/s00595-017-1493-y.
- Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Титова Л.Н., Евдокимов Л.В. Способ комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка. Патент на изобретение № 2478407 от 10.04.2013. Бюллетень № 10 от 10.04.2013 (по заявке 2011136818/14 от 05.09.2011.).
- Leong T., Smithers B.M., Haustermans K. et al. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(8):2252-2258. doi: 10.1245/s10434-017-5830-6.
- Trip A.K., Poppema B.J., van Berge Henegouwen M.I. et al. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and efficacy study. *Radiother Oncol.* 2014; 112(2): 284-288. doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.003.
- Агабабян Т.А., Силантьева Н.К., Скоропад В.Ю. и др. Возможности и ограничения КТ-оценки непосредственного эффекта неoadъювантной химиолучевой терапии рака желудка. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 92-101 [Agababyan T.A., Silanteva N.K., Skoropad V.Yu. et al. Opportunities and limitations of CT assessment in neoadjuvant chemoradiation therapy of gastric cancer. *Research and Practical Medicine Journal (Issled.prakt.med.)*. 2019; 6(4): 92-101. doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-9 (In Russ.)].
- Tomasello G., Petrelli F., Ghidini M. et al. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro-esophageal cancer: A meta-analysis of 17 published studies. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(9): 1607-1616. doi: 10.1016/j.ejso.2017.03.001.
- Cho H., Nakamura J., Asaumi Y. et al. Long-term survival outcomes of advanced gastric cancer patients who achieved a pathological complete response with neoadjuvant chemotherapy: a systematic review of the literature. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(3): 787-792. doi: 10.1245/s10434-014-4084-9.
- Kumagai K., Rouvelas I., Tsai J.A. et al. Survival benefit and additional value of preoperative chemoradiotherapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer: a direct and adjusted indirect comparison meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41(3): 282-94. doi: 10.1016/j.ejso.2014.11.039.
- Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П. и др. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск. 2017;26(2): 26-40 [Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P. et al. Synthesis of fundamental and applied research is the basis for ensuring a high level of scientific results and their introduction into medical practice. *Radiation and risk.* 2017; 26(2): 26-40. doi: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 06.11.2020 г.

*D.D. Kudryavtsev¹, V.Yu. Skoropad¹, S.V. Gamayunov¹,
I.A. Gulidov¹, S.A. Ivanov¹, A.D. Kaprin²*

Long-term results of combined treatment of patients with locally advanced gastric cancer with the inclusion of neoadjuvant chemoradiotherapy

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk,

²National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Introduction. Gastric cancer remains one of the most common malignant neoplasms. In the world, including Russia, high incidence rates and low efficacy rates of long-term treatment outcomes remain. The use of neoadjuvant therapy is now increasingly seen as a standard therapy approach for locally advanced gastric cancer and cardioesophageal junction.

Materials and methods. This work presents the results of treatment using a new method – combined treatment of locally advanced stomach cancer (neoadjuvant chemoradiotherapy in the regime of accelerated hyperfraction with daily dose splitting up to SOD 46 Gy against the background of modified polychemotherapy according to the Xelox scheme). The structure of the development of locoregional relapses and metastases, the indicators of overall and relapse-free survival, depending on various clinical and morphological factors, were described. In total, the results were analyzed in 43 patients diagnosed with gastric cancer.

Results and discussion. At the time of this analysis, 22 patients died, 21 patients continued to be observed or were lost from the observation. Life expectancy ranged from 6.1 to 122 months. According to the multivariate analysis, two factors were identified that have a statistically significant independent effect on overall survival: the macroscopic type of growth according to Borrmann ($P \leq 0.009$) and the degree of therapeutic pathomorphism ($P \leq 0.015$). In 3 cases, a complete therapeutic tumor pathomorphism was registered. Patients continue observation for up to 6 years. Local recurrence was not detected in any case. Regional recurrence was detected and morphologically confirmed in one patient. Peritoneal metastases, the development of which more often occurred in the case of low-grade forms of gastric cancer, were observed in 12 cases.

Conclusion. All in all, the annual survival rate was $80.5 \pm 6.2\%$, three-year $55.5 \pm 7.8\%$, and five-year $45.0 \pm 7.9\%$. The results show that combined treatment of locally advanced gastric cancer, using a new technique of neoadjuvant chemoradiotherapy, contributes to an increase in overall and relapse-free survival.

Key words: long-term results, gastric cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, combined treatment, pathomorphosis