

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

Объект авторского права

УДК 616.37-006.6:615.849+616-089+615.28(043.3)(476)

МАРТЫНОВ
Евгений Петрович

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ
РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 – онкология**

Минск 2024

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, доцент, 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, профессор, главный научный сотрудник лаборатории торакальной онкопатологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Михайлов Игорь Викторович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 12 июня 2024 г. в 14⁰⁰ 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 17 389 95 61).

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

Автореферат разослан «26» апреля 2024 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций
доктор медицинских наук, профессор

Н.А. Артемова

ВВЕДЕНИЕ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – сложная и актуальная проблема современной онкологии. Одной из причин этого является постоянный и неуклонный рост заболеваемости и смертности от этой патологии.

По данным Белорусского канцер-регистра в Республике Беларусь за последние 25 лет заболеваемость РПЖ увеличилась на 59,3%, а смертность на 55,3% [Океанов А. Е. и др., 2021; 2022].

По данным GLOBOCAN 2020 к 2040 году прогнозируется увеличение заболеваемости на 70,2% при ежегодном росте на 3,5%. К 2022 году смертность от РПЖ увеличилась на 52,1%; ежегодный прирост составил 2,7%.

По данным GLOBOCAN 2020 к 2040 году в мире прогнозируется увеличение смертности на 72,9% при ежегодном росте на 3,7% [Rahib L. et al., 2014; Ferlay J. et al., 2016; Bray F. et al., 2018; Huang L. et al., 2018; Sung H. et al., 2021].

Определение корректной тактики лечения пациентов с резектабельным РПЖ является залогом их успешного выздоровления и представляет актуальную проблему современной медицины не только в Республике Беларусь, но и во всем мире.

Основным способом лечения пациентов с резектабельным РПЖ остается радикальное хирургическое вмешательство в объеме R0 и регионарной лимфодиссекции.

Несмотря на совершенствование техники и расширение объема оперативных вмешательств, отдаленные результаты хирургического лечения РПЖ на протяжении трех десятков лет не меняются и остаются неудовлетворительными. По данным разных авторов пятилетняя выживаемость после радикальной операции колеблется в пределах 8–11% [Михайлов И. В. и др., 2019].

В 80–90% случаев в течение года после операции диагностируется генерализация опухолевого процесса, частота развития локорегионарного рецидива составляет 50–75% и отдаленного метастазирования – 60–90% [Михайлов И. В. и др., 2019; Гурников Б. Н. и др., 2019; Paniccia A. et al., 2015].

Неудовлетворительные результаты хирургического лечения привели к необходимости активных поисков новых комбинированных методов воздействия на опухолевый процесс в адьювантном режиме, а именно – к использованию лучевой терапии и химиотерапии в мультимодальном подходе. Продолжая поиск новых методов лечения пациентов при резектабельном РПЖ для улучшения отдаленных результатов, многие авторы стали применять неоадьювантную терапию, в результате чего было получено

увеличение общей 5-летней выживаемости до 25–30% и медианы до 21–23 месяцев [Загайнов В. Е. и др., 2013; Базин И. С. и др., 2016; Покатаев И. А. и др., 2017; Михайлов И. В. и др., 2019].

Для потенциально возможного снижения риска диссеминации опухолевых клеток в процессе выполнения оперативного вмешательства и, как следствие, возникновения локорегионарного рецидива, а также для улучшения показателей общей и безрецидивной выживаемости возникает необходимость в использовании мультимодального подхода в лечении пациентов с резектабельным РПЖ [Жукова Л. Г. и др., 2019; Lambert A. et al., 2019; Zeeshan, M. S. et al., 2021; Tempero M. A. et al., 2022].

Вышесказанное обуславливает актуальность выполненного исследования, посвященного повышению эффективности лечения пациентов с резектабельным РПЖ.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Работа выполнена на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в рамках темы научно-исследовательской работы:

– «Разработать и внедрить метод комплексного лечения с использованием неoadьювантной и адьювантной химиолучевой терапии у пациентов, страдающих раком поджелудочной железы I–III стадий», номер государственной регистрации 20163773 от 28 сентября 2016 г., 2016–2021 гг. (Государственная научно-техническая программа «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограмма «Злокачественные опухоли»).

Диссертационное исследование соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 22.04.2015 г. № 166 (пункт 4. Медицина, фармацевтика, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний), а также приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 г. № 156 (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика,

медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: повысить эффективность лечения пациентов с резектабельным РПЖ путем применения комплексного метода лечения с использованием неoadъювантной и адъювантной химиолучевой терапии.

Задачи исследования:

1) провести рандомизированное контролируемое исследование и применить метод комплексного лечения пациентов с резектабельным РПЖ, включающий неoadъювантную химиолучевую терапию (НХЛТ) в режиме гипофракционирования разовой очаговой дозой (РОД) 4 Гр, суммарной очаговой дозой (СОД) 32 Гр на фоне пероральной формы монокимиотерапии (МХТ) фторафуром, радикальную операцию, адъювантную химиолучевую терапию (АХЛТ) с использованием режима классического фракционирования дозы РОД 2 Гр, СОД 40 Гр на фоне МХТ фторафуром;

2) оценить непосредственные (переносимость) результаты метода комплексного лечения;

3) определить 3-летнюю общую, скорректированную и безрецидивную выживаемость пациентов с резектабельным РПЖ при использовании метода комплексного лечения по сравнению со стандартным комбинированным лечением;

4) в многофакторном регрессионном анализе пропорциональных рисков Кокса определить значимость применения метода комплексного лечения в выживаемости пациентов с резектабельным РПЖ с учетом неблагоприятных факторов прогноза.

Объект исследования: пациенты с резектабельным РПЖ, которым в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в 2008–2021 гг. было проведено комплексное лечение с применением неoadъювантной и адъювантной химиолучевой терапии.

Предмет исследования: непосредственные (переносимость) и отдаленные результаты метода комплексного лечения, включающего НХЛТ, радикальную операцию и АХЛТ.

Научная новизна

– В рамках проспективного рандомизированного исследования применен метод комплексного лечения пациентов с резектабельным РПЖ, включающий НХЛТ, радикальную операцию, АХЛТ и адъювантную МХТ. В результате установлена эффективность примененного метода комплексного лечения, выражающаяся в удовлетворительной переносимости периоперационной химиолучевой терапии, а также в увеличении 3-летней общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости с $12,3 \pm 5,1\%$ до $35,3 \pm 7,8\%$, ($p = 0,001$), с $12,6 \pm 5,2\%$ до $36,2 \pm 8,0\%$ ($p = 0,002$), с $14,7 \pm 5,4\%$ до $33,7 \pm 7,9\%$, ($p = 0,003$) и снижении частоты возникновения локорегионарных рецидивов с $31,5\%$ до $6,9\%$, ($p = 0,012$).

– В исследуемых группах проведен многофакторный регрессионный анализ по Коксу. Установлено статистически значимое уменьшение риска смерти при использовании комплексного метода лечения на $56,6\%$ (ОР = 0,43; 95% ДИ 0,26–0,72, $p = 0,001$).

Положения, выносимые на защиту

1. Проведено рандомизированное контролируемое исследование с применением метода комплексного лечения у пациентов с резектабельным РПЖ, предусматривающего НХЛТ с использованием 3D-конформной ЛТ в режиме гипофракционирования РОД 4 Гр, СОД 32 Гр на фоне приема фторафура в суточной дозе $800\text{--}1000 \text{ мг/м}^2$, выполнение радикальной операции в 1–5-е сутки, АХЛТ с ЛТ в режиме классического фракционирования дозы РОД 2 Гр, СОД 40 Гр на фоне фторафура в суточной дозе $800\text{--}1000 \text{ мг/м}^2$ и продолжение МХТ в том же режиме 5 месяцев. Метод сопровождается удовлетворительной переносимостью: гематологическая (лейкопения) токсичность II степени наблюдается у $14,6\%$ и III степени – у $3,4\%$ пациентов. Не отмечается увеличение частоты послеоперационных осложнений категорий IIIa-b ($p = 0,77$; $p = 0,63$) и IVa-b ($p = 0,57$; $p = 0,46$), а также летальности ($p = 0,46$). При АХЛТ гематологическая (лейкопения) токсичность III степени наблюдается у $9,0\%$ пациентов. При проведении адъювантной МХТ гематологическая (лейкопения) и гастроинтестинальная (тошнота, рвота) токсичность III степени наблюдаются у $9,0\%$ и у $11,3\%$ пациентов. Досрочного прекращения НХЛТ, АХЛТ, адъювантной МХТ и токсических реакций IV степени не было.

2. Применение комплексного метода лечения в полном объеме у пациентов с резектабельным РПЖ позволило повысить 3-летнюю общую,

скорректированную, безрецидивную выживаемость с $12,3 \pm 5,1\%$ до $35,3 \pm 7,8\%$, ($p = 0,001$), с $12,6 \pm 5,2\%$ до $36,2 \pm 8,0\%$, ($p = 0,002$), с $14,7 \pm 5,4\%$ до $33,7 \pm 7,9\%$, ($p = 0,003$) соответственно, а также снизить в 4,6 раза частоту возникновения локорегионарного рецидива с $31,5\%$ до $6,9\%$, ($p = 0,012$) по сравнению с комбинированным лечением.

3. Факторы прогноза выживаемости пациентов с резектабельным РПЖ установлены путем применения многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса: периневральная инвазия (ОР = 2,26; 95% ДИ 1,43–3,58, $p = 0,001$), степень дифференцировки опухоли G3-4 (ОР = 1,74; 95% ДИ 1,06–2,86, $p = 0,030$), метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (ОР = 1,58; 95% ДИ 1,00–2,47, $p = 0,046$). С учетом установленных факторов применение комплексного метода лечения снижает риск смерти на $56,6\%$ (ОР = 0,43; 95% ДИ 0,26–0,72, $p = 0,001$).

Личный вклад соискателя ученой степени в результаты диссертации

Участие автора в выполнении диссертационной работы состояло в следующем:

- обоснование темы исследования совместно с руководителем работы, составление исследовательских протоколов;
- выполнение патентно-информационного поиска и аналитического обзора литературы по проблеме исследования;
- определение цели и задач исследования;
- курация пациентов, получавших НХЛТ, АХЛТ;
- выполнение оперативных вмешательств у 20% пациентов, включенных в исследование, в качестве оператора и у 70% пациентов в качестве ассистента;
- обработка первичной медицинской документации, формирование электронных баз данных пациентов, проходивших лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова;
- осуществление динамического наблюдения за пациентами;
- статистическая обработка материала, оформление результатов исследования;
- подготовка и публикация результатов исследования в научных изданиях;
- участие в подготовке инструкции по применению;
- оформление диссертационной работы, выводов и практических рекомендаций.

Автором в соавторстве разработана инструкция по применению «Метод комплексного лечения пациентов, страдающих раком поджелудочной железы I–III стадий», регистрационный от 21.05.2021 г. № 024-0421 [13].

Работа сотрудников, принимавших участие в исследовании, отражена в совместных публикациях [1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на следующих конференциях:

1) Научная сессия БГМУ, посвященная Дню медицинской науки, 24 января 2019 г., г. Минск, Беларусь.

2) Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Достижение и перспективы специализированной онкологической помощи в г. Минске», 15 ноября 2019 г., г. Минск, Беларусь.

3) Научная сессия БГМУ, посвященная Дню медицинской науки, 29 января 2020 г., г. Минск, Беларусь.

4) Научная сессия БГМУ, посвященная Дню медицинской науки, 27 января 2021 г., г. Минск, Беларусь.

5) XII съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 7–9 апреля 2021 г., г. Москва, Россия.

6) Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы диагностики и лечения рака поджелудочной железы», 21 мая 2021 г., г. Гомель, Беларусь.

7) Республиканская научно-практическая конференция (онлайн-формат) «Современные тенденции в лечении опухолей кожи и мягких тканей», 24 декабря 2021 г., г. Минск, Беларусь.

8) Научная сессия БГМУ, посвященная Дню медицинской науки, 25 января 2022 г., г. Минск, Беларусь.

9) Научная сессия БГМУ, посвященная Дню медицинской науки, 26 января 2023 г., г. Минск, Беларусь.

10) Метод лечения внедрен в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» и УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер».

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ: 4 статьи в рецензируемых журналах, 8 тезисов докладов научных конференций и 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения

Республики Беларусь. Всего имеется 4 публикации по теме диссертации, соответствующие пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий. Общий объем опубликованных статей – 2,3 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 89 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, изложенных в трех главах, заключения, а также списка из 123 использованных источников литературы, 13 публикаций соискателя. Работа содержит 36 таблиц, иллюстрирована 14 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В 2014 году в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова д.м.н. А.И. Шмаком и соавторами был разработан способ комплексного лечения рака головки поджелудочной железы, где на фоне приема фторафура в суточной дозе 800–1000 мг/м² массы тела за 1–5 дней до операции проводят курс 3D-конформной лучевой терапии РОД 4 Гр до СОД 32 Гр, а через 4–6 недель после радикального хирургического вмешательства – курс лучевой терапии РОД 2 Гр до СОД 40 Гр, при этом начало приема фторафура осуществляют за 24 часа до начала лучевой терапии и продолжают в течение 5 месяцев после окончания курса послеоперационной 3D-конформной лучевой терапии (ЛТ), после чего в течение 1 года вводят бевацизумаб в дозе 5 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 недели. Данный способ был апробирован на 1 пациенте.

С целью оценки эффективности данного способа комплексного лечения проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование.

Объектом для проспективного рандомизированного исследования послужили данные о 235 пациентах с резектабельным РПЖ (T1 – 4N0 – 2M0), находившихся на лечении в государственном учреждении «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в 2008–2021 гг.

У всех пациентов диагноз был подтвержден морфологически – протоковая аденокарцинома. В соответствии с критериями в проспективное исследование рандомизированы пациенты в возрасте от 30 до 70 лет.

В группы комплексного (основная) и стандартного (контрольная) лечения включены 116 и 119 пациентов соответственно.

Распределение пациентов, включенных в проспективное рандомизированное исследование, представлено на рисунке 1.

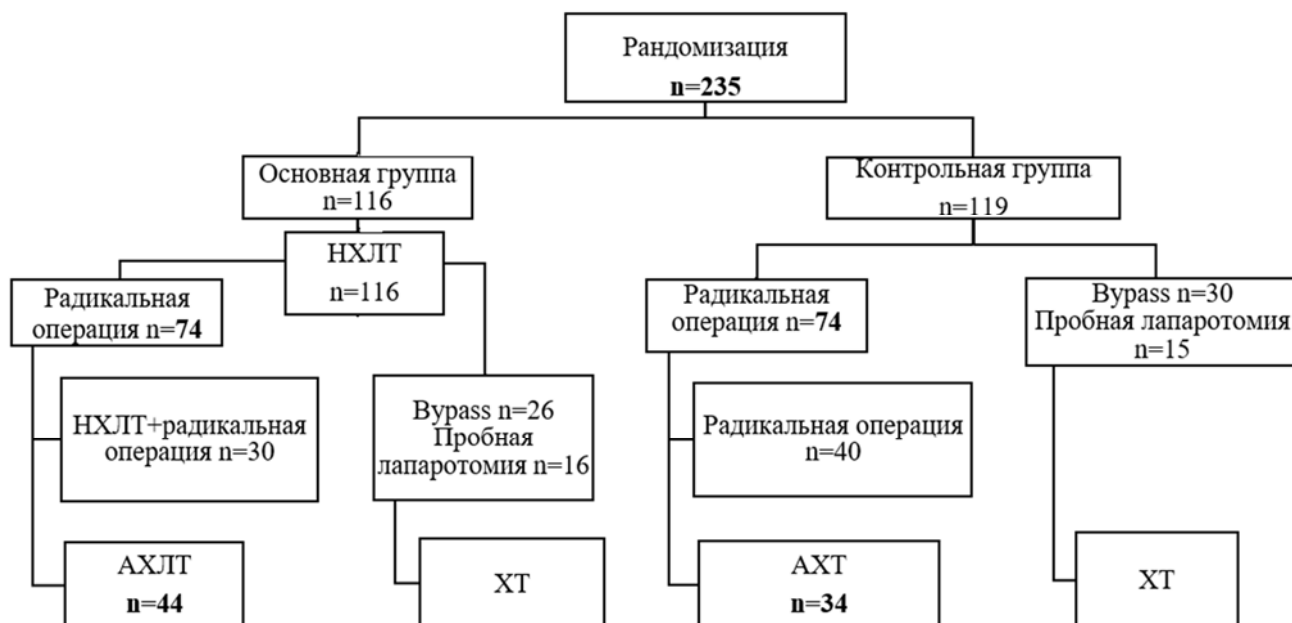


Рисунок 1 – Распределение пациентов в основной и контрольной группах

В основной группе все 116 пациентов получили НХЛТ в полном объеме, на этапе предлучевой подготовки в положении лежа на спине выполнялась компьютерная томография органов брюшной полости (КТ ОБП) с пероральным приемом водорастворимого контрастного вещества. Клинический объем облучения (CTV) включал 2 см проксимальнее и дистальнее опухоли, зоны регионарного лимфогенного метастазирования. Планируемый объем облучения (PTV) составлял CTV+1 см во всех направлениях. Критическими органами являлись печень, почки, кишечник и спинной мозг. Облучение проводилось на линейных ускорителях электронов тормозным фотонным излучением по методике 3D ЛТ.

Химиолучевая терапия (ХЛТ) включала проведение ЛТ в РОД 4 Гр, СОД 32 Гр (эквивалент СОД 46 Гр), на фоне приема перорально фторафура в суточной дозе 800–1000 мг/м², прием которого начинался за 24 часа до первого сеанса облучения.

Прием фторафура в суточной дозе 800–1000 мг/м² продолжался ежедневно дважды в день в течение всего этапа. Хирургический этап лечения проводился в первые 5 суток после окончания НХЛТ: панкреатодуоденальная резекция, панкреатэктомия, дистальная резекция ПЖ. Пациентам через 2–4 недели проводился этап АХЛТ.

Клинический объем облучения включал 2 см проксимальнее и дистальнее ложа удаленной опухоли (маркировка танталовыми клипсами во время операции), оставшуюся часть поджелудочной железы, зону регионарного лимфогенного метастазирования. Проведение ХЛТ включало ЛТ в режиме классического фракционирования в РОД 2 Гр, СОД 40 Гр на фоне приема фторафура в суточной дозе 800–1000 мг/м², который начинался за 24 часа до первого сеанса облучения.

После окончания ЛТ пероральный прием фторафура в суточной дозе 800–1000 мг/м² продолжался 5 месяцев.

Радикальная операция выполнена у 74 пациентов, 30 пациентам АХЛТ не проводилась ввиду отказа от лечения, незавершенного восстановления после операции, развившихся осложнений хирургического лечения. Полный курс метода комплексного лечения проведен у 44 пациентов.

В контрольной группе радикальная операция выполнена 74 пациентам, у 34 проводилась адъювантная химиотерапия (АХТ: 1–6 курсов химиотерапии по схеме 5-фторурацил + лейковарин; гемцитабин; GEMCAP), у 40 пациентов АХТ не была проведена ввиду отказа от лечения, незавершенного восстановления после операции, развившихся осложнений хирургического лечения.

Оценка результатов лечения проводилась в ходе лечения, после его завершения, а также в течение диспансерного наблюдения.

Первичной конечной точкой исследования было сравнение общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости среди радикально оперированных пациентов основной группы и контрольной.

Вторичные конечные точки – частота послеоперационных осложнений, токсичность химиолучевой терапии и химиотерапии, летальность, связанная с лечением. В соответствии с поставленными задачами изучена переносимость ХЛТ и МХТ.

Ранняя токсичность лечения оценивалась по шкале Common Toxicity Criteria NCIC v 5.0, поздние лучевые осложнения – в соответствии с классификацией поздних реакций по шкале RTOG/EORTC. Градация послеоперационных осложнений была проанализирована по классификации Clavien–Dindo.

Оценка отдаленных результатов лечения производилась путем расчета показателей общей выживаемости (ОВ), скорректированной выживаемости (СВ), безрецидивной выживаемости (БРВ) и медианы (для групп, в которых они достигнуты) по методу Каплана – Мейера. Началом отсчета являлась дата рандомизации. Сравнение выживаемости в двух группах проведено по критерию logrank, в трех и более – по критерию χ^2 . Для выявления

показателей, связанных с отдаленными результатами лечения, проведены моновариантный и мультивариантный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса, с помощью которого рассчитаны отношения рисков (ОР), 95% доверительный интервал ОР, а также уровень значимости различия в рисках. Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Расчеты выполнены в IBM SPSS Statistics 23,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Токсичность НХЛТ

Запланированная НХЛТ в РОД 4 Гр, СОД 32 Гр на фоне МХТ фторафуром, в суточной дозе 800–1000 мг/м² проведена всем 116 пациентам в полном объеме основной группы, из них 74 пациентам с последующей радикальной операцией.

Токсичность лечения оценивалась согласно критериям ВОЗ по шкале Common Toxicity Criteria NCIC v 5.0, лучевые осложнения – в соответствии с классификацией по шкале RTOG/EORTC.

Продолжительность НХЛТ составила 8–13 дней. НХЛТ сопровождалась хорошей переносимостью, гематологическая (лейкопения) токсичность II степени наблюдалась у 17 (14,6%) пациентов и III степени – у 4 (3,4%) пациентов была купирована при снижении дозы химиопрепарата; IV степени токсичности не было. Гастроинтестинальная (тошнота, рвота) токсичность II степени наблюдалась у 12 (10,3%) пациентов и была купирована назначением стандартных средств (антиэметическая, седативная, инфузионная терапия).

Токсичности IV степени и досрочного прекращения НХЛТ не было. Не увеличивалась частота послеоперационных осложнений категорий IIIa-b ($p = 0,77$; $p = 0,63$) и IVa-b ($p = 0,57$; $p = 0,46$), а также летальность ($p = 0,46$).

Токсичность АХЛТ

АХЛТ в РОД 2 Гр, СОД 40 Гр в основной группе проведена 44 пациентам в полном объеме после нормализации общего состояния до удовлетворительного клинического статуса и лабораторных показателей, ECOG 0–1 балла (по шкале Карновского 70–100%), с индексом массы тела не ниже 17. АХЛТ начиналась на 28–35-й день после операции. Продолжительность ЛТ составила 20–23 дня. Суточная доза фторафура в ходе

проведения ЛТ – 800–1000 мг/м². Перерывов в лечении не было. АХЛТ сопровождалась хорошей переносимостью, гематологическая (лейкопения) токсичность II степени была у 11 (25,0%) и III степени – у 4 (9,0%) пациентов, нежелательные эффекты купированы при снижении дозы химиопрепарата.

Гастроинтестинальная (тошнота, рвота, диарея) токсичность II степени наблюдалась у 16 (36,6%) пациентов и была купирована назначением стандартных средств (антиэметическая, седативная, инфузионная терапия). Токсичности IV степени и досрочного прекращения АХЛТ не наблюдалось.

Токсичность МХТ

После завершения АХЛТ 44 пациента продолжали МХТ фторафуrom в прежней дозе амбулаторно в течение 5 месяцев. Суточная доза фторафура во время МХТ составила 800–1000 мг/м².

При МХТ наблюдалась токсичность, типичная для препаратов фторпиримидинового ряда. Чаще встречалась гастроинтестинальная (тошнота, рвота, диарея) токсичность II степени у 21 (47,7%) пациента и III степени у 5 (11,3%) пациентов. Гематологическая (лейкопения) токсичность II степени выявлена у 16 (36,3%) и III – у 4 (9,0%) пациентов.

Ладонно-подошвенный синдром встречался у 11 (25,0%) пациентов: 9 (20,4%) – I степени и 2 – (4,5%) II степени; при купировании проявлений кожной токсичности на фоне стандартной терапии в обоих случаях пациенты продолжали лечение. Токсичности IV степени и досрочного прекращения МХТ не наблюдалось.

Отдаленные результаты лечения пациентов с резектабельным РПЖ

Медиана наблюдения в контрольной группе составила 55 месяцев, в основной – 57 месяцев.

Результаты анализа общей выживаемости оценивались у 74 пациентов в основной (НХЛТ + радикальная операция) и 74 – в контрольной (радикальная операция; радикальная операция + АХТ) группах.

Общая 1–3-летняя выживаемость пациентов в основной группе составила $71,6 \pm 5,2\%$, $45,9 \pm 5,8\%$ и $31,1 \pm 5,4\%$, медиана – 19 месяцев. В контрольной группе пациентов этот показатель был $67,6 \pm 5,4\%$, $30,4 \pm 5,4\%$ и $20,3 \pm 4,8\%$, медиана – 17 месяцев.

Наблюдалось некоторое увеличение общей выживаемости в основной группе по сравнению с контрольной ($p = 0,110$). Скорректированная 1–3-летняя выживаемость пациентов в основной группе составила $70,6 \pm 5,4\%$,

50,3 ± 6,0% и 34,0 ± 5,7%, медиана – 24 месяца. В контрольной группе пациентов этот показатель был 67,6 ± 5,4%, 31,1 ± 5,5% и 20,7 ± 4,9%, медиана – 17 месяцев. В основной группе скорректированная выживаемость оказалась статистически значимо выше, чем в контрольной ($p = 0,041$).

Безрецидивная 1–3-летняя выживаемость пациентов в основной группе составила 66,7 ± 6,2%, 44,0 ± 6,9% и 39,6 ± 6,9%, медиана – 22 месяца. В контрольной группе пациентов этот показатель был 48,7 ± 6,1%, 20,6 ± 5,3% и 18,3 ± 5,2%, медиана – 11 месяцев.

В основной группе безрецидивная выживаемость статистически значимо выше, чем в контрольной ($p = 0,002$).

Отдаленные результаты полного курса метода комплексного лечения пациентов с резектабельным РПЖ

Дальнейшая оценка отдаленных результатов была проведена у 44 пациентов из основной группы, получивших комплексное лечение (неoadьювантная + адьювантная химиолучевая терапия) у 74 из контрольной группы (радикальная операция; радикальная операция + адьювантная химиотерапия).

Общая 1–3-летняя выживаемость пациентов в основной группе составила 75,4 ± 6,8%, 52,0 ± 8,0% и 35,3 ± 7,8%, медиана – 25 месяцев. В контрольной группе пациентов этот показатель был 73,7 ± 5,2%, 26,3 ± 5,5% и 12,3 ± 5,1%, медиана – 16 месяцев. Установлено статистически значимое увеличение общей выживаемости в основной группе по сравнению с контрольной ($p = 0,001$).

При анализе причины смерти после лечения установлено, что прогрессирование опухолевого процесса привело к смерти 84 пациентов, 28 (63,6%) в основной группе и 56 (75,7%) – в контрольной.

Скорректированная 1–3-летняя выживаемость пациентов в основной группе составила 77,3 ± 6,7%, 53,3 ± 8,1% и 36,2 ± 8,0%, медиана – 26 месяцев. В контрольной группе пациентов этот показатель был 66,5 ± 5,6%, 26,9 ± 5,6% и 12,6 ± 5,2%, медиана – 17 месяцев.

В основной группе пациентов установлено статистически значимое увеличение скорректированной выживаемости по сравнению с контрольной ($p = 0,002$). Безрецидивная выживаемость рассчитывалась от даты рандомизации до даты прогрессирования РПЖ.

Характер прогрессирования опухолевого процесса установлен у 29 (65,9%) пациентов основной группы и 54 (73,0%) – контрольной, что явилось статистически не значимым ($p > 0,05$).

Локорегионарный рецидив установлен у 19 (22,9%) пациентов, в том числе у 2 (6,9%) – в основной группе и у 17 (31,5%) – в контрольной ($p = 0,012$). Таким образом, применение комплексного метода сопровождалось снижением в 4,6 раза частоты возникновения локорегионарного рецидива с 31,5% до 6,9%, $p = 0,012$.

Безрецидивная 1–3-летняя выживаемость пациентов в основной группе составила $65,1 \pm 7,5\%$, $39,8 \pm 8,1\%$ и $33,7 \pm 7,9\%$, медиана – 17 месяцев. В контрольной группе пациентов этот показатель был $48,3 \pm 6,2\%$, $18,3 \pm 5,3\%$ и $14,7 \pm 5,4\%$, медиана – 11 месяцев. В основной группе достигнуто статистически значимое увеличение показателя безрецидивной выживаемости ($p = 0,003$).

Дальнейший анализ отдаленных результатов лечения проводился у 44 пациентов основной (НХЛТ + АХЛТ) группы и у 34 контрольной (радикальная операция + АХТ).

Как представлено в таблице 1, комплексное лечение (НХЛТ + АХЛТ) увеличивает 1–3-летнюю общую ($p = 0,001$), скорректированную ($p = 0,001$) и безрецидивную ($p < 0,001$) выживаемость при сравнении результатов лечения 34 пациентов контрольной группы, получавших комбинированное лечение (радикальная операция + АХТ).

Таблица 1 – Показатели выживаемости пациентов в группах исследования: основная (НХЛТ + АХЛТ) и контрольная (радикальная операция + АХТ)

Группы исследования	Показатели выживаемости $\pm SE, \%$			Медиана, месяцы	p
	1-летняя	2-летняя	3-летняя		
Общая выживаемость					
Основная n = 44	$72,7 \pm 6,7$	$50,0 \pm 7,5$	$31,8 \pm 7,0$	21,0	0,001
Контрольная n = 34	$67,6 \pm 8,0$	$8,8 \pm 4,9$	$2,9 \pm 2,9$	2,3	
Скорректированная выживаемость					
Основная n = 44	$72,7 \pm 6,7$	$52,1 \pm 7,6$	$33,1 \pm 7,2$	24,0	0,001
Контрольная n = 34	$67,6 \pm 8,0$	$9,3 \pm 5,1$	$3,1 \pm 3,0$	14,0	

Продолжение таблицы 1

Безрецидивная выживаемость					
Основная n = 44	70,3 ± 7,2	39,8 ± 8,1	33,7 ± 7,9	17,0	< 0,001
Контрольная n = 34	34,7 ± 8,3	7,6 ± 5,0	0,0	9,0	

Многофакторный регрессионный анализ

Для выявления прогностических факторов, которые могут влиять на отдаленные результаты лечения пациентов в исследуемых группах (риск смерти от опухолевого процесса), проведен многофакторный регрессионный анализ по Коксу.

При многофакторном анализе не установлено статистической значимости такого прогностического показателя, как размер опухоли (OR = 1,35; 95% ДИ 0,77–2,36, p = 0,284).

Установлена статистически значимая роль следующих прогностических факторов, связанных с увеличением риска смерти: периневральная инвазия (OR = 2,26; 95% ДИ 1,43–3,58, p = 0,001), степень дифференцировки G3-4 (OR = 1,74; 95% ДИ 1,06–2,86, p = 0,030), метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (OR = 1,58; 95% ДИ 1,00–2,47, p = 0,046). При использовании комплексного метода лечения риск смерти снижался на 56,6% (OR = 0,43; 95% ДИ 0,26–0,72, p = 0,001).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Апробированный в проспективном рандомизированном исследовании метод комплексного лечения пациентов с резектабельным РПЖ включает НХЛТ с ЛТ в РОД 4 Гр, СОД 32 Гр (эквивалент СОД 46 Гр) на фоне приема фторафура в суточной дозе 800–1000 мг/м², выполнение радикального оперативного вмешательства. Данный этап удовлетворительно переносится пациентами: гематологическая (лейкопения) токсичность III степени отмечается у 3,4%. Не увеличиваются частота послеоперационных осложнений категорий IIIa-b (p = 0,77; p = 0,63), IVa-b (p = 0,57; p = 0,46) и

летальность ($p = 0,46$). Этап АХЛТ включает ЛТ в РОД 2 Гр, СОД 40 Гр с фторафуром в суточной дозе 800–1000 мг/м² и характеризуется удовлетворительной переносимостью: гематологическая (лейкопения) токсичность III степени наблюдается у 9,0% пациентов. Гастроинтестинальная (тошнота, рвота, диарея) токсичность II степени выявилась у 36,6% пациентов. МХТ фторафуром в суточной дозе 800–1000 мг/м² продолжается 5 месяцев и характеризуется также удовлетворительной переносимостью: гематологическая (лейкопения) и гастроинтестинальная (тошнота, рвота) токсичность III степени наблюдается у 9,0% и у 11,3% пациентов. На всех этапах периоперационной ХЛТ токсичность IV степени отсутствовала и досрочного прекращения лечения не было [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12].

2. Использование в полном объеме метода комплексного лечения у пациентов с резектабельным РПЖ способствует увеличению 3-летней общей, скорректированной, безрецидивной выживаемости с $12,3 \pm 5,1\%$ до $35,3 \pm 7,8\%$, ($p = 0,001$), с $12,6 \pm 5,2\%$ до $36,2 \pm 8,0\%$ ($p = 0,002$), с $14,7 \pm 5,4\%$ до $33,7 \pm 7,9\%$, ($p = 0,003$) и характеризуется снижением частоты возникновения локорегионарного рецидива с 31,5% до 6,9%, $p = 0,012$ по сравнению с пациентами, где используется комбинированное лечение [4, 11].

3. Многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса с высокой статистической значимостью подтвердил эффективность метода комплексного лечения у пациентов с резектабельным РПЖ, что позволяет снизить риск смерти на 56,6% (OR = 0,43; 95% ДИ 0,26–0,72, $p = 0,001$). Установлена значимая роль наличия прогностических факторов риска смерти от опухолевого процесса: периневральная инвазия (OR = 2,26; 95% ДИ 1,43–3,58, $p = 0,001$), степень дифференцировки опухоли G3-4 (OR = 1,74; 95% ДИ 1,06–2,86, $p = 0,030$), метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (OR = 1,58; 95% ДИ 1,00–2,47, $p = 0,046$) [4].

Рекомендации по практическому использованию результатов

По результатам проведенного исследования пациентам с резектабельным РПЖ следует проводить комплексный метод лечения, характеризующийся удовлетворительной переносимостью, не увеличивающий число послеоперационных осложнений и снижающий риск возникновения локорегионарных рецидивов. Данный метод включает НХЛТ в РОД 4 Гр, СОД 32 Гр (эквивалент СОД 46 Гр) на фоне приема перорального фторафура в суточной дозе 800–1000 мг/м² и начинается за 24 часа до первого сеанса облучения. Прием фторафура продолжается ежедневно дважды в день без перерывов в течение всего этапа. Хирургический этап лечения проводится

на 1–5-е сутки после окончания химиолучевой терапии. В зависимости от локализации опухоли в ПЖ определяется объем оперативного вмешательства: панкреатодуоденальная резекция, панкреатэктомия, дистальная резекция ПЖ.

АХЛТ следует начинать на 20–30-е сутки после операции. ХЛТ включает проведение ЛТ в РОД 2 Гр, СОД 40 Гр на фоне перорального приема фторафура в суточной дозе 800–1000 мг/м², который начинается за 24 часа до первого сеанса облучения. Монохимиотерапия продолжается ежедневно дважды в день без перерывов в течение всего этапа. После окончания ЛТ пероральный прием фторафура в суточной дозе 800–1000 мг/м² продолжается непрерывно 5 месяцев от начала послеоперационного лечения.

Метод изложен в инструкции по применению «Метод комплексного лечения пациентов, страдающих раком поджелудочной железы I–III стадий» [13] и внедрен в практическую деятельность в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» и учреждении здравоохранения «Витебский областной клинический онкологический диспансер».

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в журналах, включенных в перечень ВАК

1–А. Рак поджелудочной железы: современный взгляд на проблему / А. И. Шмак, Ф. В. Ерзинкян, М. Ю. Ревтович, Е. П. Мартынов, А. А. Котов, А. В. Ерошенко // *Здравоохранение*. – 2018. – № 6. – С. 36–48.

2–А. Современные возможности комплексного лечения резектабельного рака поджелудочной железы / А. И. Шмак, Е. П. Мартынов, А. А. Котов, Ф. В. Ерзинкян, Н. Л. Суслов // *Онколог. журн.* – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 88–95.

3–А. Мартынов, Е. П. Переносимость адъювантной химиолучевой терапии пациентами, страдающими резектабельным раком поджелудочной железы / Е. П. Мартынов // *Онколог. журн.* – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 67–73.

4–А. Отдаленные результаты хирургического и комплексного лечения с использованием неoadъювантной и адъювантной химиолучевой терапии при резектабельном раке поджелудочной железы / Е. П. Мартынов, А. И. Шмак, Ф. В. Ерзинкян, А. А. Котов, А. С. Медведева, А. А. Евмененко, С. В. Отченаш // *Здравоохранение*. – 2022. – № 10. – С. 38–45.

Тезисы докладов и материалы конференций

5–А. Непосредственные результаты химиолучевой терапии местнораспространенного рака поджелудочной железы / А. И. Шмак, Ф. В. Ерзинкян, Е. П. Мартынов, А. А. Котов, М. Ю. Ревтович, Н. Л. Суслов, И. Ф. Шишло, А. А. Лобинский, Г. Н. Тризно, А. В. Козловцева // V Съезд онкологов и радиологов Республики Беларусь, посвященный 100-летию Н. Н. Александрова : материалы съезда, Минск, 9 июня 2017 г. – [Опубл. в журн.] *Онколог. журн.* – 2017. – Т. 11, № 2. – С. 88.

6–А. Непосредственные результаты неoadъювантного лечения пациентов, страдающих раком поджелудочной железы / А. И. Шмак, Е. П. Мартынов, Ф. В. Ерзинкян, А. А. Котов, И. Ф. Шишло, М. Ю. Ревтович, А. В. Козловцева, Н. Л. Суслов, А. А. Лобинский // V Съезд онкологов и радиологов Республики Беларусь, посвященный 100-летию Н.Н. Александрова : материалы съезда, Минск, 9 июня 2017 г. – [Опубл. в журн.] *Онколог. журн.* – 2017. – Т. 11, № 2. – С. 88–89.

7–А. Переносимость неoadъювантной химиолучевой терапии в комплексном лечении рака поджелудочной железы / Е. П. Мартынов, А. И. Шмак, Ф. В. Ерзинкян, М. Ю. Ревтович, А. А. Котов, И. Ф. Шишло, Е. И. Шишло, А. В. Ерошенко, Н. Л. Суслов // X Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии памяти академика Н. Н. Трапезникова : тезисы, Сочи,

23–25 апр. 2018 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 110.

8–А. Переносимость предоперационной химиолучевой терапии пациентами, страдающими резектабельным раком поджелудочной железы / А. С. Медведева, А. И. Шмак, Е. П. Мартынов, Ф. В. Ерзинкян, А. А. Котов, И. Ф. Шишло, С. В. Отченаш // Научно-практические аспекты современной онкологии : материалы конференции, посвященной 60-летию кафедры онкологии БелМАПО, Минск, 12 ноября 2020 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 4, прил. – С. 52.

9–А. Роль предоперационной химиолучевой терапии в комплексном лечении резектабельного рака поджелудочной железы / А. С. Медведева, А. И. Шмак, Е. П. Мартынов, Ф. В. Ерзинкян, А. А. Котов, И. Ф. Шишло, С. В. Отченаш // XII внеочередной съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Трапезникова Н. Н., посвященный 25-летию I Съезда АДИОР : тезисы, Москва, 7–9 апреля 2021 г – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2021. – Т. 9, № 1, прил. – С. 254–255.

10–А. Переносимость неoadьювантной химиолучевой терапии при резектабельном раке поджелудочной железы / Е. П. Мартынов, А. С. Медведева, А. И. Шмак, Ф. В. Ерзинкян, А. А. Котов, И. Ф. Шишло, С. В. Отченаш, М. С. Брашевец // XIII съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тезисы, Нур-Султан, 27–29 апреля 2022 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2022. – Т. 10, № 2, прил. – С. 642.

11–А. Отдаленные результаты комплексного и хирургического лечения пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы / Е. П. Мартынов, А. И. Шмак, Ф. В. Ерзинкян, А. А. Котов, А. С. Медведева, А. А. Евмененко, И. Ф. Шишло // XIII съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии: тезисы, Нур-Султан, 27–29 апреля 2022 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2022. – Т. 10, № 2, прил. – С. 639–640.

12–А. Особенности переносимости метода неoadьювантной химиолучевой терапии при комплексном лечении резектабельного рака поджелудочной железы / А. С. Медведева, А. И. Шмак, Е. П. Мартынов, Ф. В. Ерзинкян, А. А. Котов, И. Ф. Шишло, С. В. Отченаш, М. С. Брашевец // Современные подходы к лекарственной терапии, радиологии и хирургии в онкологии : сборник тезисов IV конгресса онкологов и радиологов Республики Узбекистан, Нукус, 20–21 мая 2022 г. – [Опубл. в журн.] Клиническая и экспериментальная онкология. – 2022. – С. 272.

Инструкция по применению

13–А. Метод комплексного лечения пациентов, страдающих раком поджелудочной железы I–III стадий : инструкция по применению № 024-0421 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 21.05.2021 / Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова ; сост.: А. И. Шмак, Н. А. Артемова, А. А. Котов, И. Ф. Шишло, Е. П. Мартынов, Ф. В. Ерзинкян, И. И. Руммо, А. С. Медведева, С. В. Отченаш, А. Г. Цыркунович. – Минск, 2021. – 6 с.

РЭЗІЮМЭ
Мартынаў Яўген Пятровіч
Комплекснае лячэнне пацыентаў з рэзектабельным ракам
падстраўнікавай залозы

Ключавыя словы: рак падстраўнікавай залозы (РПЗ), неаад’ювантная, ад’ювантная хіміяпрамянёвая тэрапія (НХПТ, АХПТ).

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць лячэння пацыентаў з рэзектабельным РПЗ шляхам прымянення комплекснага метаду з выкарыстаннем неаад’ювантай і ад’ювантай хіміяпрамянёвай тэрапіі.

Матэрыял і метады даследавання: у праспектыўным рандамізаваным даследаванні пацыентаў з рэзектабельным РПЗ праведзены ацэнка непасрэдных (пераноснасць) і аддаленых вынікаў метаду комплекснага лячэння, які ўключае НХПТ + АХПТ, асноўнай групы: 74 (НХПТ + радыкальная аперацыя), 44 (НХПТ + АХПТ); з пацыентамі кантрольнай групы: 74 (радыкальная аперацыя; радыкальная аперацыя + АХТ), 34 (радыкальная аперацыя + АХТ).

Атрыманыя вынікі і іх навізна: у выніку ўстаноўлена высокая эфектыўнасць прымененага комплекснага метаду лячэння, які характарызуецца здавальняючай пераноснасцю: гематалагічная (лейкапенія), гастрэнтэстынальная таксічнасць (млоснасць, ваніты) III ступені назіраецца ў 4 (9,0%) і ў 5 (11,3%) пацыентаў, таксічнасці IV ступені і датэрміновага спынення лячэння не адзначаецца. Правядзенне лячэння па комплексным метадазе ў поўным аб’ёме статыстычна значна павялічвае 3-гадовую агульную, скарэктаваную, безрэцыдыўную выжывальнасць з $12,3 \pm 5,1\%$ да $35,3 \pm 7,8\%$, ($p = 0,001$), з $12,6 \pm 5,2\%$ да $36,2 \pm 8,0\%$, ($p = 0,002$), з $14,7 \pm 5,4\%$ да $33,7 \pm 7,9\%$, ($p = 0,003$), а таксама суправаджаецца зніжэннем у 4,6 раза частаты ўзнікнення лакарэгіянарнага рэцыдыву з $31,5\%$ да $6,9\%$, ($p = 0,012$) у параўнанні з групай камбінаванага лячэння. У шматфактарным рэгрэсійным аналізе прапарцыйных рызык Кокса ўстаноўлена статыстычна значнае памяншэнне рызыкі смерці пры выкарыстанні комплекснага метаду лячэння на $56,6\%$ ($AR = 0,43$; $95\% \text{ ДІ } 0,26-0,72$, $p = 0,001$).

Ступень выкарыстання: вынікі працы прымяняюцца ў практыцы ў РНПЦ анкалогіі і медыцынскай радыялогіі імя М.М. Аляксандрава, Віцебскім абласным клінічным анкалагічным дыспансеры.

Сфера прымянення: анкалогія.

РЕЗЮМЕ

Мартынов Евгений Петрович

Комплексное лечение пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы

Ключевые слова: рак поджелудочной железы (РПЖ), неоадьювантная, адьювантная химиолучевая терапия (НХЛТ, АХЛТ).

Цель исследования: повысить эффективность лечения пациентов с резектабельным РПЖ путем применения комплексного метода с использованием НХЛТ и АХЛТ.

Материал и методы исследования: в проспективном рандомизированном исследовании пациентов с резектабельным РПЖ произведены оценка непосредственных (переносимость) и отдаленных результатов метода комплексного лечения, включающего НХЛТ + АХЛТ, в основной группы: 74 (НХЛТ + радикальная операция), 44 (НХЛТ + АХЛТ); с пациентами контрольной группы: 74 (радикальная операция; радикальная операция + АХТ), 34 (радикальная операция + АХТ).

Полученные результаты и их новизна: в результате установлена высокая эффективность примененного комплексного метода лечения, который характеризуется удовлетворительной переносимостью: гематологическая (лейкопения), гастроинтестинальная (тошнота, рвота) токсичность III степени наблюдается у 4 (9,0%) и у 5 (11,3%) пациентов, токсичности IV степени и досрочного прекращения лечения не отмечается. Проведение лечения по комплексному методу в полном объеме статистически значимо повышает 3-летнюю общую, скорректированную, безрецидивную выживаемость с $12,3 \pm 5,1\%$ до $35,3 \pm 7,8\%$, ($p = 0,001$), с $12,6 \pm 5,2\%$ до $36,2 \pm 8,0\%$, ($p = 0,002$), с $14,7 \pm 5,4\%$ до $33,7 \pm 7,9\%$ ($p = 0,003$), а также сопровождается снижением в 4,6 раза частоты возникновения локорегионарного рецидива с 31,5% до 6,9%, ($p = 0,012$) по сравнению с группой комбинированного лечения. В многофакторном регрессионном анализе по Коксу установлено статистически значимое уменьшение риска смерти при использовании комплексного метода лечения на 56,6% (OR = 0,43; 95% ДИ 0,26–0,72, $p = 0,001$).

Степень использования: результаты работы внедрены в практику в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Витебском областном клиническом онкологическом диспансере.

Область применения: онкология.

SUMMARY

Martynov Evgeny Petrovich

Comprehensive treatment of patients with resectable pancreatic cancer

Keywords: pancreatic cancer (PC), neoadjuvant, adjuvant chemoradiotherapy (NCRT, ACRT)

Objective of the study: to improve the efficiency of treatment of patients with resectable pancreatic cancer by applying a complex method using non-adjuvant and adjuvant chemoradiotherapy.

Material and methods of research: in a prospective randomized study of patients with resectable pancreatic cancer, the immediate (tolerability) results of a complex treatment method including NCRT + ACRT and analysis of long-term results were evaluated in the main group: 74 (NCRT + radical surgery), 44 (NCRT + ACRT) with patients of the control group: 74 (radical surgery; radical surgery + ACT), 34 (radical surgery + ACT).

The results obtained and their novelty: as a result the high effectiveness of the applied complex treatment method has been established, which is characterized by satisfactory tolerability: hematological (leukopenia), gastrointestinal (nausea, vomiting) toxicity of the III degree is observed in 4 (9.0%) and 5 (11.3%) patients, toxicity of the IV degree and early termination of treatment is not noted. Carrying out treatment according to the complex method in full statistically significantly increases the 3-year overall, adjusted, relapse-free survival from $12.3 \pm 5.1\%$ to $35.3 \pm 7.8\%$, ($p = 0.001$), from $12.6 \pm 5.2\%$ to $36.2 \pm 8.0\%$, ($p = 0.002$), from $14.7 \pm 5.4\%$ to $33.7 \pm 7.9\%$ ($p = 0.003$), and is also accompanied by a 4.6-fold decrease in the incidence of locoregional recurrence from 31.5% to 6.9% ($p = 0.012$) compared with the combined treatment group. Multivariate Cox regression analysis revealed a statistically significant reduction in the risk of death when using a complex treatment method by 56.6% (HR = 0.43; 95% CI 0.26–0.72, $p = 0.001$).

Degree of use: the results of the work are put into practice in the N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Vitebsk Regional Clinical Oncology Dispensary.

Scope: oncology.

МАРТЫНОВ
Евгений Петрович

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ
РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 – онкология

Подписано в печать 19.04.2024. Формат 60x84¹/₁₆. Цифровая печать.
Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,2.
Тираж 70 экз. Заказ 1274.

Издатель и полиграфическое исполнение:
государственное учреждение «Национальная библиотека Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/398 от 02.07.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 2/157 от 02.07.2014.

Пр. Независимости, 116, 220114, Минск.
Тел. (+375 17) 293 27 68. Факс (+375 17) 266 37 23. E-mail: edit@nlb.by.

