

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

КОТОВ А.А.

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №3. – С. 63-72.

SHORT-TERM RESULTS OF ADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

KOTAU A.A.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(3):63-72.

Резюме.

Цель – улучшить результаты лечения пациентов местнораспространенным раком желудка путем применения адъювантной химиолучевой терапии, направленной на снижение частоты возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов.

Материал и методы. В проспективном рандомизированном исследовании изучены непосредственные результаты лечения пациентов после радикальной операции с лимфодиссекцией Д2 по поводу местнораспространенного рака желудка. В группу адъювантной терапии рандомизирован 121 пациент, которым через 4–6 нед. после операции начиналась лечение, включающее проведение дистанционной 3D-конформной лучевой терапии в РОД 4 Гр, СОД 32 Гр и монокимиотерапии тегафуром 10–15 мг/кг/сут. В объем облучения включались ложе опухоли, зоны регионарного метастазирования и, при прорастании серозной оболочки желудка, левый купол диафрагмы. Начало монокимиотерапии – за 24 часа до первого сеанса лучевого лечения, длительность – 5 мес.

Результаты. Лучевая терапия проведена всем пациентам в полном объеме и в планируемые сроки, лейкопения III степени выявлена у 4,1% пациентов, другие побочные эффекты III–IV степени в этот период не зарегистрированы. Частота побочных эффектов монокимиотерапии III степени тяжести составили: тошнота и рвота – 4,5%, лейкопения – 3,6%. IV степень токсичности не зарегистрирована. Летальных исходов, связанных с лечением, не наблюдалось. Досрочное прекращение лечения зарегистрировано у 36,9% пациентов, в том числе из-за токсичности лечения – у 14,4%. У 8,1 % пациентов в поздние сроки зарегистрирована постлучевая энтеропатия 2 степени тяжести.

Закключение. Разработанный метод комплексного лечения рака желудка характеризуется удовлетворительной переносимостью и может быть использован для дальнейшего изучения.

Ключевые слова: местнораспространенный рак желудка, адъювантная химиолучевая терапия, гипофракционирование, постлучевая энтеропатия.

Abstract.

Objectives. To improve the treatment results of patients with locally advanced gastric cancer by means of employing adjuvant chemoradiotherapy aimed at reducing the incidence of locoregional recurrences and distant metastases.

Material and methods. A prospective randomized study evaluated the short-term treatment results of patients after radical surgery with D2 lymph node dissection for locally advanced gastric cancer. One hundred and twenty-one patients were randomly assigned to the adjuvant therapy group. Their treatment starting in 4-6 weeks after surgery included external-beam hypofractionated 3D-conformal radiation therapy (STD 4 Gy 5 days a week, TTD 32 Gy, equivalent TTD 46 Gy) and oral tegafur monochemotherapy 10-15 mg/kg daily for 5 months. The radiation volume included the tumor bed, regional metastatic lymphogenous spread areas and, in case of tumor invasion of the upper third of gastric visceral peritoneum, the left dome of the diaphragm.

Results. No grade IV treatment toxicity and treatment-related deaths were observed. All the patients received the complete course of radiotherapy within the time scheduled, grade III toxicity was leukopenia in 4,1%. The rates of grade III side effects of monochemotherapy were as follows: nausea and vomiting – 4,5%, leukopenia – 3,6%. Untimely termination of monochemotherapy occurred in 36,9% of patients, including 14,4% because of treatment toxicity. Grade II radiation enteropathy rate was in 8,1% of patients, no grade III-IV late toxicity was observed.

Conclusions. The elaborated technique for multimodality gastric cancer treatment is characterized by satisfactory tolerance and may be subject for further study.

Key words: locally advanced gastric cancer; adjuvant chemoradiotherapy, hypofractionation, radiation enteropathy.

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 [1, 2]. Республика Беларусь входит в группу стран с высокой заболеваемостью РЖ, в связи с чем в нашей стране эта патология относится к числу важнейших медицинских и социально-экономических проблем [1, 2]. Так, в 2015 году в Республике Беларусь РЖ в структуре онкологической заболеваемости занял 4 место и 2-е – среди причин смерти от злокачественных новообразований [2].

Только радикальное хирургическое вмешательство дает пациентам возможность излечения от РЖ [3-5]. Однако при местнораспространенных формах РЖ отдаленные результаты хирургического лечения неудовлетворительны за счет возникновения локорегионарного рецидива (ЛРР) и отдаленных метастазов [6, 7]. Характер прогрессирования опухолевого процесса свидетельствует о необходимости комплексного подхода к лечению пациентов, включающий дополнительное локальное противоопухолевое воздействие на ложе опухоли и зоны регионарных лимфатических путей с целью предупреждения ЛРР и системную терапию – для снижения риска возникновения отдаленных метастазов.

Адьювантная химиолучевая терапия (ХЛТ) в лечении операбельного рака желудка (РЖ) получила признание после публикации в 2001 г. J.S.Macdonald с соавт. результатов проспективного рандомизированного исследования SWOG 9008/INT-0116 [8], в котором благодаря адьювантной ХЛТ достигнуто значительное улучшение выживаемости пациентов, страдающих местнораспространенным РЖ (медианы выживаемости на 9 месяцев, 3-летней выживаемости на 9%, $p < 0,001$) [8]. Однако предложенный авторами метод адьювантной терапии сопровождался длительным этапом лучевого лечения. Кроме

того, сообщенная авторами токсичность метода не может считаться приемлемой: частота побочных эффектов лечения 3-4 степени превысила 50% [8]. Таким образом, не вызывает сомнений актуальность разработки метода ХЛТ, характеризующегося меньшими токсичностью и продолжительностью лучевого этапа лечения.

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 очаговой дозы (РОД) целесообразно сочетание гипофракционирования с более точными, прецизионными видами ЛТ, такими как 3D-конформная ЛТ, ЛТ с модулированной интенсивностью дозы (IMRT). Этот подход широко применяется в лечении опухолей других локализаций, в многочисленных публикациях сообщается об удовлетворительной переносимости, значительном снижении продолжительности и стоимости лечения [9-11]. К настоящему времени в доступных источниках сообщений о применении адьювантной ЛТ в режиме гипофракционирования в лечении РЖ не обнаружено.

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о высокой эффективности пероральных форм цитостатических препаратов фторпиримидинового ряда (ПФП), не уступающей внутривенной полихимиотерапии (ПХТ) [12-14]. Высокая эффективность ПФП тегафура и производных препаратов в адьювантной химиотерапии (ХТ) РЖ доказана во многих исследованиях [12-14]. Так, стандартом адьювантного лечения РЖ в Японии является монокимиотерапия (МХТ), комбинированным ПФП S1, противоопухолевым компонентом которого является тегафур [14]. Лечение проводится амбулаторно, характеризуется низкой токсичностью (осложнения 3-4 степени составляют менее 10%), досто-

верно улучшает отдаленные результаты лечения (по сообщению авторов, 3-летняя выживаемость в группе адьювантной ХТ составила 80,1% против 70,1% в контрольной группе, $p=0,002$) [14].

Таким образом, высокая заболеваемость и смертность, неудовлетворительные результаты хирургического лечения, отсутствие единого подхода к комбинированному и комплексному лечению РЖ обуславливают необходимость разработки эффективного метода лечения с использованием адьювантной 3D-конформной ЛТ в режиме гипофракционирования и МХТ ПФП тегафуром, направленными на снижение риска возникновения ЛРР и отдаленных метастазов после радикальной операции.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные о пациентах, страдающих РЖ IB-IIIc стадий, находившихся на лечении в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в 2008-2015 гг.

В проспективное рандомизированное исследование включены 254 пациента в возрасте от 21 до 70 лет после радикальной операции с лимфодиссекцией в объеме Д2. В группу адьювантного лечения рандомизирован 121 пациент и в группу хирургического контроля – 133. Стадирование проводилось по классификации TNM 7 редакции. По изученным прогностическим критериям исследуемые группы были сопоставимы.

Адьювантное лечение включало лучевую терапию в разовой очаговой дозе РОД 4 Гр, суммарной очаговой дозе СОД 32 Гр (эквивалентна СОД 46 Гр при стандартном фракционировании дозы), начало лечения через 4-5 недель после операции, а так же МХТ тегафуром в дозе 10-15 мг/кг/сут в два приема, непрерывно в течение 5 месяцев, начало лечения за 24 часа до начала первого сеанса ЛТ.

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 и, при прорастании опухоли верхней трети желудка, левый купол диафрагмы. Зоны регионарного лимфогенного метастазирования для каждой локализации опухоли соответствовали 1-2 группам лимфоузлов в соответствии с японской классификацией рака же-

лудка Classification of Gastric Cancer – 2nd English Edition [15] с дополнительным включением верхних парааортальных лимфоузлов (№16a).

Ранняя токсичность лечения оценивалась согласно критериям ВОЗ по шкале Common Toxicity Criteria NCIC [16], поздние лучевые осложнения – в соответствии с классификацией поздних реакций по шкале RTOG/EORTC [17]. Сравнение групп по количественным признакам и качественным порядковым признакам осуществлялась с помощью критерия Манна-Уитни (U). Сравнение групп по качественным номинальным признакам проводилось по критерию χ^2 Пирсона и точному критерию Фишера в соответствии с условиями применимости. Статистически значимыми считались различия при уровне $p<0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы R-Statistics version 3.2.0 (2015), The R Foundation for Statistical Computing.

Результаты

Запланированная адьювантная ХЛТ проведена всем пациентам в полном объеме. Лечение характеризовалось низкой токсичностью: побочные эффекты 3 степени встречались у 4 (3,3%) пациентов (лейкопения), купированы при снижении дозы химиопрепарата; 4 степень токсичности не наблюдалась. Гастроинтестинальная токсичность не превышала 2 степени, купирована назначением стандартных средств (антиэметическая, седативная, инфузионная терапия). Перерывов в лечении в связи с побочными эффектами не было.

После завершения адьювантной ХЛТ пациенты продолжали МХТ тегафуром в прежней дозе амбулаторно. 10 пациентам МХТ не проводилась по следующим причинам: двум – из-за гастроинтестинальных осложнений ХЛТ 2 степени и у 8 – в связи с отказом от дальнейшего лечения.

Сведения о токсичности и причинах досрочного прекращения МХТ представлены в таблице 1.

Как следует из представленных данных, при проведении МХТ наблюдались осложнения, типичные для препаратов фторпиримидинового ряда. Чаще встречались гастроинтестинальные осложнения – тошнота, рвота, анорексия, диарея, 3 степень токсичности (тошнота и рвота) установлена у 4,5% пациентов. Несколько реже наблюдались гематологические осложнения, ток-

Таблица 1 – Токсичность монокимиотерапии

Вид осложнения	Частота
Гастроинтестинальные осложнения МХТ	
Тошнота и рвота 1 степени, абс (%)	32 (28,8%)
Тошнота и рвота 2 степени, абс (%)	15 (13,5%)
Тошнота и рвота 3 степени, абс (%)	5 (4,5%)
Диарея 1 степени, абс (%)	11 (9,9%)
Диарея 2 степени, абс (%)	6 (5,4%)
Гематологические осложнения МХТ	
Лейкоциты МХТ, $\cdot 10^9/\text{л}$, медиана (минимум-максимум)	3,9 (1,4-7,8)
Лейкопения 1 степени, абс (%)	37 (33%)
Лейкопения 2 степени, абс (%)	16 (14,4%)
Лейкопения 3 степени, абс (%)	4 (3,6%)
Тромбоциты МХТ, $\cdot 10^9/\text{л}$, медиана (минимум-максимум)	181 (87-475)
Тромбоцитопения 1 степени, абс (%)	5 (4,5%)
Ладонно-подошвенный синдром	
Ладонно-подошвенный синдром 1 степени, абс (%)	9 (7,4%)
Ладонно-подошвенный синдром 2 степени, абс (%)	2 (1,8%)
Досрочно прекратили лечение, абс (%), в т.ч.	29 (26,1%)
Осложнения адъювантного лечения, абс (%), в т.ч.	16 (53,3%)
Некупируемые осложнения лечения 3 степени, абс (%)	4 (13,8%)
Купированные осложнения 2-3 степени, абс (%)	12 (41,4%)
Прогрессирование опухолевого процесса, абс (%)	3 (10,3%)
Из-за послеоперационных осложнений, абс (%)	2 (6,9%)
Без значимых причин, абс (%)	8 (27,6%)
Всего, абс (%)	29 (100%)

Таблица 2 – Поздние осложнения адъювантного лечения

Исследуемый признак	Исследуемые группы		p
	основная	контрольная	
Количество пациентов	121	133	
Выполнено гастрэктомий	62 (51,2%)	75 (56,4%)	0,411
Стеноз пищевода-кишечного анастомоза	22 (35,5%)	16 (21,3%)	0,066
Рефлюкс-эзофагит	11 (9,1%)	16 (12%)	0,083
Постлучевая энтеропатия	9 (8,1%)	0	0,004
Поздняя диарея	3 (2,5%)	3 (2,3%)	0,907

сичность 3 степени (нейтропения) выявлена у 3,6% пациентов.

Досрочное прекращение МХТ зарегистрировано у 29 (26,1%) пациентов. Необходимо отметить, что лишь у 4 пациентов с лейкопенией 3 степени (13,8%) консервативное лечение не привело к нормализации гематологических показателей и возможности дальнейшего продолжения лечения.

Медиана наблюдения составила в основной группе 36 мес. (от 2 до 86), в контрольной – 32,7 мес. (от 0,3 до 91,3). Поздние осложнения лечения (зарегистрированные позже, чем через 3 месяца после окончания адъювантного лечения) представлены в таблице 2.

У 9 пациентов (8,1%,) основной группы выявлена постлучевая энтеропатия 2 степени

тяжести в соответствии с классификацией поздних реакций по шкале RTOG/EORTC [17]; в контрольной группе осложнение не наблюдалась, $p=0,004$. Клинически осложнение проявлялось стойкой диареей, истощением, анемией, гипоальбуминемией, безбелковыми отеками, что потребовало периодической (1-3 раза в год) стационарной реабилитационной терапии. В группе адъювантной ХЛТ заметна тенденция к более частому возникновению рубцовой стриктуры пищевода-кишечного анастомоза, 35,5% против 21,3% в контрольной группе, однако статистической достоверности в различиях нет, $p=0,066$.

Нами проведен анализ всех случаев постлучевой энтеропатии. Начало диареи у пациентов отмечено в сроки от 3 до 35 месяцев (медиана

10 месяцев). При изучении документации установлено, что у 3 пациентов опухоль локализовалась в антральном отделе желудка, не прорастала серозную оболочку, на хирургическом этапе выполнена субтотальная резекция желудка, в объеме облучения диафрагма не включалась. В дальнейшем у 2 из них выявлено прогрессирование опухолевого процесса, они умерли от основного заболевания, 1 пациентка жива без признаков прогрессирования.

6 пациентам, страдавшим энтеропатией, лечение проводилось по поводу тотального или субтотального РЖ с прорастанием серозной оболочки верхней трети желудка. На хирургическом этапе пациентам выполнена гастрэктомия, в объеме облучения включен левый купол диафрагмы. Впоследствии у 3 пациентов выявлено прогрессирование опухолевого процесса, что послужило причиной их смерти; 1 пациент умер от сопутствующей кардиальной патологии, 2 живы.

Таким образом, частота постлучевой энтеропатии в группе гастрэктомии, пациентам которой проводилось облучение большего объема тканей, составила 9,68%, в группе субтотальной резекции – 5,08%, $p=0,336$. Выживаемость пациентов с постлучевой энтеропатией не зависела от объема облученных тканей и составила 33% как в группе гастрэктомии, так и в группе субтотальной резекции желудка. Различий в частоте и выраженности постлучевой энтеропатии в зависимости от объема облучаемых тканей не выявлено, возможно, из-за малого числа наблюдений.

Гематологические показатели в исследованных группах в отдаленный срок после лечения изучены в срок от 6 до 86,2 месяцев после окончания терапии.

Сведения о гематологических показателях в группах сравнения представлены в таблице 3.

Как следует из таблицы 3, существенных

отличий в гематологических показателях в сравниваемых группах не выявлено. Имело место некоторое снижение уровня лейкоцитов в основной группе, не имевшее клинического значения.

Таким образом, поздние осложнения ХЛТ немногочисленны и поддаются коррекции при консервативной терапии.

Обсуждение

В лечении РЖ в адьювантном режиме общепринятым является проведение ЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 45-50 Гр за 25-30 фракций (стандартное фракционирование) [5, 8]. Продолжительность лучевого лечения достигает 5-6 недель, что является основным недостатком ЛТ в режиме стандартного фракционирования дозы. Гипофракционирование дозы ЛТ в условиях 3D-конформного облучения в проведенном исследовании позволило значительно уменьшить продолжительность лечения при удовлетворительной его переносимости.

В настоящее время применение цитостатических препаратов во время ЛТ с целью радиомодификации является общепризнанным [5, 8, 18, 19]. Применяемый одновременно с ЛТ химиопрепарат, помимо самостоятельного системного цитостатического действия, оказывает и радиосенсибилизирующий эффект; в свою очередь, ЛТ увеличивает чувствительность опухолевой клетки к ХТ [18-20]. С этой целью наиболее перспективным представляется применение пероральных форм фторпиримидиновых препаратов, как эффективной и удобной в использовании формы [5, 18, 19, 21].

Роль адьювантной ХТ в лечении РЖ подтверждена обширными метаанализами [22, 23]. Однако остается неясной предпочтительная схема адьювантной ХТ.

Таблица 3 – Гематологические показатели в отдаленном периоде

	Исследуемые группы		p
	основная	контрольная	
Количество	121	133	
Гемоглобин, г/л, медиана (минимум-максимум)	124 (76-150)	117 (56-154)	0,2923
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л, медиана (минимум-максимум)	4,5 (2,5-12,7)	5,5 (2,6-18)	0,0002
Тромбоциты, $\cdot 10^9$ /л, медиана (минимум-максимум)	208 (62-404)	209 (63-423)	0,2411

Золотой стандарт адьювантной ХТ при РЖ – режим Мейо, использованный J.S.Macdonald с соавт. – сопровождается значительной частотой осложнений [8]. Заметным неудобством режима Мейо является необходимость многократных внутривенных инфузий. В сравнении с внутривенной ХТ, применение ПФП является предпочтительным для пациентов [21]. Кроме того, эффективность ПФП как минимум не уступает внутривенному применению комбинации фторурацила с лейковорином [12, 13, 24].

В настоящее время наиболее используемым ПФП в онкологии является капецитабин. Однако данные множества исследований тегафура в адьювантном лечении РЖ [12-14] свидетельствуют о незаслуженном забвении этого препарата. В проведенном исследовании длительная МХТ тегафуrom в дозе 10-15 мг/кг/сут сопровождалась удобством применения и низкой токсичностью.

Таким образом, применение адьювантной ХТ в лечении РЖ является теоретически и практически доказанной. Использование пероральных форм цитостатических препаратов является предпочтительным перед внутривенной ХТ, и первая пероральная форма фторпиримидинового ряда тегафуров может быть позиционирована в качестве базовой в адьювантном лечении РЖ.

При сравнении токсичности разработанного метода лечения и аналогичного режима адьювантной ХЛТ SWOG 9008/INT-0116 [8], последний сопровождается значительно большей частотой ранних осложнений 3-4 степени: гематологических – в 54%, гастроинтестинальных – в 33% случаев. Таким образом, разработанный метод характеризуется значительно лучшей переносимостью в сравнении с существующим. Кроме того, продолжительность ЛТ при использовании разработанного метода ХЛТ значительно меньше: 10 дней в сравнении с 33 днями при использовании режима SWOG 9008/INT-0116 [8].

Поздним осложнением разработанного метода адьювантного лечения явилась постлучевая энтеропатия (у 8,1% пациентов). Также обнаружена тенденция к более частому возникновению рефлюкс-эзофагита (12% против 9,1% в контрольной группе, $p=0,083$) и рубцового стеноза пищеводно-кишечного анастомоза (35,5% против 21,3% в контрольной группе, $p=0,066$).

В доступных источниках существует небольшое число сообщений о поздней токсичности адьювантной ХЛТ при РЖ. Одним из них является публикация корейских авторов об ис-

пользовании послеоперационной ХЛТ в режиме SWOG 9008/INT-0116 [25]. В исследовании Samsung Medical Center у 6,9% пациентов в срок позднее 6 месяцев после окончания ХЛТ выявлен постлучевой фиброз тонкой кишки с явлениями кишечной непроходимости, всем выполнено хирургическое вмешательство в объеме резекции стенозированного участка кишки. Сведений об энтеропатии в этом сообщении нет [25].

Существуют публикации, свидетельствующие о роли ЛТ в возникновении сахарного диабета [26]. В нашем исследовании случаев возникновения сахарного диабета у пациентов после комплексного лечения к настоящему времени не установлено, однако сообщения о нарушении эндокринной функции поджелудочной железы свидетельствуют о риске лучевого повреждения последней при ЛТ по поводу РЖ.

Польские авторы анализировали нарушение экзокринной функции железы при адьювантной и неоадьювантной ХЛТ в СОД 46 Гр за 25 фракций с болюсным введением 5-ФУ [27]. У 19,7% пациентов выявлена гипоамилаземия в сроки от 14 до 550 дней (медиана – 42 дня) после окончания ЛТ, и у 48,2% – гипополаземия в сроки от 16 до 272 дней (медиана – 102 дня). Предрасполагающим фактором к возникновению осложнения явилась исходная экзокринная недостаточность поджелудочной железы, особенно у пациентов старше 65 лет; зависимости влияния дозы ЛТ на возникновение осложнения установлено не было. В сроки от 6,1 до 26,6 месяцев после ЛТ (медиана – 12,6 месяцев) у 4,7% пациентов развилась диарея как проявление мальабсорбции. На основании полученных данных авторы предложили отнести поджелудочную железу в число критических органов при планировании ЛТ, и наблюдение за экзокринной функцией во время и после лечения проводить по уровню сывороточной амилазы и липазы [27]. Таким образом, лучевая травма поджелудочной железы может быть одним из патогенетических факторов в развитии синдрома постлучевой мальдигестии.

В литературе встречаются сообщения о постлучевой энтеропатии при ЛТ по поводу опухолей другой локализации. Причиной ее считают лучевое повреждение стенки кишечных артерий, что приводит к нарушению кровоснабжения кишки. Последующая ишемия в сочетании с непосредственным воздействием ионизирующего излучения на кишечную стенку вызывают склероз и утолщение последней, нарушение пристеноч-

ного пищеварения, транслокацию бактериальной флоры [28-31]. В дальнейшем прогрессируют нарушение переваривания (мальдигестия) и всасывания питательных веществ и желчных кислот (мальабсорбция), ускорение кишечного транзита [28-31].

Клинически лучевая энтеропатия манифестирует после 6 месяцев от начала ЛТ, проявляется диареей, потерей веса, гипопротемическими отеками, анемией, лактозной непереносимостью [28-30]. В патогенезе поздних лучевых нарушений, возникших после ЛТ по поводу РЖ, большое значение придается также нарушению экзокринной функции поджелудочной железы из-за лучевого ее повреждения [31].

В развитии лучевой энтеропатии ведущим фактором является доза и объем облучения [29, 32-34], тяжесть лучевых повреждений увеличивают предшествовавшая операция и послеоперационный спаечный процесс [28, 34, 35], сопутствующая ХТ [31, 36, 37]. Ключевым фактором в профилактике лучевой энтеропатии является тщательное планирование ЛТ [32, 33], большое значение придается применению во время ЛТ пробиотиков [30] и антиоксидантных препаратов [38].

В лечении лучевой энтеропатии основными мероприятиями считаются безлактозная диета, уменьшение содержания клетчатки в пище, применение пробиотиков [30], противодиарейных препаратов (лоперамид) [39], ферментов поджелудочной железы [27-31], при тяжелых метаболических нарушениях – парентеральная нутритивная поддержка, трансфузии альбумина [28-31]. В большинстве случаев эти мероприятия позволяют компенсировать нарушения. Однако даже при отсутствии опухолевого прогрессирования, 5-летняя смертность пациентов при выраженной постлучевой энтеропатии достигает 30% [40]. Учитывая это, целесообразно в дальнейших исследованиях уделить большее значение разработке методов предупреждения лучевых повреждений критических органов, кишечника и поджелудочной железы. Это может быть выполнено на этапе планирования ЛТ: применение 3D-конформной лучевой терапии, ЛТ с модулированной интенсивностью дозы (IMRT), разработка менее агрессивных режимов фракционирования ЛТ, применение во время лечения препаратов, снижающих лучевое повреждение тканей: пробиотиков, антиоксидантных лекарственных средств, сосудистых препаратов.

Заключение

1. С учетом высокой заболеваемости и смертности рак желудка остается значимой медицинской и социальной проблемой. Учитывая позднюю диагностику заболевания и удовлетворительные результаты хирургического лечения ранних форм, наиболее актуальной представляется разработка новых методов лечения местнораспространенных форм РЖ.

2. Необходимость мультимодального подхода для улучшения отдаленных результатов лечения РЖ не вызывает сомнений: применение лучевой терапии для снижения риска возникновения ЛПР и системной химиотерапии для предупреждения развития отдаленных метастазов. С целью уменьшения продолжительности лечения целесообразно использование гипотракционирования в условиях 3D-конформной ЛТ и ЛТ с модулированной интенсивностью дозы (IMRT). С целью радиомодификации и для длительной ХТ предпочтительно применение пероральных форм фторпиримидинового ряда.

3. Разработанный метод адъювантной ХЛТ, включающий ЛТ в РОД 4 Гр, СОД 32 Гр (экв. СОД 46 Гр), и МХТ тегафуром 10-15 мг/кг/сут в два приема, непрерывно в течение 5 месяцев, характеризуется низкой токсичностью: в проведенном исследовании частота ранних побочных эффектов 3 степени не превышала 4,5%; 4 степень токсичности не наблюдалась. У 8,1% пациентов в поздние сроки зарегистрирована постлучевая энтеропатия 2 степени.

4. Для снижения частоты поздних лучевых осложнений при адъювантной ХЛТ РЖ следует применять мероприятия по предупреждению лучевых повреждений критических органов (кишечника и поджелудочной железы).

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

Литература

- Global cancer statistics, 2012 / L. A. Torre [et al.] // *CA Cancer. J. Clin.* – 2015 Mar. – Vol. 65, N 2. – P. 87–108.
- Океанов, А. Е. Статистика онкологических заболеваний / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин. – Минск : РНПЦ ОМР, 2016. – 279 с.
- Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / T. Waddell [et al.] // *Ann. Onc.* – 2013 Oct. – Vol. 24, N 24, suppl. 6. – P. vi57–vi63.
- Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) / Japanese Gastric Cancer Association // *Gastric Cancer.* – 2011 Jun. – Vol. 14, N 2. – P. 113–123.
- Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / A. J. Ajani [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2016 Oct. – Vol. 14, N 10. – P. 1286–1312.
- Gunderson, L. L. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic looks) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy / L. L. Gunderson, H. Sosin // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1982 Jan. – Vol. 8, N 1. – P. 1–11.
- Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study / J. R. Siewert [et al.] // *Ann. Surg.* – 1998. – Vol. 228, N 4. – P. 449–461.
- Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction / J. S. Macdonald [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001 Sep. – Vol. 345, N 10. – P. 725–730.
- Hypofractionated breast radiation: shorter scheme, lower toxicity / I. Linares [et al.] // *Clin. Breast Cancer.* – 2016 Aug. – Vol. 16, N 4. – P. 262–268.
- Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head / D. B. Evans [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008 Jul. – Vol. 26, N 21. – P. 3496–3502.
- Neoadjuvant treatment in rectal cancer: actual status / I. Garajová [et al.] // *Chemother. Res. Pract.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 839742.
- Bjerkset, T. Comparison of oral fluorouracil and intravenous 5-fluorouracil in patients with advanced cancer of the stomach, colon, or rectum / T. Bjerkset, H. E. Fjøsne // *Oncology.* – 1986. – Vol. 43, N 4. – P. 212–215.
- Efficacy of adjuvant chemotherapy using oral fluorinated pyrimidines for curatively resected gastric cancer: a meta-analysis of centrally randomized controlled clinical trials in Japan / K. Oba [et al.] // *J. Chemother.* – 2006 Jul. – Vol. 18, N 3. – P. 311–317.
- Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine / S. Sakuramoto [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007 Nov. – Vol. 357, N 18. – P. 1810–1820.
- Japanese Classification of Gastric Cancer – 2nd English Edition / Japanese Gastric Cancer Association // *Gastric Cancer.* – 1998 Dec. – Vol. 1, N 1. – P. 10–24.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE v5.0 Draft 1 [Electronic resource] / National Cancer Institute. – Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAEv5.xlsx.
- Cox, J. D. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) / J. D. Cox, J. Stetz, T. F. Pajak // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995 Mar. – Vol. 31, N 5. – P. 1341–1346.
- Seiwert, T. Y. The concurrent chemoradiation paradigm – general principles / T. Y. Seiwert, J. K. Salama, E. E. Vokes // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2007 Feb. – Vol. 4, N 2. – P. 86–100.
- Гладилина, И. А. Радиосенсибилизация в лучевой терапии злокачественных новообразований / И. А. Гладилина // *Эффектив. фармакотерапия.* – 2011. – № 22. – С. 46–53.
- X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts / N. Sawada [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 1999 Oct. – Vol. 5, N 10. – P. 2948–2953.
- Patient preference and pharmacokinetic of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer / M. M. Borner [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2002 Feb. – Vol. 38, N 3. – P. 349–358.
- Diaz-Nieto, R. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer / R. Diaz-Nieto, R. Ortiz-Rodriguez, M. Winslet // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – N 9. – P. CD008415.
- Cao, J. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis / J. Cao, F. Qi, T. Liu // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2014 Jun. – Vol. 49, N 6. – P. 690–704.
- Andersen, E. Oral fluorouracil versus intravenous 5-fluorouracil. A comparative study in patients with colorectal cancer / E. Andersen, H. Pedersen // *Acta Oncol.* – 1987. – Vol. 26, N 6. – P. 433–436.
- Patterns of failure in gastric carcinoma after D2 gastrectomy and chemoradiotherapy: a radiation oncologist's view / D. H. Lim [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2004 Jul. – Vol. 91, N 1. – P. 11–17.
- Risk of endocrine pancreatic insufficiency in patients receiving adjuvant chemoradiation for resected gastric cancer / C. Gemici [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2013 May. – Vol. 107, N 2. – P. 195–199.
- Radiation-induced injury of the exocrine pancreas after chemoradiotherapy for gastric cancer / J. Wydmanski [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2016 Mar. – Vol. 118, N 3. – P. 535–539.
- Effect of pelvic irradiation on gastrointestinal function: a prospective longitudinal study / E. Yeoh [et al.] // *Am. J. Med.* – 1993 Oct. – Vol. 95, N 4. – P. 397–406.
- Radiation-induced gastrointestinal toxicity. Pathophysiology, approaches to treatment and prophylaxis / J. Classen [et al.] // *Strahlenther. Onkol.* – 1998 Nov. – Vol. 174, suppl. 3. – P. 82–84.
- Microbiota and radiation-induced bowel toxicity: lessons from inflammatory bowel disease for the radiation oncologist / M. R. Ferreira [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014 Mar. – Vol. 15, N 3. – P. e139–e147.
- Increased bowel toxicity in patients treated with a vascular endothelial growth factor inhibitor (VEGFI) after stereotactic body radiation therapy (SBRT) / B. M. Barney [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013 Sep. – Vol. 87, N 1. – P. 73–80.
- Dose-volume correlation in radiation-related late small-bowel complications: a clinical study / J. G. Letschert [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 1990 Aug. – Vol. 18, N 4. – P. 307–320.
- The incidence and clinical consequences of treatment-related bowel injury / A. R. Miller [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999 Mar. – Vol. 43, N 4. – P. 817–825.
- Predictors of severe gastrointestinal toxicity after external beam radiotherapy and interstitial brachytherapy for advanced

or recurrent gynecologic malignancies / M. Kasibhatla [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006 Mar. – Vol. 65, N 2. – P. 398–403.

35. Hauer-Jensen, M. Late radiation injury of the small intestine. Clinical, pathophysiologic and radiobiologic aspects. A review / M. Hauer-Jensen // *Acta Oncol.* – 1990. – Vol. 29, N 4. – P. 401–415.
36. Interfraction interval does not affect survival of patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy and/or hyperfractionated radiotherapy: a multivariate analysis of 1076 RTOG patients / M. Werner-Wasik [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999 May. – Vol. 44, N 2. – P. 327–331.
37. Role of mitomycin C in the development of late bowel toxicity

following chemoradiation for locally advanced carcinoma of the cervix / E. Rakovitch [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997 Jul. – Vol. 38, N 5. – P. 979–987.

38. Шмак, А. И. Комбинированное лечение больных раком желудка с применением интенсивных режимов предоперационной лучевой терапии / А. И. Шмак, В. Н. Суколинский // *Бюл. сибир. медицины.* – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 60–63.
39. Gastrointestinal function in chronic radiation enteritis – effects of loperamide-N-oxide / E. K. Yeoh [et al.] // *Gut.* – 1993 Apr. – Vol. 34, N 4. – P. 476–482.
40. Survival of patients with radiation enteritis of the small and the large intestine / F. Libotte [et al.] // *Acta Chir. Belg.* – 1995. – Vol. 95, N 4, suppl. – P. 190–194.

Поступила 20.04.2017 г.

Принята в печать 05.06.2017 г.

References

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar;65(2):87-108. doi: 10.3322/caac.21262.
2. Okeanov AE, Moiseev PI, Levin LF. Statistics of oncologic diseases. Minsk, RB: RNPTs OMR; 2016. 279 p. (In Russ.)
3. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi57-63. doi: 10.1093/annonc/mdt344
4. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer.* 2011 Jun;14(2):113-23. doi: 10.1007/s10120-011-0042-4
5. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Chao J, Das P, et al. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016 Oct;14(10):1286-1312.
6. Gunderson LL, Sosin H. Andenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic looks) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982 Jan;8(1):1-11.
7. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg.* 1998;228(4):449-61.
8. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001 Sep;345(10):725-30. doi: 10.1056/NEJMoa010187
9. Linares I, Tovar MI, Zurita M, Guerrero R, Expósito M, Del Moral R. Hypofractionated breast radiation: shorter scheme, lower toxicity. *Clin Breast Cancer.* 2016 Aug;16(4):262-8. doi: 10.1016/j.clbc.2015.09.012
10. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol.* 2008 Jul;26(21):3496-502. doi: 10.1200/JCO.2007.15.8634
11. Garajová I, Di Girolamo S, de Rosa F, Corbelli J, Agostini V, Biasco G, et al. Neoadjuvant treatment in rectal cancer: actual status. *Chemother Res Pract.* 2011;2011:839742. doi: 10.1155/2011/839742
12. Bjerkeset T, Fjøsne HE. Comparison of oral fluorouracil and intravenous 5-fluorouracil in patients with advanced cancer of the stomach, colon, or rectum. *Oncology.* 1986;43(4):212-5.
13. Oba K, Morita S, Tsuburaya A, Kodera Y, Kobayashi M, Sakamoto J. Efficacy of adjuvant chemotherapy using oral fluorinated pyrimidines for curatively resected gastric cancer: a meta-analysis of centrally randomized controlled clinical trials in Japan. *J Chemother.* 2006 Jun;18(3):311-7. doi: 10.1179/joc.2006.18.3.311
14. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007 Nov;357(18):1810-20. doi: 10.1056/NEJMoa072252
15. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Cancer – 2nd English Edition. *Gastric Cancer.* 1998 Dec;1(1):10-24. doi: 10.1007/s101209800016
16. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE v5.0 Draft 1 [Electronic resource]. Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAEv5.xlsx.
17. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Mar;31(5):1341-6. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C
18. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm – general principles. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007 Feb;4(2):86-100. doi: 10.1038/nclonc0714
19. Gladilina IA. A radiosensibilization in radiation therapy of malignant neoplasms. *Effektiv Farmakoterapiia.* 2011;(22):46-53. (In Russ.)
20. Sawada N, Ishikawa T, Sekiguchi F, Tanaka Y, Ishitsuka H. X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res.* 1999 Oct;5(10):2948-53.
21. Borner MM, Schoffski P, de Wit R, Caponigro F, Comella G, Sulkes A, et al. Patient preference and pharmacokinetic of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2002 Feb;38(3):349-58.
22. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Diaz-Nieto, R. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for

- resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep;(9):CD008415. doi: 10.1002/14651858.CD008415
23. Cao J, Qi F, Liu T. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2014 Jun;49(6):690-704. doi: 10.3109/00365521.2014.907337
24. Andersen E, Pedersen H. Oral fluorouracil versus intravenous 5-fluorouracil. A comparative study in patients with colorectal cancer. *Acta Oncol.* 1987;26(6):433-6.
25. Lim DH, Kim DY, Kang MK, Kim YI, Kang WK, Park CK, et al. Patterns of failure in gastric carcinoma after D2 gastrectomy and chemoradiotherapy: a radiation oncologist's view. *Br J Cancer.* 2004 Jul;91(1):11-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6601896
26. Gemici C, Sargin M, Uygur-Bayramicli O, Mayadagli A, Yaprak G, Dabak R, et al. Risk of endocrine pancreatic insufficiency in patients receiving adjuvant chemoradiation for resected gastric cancer. *Radioteleggraph Oncol.* 2013 May;107(2):195-9. doi: 10.1016/j.radonc.2013.04.013
27. Wydmanski J, Polanowski P, Tukiendorf A, Maslyk B. Radiation-induced injury of the exocrine pancreas after chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiother Oncol.* 2016 Mar;118(3):535-9. doi: 10.1016/j.radonc.2015.11.033
28. Yeoh E, Horowitz M, Russo A, Muecke T, Robb T, Maddox A, et al. Effect of pelvic irradiation on gastrointestinal function: a prospective longitudinal study. *Am J Med.* 1993 Oct;95(4):397-406.
29. Classen J, Belka C, Paulsen F, Budach W, Hoffmann W, Bamberg M. Radiation-induced gastrointestinal toxicity. Pathophysiology, approaches to treatment and prophylaxis. *Strahlenther Onkol.* 1998 Nov;174 Suppl 3:82-4.
30. Ferreira MR, Muls A, Deamaley DP, Andreyev HJ. Microbiota and radiation-induced bowel toxicity: lessons from inflammatory bowel disease for the radiation oncologist. *Lancet Oncol.* 2014 Mar;15(3):e139-47. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70504-7
31. Barney BM, Markovic SN, Laack NN, Miller RC, Sarkaria JN, Macdonald OK, et al. Increased bowel toxicity in patients treated with a vascular endothelial growth factor inhibitor (VEGFI) after stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Sep;87(1):73-80. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.012
32. Letschert JG, Lebesque JV, de Boer RW, Hart AA, Bartelink H. Dose-volume correlation in radiation-related late small-bowel complications: a clinical study. *Radiother Oncol.* 1990 Aug;18(4):307-20.
33. Miller AR, Martenson JA, Nelson H, Schleck CD, Ilstrup DM, Gunderson LL, et al. The incidence and clinical consequences of treatment-related bowel injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Mar;43(4):817-25.
34. Kasibhatla M, Clough RW, Montana GS, Oleson JR, Light K, Steffey BA, Jones EL. Predictors of severe gastrointestinal toxicity after external beam radiotherapy and interstitial brachytherapy for advanced or recurrent gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Mar;65(2):398-403. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.008
35. Hauer-Jensen M. Late radiation injury of the small intestine. Clinical, pathophysiologic and radiobiologic aspects. A review. *Acta Oncol.* 1990;29(4):401-15.
36. Werner-Wasik M, Scott C, Graham ML, Smith C, Byhardt RW, Roach M, et al. Interfraction interval does not affect survival of patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy and/or hyperfractionated radiotherapy: a multivariate analysis of 1076 RTOG patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 May;44(2):327-31.
37. Rakovitch E, Fyles AW, Pintilie M, Leung PM. Role of mitomycin C in the development of late bowel toxicity following chemoradiation for locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Jul;38(5):979-87.
38. Shmak AI, Sukolinskiy VN. The combined treatment of patients with cancer of a stomach with use of intensive regimens of preoperative radiation therapy. *Biul Sibir Meditsiny.* 2005;4(1):60-3. (In Russ.)
39. Yeoh EK, Horowitz M, Russo A, Muecke T, Robb T, Chatterton BE. Gastrointestinal function in chronic radiation enteritis – effects of loperamide-N-oxide. *Gut.* 1993 Apr;34(4):476-82.
40. Libotte F, Autier P, Delmelle M, Gozy M, Pector JC, Van Houtte P, et al. Survival of patients with radiation enteritis of the small and the large intestine. *Acta Chir Belg.* 1995;95(4 Suppl):190-4.

Submitted 20.04.2017

Accepted 05.06.2017

Сведения об авторах:

Котов А.А. – заведующий онкологическим отделением гепатопанкреатобилиарной патологии, отдел абдоминальной онкопатологии, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

Information about authors:

Kotau A.A. – head of the oncology department of hepatopancreatobiliary pathology, abdominal oncopathology division, N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 223040, агрогородок Лесной, Минский район, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, отдел абдоминальной онкопатологии, онкологическое отделение гепатопанкреатобилиарной патологии. E-mail: akotov.omr.by@mail.ru – Котов Анатолий Анатольевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 223040, Minsk district, agrogorodok Lesnoy, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, abdominal oncopathology division, oncology department of hepatopancreatobiliary pathology. E-mail: akotov.omr.by@mail.ru – Anatoly A. Kotau.