

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Анохин Александр Юрьевич

**ЗНАЧЕНИЕ ПОЛНОЙ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В
ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ
ЖЕЛУДКА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Кононец Павел Вячеславович

Москва – 2025 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Введение	12
1.2 Хирургическое лечение больных местно-распространенным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода.....	13
1.3 Лучевая терапия в комбинированном лечении больных раком желудка	17
1.4 Адьювантная химиотерапия в комбинированном лечении больных раком желудка	25
1.5 Периоперационная химиотерапия в лечении больных раком желудка	35
1.6 Значение послеоперационного компонента периоперационной химиотерапии	42
1.7 Неoadьювантная химиотерапия в лечении больных раком желудка	46
1.8 Значение патоморфологического ответа опухоли на лекарственную терапию	49
1.9 Предиктивная роль микросателлитной нестабильности	53
1.10 Заключение	54
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	56
2.1 Критерии включения и исключения	56
2.2 Дизайн исследования	57
2.3 Конечные точки исследования	59
2.4 Статистический анализ	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	61
3.1 Общая характеристика больных	61
3.2 Дозовая интенсивность неoadьювантной и периоперационной химиотерапии	65
3.3 Непосредственные результаты лечения	69
3.4 Первичная конечная точка исследования	73
3.5 Общая выживаемость	74

3.6 Профиль токсичности неoadьювантной и периоперационной химиотерапии	76
3.7 Осложнения хирургического лечения	82
3.8 Подгрупповой анализ безрецидивной выживаемости	85
3.9 Факторы, влияющие на возникновение рецидива	87
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
ВЫВОДЫ	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Рак желудка (РЖ) в течение последних десятилетий занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности в структуре онкологических заболеваний. Даже на сегодняшний день прогноз у этой категории пациентов неблагоприятный, учитывая значительную часть пациентов, у которой заболевание выявляется на 3-4 стадии.

Прогноз при РЖ непосредственно зависит от распространенности процесса на момент установления диагноза: распространенность первичной опухоли и степень ее инвазии, метастатическое поражение регионарных лимфоколлекторов, наличие отдаленных лимфогенных и гематогенных метастазов, наличие микрометастазов.

Рак желудка и кардиоэзофагеального перехода (КЭП) ПА-IIIС стадии относится к категории местно-распространенных процессов. Исключительно хирургическая тактика лечения не способна обеспечить достижение удовлетворительных показателей отдаленных результатов лечения. В настоящее время клиническими рекомендациями в нашей стране определен комбинированный подход в лечении таких пациентов: сочетание химиотерапии (ХТ) и хирургического этапа – выполнение операции онкологически адекватного объема в сочетании с лимфодиссекцией D2 [7, 9].

Применение в реальной клинической практике периоперационного протокола ХТ по схеме FLOT сопряжено с рядом осложнений, которые приводят зачастую к невозможности выполнения всего запланированного объема ХТ.

Перед периоперационным подходом лекарственного лечения, в большей степени за счет предоперационного блока ХТ, стоят задачи по увеличению частоты патоморфологических ответов опухоли на лечение, частоты снижения стадии онкологического процесса, увеличение частоты объективных ответов, что в конечном итоге повышает резекционный потенциал и улучшает

непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с местно-распространенным РЖ и КЭП.

Цель исследования

Целью нашего исследования является улучшение результатов лечения пациентов с II-III стадиями аденокарциномы желудка и кардиоэзофагеального перехода за счет использования интенсификации режима неoadьювантной химиотерапии.

Задачи исследования

1. Оценить непосредственную и отдаленную эффективность и токсичность неoadьювантной ХТ с включением режима FLOT (8 курсов) на российской популяции пациентов с местно-распространенным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода.
2. Сравнить непосредственную и отдаленную эффективность, переносимость неoadьювантной и периоперационной химиотерапии.
3. Выполнить анализ клинико-морфологических и биологических факторов прогноза при проведении неoadьювантной и периоперационной ХТ в режиме FLOT.
4. Выполнить сравнительный анализ периоперационных осложнений.
5. Изучить клиническое значение дозовой интенсивности и числа курсов неoadьювантной и периоперационной ХТ.

Научная новизна

В настоящем диссертационном исследовании впервые в отечественной литературе оценена эффективность полной неoadьювантной ХТ в объеме 8 курсов по схеме FLOT при местно-распространенном РЖ в рутинной клинической

практике (n=95), вне рамок клинических исследований. Мы оценили на российской популяции пациентов непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения с применением периоперационной ХТ по схеме FLOT у пациентов с местно-распространенным РЖ и КЭП (n=92). Провели сравнительный анализ результатов лечения пациентов в группе неoadъювантной и периоперационной ХТ.

Переносимость запланированного лекарственного лечения оказалась достоверно выше в группе неoadъювантной ХТ: весь планируемый объем ХТ завершили 88,4% против 57,6% в группе периоперационной ХТ (p=0,0001).

Частота гематологической токсичности, а именно нейтропения 3-4 степени, оказалась значимо ниже в группе неoadъювантной ХТ по сравнению с группой периоперационной ХТ: 30,5% и 44,6% соответственно (p=0,009), негематологическая токсичность сопоставима в обеих когортах.

Неoadъювантная ХТ не увеличивает частоту периоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo у пациентов с местно-распространенным РЖ и КЭП по сравнению с группой периоперационной ХТ: 14,9% и 22,5% (p=0,25).

Неoadъювантная ХТ позволяет достоверно снизить стадию онкологического процесса у 60,6% пациентов с местно-распространенным РЖ и КЭП, тогда как в группе периоперационной ХТ удалось достичь только у 46,1% (p=0,05); также отмечено увеличение частоты полных патоморфологических ответов в группе неoadъювантной ХТ - 17%, в группе периоперационной ХТ – 13,5% (p=0,54).

Однолетняя безрецидивная выживаемость (БРВ), первичная конечная точка, составила 79% в группе полной неoadъювантной ХТ и 68% в группе периоперационной ХТ (ОР 0,54, 95% ДИ, 0,32-0,9, p=0,02). Медиана БРВ достигнута в обеих группах, которая составила 27,2 и 19,5 месяцев в группе неoadъювантной и периоперационной ХТ соответственно.

В рамках нашего исследования проведен многофакторный анализ, который определил прогностические факторы рецидива. Независимым благоприятным фактором, ассоциировавшимся со снижением риска развития рецидива при всех

вариантах ХТ, является только снижение стадии опухолевого процесса (ОР 0,4, 95% ДИ, 0,22-0,726, $p=0,0001$). Проведение полной неоадьювантной ХТ имеет тенденцию к снижению риска рецидива (ОР 0,63, 95% ДИ, 0,377-1,045, $p=0,07$).

Теоретическая и практическая значимость

В работе был проанализирован ретроспективно опыт применения неоадьювантной ХТ и периоперационной ХТ по схеме FLOT в составе комбинированного лечения РЖ. Были проанализированы эффективность и токсичность этих режимов.

Проанализировано прогностическое значение различных факторов, характеризующих особенности лечения: возраст (менее 60 и более 60 лет), локализация опухоли (желудок против КЭП), гистологический тип (перстневидноклеточный против аденокарциномы), снижение стадии заболевания (наличие down-staging против его отсутствия), патоморфоз (полный патоморфоз против неполного и отсутствия), выполнение запланированного объема ХТ (выполнение всего запланированного объема против неполного), режим лекарственного лечения (неоадьювантная ХТ против периоперационной ХТ), степень патоморфоза (TRG 1-2 против TRG 3-5), статус лимфоузлов N (N0 против N-позитивных лимфоузлов), гистологический подтип опухоли (кишечный, диффузный, смешанный), статус первичной опухоли по категории T (T1-2 против T3-4). По итогу проведенного многофакторного анализа были выявлены благоприятные прогностические факторы, ассоциировавшиеся со снижением риска развития рецидива.

На основании результатов, полученных в исследовании, режим полной неоадьювантной ХТ в объеме 8 курсов по протоколу FLOT может рассматриваться как допустимая лекарственная опция у пациентов с местно-распространенным РЖ и КЭП с последующей операцией. Профиль токсичности неоадьювантной ХТ характеризуют режим переносимым и безопасным, а также легко воспроизводимым в реальной клинической практике лечебных учреждений.

Методология и методы исследования

С 2014 г. по 2020 г. пациенты получали лечение в условиях отделений лекарственного лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации и бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы". В исследование включено 187 пациентов в две группы: группа неoadъювантной ХТ (n=95) и группа периоперационной ХТ (n=92). Первичной конечной точкой исследования являлась однолетняя БРВ – оценивалась как интервал времени от даты установления диагноза до даты прогрессирования/смерти, либо до даты последнего контакта с пациентом. Определены вторичные конечные точки исследования: общая выживаемость (ОВ) – оценивалась как интервал времени от даты установления диагноза до даты смерти/последнего контакта с пациентом, частота R0 резекций (отсутствие микроскопических признаков опухоли в краях резекции), частота полных патоморфологических ответов, периоперационные осложнения, периоперационная смертность, токсичность режимов ХТ по схеме FLOT, частота завершения всего запланированного объема лекарственной терапии. Выживаемость была проанализирована в соответствии с методом Каплана-Мейера и сравнивалась с помощью лог-ранг теста.

Также был проведен анализ факторов, ассоциировавшихся с развитием рецидива заболевания при всех вариантах лекарственного лечения. Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2x2 или точный критерий Фишера при малых выборках. При сравнении количественных признаков применялся t-критерий (при нормальном распределении) или критерий Манн-Уитни (при ненормальном распределении). Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал и двусторонний критерий P. Для проведения однофакторного и многофакторного анализа влияния факторов на БРВ применяли регрессионный

анализ по методу Сох. Для проведения статистического анализа были использованы следующие программные комплексы: IBM SPSS Statistics for Windows, версия 20.0 (IBM Corp. Released 2011), MedCalc, версия 20.104 (MedCalc Software Ltd, 2018).

Положения, выносимые на защиту

Неoadьювантная ХТ статистически значимо увеличивает однолетнюю БРВ.

Неoadьювантная ХТ достоверно увеличивает частоту снижения стадии заболевания на фоне проводимого лекарственного лечения, а также увеличивает частоты полных и субтотальных патоморфологических ответов опухоли. Снижение стадии (down-staging) процесса достоверно улучшает БРВ в обеих группах исследования.

Режим неoadьювантной ХТ характеризуется приемлемым профилем токсичности, а частота нейтропении 3-4 степени статистически значимо ниже в группе неoadьювантного режима по сравнению с периоперационной ХТ. Также в обеих группах сопоставимая частота хирургических осложнений.

Предикторным фактором уменьшения частоты рецидива является снижение стадии онкологического процесса. Также тенденция к снижению риска развития рецидива была отмечена при проведении неoadьювантной ХТ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований: п. 10 Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов.

Степень достоверности и апробация результатов

Число больных, включенных в исследование, использование современных методов оценки эффективности и токсичности режимов ХТ, подробный анализ результатов лечения и факторов предикторных в отношении рецидива на фоне применяемых режимов ХТ, а также использование современных методов статистической обработки полученных данных делают представленные результаты достоверными.

Апробация диссертации состоялась на совместной научной конференции кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №4, отделения торакальной онкологии, отделения абдоминальной онкологии №1 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 14 ноября 2024 года.

Результаты исследования были представлены на научных конференциях:

- 1) «Эффективность и переносимость полного курса неoadьювантной химиотерапии по схеме FLOT при операбельном раке желудка: результаты многоцентрового исследования II фазы», XXV Российский онкологический конгресс (9-11 ноября 2021г., Москва).
- 2) «Тотальный неoadьювант против периоперационной терапии в лечении рака желудка: результаты многоцентрового исследования методом псевдорандомизации», конференция Российского общества клинической онкологии «Опухоли ЖКТ» (15-16 апреля 2022г., Москва).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликованы 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 114 источников, среди которых 21 отечественный и 93 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 8 рисунками, 16 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Введение

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, РЖ и КЭП остаются одной из наиболее актуальных проблем как в Российской Федерации (РФ), так и во всем мире [4, 33, 47].

По данным Global Cancer Statistics, в 2020 году заболеваемость РЖ составила 5,6%, смертность 7,7% [48]. В 2023 году в России было зарегистрировано 30502 новых случаев РЖ. Заболеваемость в том же году составила 5,6% от общего числа зарегистрированных онкологических заболеваний в том же году, уступив место только раку молочной железы, опухолям кожи, раку легкого, ободочной кишки и предстательной железы. В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2023 году РЖ занимал 2 место (12,8%). Прогноз при РЖ непосредственно зависит от ряда факторов, в том числе от распространенности процесса на момент установления диагноза [8].

Сегодня в России РЖ I стадии диагностирован лишь у 18,6% больных, местно-распространенный (II—III стадии) — у 43,4%, диссеминированный — в 35,6% впервые выявленных случаев. Такая ситуация негативно сказывается на последующих результатах лечения [10, 14]. По данным американского онкологического регистра SEER, 5-летняя выживаемость составляет при IA стадии — 95%, IB стадии — 85%, II стадии — 54%, и резко снижается при IIIA стадии — 37%, IIIB стадии — 11%.

Долгое время оперативное удаление первичной опухоли в сочетании с D2 лимфодиссекцией было «золотым стандартом» лечения резектабельных форм РЖ [12, 20]. Однако самостоятельное хирургическое лечение сопряжено с высоким риском прогрессирования заболевания и неудовлетворительными отдалёнными результатами [3].

Существенно улучшить результаты лечения этих больных удалось благодаря внедрению в практику комбинированного подхода, который включает в себя сочетание хирургического лечения с полихимиотерапией (ПХТ) в различных режимах (адьювантная, неоадьювантная, периоперационная) и/или лучевой терапией. В настоящее время в нашей стране стандартом лечения РЖ и КЭП принята периоперационная ХТ в сочетании с выполнением операции онкологически адекватного объема с лимфодиссекцией D2 [7, 9].

Тем не менее, и у такого подхода существуют проблемы и недостатки, поэтому обсуждаемая проблема до конца не решена и остается актуальной. В данной работе мы провели анализ периоперационной и полной неоадьювантной ХТ в лечении пациентов с РЖ и КЭП, а также проанализировали возможные перспективные направления для исследований.

1.2 Хирургическое лечение больных местно-распространенным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода

Принципы хирургического лечения местно-распространенного РЖ в профильных онкологических учреждениях формируются исходя из представлений о закономерностях развития этого заболевания. Особый интерес у специалистов на сегодняшний день вызывают вопросы выбора объема резекции желудка и смежных с ним органов, объем абдоминальной лимфодиссекции, выбор хирургического доступа, целесообразность спленэктомии, обоснованность комбинированных операций, выбор метода реконструкции [13, 16, 105].

Непосредственные и отдаленные результаты лечения рака желудка и кардиоэзофагеального перехода напрямую зависят от качества хирургического пособия – выполнения адекватного объема резекции и оптимального выполнения лимфодиссекции [1, 11]. Именно удаление лимфоколлекторов способствует снижению лимфогенного метастазирования, частоты локорегионального рецидива, увеличивая ОВ и БРВ [90]. Стандартным объемом операции при РЖ II-III стадии является выполнение, в зависимости от топографической

характеристики первичной опухоли, проксимальной/дистальной субтотальной резекции или гастрэктомии в сочетании с лимфодиссекцией. На протяжении последних нескольких декад не прекращался спор об объеме проводимой лимфодиссекции при хирургических вмешательствах по поводу РЖ и КЭП [2, 5].

Японские хирурги являются лидерами расширенных лимфодиссекций при РЖ. В 2001 году первые японские клинические рекомендации по лечению РЖ и КЭП отметили в качестве оптимальной лимфодиссекции – объем удаления лимфоколлекторов D2. К тому времени эти рекомендации в основном основывались на мнении хирургического японского сообщества, в котором на высоком уровне была развита техника оперирования. Крупных исследований, подтверждающих превосходство D2 над D1, к тому времени не было. Лимфодиссекция, которая была опцией выбора у западных онкологов, включала в себя удаление перигастральных лимфатических узлов вместе с большим и малым сальниками, что, согласно японской классификации, соответствовало объему лимфодиссекции D1.

В 1990-е годы в Европе и США не удалось имплементировать в хирургическую тактику расширенные лимфодиссекции, результаты таких операций не могли удовлетворить хирургов. Это явилось триггерным фактором к проведению крупных проспективных исследований по изучению лимфодиссекции D1 и D2 на европейской популяции пациентов [15].

В исследование Cuschieri et al. было включено 400 пациентов с раком желудка I-III стадии. Исследователи рандомизировали пациентов, которым предстояло хирургическое лечение, в 2 группы: в одну группу были включены пациенты, которым выполнялась лимфодиссекция D1, в другую группу вошли пациенты, которым была выполнена лимфодиссекция в объеме D2. Таким образом, анализируя результаты исследования, авторы пришли к выводу, что нет различий в пятилетней ОВ между D1 и D2 лимфодиссекцией (D1-35%; D2-33%; $p=0,43$). Исследователи заметили, что лимфодиссекция D2 была сопряжена с большей смертностью по сравнению с лимфодиссекцией D1 (13% против 6,5%,

$p=0,04$), что в большинстве случаев может быть ассоциировано с выполнением дистальной панкреатэктомии или спленэктомии [88].

Крупное многоцентровое рандомизированное исследование, которое было проведено в 80 клинических центрах Нидерландов сравнило объемы D1 и D2 лимфодиссекции. *Wonenkamp et al.* рандомизировали в исследование 711 пациентов с IA-IV стадиями заболевания, которым была выполнена хирургическая операция по поводу рака желудка. В первую когорту включались пациенты, которым была выполнена D1 лимфодиссекция, в экспериментальную – больные с лимфодиссекцией D2. Пятилетняя ОВ статистически не различалась (D1- 45%; D2 47%, ОР 1,09, 95% ДИ, 0,94-1,27). Авторы также отметили, что в группе D2 пациенты имели более высокий уровень осложнений (43% vs 25%, $p<0.001$) и послеоперационной летальности (10% vs 4%, $P = 0,004$) [92].

Учитывая представленные результаты, исследователи пришли к мнению о том, что хирургические вмешательства при РЖ в сочетании с объемом лимфодиссекции D2 не могут быть рекомендованы в связи с высокой частотой послеоперационной летальностью.

Ряд авторов подвергли детальному анализу представленные результаты европейских исследований. Некоторые пришли к мнению, что неудовлетворительные результаты при оперативных вмешательствах с выполнением D2-лимфодиссекции могут быть обусловлены недостаточным опытом хирургов. Исследования в Англии и Нидерландах были организованы на базах более 80 клиник, многие пациенты, которые были включены в представленные исследования, проходили лечение в небольших медицинских учреждениях, что может свидетельствовать об отсутствии универсальной методологии проведения подобных операций, которое способствовало ухудшению результатов лечения [41, 67]. Некоторые авторы пришли к мнению, что большинство осложнений были следствием резекции хвоста поджелудочной железы, которая являлась нецелесообразной [62].

Несмотря на то, что периоперационная смертность от осложнений в исследовании *Wonenkamp et al.* была выше в группе лимфодиссекции D2,

результаты 15-летнего наблюдения показали, что послеоперационная смертность, ассоциированная с прогрессированием основного заболевания, была значительно ниже в группе D2 по сравнению с лимфодиссекцией D1 – 37% против 48% соответственно ($p=0,01$). Кроме того, было обнаружено, что объем лимфодиссекции D2 связан с более низким локорегионарными рецидивами по сравнению с группой D1 – 12% против 22% [6, 92]. Это поставило однозначную точку в вопросе выбора объема лимфодиссекции в пользу D2 в странах Азии.

Ряд иностранных авторов отмечали, что при высоком уровне профессионализма хирурга периоперационные осложнения от D2 лимфодиссекции могут быть сведены к минимуму [89, 108]. Отечественная школа онкологии всегда отличалась высоким уровнем хирургии, поэтому в нашей стране лимфодиссекция в объеме D2 была определена как стандарт при выполнении хирургического этапа лечения РЖ и КЭП (удаление лимфоузлов 1 и 2 порядка) [1, 14, 17, 20].

Многие исследователи пришли к мнению, что у пациентов с метастазами в лимфоузлах второго уровня после расширенной лимфодиссекции удастся улучшить отдаленные результаты лечения [102].

Тенденцией последнего десятилетия в онкохирургии является изменение вектора развития в сторону малоинвазивной хирургии – лапароскопические доступы при проведении операций в брюшной полости внедряются в хирургическую практику. Активно развивается во всем мире и в нашей стране робот-ассистированная хирургия [59]. Уже сегодня широко применяется в клиниках диагностическая лапароскопия на этапе комплексного обследования РЖ. Задачей этой манипуляции является оценка распространенности онкологического процесса в брюшной полости и определения резектабельности опухоли. В настоящее время уже представлены результаты ряда исследований, которые демонстрируют сопоставимые отдаленные результаты открытых и лапароскопических операций в лечении РЖ и КЭП [42, 58, 60, 61, 64, 100]

Выполнение D2-лимфодиссекции не обеспечило снижения прогрессирования заболевания, а также к снижению смертности больных РЖ и

КЭП [20, 52, 90]. Крайне агрессивное течение РЖ, ранняя диссеминация требовали совершенствования подходов к лечению заболевания и разработки дополнительных системных опций лечения к хирургическому, что могло бы улучшить отдаленные и непосредственные результаты лечения.

1.3 Лучевая терапия в комбинированном лечении больных раком желудка

Неудовлетворительные результаты исключительно хирургического лечения местно-распространенных форм РЖ и КЭП не смогли удовлетворить ожидания онкологов. Именно поэтому в 90-х годах были инициированы крупные многоцентровые проспективные исследования по оценке эффективности комбинированного лечения, его способности по улучшению отдаленных результатов лечения.

Так, ряд исследований были посвящены анализу включения лучевой терапии (ЛТ) в план комбинированного лечения. Были предложены протоколы лечения в виде проведения предоперационной ЛТ и адъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ). Была предложена парадигма, которая предполагала улучшение ОВ и БРВ при проведении ЛТ за счет улучшения локорегионарного контроля, а также профилактики местных рецидивов при сомнительной радикальности хирургической резекции [23].

Основные результаты исследований по изучению роли ЛТ и адъювантной ХЛТ в комбинированном лечении РЖ и КЭП представлены в таблице 1.

Таблица 1 – исследования, изучавшие роль ЛТ и адъювантной ХЛТ

Исследование	N, стадии	Режим лечения	Различия ОВ	P
Hallisey et al., 1994 [109]	436 II-IVa	хирургия хирургия + ЛТ хирургия + адъювантная ХТ	**20% **12% **19%	0,14
Zhang et al., 1998 [95]	370 T1- 4N+	хирургия предоперационная ЛТ + хирургия	**19,75% **30,1%	0,009
MacDonald et al., 2001 [37]	556 T1-4 N0/+	адъювантная ХЛТ хирургия	*36 *27	ОР 1,35, 95% ДИ 1,09–1,66, p=0,005
Shridhar et al., 2011 [53]	10251 I – IV (M0)	предоперационная ЛТ послеоперационная ЛТ хирургия	*33 *34 *38	0,118
ARTIST, 2012 [86]	458 II-IV (M0)	адъювантная ХТ адъювантная ХЛТ	***78,2% ***74,2%	0,086
CRITICS, 2018 [38]	788 IB-IVa	периперационная ХТ + хирургия неoadъювантная ХТ + хирургия + адъювантная ХЛТ	*43 *37	ОР 1,01, 95% ДИ: 0,84-1,22, p=0,9

ОВ – общая выживаемость; *-различия в медиане ОВ (мес); **-различия 5-летней ОВ; *** - 3-летняя БРВ; ОР – отношение рисков; vs – в сравнении; ДИ – доверительный интервал

В 1994 году в Lancet было опубликовано исследование Hallisey et al. В исследовании с 1981 по 1986 год было рандомизировано 436 пациентов с II-IVa стадиями. Пациенты были включены в три группы: в 1 группу вошли пациенты,

которым планировалось только хирургическое лечение ($n=145$), во 2 группу вошли пациенты, которым планировалось операция в сочетании с ЛТ ($n=153$), в 3 группу были включены пациенты, которым планировалось комбинированное лечение – операция в сочетании с адьювантной ХТ ($n=138$). В группе адьювантной ХТ пациенты получали лекарственное лечение по схеме: митомицин С 4 мг/м², доксорубицин 30 мг/м² и 5-фторурацил 600 мг/м², в 1 день, 8 курсов, каждые 3 недели, адьювантную ХТ начинали в течение 4 недель после выполнения операции. ЛТ пациенты получали в режиме дистанционного облучения гамма-излучением или на линейном ускорителе в дозе 45 Гр, 25 фракций. Частота завершения всего запланированного объема лечения составила 42% (58/138), 62% пациентов (85/138) получили 6 и более курсов ХТ. В группе ЛТ радиотерапию получили 117 пациентов, из них полную дозу преобладающее большинство больных - 102 (87,2%). В исследовании был отмечен удовлетворительный профиль токсичности предлагаемого подхода лечения. В исследовании отмечено, что 5-летняя ОВ составила в группе только хирургического лечения – 20%, в группе ЛТ – 12%, в группе адьювантной ХТ – 19% ($p=0,14$) [109].

Четыре года спустя, в 1998 году, было опубликовано китайское исследование Zhang et al., задачей которого являлась оценка добавления предоперационной ЛТ к операции. В исследование было рандомизировано 370 пациентов в 2 группы: в 1 группу были включены пациенты, которым планировалось выполнить только операцию ($n=199$), во 2 группу включены пациенты, которым планировалось выполнить предоперационную ЛТ с последующей операцией ($n=171$). Предоперационная ЛТ проводилась на область кардии, нижнего сегмента пищевода, дно, малую кривизну желудка и печеночно-желудочную связку. Частота R0-резекций была выше в группе ЛТ по сравнению с группой только хирургического лечения (80,1% против 61,8%, $p < 0,001$). Аналогичны и показатели ОВ, которые превосходят в группе ЛТ по сравнению с только операцией. Так, 5-летняя ОВ в группе ЛТ составила 30,1%, в группе хирургического лечения – 19,75% ($p=0,0094$). Анализирую структуру

последующего прогрессирования, авторы отмечали частоту локальных рецидивов в 38,6% случаев в группе ЛТ и в 51,7% в группе только операции ($p < 0,025$), регионарного прогрессирования - 38,6% и 54,6% в группе ЛТ и операции соответственно ($p < 0,005$), отдаленного метастазирования в группе ЛТ и хирургического лечения - 24,3% и 24,7% соответственно [95].

В 2001 году MacDonald et al. в NEJM [37] были представлены результаты крупного рандомизированного исследования, которое можно считать поворотным в лечении местно-распространенного РЖ и КЭП. В исследование были рандомизированы 556 пациентов в две группы: в 1 группе (экспериментальной) пациентам проводили адъювантную ХЛТ после хирургического этапа лечения ($n=281$), во 2 группе, контрольной, пациенты получали лечение, состоящее только из операции ($n=275$). Адъювантная ХЛТ проводилась по схеме: 5-фторурацил 425 мг/м² и лейковорин 20 мг/м² в сутки в течение 5 дней, с последующей ЛТ 45 Гр, 1,8 Гр в сутки, 5 дней в неделю, в течение 5 недель, с модифицированными дозами фторурацила и лейковорина в первые четыре и последние три дня ЛТ. Месяц спустя после завершения ЛТ проводились два 5-дневных курса АХТ по схеме 5-фторурацил+лейковорин в полных дозах. Комбинированное лечение обеспечило улучшение отдаленных результатов лечения: медиана ОВ составила 36 и 27 месяцев в группе комбинированного и хирургического лечения соответственно (ОР 1,35, 95% ДИ 1,09–1,66, $p=0,005$). Медиана БРВ в группе адъювантной ХЛТ 30 месяцев, в группе только хирургического лечения – 19 месяцев (ОР 1,52, 95% ДИ 1,23–1,86, $p < 0,001$). Авторы отметили высокий уровень токсичности в группе комбинированного лечения: смертность от нежелательных явлений (НЯ) составила 1%, НЯ 3 степени отмечены у 41% пациентов, 4 степени – у 32%. Критика в отношении результатов исследования также была связана с выполнением лимфодиссекции D0, что является субоптимальным объемом.

В 2012 году Smalley et al. [114] представили дополнительный анализ представленного выше исследования, в котором отмечали, что ОВ и БРВ сохранялась выше в группе адъювантной ХЛТ (ОР 1,32, 95%ДИ 1,10 – 1,60,

$p=0,0046$) и (ОР 1,51, 95%ДИ 1,25 – 1,83, $p < 0,001$) соответственно. Адьювантная ХЛТ обеспечивала локорегиональный и системный контроль заболевания.

Анализируя результаты отдельных крупных рандомизированных исследований, стоит отметить, что включение ЛТ продемонстрировало значимый вклад в улучшение результатов лечения операбельного РЖ. На основании полученных результатов, во многих странах, в том числе в США, ХЛТ вошла в национальные стандарты лечения РЖ.

В ретроспективном исследовании Shridhar et al. провели анализ ОВ 10251 пациента с операбельным РЖ, которые получали лечение с 2000 по 2006 гг. Критериями включения являлись: I – IV (M0) стадия (по 6-й версии TNM), возраст старше 20 лет, проведение послеоперационной ЛТ или предоперационной ЛТ, гистологический тип опухоли – аденокарцинома. Медиана ОВ и 5-летняя ОВ составили 33 месяца и 36% для пациентов группы предоперационной ЛТ, 34 месяца и 38% - в группе послеоперационной ЛТ, 38 месяцев и 41% - в группе только хирургического лечения ($p=0,1181$). По данным многофакторного анализа, проведение ЛТ у пациентов с метастатически пораженными лимфоузлами являлось независимым благоприятным фактором, снижающим риск развития смерти (ОР 0,58, 95% ДИ 0,54-0,63, $p < 0,0001$ и ОР 0,59, 95% ДИ 0,46-0,77, $p=0,0001$ – для предоперационной и послеоперационной ЛТ соответственно). При проведении подгруппового анализа удалось получить статистически значимые различия в ОВ. Так, медиана ОВ составила в подгруппе с метастатически пораженными лимфоузлами: 22 месяца в подгруппе предоперационной ЛТ, 29 месяцев в подгруппе послеоперационной ЛТ, 19 месяцев в подгруппе только операции. Отмечено, что 5-летняя ОВ в этой же подгруппе составила 24%, 34% и 20% в группах предоперационной ЛТ, послеоперационной ЛТ и только хирургического лечения соответственно, результаты статистически значимы как для предоперационной ЛТ ($p=0,0261$), так и для послеоперационной ЛТ ($p < 0,0001$) по сравнению с группой только хирургического лечения. Медиана ОВ составила в подгруппе без метастатически пораженных лимфоузлов 45 месяцев в подгруппе

предоперационной ЛТ, не достигнута в подгруппе послеоперационной ЛТ, 82 месяца в подгруппе только хирургической резекции ($p=0,0002$) [53].

Lee et al. в проспективном исследовании ARTIST [86] оценили роль адъювантной химиолучевой терапии у пациентов с местно-распространенным РЖ. С 2004 по 2008 годы было рандомизировано 458 пациентов в две группы: адъювантная ХТ ($n=228$) и группа адъювантной ХЛТ ($n=230$). В группе адъювантной ХТ пациенты получили 6 курсов в режиме: капецитабин 1000 мг/м², внутрь, 2 раза в сутки, 1-14 дни цикла + цисплатин 60 мг/м², в/в капельно, в 1 день цикла, цикл каждые 21 день. В группе адъювантной ХЛТ пациенты получили лечение по схеме: 2 курса ХТ в режиме капецитабин + цисплатин (капецитабин 1000 мг/м², внутрь, 2 раза в сутки, 1-14 дни цикла + цисплатин 60 мг/м², в/в капельно, в 1 день цикла, цикл каждые 21 день), затем проведена радиотерапия (СОД 45 Гр, РОД 1,8 Гр, 5 сеансов в неделю, 5 недель, с продолжением приема радиомодификатора капецитабина 875 мг/м², внутрь, 2 раза в день, в течение всех сеансов радиотерапии), затем было проведено еще 2 курса ХТ по прежней схеме. Всем пациентам в качестве хирургического пособия была выполнена операция онкологически оптимального объема, во всех случаях была достигнута R0 резекция, всем больным выполнена D2-лимфодиссекция. Весь запланированный объем лечения завершили 75,4% пациентов (172 из 228) в группе ХТ и 81,7% (188 из 230) в группе ХЛТ. Анализируя токсичность, исследователи продемонстрировали безопасность предложенных режимов лечения, частота НЯ 3-4 степени была незначительной. Медиана наблюдения составила 53,2 месяца (36,9 – 77,3). Трехлетняя БРВ в группе ХТ составила 78,2%, в группе ХЛТ она составила 74,2% ($p=0,0862$). В подгрупповом анализе, включающем 396 пациентов с метастатически позитивными лимфатическими узлами, было продемонстрировано статистически значимое увеличение БРВ в группе ХЛТ (77,5%) по сравнению с группой только ХТ (72,3%, $p=0,0365$). Авторы не продемонстрировали достоверных различий между локорегиональными рецидивами в группе адъювантной ХТ и адъювантной ХЛТ (8,3% в ХТ vs 4,8% в ХЛТ, $p=0,35$). Так же не было найдено достоверных

различий в частоте отдаленного метастазирования в двух исследуемых группах пациентов (24,6% в ХТ vs 20,4% в ХЛТ, $p=0,5568$).

Очередное европейское исследование, которое оценивало опцию ЛТ в комбинации с ХТ и операцией. Cats et al. [38] в рамках проспективного рандомизированного исследования 3 фазы CRITICS с 2007 по 2015 гг. рандомизировали 788 пациентов в две группы: в контрольную группу ($n=393$) включены пациенты, которые получали периоперационную ХТ в комбинации с операцией, во вторую группу были включены пациенты, которые получали предоперационный блок ХТ, затем получавшие хирургическое пособие, после чего адъювантно проводили блок ХЛТ ($n=395$).

В группе периоперационной ХТ пациенты получали лечение по схеме: эпирубицин 50 мг/м², в/в кап, в 1 день цикла + цисплатин 60 мг/м² или оксалиплатин 130 мг/м², в 1 день цикла + капецитабин 1000 мг/м², внутрь, 2 раза в сутки, в 1-14 дни (в режиме с цисплатином)/капецитабин 625 мг/м², внутрь, ежедневно, 2 раза в сутки (в режиме с оксалиплатином), цикл каждые 21 день, 3 курса. Периоперационный режим ХТ предполагал проведение 3 курсов ХТ до операции и 3 курсов после. Всем пациентам выполнялась операция с лимфодиссекцией D1/D2.

Протокол адъювантной ХЛТ включал в себя проведение ЛТ (1,8 Гр в сутки, 5 фракций в неделю, суммарно до СОД 45 Гр, 5 недель) на фоне радиомодификации капецитабином и цисплатином.

В качестве первичной конечной точки исследователями была определена ОВ. Авторы предполагали, что добавление ЛТ улучшит показатели ОВ на 10%. Медиана наблюдения составила 61,4 месяца (43,3 – 82,8). Первичная конечная точка достигнута не была – исследование оказалось негативным. Медиана ОВ в группе периоперационной ХТ составила 43 месяца, в группе ХЛТ 37 месяцев (ОР 1,01, 95% ДИ 0,84-1,22, $p=0,9$).

Анализируя результаты хирургического лечения пациентов в данном исследовании, стоит учитывать, что большинству пациентов была выполнена лимфодиссекция D1 (79%) и только 8% пациентов была выполнена

лимфодиссекция D2, R0 резекция достигнута в 81% случаев. И даже в этом случае ЛТ не продемонстрировала улучшение локорегионального контроля и улучшения отдаленных результатов комбинированного лечения.

В 2007 году Fiorica et al. [107] опубликовали результаты проведенного мета-анализа 9 рандомизированных исследований. В анализ было включено 832 пациента. Для мета-анализа были отобраны исследования с предоперационной ЛТ, только хирургическим лечением, с проведением адьювантной ХЛТ. Проведение предоперационной ЛТ существенно снижает 3-летнюю смертность, снижая риск развития смерти на 43 % (ОШ 0,57, 95% ДИ 0,43-0,76, $p=0,0001$), также авторы отметили и статистически значимое снижение 5-летней смертности (ОШ 0,62, 95% ДИ 0,46-0,84, $p=0,002$). Проведение адьювантной ХЛТ обеспечивало снижение показателя 5-летней смертности, снижая риск события на 55% (ОР 0,45, 95% ДИ 0,32-0,64, $p < 0,00001$).

На основании представленных исследований, можно сделать вывод, что включение в программу лечения РЖ и КЭП ЛТ, особенно в сочетании с ХТ, позволяет улучшить отдаленные результаты.

На сегодняшний день у онкологического сообщества отсутствует консенсус в отношении добавления ЛТ в программу комбинированного лечения местно-распространенного РЖ и КЭП. В ряде исследований адьювантная ХЛТ значимо улучшает результаты лечения, в некоторых крупных исследованиях статистически значимых различий не было выявлено. Анализируя результаты когорты исследований, которые сфокусировали внимание на ЛТ, можно резюмировать, что проведение ЛТ в адьювантном режиме может являться целесообразным при распространенном процессе и субоптимальном объеме выполненной лимфодиссекции, повышая эффективность локорегионального контроля. В ряде стран, включая США, ЛТ является стандартом лечения местно-распространенного РЖ в сочетании с операцией [69].

1.4 Адьювантная химиотерапия в комбинированном лечении больных раком желудка

Несмотря на то, что аденокарциному желудка не относят к потенциально высокочувствительной к лекарственному лечению опухоли, адьювантная ХТ является актуальным компонентом комбинированного лечения РЖ и КЭП.

Популяционные исследования продемонстрировали отличительные особенности в характеристике и течении заболевания у пациентов азиатской и европейской популяций [74]. Ниже приведены наиболее значимые исследования по изучению адьювантной ХТ. В азиатских странах накоплен достаточно значительный опыт адьювантной ХТ, который представлен в виде результатов рандомизированных клинических исследований III фазы в таблице 2.

Таблица 2 – данные рандомизированных клинических исследований адьювантной ХТ в азиатской популяции в сравнении с хирургическим лечением

Исследование	N, стадии	Режим адьювантной ХТ*	Различия 5-летней ОВ	P/OP
Накајіма Т., Япония, 1980 [31]	120 I-IVA	5-фторурацил митомидин С цитарабин хирургия	67% 50%	p<0,05
Yu W., Корея, 1998 [91]	248 I-IV(M0)	5-фторурацил митомидин С хирургия	38,7% 29,3%	0,219

Накајима Т., Япония, 1999 [32]	573 T1-2N0-3	5-фторурацил митомидин С УФТ хирургия	82,9% 85,8%	ОР = 0,738, 95% ДИ 0,498- 1,093
Nashimoto А., Япония, 2003 [97]	252 I-III	5-фторурацил митомидин С цитарабин хирургия	91,2% 86,1%	0,13
Накајима Т., Япония, 2007 [68]	190 T2N1-2	тегафур хирургия	86% 73%	ОР 0,48, 95% ДИ 0,26-0,89, p=0,017
Sakuramoto S., Япония, 2007 [25]	1059 II-III	S-1 хирургия	**80,1% **70,1%	ОР 0,68, 95% ДИ 0,52-0,87, p=0,003
Sasako M., Япония, 2011 [45]	1059 II-III	S-1 хирургия	71,7% 61,1%	ОР 0,67, 95% ДИ 0,54-0,83
Miyashiro I., Япония, 2011 [93]	268 T3-4N0-2	цисплатин 5-фторурацил хирургия	62% 61%	0,482
Bang Y.J., Южная Корея, Китай, 2012 [24]	1035 II-IIIb	капецитабин оксалиплатин хирургия	***74% ***59%	ОР 0,56, 95% ДИ 0,44-0,72, p < 0,0001
Zhang et al., Китай, 2021 [83]	1022 T4a-bN+	адьювантная ХТ CapOx периперационная SOX	***56,5% ***59,4%	ОР 0,77, 95% ДИ 0,61-0,97, p=0,028

*- сравнение комбинированного лечения с только хирургическим; **- 3-летняя ОВ; ***-3-летняя БРВ

Одно из ранних крупных японских исследований Nakajima. T. et al., в котором была оценена роль адъювантной ХТ. В исследование было рандомизировано 120 пациентов в 3 группы: в 1 группе пациенты получали в качестве адъювантной ХТ митомицин С в дозе 0,08 мг/кг, внутривенно, 2 раза в неделю, в течение 5 недель (n=42); во 2 группе пациенты получали митомицин С 0,04 мг/кг, 5-фторурацил 5 мг/кг, цитарабин 0,4 мг/кг, внутривенно, 2 раза в неделю, в течение 5 недель (n=40); в 3 группе пациентам было выполнена только операция (n=38). Пятилетняя ОВ в группах 1 и 2 составила 64% и 67% соответственно, 50% составила в группе только хирургического лечения. Различия в показателях 5-летней выживаемости между группой ПХТ и хирургического лечения оказались статистически значимыми ($p < 0,05$), между группами монотерапии и хирургического лечения выявить различия не удалось. После проведения подгруппового анализа авторы установили, что наибольшую выгоду от проведения ХТ получали пациенты с более распространенными стадиями онкологического процесса [31].

Этим же автором, Nakajima. T. et al. [32], в 1999 году были представлены результаты очередного проспективного исследования по оценке роли адъювантной ХТ. На этот раз в качестве лекарственных агентов применялись митомицин С, 5-фторурацил и УФТ. Все пациенты до процедуры рандомизации были стратифицированы на 2 подгруппы в зависимости от категории Т системы TNM: в одну группу включили пациентов с Т1 в другую с Т2. С учетом выделенных страт пациентов рандомизировали в 2 группы (n=579): в 1 группе пациенты получали комбинированное лечение с проведением адъювантной ХТ после выполненной операции (n=291), во 2 группу, контрольную, включали пациентов, которым проводили лечение исключительно хирургическим методом (n=288). Первичной конечной точкой исследования являлась ОВ. Протокол химиотерапевтического лечения включал в себя следующие препараты и режимы дозирования: митомицин 1,4 мг/м² и фторурацил 166,7 мг/м², 2 раза в неделю, через 3 недели после операции, далее УФТ 300 мг в сутки, в течение 18 месяцев. Отмечен удовлетворительный профиль токсичности исследуемого режима

адьювантной ХТ. Медиана наблюдения составила 72 месяца. Пятилетняя ОВ различий не имела: 82,9% в группе хирургического лечения и 85,8% в группе адьювантной ХТ (ОР 0,74, 95% ДИ 0,498-1,093). Пятилетняя ОВ пациентов с Т1 в контрольной группе и группе адьювантной ХТ, на основании подгруппового анализа, составила 94,9% и 92,0% соответственно, в подгруппе пациентов с Т2 - 76,9% и 83,0% соответственно ($p=0,23$). В исследовании не были представлены уточняющие данные об объеме выполнения лимфодиссекции. Впечатляющие показатели ОВ, безусловно, можно связывать с проведением исследования только на когорте пациентов ранним РЖ.

В 2007 г. Nakajima. T. et al. опубликовали результаты еще одного исследования по изучению эффективности адьювантной ХТ по сравнению с только хирургическим лечением. В исследование включались пациенты с Т2 и N1-2 РЖ. Пациентов рандомизировали в 2 группы ($n=190$): в первую группу включили пациентов, которым после операции проводили адьювантную ХТ ($n=95$), во вторую группу были включены пациенты для проведения только хирургического лечения ($n=95$). Первичной конечной точкой в исследовании являлась ОВ. Адьювантную ХТ проводили препаратом тегафур – 360 мг/м²/сутки, перорально, в течение 16 месяцев. Токсичность адьювантной ХТ была приемлемой. Медиана наблюдения составила 6,2 лет. Пятилетняя ОВ в группе адьювантной ХТ оказалось выше таковой в группе хирургического лечения – 86% против 73% (ОР 0,48, 95% ДИ 0,26-0,89, $p=0,017$). Аналогичны и показатели 5-летней БРВ, которая оказалась выше в группе адьювантной ХТ по сравнению с контрольной – 85% против 68% (ОР 0,44, 95% ДИ 0,25-0,79, $p=0,005$). Проведенный многофакторный анализ выявил адьювантную ХТ и пол как значимые независимые прогностические факторы ($p=0,021$ и $p=0,032$ соответственно) [68].

В 2007 году Sakuramoto et al. представили в NEJM результаты собственного рандомизированного проспективного исследования, в котором оценили эффективность препарата S-1 в качестве адьювантной ХТ после хирургического лечения РЖ. Первичной конечной точкой являлась ОВ. Критериями включения

были: II-IIIВ стадии РЖ (исключая T1), объем лимфодиссекции D2, резекции R0. В исследование было рандомизировано 1059 пациентов в 2 группы: в первую группу включены пациенты, которые получали адъювантную ХТ препаратом S-1 (n=529); во вторую группу включены пациенты, которые получали только хирургическое лечение (n=530). Адъювантную ХТ начинали не позднее 45 дней после выполнения операции. Лекарственную терапию проводили по следующей схеме: препарат S-1, 40 мг/м², внутрь, 2 раза в день, прием в течение 4 недель с последующим 2-недельным перерывом, адъювантную ХТ проводили в течение 1 года. В профиле токсичности комбинированного лечения превалировала негематологическая токсичность 3-4 степени: анорексия - 6,0%, тошнота - 3,7%, диарея - 3,1%. Проведение адъювантной ХТ позволило увеличить показатель трехлетней ОВ на 10%: 80,1% в группе комбинированного лечения и 70,1% в группе только хирургического (ОР 0,68, 95% ДИ 0,52-0,87, p=0,003). Адъювантная ХТ обеспечила снижение риска развития рецидива более чем на 35%: трехлетняя БРВ в группе S-1 составила 72,2% и 59,6% в группе контроля (ОР 0,62, 95% ДИ 0,50-0,77, p<0,001) [25].

В более позднем анализе протокола Sasako et al. оценили 5-летнюю ОВ и БРВ. Так, 5-летняя ОВ составила в группе S-1 71,7% против 61,1% в группе только хирургического лечения (ОР 0,67, 95% ДИ 0,54-0,82); 5-летняя БРВ оказалась выше в группе S-1 – 65,4% против 53,1% (ОР 0,65, 95% ДИ 0,53-0,79) [45].

В 2012 году были представлены результаты крупного исследования III фазы CLASSIC, которое проводилось в 37 центрах Китая и Кореи. Первичной конечной точкой исследования являлась 3-летняя БРВ. В исследование было рандомизировано 1035 пациентов с операбельным РЖ II-IIIВ стадии после гастрэктомии с лимфодиссекцией D2. Пациенты были включены в 2 группы: в группе исследования пациенты получали адъювантную ХТ после операции (n=520), во второй, контрольной, пациенты получали только хирургическое лечение (n=515). Адъювантную ХТ проводили по протоколу CAPOX (оксалиплатин 130 мг/м², в/в капельно, в 1 день + капецитабин 1000 мг/м²,

перорально, с 1 по 14 дни, всего 8 курсов адьювантной ХТ). Медиана наблюдения составила 34,2 месяца в группе адьювантной ХТ и 34,3 месяца в группе хирургического лечения. Так, 3-летняя БРВ составила 74% в группе адьювантной ХТ и 59% в группе только хирургического лечения (ОР 0,56, 95% ДИ 0,44-0,72, $p < 0,0001$). Частота выполнения всего запланированного объема ХТ составила 67%. НЯ 3-4 степени отмечены у 279/496 пациентов (56%) в группе адьювантной ХТ и у 30/478 пациентов (6%) в группе только хирургического лечения. Наиболее частыми в группе адьювантной ХТ являлись: тошнота ($n=326$), нейтропения ($n=300$) и астения ($n=294$). В результате проведения подгруппового анализа было выявлено, что наибольший выигрыш от адьювантной ХТ получили пациенты с метастатически пораженными регионарными лимфатическими узлами [24]. Результаты исследования легли в основу включения адьювантного режима XELOX в стандарты лечения РЖ в Японии и Корее с 2012.

В 2021 году были опубликованы результаты еще одного крупного китайского исследования RESOLVE [83], которое оценивало адьювантную ХТ и периоперационную ХТ. Дизайном исследования было определено выявить большую эффективность периоперационной ХТ по схеме SOX по сравнению с адьювантной ХТ по схеме SOX, а также не меньшую эффективность адьювантной ХТ по схеме SOX по сравнению с адьювантной ХТ по схеме CAPOX. Первичной конечной точкой являлась трехлетняя БРВ. С 2012 по 2017 годы в исследование было рандомизировано 1094 пациента с T4a-b и N+ в 3 группы: в первой группе пациенты получали адьювантную ХТ после резекции по схеме CAPOX ($n=364$), во второй группе пациенты получали адьювантную ХТ после резекции по схеме SOX ($n=365$), в третьей группе пациенты получали периоперационную ХТ по схеме SOX и хирургический лечение ($n=365$). Адьювантную ХТ CAPOX начинали через 4-8 недель после резекции по следующей схеме: оксалиплатин 130 мг/м², в/в капельно, капецитабин 1000 мг/м², внутрь, в 2 приема в сутки, 14 дней, каждые 21 день, 8 курсов. В группе адьювантной ХТ SOX пациенты начинали лечение через 4-8 недель после резекции по схеме: оксалиплатин 130 мг/м², в/в капельно, S-1 40-60 мг (в зависимости от площади поверхности тела), внутрь, 2

раза в сутки, 14 дней, 1 неделя перерыв, цикл каждые 21 день, 8 курсов. В группе периоперационно ХТ проводили лечение по тому же режиму, что и группе адъювантной ХТ SOX; 3 курса проводили предоперационно, затем выполняли операцию, затем еще 5 курсов ХТ по прежней схеме; лечение после операции начинали через 4-8 недель; после окончания 8 курсов ХТ продолжали еще 3 курса монотерапии S-1. Частота полных патоморфологических ответов после проведения предоперационного блока SOX составила 5,6%. Нежелательные явления 3 и более степени были зарегистрированы у 17% пациентов в группе адъювантной ХТ CAPOX, 19% в группе адъювантной ХТ SOX и 21% в группе периоперационной SOX. Наиболее распространенными НЯ 3-4 степени являлись нейтропения, анемия, тромбоцитопения. В исследовании не было получено статистически значимых различий 3-летней БРВ между двумя группами адъювантной ХТ (CapOx – 51,1%, SOX – 56,5%, ОР 0,86, 95% ДИ 0,68-1,07, $p=0,17$). Были получены значимые различия между группой периоперационной ХТ и адъювантной ХТ CAPOX (59,4% против 56,5% соответственно, ОР 0,77, 95% ДИ 0,61-0,97, $p=0,028$).

Таким образом, в азиатской популяции пациентов результаты крупных рандомизированных исследований продемонстрировали улучшение отдаленных результатов лечения пациентов с РЖ и КЭП за счет проведения адъювантной ХТ. Результаты не всех обсуждаемых выше исследований были успешно экстраполированы на европейскую популяцию пациентов и страны Северной Америки. В таблице 3 представлены исследования по изучению роли адъювантной ХТ в европейских странах.

Таблица 3 – исследования III фазы, проведенные в странах Европы и Северной Америки

Исследование	N, стадии	Дизайн	5-летняя ОВ	ОР, 95% ДИ/Р
Coombes R. et al., 1990 [22]	315, I-III	ПХТ хирургия	45% 38%	0,85 (0,64-1,13)
Grau J.J. et al., Испания, 1993 [87]	134, T1N1-2 T2-3N0-2	митомицин хирургия	45% 25%	0,65 (0,43-0,99)
Macdonald J.S. et al., США, 1995 [28]	193, IB-III	ПХТ хирургия	38% 32%	0,94 (0,71-1,26)
Lise M. et al., Италия, 1995 [44]	314, II-III	ПХТ хирургия	45% 35%	0,85 (0,64-1,14)
Tsavaris N. et al., Греция, 1996 [23]	84, III	ПХТ хирургия	21% 17%	0,57 (0,35-0,94)
Cirera L. et al., Испания, 1999 [94]	148, III	ПХТ хирургия	56% 36%	0,60 (0,39 – 0,93)
Chirroni J et al., Франция, 2002 [96]	205, II-III	ПХТ хирургия	39% 39%	
Di Costanzo F. et al., Италия, 2008 [26]	258, IB-IV	ПХТ хирургия	65% 60%	0,9 (0,64–1,26)
Bouche O. et al., Франция, 2005 [27]	260, II-IV (M0)	ПХТ хирургия	46,6% 41,9%	0,74 (0,54-1,02)

De Vita F. et al., Италия 2007 [29]	228, IB-IIIВ	ПХТ хирургия	48% 43,5%	0,91 (0,69–1,21)
Kulig J. et al., Польша, 2010 [30]	309, IB-IV	ПХТ хирургия	41,3% 35,9 %	p = 0,398

Большинство крупных исследований, которые представлены выше, не смогли представить статистически значимых различий выживаемости. Только в двух исследованиях были выявлены значимые различия, оба исследования выполнены испанской группой по изучению РЖ в 1993 и 1999 годах.

В исследовании 1999 года Cirera et al. оценивали эффективность митомицина и тегафура в качестве адъювантной ХТ при РЖ. В исследование было рандомизировано 148 пациентов: в одну группу были включены пациенты, которые получали адъювантную ХТ (n=76), в другую включены пациенты без лекарственного лечения, только операция (n=72). Включались пациенты с III стадией РЖ (pT1-T3, N1-N2, M0; pT4a, N0-N2, M0). В группе ХТ пациенты в адъювантном режиме получали митомицин 20 мг/м² в течение 28 дней, далее, через 30 дней, тегафур 400 мг/м², 2 раза в сутки, в течение 3 месяцев. Профиль токсичности являлся приемлемым. Проведение адъювантной ХТ позволило улучшить отдаленные результаты лечения: 5-летняя ОВ составила 56% в группе комбинированного лечения и 36% в группе только хирургического (ОР 0,60, 95% ДИ, 0,39 – 0,93). БРВ также оказалась выше в группе адъювантной ХТ по сравнению с контрольной группой: 51% и 31% соответственно (ОР 0,55, 95% ДИ, 0,36 – 0,85) [94].

Таким образом, в большинстве опубликованных к настоящему времени американских и европейских исследованиях можно отметить лишь тенденцию к улучшению показателей ОВ и БРВ у пациентов, получающих адъювантную ХТ, однако в них не было получено статистически значимых различий. Такие данные

могли быть следствием небольшого количества включенных в исследования пациентов, именно поэтому они были объединены в мета-анализы.

Исследовательская группа Paoletti et al. [36] провела мета-анализ рандомизированных исследований адъювантной ХТ при РЖ. В анализ было включено 17 исследований (n=3838). Адъювантная ХТ проводилась режимами преимущественно на основе фторпиримидинов. Пациенты в группе адъювантной ХТ были стратифицированы в зависимости от режима лекарственной терапии: монокимиотерапия митомицином С или урацилом+тегафур, 5-фторурацил и митомицин С, 5-фторурацил и митомицин С с антрациклинами, 5-фторурацил и митомицин С с другими препаратами без антрациклинов, другие химиотерапевтические агенты в сравнении с только хирургическим лечением. Анализируя данные анализа, можно сделать вывод, что адъювантная ХТ значительно улучшает 5-летнюю ОВ с 49,6% до 55,3% (ОР 0,82, 95% ДИ 0,76-0,90, $p < 0,001$) и БРВ (ОР 0,82, 95% ДИ 0,75-0,90, $p < 0,001$). Не было выявлено значимых различий ОВ между режимами адъювантной ХТ ($p = 0,13$).

В крупном мета-анализе адъювантной ХТ РЖ, опубликованном Wen-Tao et al. [39] в 2012 году, включено 35 рандомизированных европейских и азиатских исследований. В группу адъювантной ХТ включено 4043 пациента, в группу только хирургического лечения - 3884 пациента. В исследование были включены: 21 европейское исследование, 4 исследования из США и 10 исследований из Азии, 4 китайских исследования. Адъювантная ХТ, на основании представленных результатах анализа, снижала риск смерти на 9% (ОР 0,91, 95% ДИ 0,85- 0,97, $p = 0,002$). Также авторами было отмечено, что она была более эффективна у пациентов азиатской популяции. При проведении подгруппового анализа: в европейской популяции (ОР 0,93, 95% ДИ 0,86-1,01), в США (ОР 0,94, 95% ДИ 0,77-1,15), в азиатской популяции (ОР 0,85, 95% ДИ 0,74- 0,98) и в китайской популяции (ОР 0,82, 95% ДИ 0,66- 1,02). Таким образом, на основании подгрупповых анализов, отмечается значимое увеличение показателей выживаемости только у пациентов азиатской популяции при проведении адъювантной ХТ.

1.5 Периоперационная химиотерапия в лечении больных раком желудка

Ряд авторов в своих работах обращали внимание на недостатки адьювантного подхода в лекарственной терапии: высокая токсичность, недостаточный объем выполнения всего запланированного объема ХТ. В связи с этим в настоящее время в практику лечения пациентов с РЖ активно внедряется методика периоперационной ХТ. Ожидаемые преимущества подобного подхода: увеличение частоты R0 резекции за счёт резорбции опухоли, элиминация микрометастазов, регресс клинических симптомов и оценка чувствительности опухоли к проводимой терапии.

Современные рекомендации указывают на необходимость проведения трехкомпонентной периоперационной ХТ при местно-распространенном РЖ и КЭП [80]. Эти подходы имплементированы и в реальную клиническую практику в нашей стране [7, 9].

Учитывая объем резекций при РЖ и КЭП, очевидно, что послеоперационный период требует реабилитации, который может затягиваться на длительный период. Проведение адьювантной ХТ требует адекватного функционального и нутритивного статуса пациента, а также необходимо в оптимальные сроки после операции начать лекарственное лечение.

Оценке эффективности периоперационной ХТ по сравнению с исключительно хирургическим подходом были посвящены ряд исследований, последние крупные рандомизированные исследования были посвящены сравнительной оценке эффективности различных режимов периоперационной ХТ: переносимость, безопасность, улучшение ОВ и БРВ. Данные о результатах этих исследований представлены в таблице 4.

Таблица 4 – исследования, изучавшие периоперационную ХТ

Исследование	N, стадии	Режимы лечения	ОВ	ОР
MAGIC, 2006 [80]	503 II-IV (M0)	эпирубицин, цисплатин, 5-фторурацил хирургия	36% 23%	ОР 0,75, ДИ 95%, 0,6-0,93, p=0,009
FNCLCC- FFCD, 2011 [78]	224 II-IV	5-фторурацил +цисплатин хирургия	38% 24%	ОР 0,69, ДИ 95%, 0,5-0,95, p=0,02
ST03, 2017 [82]	1063 I-IV	периоперационный ECX периоперационный ECX+bev	*50,3% *48,1%	ОР 1,09, 95% ДИ 0,91-1,29, p=0,36
FLOT4, 2019 [49]	716 IB-IIIС	периоперационный FLOT периоперационный ECF/ECX	** 50 **35	ОР 0,77, ДИ 95%, 0,63-0,94, p=0,012

*- 3-летняя ОВ; **- медиана ОВ (месяцев); bev – бевацизумаб

В 2006 году были представлены результаты английского проспективного рандомизированного исследования Cunningham и соавт. (MAGIC), в которое было рандомизировано 503 пациента. Авторы поставили задачу оценить эффективность комбинированной тактики, сравнивая лечение с применением периоперационной ХТ в сочетании с операцией (n=253) с группой только хирургического лечения (n=250). Пациенты получили периоперационную ХТ (3 курса до операции, 3 курса после) по протоколу ECF (Эпирубицин, Цисплатин, 5-фторурацил) с выполнением операции. Первичная конечная точка была достигнута: 5-летняя ОВ в группе комбинированного лечения составила 36%, в группе только хирургического лечения – 23% (ОР 0,75, ДИ 95%, 0,60-0,93, p=0,009). Также

удалось достичь статистически значимого улучшения БРВ в группе комбинированного лечения (ОР 0,66, ДИ 95%, 0,53-0,81, $p < 0,001$). Однако только около 50% пациентов получили всю запланированную ХТ в группе комбинированного лечения, у 50% лечение было прервано в связи с состоянием общесоматического статуса, связанным с послеоперационными и химиотерапевтическими осложнениями, нутритивным статусом после хирургического этапа лечения [80].

Позднее, в 2011 году, в рандомизированном исследовании III фазы FNCLCC-FFCD [78] оценили роль периоперационной ХТ в лечении КЭП и РЖ. С 1995 по 2003 годы было рандомизировано в рамках протокола исследования 224 пациента, проходивших лечение в медицинских клиниках Франции, в 2 исследуемые группы: в 1 группу включались пациенты, которым выполняли операцию в сочетании с проведением периоперационной ХТ ($n=113$); во 2 группу пациенты, которым было выполнено только хирургическое лечение ($n=111$). В качестве первичной конечной точки исследователи определили ОВ.

В группе комбинированного лечения на первом этапе проводили 2-3 курса ХТ в режиме: 5-фторурацил 800 мг/м²/сутки, в/в капельно, инфузия в 1-5 дни цикла, цисплатин 100 мг/м², в/в капельно, инфузия в течение 1 часа, курс каждые 28 дней. Затем, спустя 4-6 недель после проведения последнего предоперационного курса ХТ, выполнялась операция с D2-лимфодиссекцией. После хирургического этапа продолжали послеоперационный компонент лекарственной терапии – еще 3-4 курса, суммарно до 6 курсов ХТ.

В исследовании продемонстрирован удовлетворительный профиль токсичности в группе лекарственного лечения, наиболее часто встречалась нейтропения 3-4 степени – 20,2%, у 9,2% пациентов была отмечена тошнота 3-4 степени. Авторы продемонстрировали статистически значимое увеличение частоты R0 резекций в группе периоперационной ХТ по сравнению с группой исключительно хирургического лечения – 84% и 74% ($p=0,04$). Только 51% пациентов завершили весь запланированный объем послеоперационной ХТ. Пятилетняя ОВ в группе комбинированного лечения превосходит аналогичный

показатель в группе только хирургического лечения – 38% против 24% (ОР 0,69, ДИ 95%, 0,5-0,95, $p=0,02$). Аналогичны и результаты 5-летней БРВ: 34% в группе ХТ и 19% в группе только операции (ОР 0,65, ДИ 95%, 0,48-0,89, $p=0,003$).

В 2019 году в издании Lancet были представлены результаты рандомизированного проспективного исследования FLOT4 [49], которое проводилось в 38 клиниках Германии. Целью исследования было оценить эффективность применения ПХТ по схеме FLOT (5-фторурацил, лейковорин, оксалиплатин, доцетаксел) в комбинированном лечении (4 курса ПХТ до операции и 4 курса ПХТ после оперативного вмешательства) в сравнении со схемой ECF/ECX (эпирубицин, цисплатин, 5-фторурацил/капецитабин) в объеме 3 курсов до операции и 3 курсов после. В исследовании рандомизировано 716 пациентов в две группы: в первой группе пациенты получали периоперационную ХТ по протоколу ECF/ECX ($n=360$), во второй группе - периоперационную ХТ по протоколу FLOT ($n=356$). В группе ECF/ECX 53% пациентам была выполнена лимфодиссекция в объеме D2, в группе FLOT – 57%. В исследовании была достигнута первичная конечная точка – ОВ. Отмечено увеличение медианы ОВ в группе FLOT по сравнению с группой ECF/ECX – 50 и 35 месяцев соответственно (ОР 0,77, ДИ 95%, 0,63-0,94, $p=0,012$). Аналогичны и показатели БРВ: медиана БРВ составила 18 месяцев в группе ECF/ECX и 30 месяцев в группе FLOT (ОР 0,75, ДИ 95%, 0,62-0,91, $p=0,0036$). Исследователями отмечено не уменьшение токсичности режима FLOT, а скорее изменение самого профиля токсичности, тем не менее режим признан в результате исследования безопасным. В работе отмечено, что только 52% пациентов в группе лечения по протоколу ECF смогли завершить все курсы послеоперационной ХТ, в группе FLOT – 60%.

Таким образом, на основании крупных рандомизированных исследований, которые были посвящены изучению эффективности и переносимости периоперационной ХТ в сочетании с операцией, можно с уверенностью утверждать о преимуществе данного подхода. Немецкое исследование FLOT4 продемонстрировало преимущество одноименного режима в качестве химиотерапевтического компонента комбинированного лечения. Известно, что

перстневидноклеточные опухоли имеют худший прогноз, практически не имеют ответа на проводимую лекарственную терапию. Но даже у этой подгруппы пациентов ХТ по протоколу FLOT улучшает показатели ОВ [56, 106].

Стоит отметить, что во всех исследованиях только около 50% пациентов завершили весь запланированный объем ХТ. На рисунке 1 представлены данные о завершенности запланированного лечения.

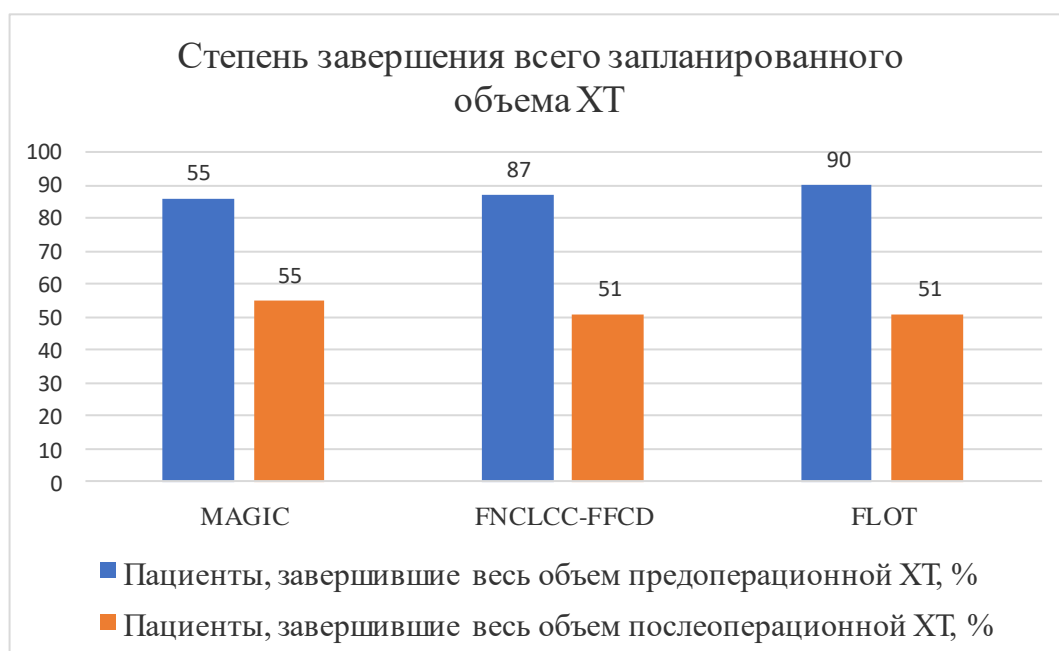


Рисунок 1 – завершение всего запланированного объема ХТ в исследованиях MAGIC, FNCLCC, FLOT

С появлением новых лекарственных агентов исследователи предпринимают попытки анализа комбинации «классических» цитостатиков с таргетными препаратами для улучшения результатов комбинированного лечения. Была попытка добавления таргетного агента к уже известной периоперационной ХТ, ингибитора VEGF – бевацизумаба. В исследовании ST03 [82] было рандомизировано 1063 пациента в 2 группы: в группу ЕСХ было включено 533 пациента, в группу ЕСХ+бевацизумаб было рандомизировано 530 пациентов. Первичной конечной точкой в исследовании являлась ОВ. Это исследование оказалось негативным – первичная конечная точка не была достигнута. Авторам

не удалось продемонстрировать статистически значимые различия в ОВ в двух исследуемых группах (3-летняя ОВ в группе ХТ – 50,3%, в группе ХТ+бевацизумаб – 48,1%, ОР 1,09, 95% ДИ 0,91-1,29, $p=0,36$).

Результаты позитивного исследования ToGA [112], продемонстрировавшего значимое увеличение ОВ при добавлении трастузумаба к терапии HER2-позитивного метастатического РЖ, послужили поводом для попытки экстраполяции данного подхода на комбинированное лечение пациентов с местно-распространенным РЖ и КЭП. Серия исследований была посвящена эффективности интенсификации режима периоперационной ХТ за счет добавления анти-HER2 препаратов, данные исследования представлены в таблице 5.

Таблица 5 – периоперационная ХТ HER2-позитивного РЖ и КЭП

Исследование	N	Режимы лечения	ЧОО, %	P
PETRARCA, 2020 [85]	81	FLOT	12	0,02
		FLOT + трастузумаб/пертузумаб	35	
Hofheinz et al., 2021 [111]	56	FLOT + трастузумаб	21,4	
INNOVATION, 2023 [55]	172	ХТ	23,3	0,38*
		ХТ + трастузумаб	37	0,099**
		ХТ+трастузумаб/пертузумаб	26,4	

ЧОО – частота объективных ответов; * - различия между группой ХТ и ХТ+трастузумаб/пертузумаб; ** - различия между группой ХТ и ХТ+трастузумаб

В 2021 году были опубликованы результаты исследования II фазы [111], авторы которого оценивали эффективности и безопасности стандартной периоперационной ХТ по протоколу FLOT с добавлением трастузумаба у пациентов с HER2-позитивным местно-распространенным РЖ и КЭП. В исследование включено 56 пациентов, первичной конечной точкой являлась

частота полных патоморфологических ответов. Добавление трастузумаба позволило достичь частоты полных патоморфологических ответов у 21,4% пациентов (n=12). По представленным авторами данным, медиана БРВ составила 42,5 месяца, а 3-летняя ОВ – 82,1%. Также авторами была отмечена безопасность исследуемого режима с оптимальным профилем токсичности. В 2020 году были опубликованы результаты рандомизированного исследования II фазы PETRARCA [85], в котором авторы изучали добавление трастузумаба и пертузумаба к периоперационной ХТ по протоколу FLOT у пациентов с HER2-позитивным местно-распространенным РЖ и КЭП. Пациенты были рандомизированы в две группы (n=81): в исследуемой группе пациенты получали периоперационную ХТ по протоколу FLOT с добавлением трастузумаба и пертузумаба, а также 9 курсов таргетных препаратов в режиме поддерживающей терапии после окончания ХТ (n=40); в контрольной группе пациенты получали периоперационную ХТ по стандартному протоколу FLOT (n=41). Первичной конечной точкой исследования, которая была достигнута, являлась частота полных патоморфологических ответов, которая составила в группе трастузумаба/пертузумаба 35%, в группе только ХТ – 12% (p=0,02). Медиана БРВ была достигнута только в группе ХТ – 26 месяцев (ОР 0,58, p=0,24). Однако комбинация двух таргетных препаратов повысила токсичность периоперационного режима терапии за счет диареи 3-4 степени – с 5% до 41%. В рандомизированном исследовании INNOVATION [55], опубликованном в 2023 году, авторы оценивали эффективность режимов терапии: трастузумаба/пертузумаба в сочетании с ХТ (n=70), ХТ с трастузумабом (n=67) и только периоперационную ХТ (n=35) у пациентов с местно-распространенным HER2-позитивным РЖ. Первичная конечная точка, которой являлась частота выраженных патоморфологических ответов, достигнута не была. Однако авторы отметили, что добавление двойной таргетной терапии к ХТ не приводило к статистически значимому увеличению частоты патоморфологических ответов опухоли по сравнению с только периоперационной ХТ – 26,4% и 23,3% соответственно (p=0,38); в группе комбинации трастузумаба и ХТ этот показатель составил 37%.

На сегодняшний день известно, на основании результатов исследований, что опухоли с MSI-H/dMMR обладают более высокой потенциальной чувствительностью к иммунотерапевтическим агентам [77]. Одним из перспективных направлений исследований являются попытки повышения эффективности периоперационной терапии местно-распространенного РЖ посредством добавления ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. В настоящее время продолжается исследование IMHOTEP, которое изучает эффективность периоперационной терапии пембролизумабом [51]. Продолжается рандомизированное исследование MATTERHORN [63], которое изучает эффективность добавления к периоперационной ХТ дурвалумаба. Также продолжается набор в исследование III фазы KEYNOTE-585 [57], которое изучает возможность улучшения результатов лечения резектабельного РЖ и КЭП за счет добавления пембролизумаба к периоперационной ХТ.

1.6 Значение послеоперационного компонента периоперационной химиотерапии

В настоящее время опубликовано несколько исследований, в которых проанализирована роль послеоперационного компонента периоперационной ХТ (Таблица 6).

Таблица 6 – исследования, изучавшие роль послеоперационного компонента периоперационной ХТ

Исследование	N, стадии	Дизайн	5-летняя ОВ	P
Mirza, 2013 [65]	66 T0-4N0-2	периоперационная ХТ	62%	<0,02
		предоперационная ХТ	32%	

Продолжение таблицы 6

Glatz, 2015 [84]	134 T2-4N0, N+	периоперационная ХТ	75,8%	<0,001
		ХТ		
Sisic, 2017 [108]	299 T2-4N0-1	периоперационная ХТ	55,1%	0,331
		предоперационная ХТ	40,3%	
Drake, 2021 [34]	3449 T1-4N0-3b	периоперационная ХТ	48,9%	0,131
		предоперационная ХТ	47,3%	

В 2013 году Mirza et al. [65] провели подгрупповой анализ английского исследования MAGIC. Авторы сравнили показатели ОВ в группах (n=66): в одной пациенты получили весь запланированный объем периоперационной ХТ, во второй группе пациенты полностью не завершили послеоперационный блок ХТ. В исследовании только 47% пациентов завершили весь запланированный объем лекарственного лечения, а 53% пациентов не получили послеоперационный блок ХТ. Авторы указывают на улучшение ОВ в подгруппе, где пациенты завершили весь запланированный объем ХТ ($p < 0.02$). Однофакторный и многофакторный анализ выделил завершенность всего объема ХТ (ОР 0,26, $p = 0,008$), поражение лимфоузлов (ОР 1,20, $p = 0,014$), частоту R0 резекция (ОР 1,35, $p = 0,015$) как благоприятные прогностические факторы. Метастатически пораженные лимфоузлы ($p = 0,004$) и обнаружение опухолевых клеток в краях резекции ($p = 0,03$) ассоциировались с неблагоприятным прогнозом.

Аналогичные результаты были получены в 2015 году в исследовании Glatz et al. [84], которые оценивали периоперационные платиносодержащие режимы при местно-распространенном РЖ и КЭП. Авторы отмечают улучшение пятилетней ОВ в группе пациентов, завершивших весь запланированный объем ХТ – 75,8% и 40,3% ($p < 0,001$). Не было обнаружено различий в выживаемости

при сравнении пациентов с полным и неполным проведением послеоперационного компонента ХТ ($p=0,524$). При многофакторном анализе были определены прогностические факторы улучшения ОВ: послеоперационный статус регионарных лимфоузлов (ОР, 0,42, ДИ 95%, 0,21-8,4, $p=0,015$), патоморфологическая регрессия опухоли (ОР 0,32, ДИ 95%, 0,14-0,72, $p=0,006$), проведение послеоперационного компонента ХТ (ОР 0,45, ДИ 95%, 0,24-0,86, $p=0,016$). Авторы продемонстрировали значимое улучшение выживаемости у пациентов, получивших полный объем ХТ, в подгруппе с более 50% жизнеспособными клетками по данным гистологического исследования операционного материала ($p=0,015$). Аналогичное улучшение ОВ в подгруппе пациентов, у которых определен послеоперационный статус лимфоузлов урN+ ($p=0,002$).

В 2015 году Yang et al. [79] опубликовали результаты проведенного мета-анализа 14 исследований ($n=2093$), опубликованных с 1966 по 2014 годы. Авторы сравнили результаты комбинированного лечения с применением периоперационной ХТ с результатами проведения только предоперационного компонента лекарственного лечения. Исследователями были получены статистически значимое улучшение показателей ОВ в группе проведения полного объема лекарственной терапии (ОР 0,48, ДИ 95 %, 0,35-0,67, $p < 0,001$). В то время, как только предоперационная ХТ в сочетании с операцией не продемонстрировала какого-либо преимущества в выживаемости по сравнению с только хирургическим вмешательством. Аналогично авторы отмечают и улучшение показателей БРВ в группе периоперационной ХТ по сравнению с только предоперационной опцией (ОР 0,66, ДИ 95%, 0,55-0,78, $p < 0,001$). В мета-анализе не было представлено данных, что только предоперационная ХТ приводит к улучшению ОВ.

В немецком исследовании Sisic et al. [108], опубликованном в 2017 году представлены противоположные результаты. Авторы продемонстрировали отсутствие статистически значимого улучшения ОВ при проведении послеоперационного компонента ХТ ($p=0,331$). Однако в подгрупповом анализе

удалось достичь статистически значимого улучшения ОВ при проведении полного объема периоперационной ХТ в группе некишечного гистологического подтипа опухоли ($p=0,023$). Проведение полного объема периоперационной ХТ в сравнении с только предоперационным блоком по протоколу FLOT также статистически значимо улучшало ОВ ($p=0,038$).

В 2021 году Drake et al. [34] опубликовали ретроспективный анализ данных онкологического регистра пациентов с РЖ и КЭП ($n=3449$), которые получали комбинированное лечение. Авторам не удалось получить статистически значимое улучшение ОВ при проведении предоперационного и послеоперационного компонентов ХТ. Пятилетняя ОВ в группе полного объема ХТ составила 48,9%, в группе только предоперационного 47,3% ($p=0,131$). Однако в подгрупповом анализе статистически значимое улучшение ОВ при проведении полного объема ХТ в сравнении с только предоперационным блоком удалось достичь в подгруппе пациентов со статусом лимфоузлов N1 по классификации TNM: медиана ОВ составила 79,6 и 41,3 месяцев ($p=0,025$).

Таким образом, в настоящее время опубликованы достаточно противоречивые данные в отношении роли послеоперационного блока ХТ в улучшении результатов лечения. В ряде исследований периоперационная ХТ статистически значимо улучшала общую выживаемость у пациентов с N+ статусом лимфоузлов

Однако стоит отметить, что среди представленных работ нет крупных рандомизированных исследований, поэтому невозможно на сегодняшний день экстраполировать эти результаты на популяцию пациентов в реальной клинической практике и однозначно определить необходимый объем лекарственной терапии.

1.7 Неoadьювантная химиотерапия в лечении больных раком желудка

В настоящее время опубликованы исследования, в которых авторы оценивали эффективность неoadьювантной ХТ в лечении местно-распространенного РЖ и КЭП в сочетании с операцией (Таблица 7).

Таблица 7 – исследования, изучавшие неoadьювантную ХТ в лечении РЖ

Исследование	Дизайн	Результат
Schuhmacher et al., 2010 (n=144) [70]	неoadьювантная ХТ + X vs только X	медиана ОВ: 64,6 vs 52,5, ОР 0,84, 95% ДИ, 0,52-1,35; p=0,466
NeoFLOT, 2015 (n=59) [73]	6 курсов FLOT + X	R0 – 86%
Coccolini et al., 2018 (n=2001) [71]	неoadьювантная ХТ + X vs только X	ОВ ОР 0,81, 95% ДИ 0,74-0,89
Villanueva et al., 2021 (n=59) [110]	8 курсов FLOT + X	медиана ОВ: 21,3 месяца
Xu et al., 2021 (n=442) [72]	периоперационная ХТ + X vs X + адьювантная ХТ	медиана ОВ: не достигнута vs 29,8 месяцев (ОР 0,34, 95% ДИ 0,25–0,46, p<0,0001)

X – операция; vs – в сравнении

В 2010 году опубликовано немецкое исследование Schuhmacher et al. [70]. В нем авторы поставили задачу оценить роль неoadьювантной ХТ в сочетании с операцией по сравнению с исключительно хирургическим лечением РЖ и КЭП. В исследование было включено 144 пациента, которые были рандомизированы в 2 группы: в 1 вошли пациенты, получившие 2 курса неoadьювантной ХТ в режиме цисплатин+5-фторурацил (цисплатин 50 мг/м², в/в кап., в 1,15,29 дни + фторурацил 2000 мг/м², 24-часовая инфузия, в 1,8,15,22,29,36 дни + лейковорин

500 мг/м², в/в кап., в дни введения фторурацила, цикл – каждые 48 дней), после чего была выполнена операция (n=72); во 2 группы были включены пациенты, которым в рамках лечебного подхода была выполнена только хирургическое лечение (n=72). Первичная конечная точка, общая выживаемость, в исследовании достигнута не была, исследование оказалось негативным. Таким образом, медиана ОВ в группе неoadъювантной ХТ+операция оказалась несколько выше – 64,6 месяцев, в группе только операции этот показатель составил 52,5 месяцев, однако эти результаты оказались статистически недостоверными (ОР 0,84, 95% ДИ, 0,52-1,35, p=0,466). Показатели БРВ аналогично не имели значимых различий в двух группах (ОР 0,76, 95% ДИ, 0,49-1,16, p=0,20). Однако авторы отметили в своей работе увеличение частоты R0 резекций в группе комбинированного лечения (81,9%) по сравнению с группой только хирургического лечения – 66,7% (p=0,36).

В 2015 году было опубликовано еще одно небольшое нерандомизированное немецкое исследование NeoFLOT [73], в котором авторы представили анализ результатов комбинированного лечения пациентов с РЖ и КЭП. На первом этапе пациентам проводили неoadъювантную ХТ по протоколу FLOT в объеме 6 курсов, затем выполнялся хирургический этап. В исследование было включено 59 пациентов. Первичной конечной точкой в исследовании являлась частота R0 резекций, которая составила 86%. При медиане наблюдения 24,5 месяца медиана БРВ составила 32,9 месяца, медиана ОВ достигнута не была. Однолетняя ОВ составила 79,3%. В работе была проанализирована частота патоморфологических ответов, которая оценивалась по классификации Becker. Так, частота полных патоморфологических ответов (pCR, категория 1a по Becker) составила 20%. Авторы провели подгрупповой анализ в зависимости от гистологического подтипа опухоли, который продемонстрировал улучшение показателей ОВ у пациентов, имеющих кишечный подтип опухоли в сравнении с некишечным: медиана ОВ в подгруппе опухолей с кишечным подтипом не достигнута, медиана в подгруппе некишечного подтипа составила 22,8 месяцев (ОР 2,61, 1,10-6,21, p=0,024). Продемонстрированы и аналогичные показатели БРВ в подгрупповом анализе: медиана БРВ в подгруппе кишечного типа не достигнута, медиана БРВ в

подгруппе некишечного типа составила 17,5 месяцев (ОР 2,01, 0,92-4,42, $p=0,075$). Также был проведен подгрупповой анализ в зависимости от степени патоморфологического ответа опухоли на предшествующее операции лекарственное лечение. В исследовании сравнили 2 подгруппы: с 1a/1b степенью регрессии опухоли по Becker и 2/3 степенью регрессии. В результате анализа отмечено улучшение ОВ в подгруппе 1a/1b степени регрессии (медиана ОВ не достигнута) по сравнению с подгруппой 2/3 степени - медиана ОВ 28,0 месяцев (ОР 0,19, 0,05-0,65, $p=0,003$). Авторы сообщали в исследовании и о удовлетворительном профиле токсичности лекарственной терапии.

В 2018 году Cocolini et al. [71] опубликовали результаты мета-анализа 15 исследований, проведенных с 1987 по 2014гг., на основании данных 2001 пациента. Авторы выявили статистически значимую тенденцию к улучшению ОВ у пациентов, которые получили неoadьювантную ХТ, а затем была выполнена операция. Так, показатели трехлетней ОВ у пациентов, получивших комбинированное лечение, оказались выше, чем у тех, которым была выполнена только операция (ОР 0,81, 95% ДИ 0,74-0,89). Авторы также утверждали, что проведение неoadьювантной ХТ не увеличивает частоту осложнений в периоперационном периоде, не увеличивает послеоперационную летальность.

В 2021 году Villanueva et al. [110] представили результаты ретроспективного исследования, задачей которого являлась оценка эффективности неoadьювантной ХТ в объеме 8 курсов по схеме FLOT. В исследование включено 59 пациентов с гистологически верифицированным РЖ/КЭП, с клинической стадией T1-T4 и N+ или T3N0/T4N0. На первом этапе комбинированного лечения всем пациентам планировалось проведение 8 курсов системной лекарственной терапии по схеме FLOT с последующей операцией с выполнением лимфодиссекции D2. По данным исследования, частота завершения всего запланированного объема ХТ составила 53,4%, более 4 курсов получили 42 пациента (72,4%), у 32 пациентов (55,2%) потребовалась редукция доз лекарственных препаратов. Медиана ОВ составила 21,3 месяцев. Также авторы в проведенном подгрупповом анализе отметили существенно худшие показатели медианы ОВ у пациентов с

перстневидноклеточным подтипом опухоли по сравнению с другими гистологическими подтипами – 13,3 и 24,5 месяцев соответственно (ОР 0,24, 95% ДИ 0,08-0,74, $p=0,0003$).

В 2021 году Xu et al. [72] были представлены результаты ретроспективного анализа оценки значения предоперационного компонента ХТ в лечении пациентов с местно-распространенным РЖ и КЭП. В исследование изначально включено 902 пациента, затем, с целью формирования двух сопоставимых по основным клинико-демографическим признакам групп, был использован статистический метод псевдорандомизации (propensity score-matched analysis). После применения псевдорандомизации пациенты распределены в две группы ($n=442$): в первую включены пациенты, которые получили периоперационную ХТ с выполнением операции ($n=221$), во вторую группу пациенты, которым на первом этапе выполнена операция с последующим проведением адъювантной ХТ ($n=221$). В качестве режимов системной лекарственной терапии в двух группах использовались комбинации 5-фторурацила и препаратов платины. На основании проведенного анализа, авторы отметили улучшение отдаленных результатов лечения у пациентов в группе проведения предоперационного блока ХТ по сравнению с пациентами, которые получили только адъювантную лекарственную терапию. Так, медиана ОВ в подгруппе периоперационной ХТ не была достигнута, в подгруппе адъювантной ХТ составила 29,8 месяцев (ОР 0,34, 95% ДИ 0,25–0,46, $p<0,0001$); медиана БРВ также не была достигнута в группе периоперационной ХТ, в группе адъювантной ХТ составила 22,6 месяца (ОР 0,44, 95% ДИ 0,33 – 0,58, $p<0,0001$).

1.8 Значение патоморфологического ответа опухоли на лекарственную терапию

Патоморфологический ответ опухоли на лекарственную терапию – это объем жизнеспособной клеточной массы в опухолевой ткани, который определяется при гистологическом исследовании операционного материала после

проведения лекарственного лечения. В настоящее время наиболее часто используются как в исследованиях, так и в реальной клинической практике классификации лечебного патоморфологического ответа по Becker и по Mandard [75, 103]. Каждая из этих классификаций имеет градации категорий патоморфологического ответа в зависимости от объема жизнеспособных клеток: от полного патоморфоза (pathological complete response, pCR) – выявления фиброза в опухолевой ткани, до отсутствия признаков лекарственного эффекта в опухоли.

Наиболее часто авторы в крупных исследованиях используют еще один параметр, который отражает ответ опухоли на проводимую лекарственную терапию перед резекцией – оценка снижения стадии по каждой категории TNM (down-staging). Для этого сравнивают исходную клиническую стадию, например, cT с аналогичной стадией после проведения гистологического исследования операционного материала, маркирую ее как ypT [113].

Как было отмечено выше, на основании подгрупповых анализов исследований, степень лечебного патоморфоза влияет на отдаленные результаты лечения – ОВ и БРВ.

Так, Nomann et al. [76] в небольшом нерандомизированном, наблюдательном исследовании проанализировали частоту полных патоморфозов после проведения предоперационной ХТ по протоколу FLOT (n=46). Частота полных патоморфологических ответов составила 17,4%. Авторы провели подгрупповой анализ, в котором продемонстрировали улучшение показателей ОВ и БРВ. Двухлетняя ОВ в группе пациентов с полным патоморфозом составила 100%, в группе пациентов с отсутствием полного ответа опухоли – 71% (p=0,037).

В 2016 году Al-Batran et al. опубликовали исследование 2 фазы в рамках своего многоцентрового исследования FLOT4-AIO, в котором оценили частоту патоморфологических ответов. В исследовании было рандомизировано 300 пациентов: в группу ECF/ECX включено 152 пациента, в группу FLOT – 148 пациентов. Авторы сравнили частоту патоморфоза в зависимости от режима лекарственной терапии на предоперационном этапе – ECF/ECX против FLOT,

также они оценили частоту ответа опухоли на лечение в зависимости от гистологического подтипа последней. Таким образом, авторы пришли к выводу, что режим FLOT обеспечивает достижение большей частоты полных (TRG1a по Becker) лечебных патоморфозов по сравнению с режимом ECF/ECX – 20% и 6% соответственно ($p=0,02$). В работе проанализирована частота субтотальных патоморфологических ответов, которая включает в себя TRG 1a/b по классификации Becker: 37% в группе FLOT и 23% в группе ECF/ECX ($p=0,02$). Наиболее часто полные патоморфозы отмечались в подгруппе кишечного гистотипа опухоли – 23% в группе FLOT и 10% в группе ECF/ECX ($p=0,07$). При диффузном подтипе полные патоморфологические ответы были зарегистрированы в 3% в группе FLOT и ECF/ECX. При смешанном подтипе в группе FLOT не было отмечено полных патоморфологических ответов, в группе ECF/ECX они составили 14% ($p=0,4$) [49].

Выше мы уже упоминали исследование ST03 [82], которое не продемонстрировало преимущества в ОВ при добавлении к периоперационной ХТ бевацизумаба. Однако в нем стоит обратить внимание на подгрупповой анализ в зависимости от степени лечебного патоморфоза. Авторы отмечают статистически значимое улучшение ОВ в подгруппе пациентов с TRG1-2 по Mandard по сравнению с подгруппой пациентов с TRG 3-5 (ОР 0,3, 95% ДИ 0,21-0,44, $p < 0,0001$).

На ASCO в 2021 году Naruagachi et al. [98] были представлены результаты исследования из реальной клинической практики, в которой авторы проанализировали отдаленные результаты в зависимости от степени лечебного патоморфоза. В анализ был включен 171 пациент, из которых хирургическую опцию получили 140. Всем пациентам планировалось комбинированное лечение в объеме периоперационной ХТ по протоколу FLOT и выполнение операции различного объема. У 126 пациентов из 140, которым выполнили хирургический этап определена была степень лечебного патоморфоза по классификации Mandard. Авторы пришли к мнению, что степень ответа опухоли на неoadьювантную ХТ TRG 1/2 существенно улучшает отдаленные результаты

лечения по сравнению с патоморфозом $TRG \geq 3$. Так, медиана БРВ в группе TRG 1/2 не была достигнута, в группе $TRG \geq 3$ она составила 35 месяцев ($p < 0,001$). Медиана ОВ не была достигнута в двух группах. Исследователи также отметили, что пациенты, которые имели степень патоморфоза опухоли TRG 1/2, получившие послеоперационный компонент лекарственной терапии, не имели улучшения БРВ и ОВ по сравнению с теми, кто его не получил. Однако пациенты, имеющие степень лечебного ответа опухоли на лечение категории $TRG \geq 3$, имели выигрыш от проведения послеоперационного этапа химиотерапии. Так, у подгруппы пациентов с $TRG \geq 3$ и проведением адьювантного FLOT медиана БРВ достигнута не была, у подгруппы с $TRG \geq 3$ и без адьювантного FLOT она составила 22 месяца ($p = 0,006$). Статистически значимое улучшение ОВ также оказалось у пациентов с $TRG \geq 3$ и проведением адьювантного FLOT ($p = 0,19$).

В 2021 году было опубликовано еще одно наблюдательное исследование Deng et al. [35], в котором оценили ОВ пациентов в зависимости от снижения стадии заболевания. В анализ было включено 2382 пациента из онкологического регистра. Первичная конечная точка – ОВ. Исследователи включили всех пациентов в 3 группы в зависимости от степени снижения стадии после предоперационной терапии: 1 группа – высокочувствительные опухоли, пациенты с $urT0N0$; 2 группа – чувствительные, пациенты, у которых патоморфологическая стадия оказалась ниже, чем клиническая, исключая $urT0N0$; 3 группа – рефрактерные (патоморфологическая стадия не изменилась или стала выше). Медиана наблюдения составила 34 месяца. Исследователи установили, что пациенты с рефрактерными опухолями имели худшую выживаемость, чем пациенты с чувствительными опухолями (ОР 0,39, 95% ДИ 0,32-0,46) и высокочувствительными (ОР 0,12, 95% ДИ 0,07-0,20, $p < 0,001$). Так, послеоперационная ХТ ассоциировалась с увеличением ОВ у чувствительных пациентов: 5-летняя ОВ в группе получивших послеоперационную ХТ составила 73,8%, в группе без проведения послеоперационной ХТ – 65,0% (ОР 0,64, 95% ДИ 0,46-0,91). Проведение послеоперационной ХТ не улучшало ОВ в подгруппе высокочувствительных пациентов: 5-летняя ОВ – 80,0% против 90,8% (ОР 2,45,

95% ДИ 0,81-7,43). Также статистически значимое улучшение ОВ отмечено у рефрактерных пациентов, получивших послеоперационную ХТ: 5-летняя ОВ – 41,8% против 40,7% (ОР 0,93, 95% ДИ 0,79-1,10).

Таким образом, степень лечебного патоморфоза является важным прогностическим фактором для пациентов с РЖ и КЭП [90, 104]. При выборе стратегии лечения, комбинации лекарственных агентов необходимо учитывать потенциально достижимую степень патоморфологического ответа опухоли на проводимую терапию. Из представленных выше исследований понятно, что полный и субтотальный патоморфоз статистически значимо увеличивают БРВ и ОВ как в исследованиях, так и в реальной клинической практике. Так, ряд авторов в исследованиях указывают на статистически значимое улучшение ОВ и БРВ у пациентов, имеющих снижение стадии после проведения ХТ, в ряде исследований down-staging выделяют как независимый прогностический фактор ОВ [43].

1.9 Предииктивная роль микросателлитной нестабильности

Опухоли с наличием микросателлитной нестабильности (MSI) выделяют в один из подтипов рака желудка, на основании актуальной молекулярной классификации The Cancer Genome Atlas (TCGA) [40]. В настоящее время принято выделять опухоли с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) и опухоли с отсутствием микросателлитной нестабильности (MSS). В 2017 году Smyth et al. [66] представили подгрупповой анализ исследования MAGIC в зависимости от наличия или отсутствия MSI. На основании проведенного подгруппового анализа отдаленных результатов лечения пациентов, получивших комбинированное лечение, было продемонстрировано значимое улучшение ОВ у пациентов с MSS по сравнению с пациентами с MSI-H. Так, медиана ОВ в подгруппе MSI-H составила 9,6 месяцев и 22,5 месяца в подгруппе MSS (ОР 2,22, 95% ДИ 1,02-4,85, $p=0,04$). В 2019 году Pietrantonio et al. [54], с целью увеличения анализируемой популяции пациентов с MSI-H, представили результаты мета-анализа ряда крупных исследований, целью которых являлась оценка

эффективности комбинированного лечения местно-распространенного РЖ и КЭП. В анализ включено 1556 пациентов, 121 (7,8%) из которых имели MSI-H. По данным проведенного анализа, авторы репортировали о существенном улучшении отдаленных результатов лечения за счет проведения ХТ только у пациентов с MSS, снижая риски развития рецидива и смерти в этой популяции пациентов. Так, у пациентов с MSS, 5-летняя БРВ выше в подгруппе комбинированного лечения по сравнению с исключительно хирургическим – 57% и 41% соответственно (ОР 0,65, 95% ДИ 0,53-0,79), 5-летняя ОВ также превосходит в подгруппе комбинированного лечения – 62% и 53% (ОР 0,75, 95% ДИ 0,60-0,94). У пациентов с MSI-H значимых различий в выживаемости в группе комбинированного лечения по сравнению с хирургическим не было выявлено: 5-летняя БРВ – 70% и 77% соответственно (ОР 1,27, 95% ДИ 0,53-3,04), 5-летняя ОВ – 75% и 83% соответственно (ОР 1,50, 95% ДИ 0,55-4,12).

Таким образом, на основании представленных исследований, MSI-H является неблагоприятным прогностическим фактором эффективности лекарственного лечения у пациентов, получающих ХТ в рамках комбинированного лечения местно-распространенного РЖ и КЭП.

1.10 Заключение

Очевидно, что современная тактика комбинированного лечения позволила существенно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. Внедрение в реальную клиническую практику протокола периоперационной ХТ FLOT обеспечило увеличение частоты полных патоморфологических ответов, ОВ и БРВ у пациентов с местно-распространенным РЖ и КЭП.

Тем не менее, у такого подхода существуют и определенные недостатки, которые связаны с частотой завершения всего запланированного объема лекарственной терапии в связи с факторами, о которых упомянуто выше. По данным ряда исследователей, лишь около 50% пациентов завершают весь объем периоперационной лекарственной терапии. Одно из решений, которое может

увеличить переносимость запланированного лечения, проведение всего объема ХТ предоперационно – полная неоадьювантная ХТ.

Принимая во внимание представленную в исследованиях предиктивную роль MSI-H, можно сделать вывод о том, что пациенты в данной подгруппе не нуждаются в эскалации системной лекарственной терапии или выполнении полного протокола FLOT в объеме 8 курсов.

Таким образом, учитывая вышеперечисленные аспекты и проведенный анализ литературы, было инициировано исследование II фазы, задачей которого является сравнительная оценка полной неоадьювантной ХТ и периоперационной ХТ по протоколу FLOT в комбинированном лечении пациентов с местнораспространенным РЖ и КЭП.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационная работа выполнена на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В исследовании проведен сравнительный анализ периоперационного режима ХТ по протоколу FLOT и проведение неoadъювантной ХТ в объеме 8 курсов по аналогичному протоколу у пациентов с местно-распространенным РЖ и КЭП, проходивших лечение с 2014 г. по 2020 г. в вышеуказанных учреждениях. В ходе исследования проведен анализ эффективности и токсичности двух подходов в лечении, а также анализ факторов, влияющих на увеличение ОВ и БРВ. По своему дизайну работа представляет собой нерандомизированное исследование II фазы.

2.1 Критерии включения и исключения

Критериями включения в исследование являлись:

1. Мужской и женский пол.
2. Возраст 18-75 лет.
3. Впервые выявленный местно-распространенный РЖ или КЭП (стадии по классификации TNM 7-й редакции: T2-4, N0-3, M0).
4. Наличие морфологически подтвержденного диагноза.
5. Общий статус по шкале ECOG ≤ 2 баллов.
6. Отрицательные перитонеальные смывы, на основании данных цитологического исследования, полученные при диагностической лапароскопии перед началом лечения.

Критериями исключения из исследования являлись:

1. Возраст менее 18 лет и более 75.
2. Общий статус по шкале ECOG > 2 баллов.
3. Отдаленные метастазы, выявленные перед началом лечения.

4. Отсутствие данных диагностической лапароскопии и цитологического исследования перитонеальных смывов, выполненных перед началом лечения.

2.2 Дизайн исследования

В исследование включались пациенты, соответствующие указанным критериям включения и исключения.

Всем пациентом перед началом лечения было проведено комплексное обследование, которое включало в себя выполнение компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастным усилением, эндоскопическое исследование желудка с биопсией опухоли, выполнение эндоскопической ультразвуковой диагностики. Всем пациентам была выполнена морфологическая верификация опухоли перед началом лечения. Также всем пациентам была выполнена диагностическая лапароскопия с забором перитонеальных смывов с последующим их цитологическим исследованием.

Химиотерапевтический компонент лечения пациенты получали по следующей схеме (FLOT): 5-фторурацил – 2600 мг/м^2 в/в капельно в течение 24 часов; лейковорин – 200 мг/м^2 в/в капельно; оксалиплатин 85 мг/м^2 в/в капельно; доцетаксел 50 мг/м^2 в/в капельно, в 1-й день, межкурсовой интервал 14 дней. Все больные получали стандартную антиэметогенную терапию и премедикацию перед введением доцетаксела. В группе проведения полной неoadьюантной ХТ пациентам проводили 8 курсов ХТ, затем выполняли операцию. В группе периоперационной ХТ пациентам проводилось 4 курса ХТ по схеме FLOT, затем выполняли хирургический этап лечения, после которого планировалась ХТ по прежней схеме – 4 курса. После 4 курсов ХТ, в каждой группе, пациентам проводили контрольное обследование с целью исключения прогрессирования и оценки эффективности лечения. В ходе лекарственного лечения пациенты могли получать препараты для первичной и вторичной профилактики фебрильной

нейтропении. Для оценки степени токсичности лекарственной терапии использовались критерии СТСАЕ v4.0.

Хирургический протокол включал в себя выполнение операции онкологически адекватного объема (гастрэктомии, субтотальной дистальной/проксимальной резекции желудка) из лапаротомного доступа с выполнением лимфодиссекции D2. Хирургический этап выполняли через 4-6 недель после окончания ХТ. В группе периоперационной ХТ послеоперационный блок лекарственного лечения начинали через 8-12 недель после выполнения операции. Все хирургические вмешательства были выполнены по единым методологическим принципам.

Объективную оценку эффективности лекарственного лечения оценивали по данным компьютерной томографии и эндоскопического исследования желудка, анализируя динамику по метастатически пораженным лимфоузлам по критериям RECIST 1.1. Маркеры не входили в систему оценки эффективности терапии в связи с низкой чувствительностью и специфичностью при местно-распространенном РЖ.

Морфологическое исследование операционного материала также включало в себя, кроме подтверждения гистологической формы и подтипа опухоли, определение степени лечебного патоморфоза опухоли по Mandard. По данной классификации выделяют следующие степени регрессии опухоли:

I степень регрессии опухоли (полная регрессия) (TRG1) — отсутствие опухолевых клеток, наличие очага фиброза на месте опухоли;

II степень регрессии опухоли (TRG2) — сохранение немногочисленных опухолевых клеток на фоне фиброзных изменений;

III степень регрессии опухоли (TRG3) — большое количество сохраненных опухолевых клеток на фоне преобладания фиброза;

IV степень регрессии опухоли (TRG4) — опухолевые элементы преобладают над фиброзными изменениями;

V степень регрессии опухоли (TRG5) — отсутствие признаков регрессии опухоли, отсутствие фиброза.

Также устанавливали патоморфологическую стадию процесса по первичной опухоли и по лимфоколлекторам – урТ, урN. Гистологический подтип опухоли оценивали по классификации Lauren.

2.3 Конечные точки исследования

Первичная конечная точка

Первичной конечной точкой исследования была однолетняя БРВ. Данная конечная точка определялась как отсутствие признаков прогрессирования, рецидива или смерти в течение 12 месяцев от момента установления диагноза (морфологической верификации).

Вторичные конечные точки

Вторичными конечными точками исследования являлись:

1. Общая выживаемость (определялась как время от момента установления диагноза до смерти).
2. Частота R0 резекций (отсутствие микроскопических признаков опухоли в краях резекции).
3. Частота полных патоморфологических ответов.
4. Периоперационные осложнения.
5. Периоперационная смертность.
6. Токсичность режимов ХТ по схеме FLOT.
7. Частота полного завершения запланированного объема лекарственной терапии.

2.4 Статистический анализ

Предположительная однолетняя БРВ у пациентов по данным мировой литературы, получивших периоперационную ХТ в сочетании с операцией, составляет 50%. Для увеличения этого показателя до 70% в каждую группу

необходимо было включить по 91 пациенту, при заданном уровне ошибки 1 рода ($\alpha = 0,05$) и ошибки 2 рода ($\beta = 0,2$). Так, для получения статистически значимых результатов совокупный объем выборки должен был составить 182 пациента.

Безрецидивную выживаемость рассчитывали от даты установления диагноза до даты прогрессирования/смерти, либо до даты последнего контакта с пациентом. Общую выживаемость рассчитывали от даты установления диагноза до даты смерти/последнего контакта с пациентом. Анализ выживаемости выполнялся методом Каплана-Мейера, сравнение данных осуществлялось с помощью лог-ранг теста. ОВ и БРВ оценивались в ИТТ-популяции (популяция со всеми вошедшими в исследование пациентами). Частота R0 резекций, частота патоморфозов, объема лимфодиссекций, хирургических осложнений оценивались в хирургической популяции пациентов.

Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2x2 или точный критерий Фишера при малых выборках. При сравнении количественных признаков применялся t-критерий (при нормальном распределении) или критерий Манн-Уитни (при ненормальном распределении). Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал и двусторонний p.

Для проведения однофакторного и многофакторного анализа влияния факторов на БРВ применяли регрессионный анализ по методу Соx.

Для проведения статистического анализа были использованы следующие программные комплексы:

- Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, 2016);
- IBM SPSS Statistics for Windows, версия 20.0 (IBM Corp. Released 2011);
- MedCalc, версия 20.104 (MedCalc Software Ltd, 2018).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Общая характеристика больных

В исследование было включено 187 пациентов. Все пациенты получали лечение в условиях отделений лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы» с 2014 по 2020 гг. Пациенты в группе неoadьювантной ХТ получали лечение с 2018 по 2020 гг, в группе периоперационной ХТ с 2014 по 2019 гг. (Рисунок 2).

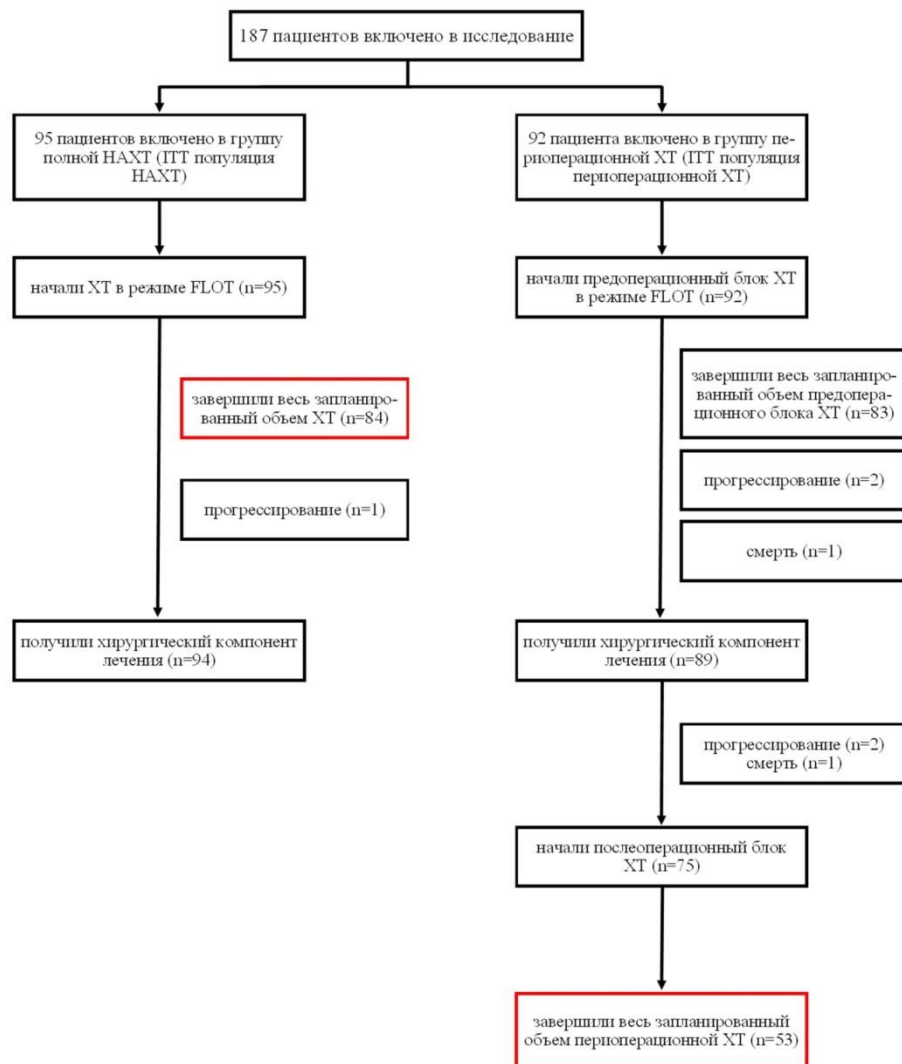


Рисунок 2 – Диаграмма CONSORT

В соответствии с определенным дизайном исследования, все пациенты, включенные в анализ, были включены в две группы: группа с проведением 8 курсов неоадьювантной ХТ в режиме FLOT (n=95) и группа периоперационной ХТ в режиме FLOT (n=92). На рисунке 2 представлена диаграмма CONSORT, которая иллюстрирует лечебную тактику и этапы анализа результатов в каждой исследуемой группе пациентов.

В таблице 8 представлены основные характеристики пациентов. Медиана возраста в группе неоадьювантной ХТ составила 59 лет (27-76), в группе периоперационной ХТ этот показатель равнялся 60 годам (33-72). Пациенты мужского пола преобладали над пациентами женского пола в обеих группах: в группе неоадьювантной ХТ – 63,2% (n=60) мужчин, в группе периоперационной ХТ – 63% (n=58). Подавляющее большинство пациентов представлены в исследовании в удовлетворительном статусе по шкале ECOG, со статусом ≤ 1 . Так, в группе неоадьювантной ХТ 82,1% (n=78) пациентов представлены в статусе 0-1, в группе периоперационной ХТ – 75% (n=69). В исследование были включены пациенты с локализацией первичной опухоли в КЭП и различных топографических отделах желудка. Так, локализация первичной опухоли в желудке встречалась у 82,1% (n=78) пациентов неоадьювантной ХТ, и у 90,1% (n=82) в группе периоперационной ХТ.

Таблица 8 – Характеристика больных

Характеристика	Неоадьювантная ХТ (n=95)	Периоперационная ХТ (n=92)	P
Возраст /медиана			
<65	66/56,5 (27-64) (69,5%)	62/56,7 (33-64,7) (67,4%)	0,57
≥ 65	29/69 (65-76) (30,5%)	30/68 (65,6-72,1) (32,6%)	

Продолжение таблицы 8

Пол				
Мужчины	60 (63,2%)	58 (63,04%)	1,0	
женщины	35 (36,8%)	34 (36,95%)		
ECOG				
0-1	78 (82,1%)	69 (75%)	0,29	
2	17 (17,9%)	23 (25%)		
Локализация				
КЭП	17 (17,9%)	10 (10,9%)	0,21	
Желудок	78 (82,1%)	82 (90,1%)		
Стадия сT				
T2	8 (8,4%)	12 (12,6%)	0,31*	
T3	42 (44,2%)	29 (30,5%)		
T4	45 (47,4%)	51 (53,7%)		
Стадия сN				
N0	10 (10,5%)	12 (13%)	0,65	
N1	58 (61%)	67 (72,8%)	0,09	
N2	21 (22,1%)	8 (8,7%)	0,01	
N3	6 (6,3%)	5 (5,4%)	1,0	
Стадия процесса (клиническая)				
ПА	6 (6,3%)	11 (12%)	0,07 ^{&}	
ПВ	25 (26,3%)	31 (33,7%)		
ША	42 (44,2%)	35 (38%)		
ПВ	18 (18,9%)	12 (13%)		
ПС	4 (4,2%)	3 (3,3%)		
Гистологический тип				
аденокарцинома	74 (77,9%)	75 (81,5%)	0,6	

перстневидноклеточный рак	21 (22,1%)	17 (18,5%)	
Гистологический подтип (по Lauren)			
кишечный	43 (45,3%)	41 (44,6%)	1,0
диффузный	36 (37,9%)	33 (34,7%)	0,87
смешанный	16 (16,8%)	18 (19,6%)	0,7

* -сравнение T2-3 с T4; & - сравнение II стадии с III

Первичная опухоль оценивалась по данным эндоскопического исследования. Опухоль категории T2 встречалась у 8 (8,4%) больных в группе НАХТ и у 12 (12,6%) в группе периоперационной ХТ; опухоль T3 - у 42 (44,2%) и 29 (31,5%) в группе неoadьювантной ХТ и периоперационной ХТ, соответственно; опухоль T4 наблюдалась у 45 (47,4%) пациентов в группе неoadьювантной ХТ и у 51 (55,4%) в группе периоперационной ХТ.

Поражение регионарных лимфоколлекторов, соответствующее N1, было выявлено у 58 (61%) и 67 (72,8%) пациентов в группе неoadьювантной ХТ и периоперационной ХТ соответственно, N2 – у 21 (22,1%) и 8 (8,7%) пациентов в группе неoadьювантной ХТ и периоперационной ХТ соответственно, N3 – у 6 (6,3%) пациентов в группе неoadьювантной ХТ и у 5 (5,4%) в группе периоперационной ХТ. Таким образом, в исследование были включены пациенты с клиническими стадиями онкологического процесса от ПА до ШС, что соответствует местно-распространенным формам РЖ и КЭП. Детальная характеристика больных в группах исследования в зависимости от клинической стадии представлена в таблице 8. В нашем исследовании мы не проводили оценку уровня опухолевых маркеров, учитывая их низкую специфичность и прогностическую значимость при опухолях желудка.

У всех пациентов диагноз РЖ и КЭП был подтвержден гистологически перед началом лечения с помощью выполнения всем пациентам перед началом

лечения ЭГДС с эндоУЗИ. Также всем пациентам выполнялась перед началом лечения диагностическая лапароскопия с забором смывов из брюшной полости с их последующим цитологическим исследованием. Аденокарцинома была подтверждена у 74 (77,9%) пациентов в группе неoadьювантной ХТ и у 75 (81,5%) пациентов в группе, получавших периоперационную ХТ. Перстневидноклеточная форма опухоли верифицирована у 21 (22,1%) и 17 (18,5%) пациентов в группе неoadьювантной ХТ и периоперационной ХТ соответственно. Также всем пациентам был определен гистологический подтип опухоли по классификации Lauren. Так, кишечный подтип был выявлен у 43 (45,3%) и 41 (44,6%) пациентов в группе неoadьювантной ХТ и периоперационной ХТ соответственно, диффузный встречался у 36 (37,9%) пациентов в группе неoadьювантной ХТ и у 33 (34,7%) пациентов в группе периоперационной ХТ, смешанный у 16 (16,8%) в группе неoadьювантной ХТ и у 18 (19,6%) в группе периоперационной ХТ.

Таким образом, преимущественно в исследование включены пациенты моложе 65 лет, характеризующиеся местно-распространенной формой РЖ и КЭР, имеющие преимущественно кишечный и диффузный подтип опухоли по классификации Lauren. По основным клинико-морфологическим характеристикам группы были сбалансированы, кроме статуса N2, где отмечено различие по этой характеристике включения, однако это не привело к статистически значимому различию между группами по характеристикам стадии онкологического процесса.

3.2 Дозовая интенсивность неoadьювантной и периоперационной химиотерапии

Всего было запланировано проведение 8 курсов ХТ в группе неoadьювантной ХТ, 4 курса предоперационно и 4 курса после операции в группе периоперационной ХТ, запланированные интервалы между курсами составляли 14 дней в обеих группах исследования.

Запланированный объем терапии в группе неoadьювантной ХТ (8 курсов) удалось провести в 88,4% (84/95) случаев. Минимальный объем лечения в группе

неoadьювантной ХТ составил 4 курса в 1,1% (1/95) случае. В 10,5% (10/95) случаев было проведено от 5-7 курсов ХТ. Лечение остановлено по следующим причинам: в 2,1% (2/95) случаев лекарственное лечение пришлось прервать после 6 и 7 курса терапии в связи с развитием желудочно-кишечного кровотечения и выполнением операции по витальным показаниям; в 1,1% (1/95) случае лечение было прервано после 5 курса в связи с декомпенсацией хронического заболевания; в 1,1% (1/95) случае лечение были вынуждены остановить в связи с прогрессированием заболевания, которое было зарегистрировано на основании данных объективного контроля – КТ; в 7,4% (7/95) случаев лечение было прекращено досрочно в связи с развитием токсичности, требующей этапной редукции доз препаратов вплоть до отмены. Медиана продолжительности лекарственного лечения в группе неoadьювантной ХТ составила 17,0 недель.

Весь запланированный объем предоперационного блока лекарственной терапии в группе периоперационной ХТ (4 курса) был завершен в 90,2% (83/92) случаев. В 1,1% (1/92) случаев лечение было прервано после 1 курса в связи со смертью пациентки от тромбоза легочной артерии. В 1,1% (1/92) случаев лечение было прекращено в связи с развитием клинически значимой тромбозом легочной артерии 3 степени. В связи с развитием желудочно-кишечного кровотечения было прервано лечение в 3,3% (3/92) случаев. В 1,1% (1/92) случаев досрочное прерывание лечения связано с декомпенсацией хронического заболевания. В 2,2% (2/92) случаев лечение было завершено после 3 курса в связи с нарастанием токсичности лекарственного лечения. Медиана продолжительности предоперационного этапа лекарственного лечения в группе периоперационной ХТ составила 9,0 недель.

Предполагая, что кумулятивный объем препаратов, полученный в процессе предоперационного лекарственного лечения, может оказывать влияние на частоту патоморфозов, R0 резекций, мы систематизировали данные дозовой интенсивности лечения в таблице 9.

Таблица 9 – Дозовая интенсивность неоадьювантной ХТ и периоперационной ХТ

	Предоперационный этап лекарственного лечения		Р
	8 курсов неоадьювантной ХТ (n=95)	4 курса предоперационног о блока периоперационной ХТ (n=92)	
Кумулятивная доза 5-фторурацила, мг/м ² (медиана)	20000 (9200-20800)	10400 (2000-10400)	
Кумулятивная доза оксалиплатина, мг/м ² (медиана)	680 (280-680)	340 (150-340)	
Кумулятивная доза доцетаксела, мг/м ² (медиана)	400 (200-400)	200 (140-200)	
Плотность 5-фторурацила, мг/м ² /нед (медиана)	1164,8 (580-1300)	1134,0 (459-1333)	
Плотность оксалиплатина, мг/м ² /нед (медиана)	37,2 (16,1-40,0)	38,1 (22-40,0)	
Плотность доцетаксела, мг/м ² /нед (медиана)	22,4 (12,6-25)	22,9 (13-24,9)	

	Послеоперационный этап лекарственного лечения		
		Периоперационная ХТ (n=75)	
Кумулятивная доза 5-фторурацила, мг/м ² (медиана)	-	8000 (2000-10400)	
Кумулятивная доза оксалиплатина, мг/м ² (медиана)	-	280 (120-320)	
Кумулятивная доза доцетаксела, мг/м ² (медиана)	-	160 (90-200)	
Плотность 5-фторурацила, мг/м ² /нед (медиана)	-	937,4 (474-1277)	0,001*
Плотность оксалиплатина, мг/м ² /нед (медиана)	-	31,4 (15,8-39,7)	0,001*
Плотность доцетаксела, мг/м ² /нед (медиана)	-	18,5 (10,9-25)	0,001*

*-между предоперационным блоком и послеоперационным блоком периоперационной ХТ

Планируемые кумулятивные дозы неoadъювантной ХТ составили (8 курсов): для 5-фторурацила – 20800 мг/м², для оксалиплатина - 680 мг/м², для доцетаксела – 400 мг/м²; для каждого блока лечения, пред- и послеоперационного, периоперационной ХТ (4 курса) доза 5-фторурацила составила 10400 мг/м², оксалиплатина – 340 мг/м², доцетаксела – 200 мг/м².

Планируемая плотность дозы для 5-фторурацила составила 1300 мг/м²/нед, для оксалиплатина - 42,5 мг/м²/нед и для доцетаксела – 25 мг/м²/нед. Реальная медиана плотности дозы 5-фторурацила была снижена на 10,5% (1164,8

мг/м²/нед) и 12,8% (1134,0 мг/м²/нед) в группе неoadьювантной ХТ и периоперационной ХТ соответственно, плотность оксалиплатина снижена на 12,5% (37,2 мг/м²/нед) в группе неoadьювантной ХТ и на 10,5% (38,1 мг/м²/нед) в группе периоперационной ХТ, плотность доцетаксела снижена на 10,4% (22,4 мг/м²/нед) и на 8,4% (22,9 мг/м²/нед) в группе неoadьювантной ХТ и периоперационной ХТ соответственно. При анализе плотности дозы в подгруппе предоперационного блока периоперационной ХТ и послеоперационного блока установлена статистически значимые различия между плотностью фторурацила, оксалиплатина и доцетаксела в этих подгруппах (p=0,001).

Послеоперационный блок периоперационной ХТ начали 84,3% (75/89) пациентов: в 2,2% (2/89) случаев было зарегистрировано прогрессирование заболевания перед началом послеоперационного блока; в 1,1% (1/89) случаев отмечена смерть пациента от периоперационных осложнений; в 12,4% случаев (11/89) лечение не было начато в связи с послеоперационными осложнениями. Весь запланированный объем послеоперационного блока (4 курса) провели в 60,7% (54/89).

Наглядно отражено в таблице 8, что кумулятивная доза препаратов и их плотность снижены в группе периоперационной ХТ при проведении послеоперационного блока ХТ (p=0,001). В нашем исследовании подтверждены данные ряда иностранных исследований, которые сообщали об объеме завершенности всего запланированного лекарственного лечения. Так, в нашем исследовании в группе неoadьювантной ХТ весь запланированный объем ХТ был проведен у 88,4% (84/95) и лишь 57,6% (53/92) (p=0,0001) пациентов завершили весь запланированный объем лечения в группе периоперационной ХТ.

3.3 Непосредственные результаты лечения

В группе пациентов, получавших неoadьювантную ХТ, после 8 курсов лекарственного лечения требовалось выполнение операции онкологически адекватного объема со стандартом лимфодиссекции в объеме D2, в группе

периоперационной ХТ операция выполнялась после предоперационного блока ХТ (4 курсов) в аналогичном объеме. Так, в группе неoadьювантной ХТ у 98,9% (94/95) пациентов был выполнен хирургический этап комбинированного лечения. В группе периоперационной ХТ у 89/92 (96,7%) пациентов выполнена операция. В таблице 10 нами представлен анализ непосредственных результатов лечения пациентов в обеих группах исследования.

Как уже было упомянуто ранее, переносимость полного объема ХТ в группе неoadьювантной ХТ составила 88,4% (84/95), в группе периоперационной ХТ – 57,6% (53/92) ($p=0,0001$).

Таблица 10 – Непосредственные результаты комбинированного лечения

	Неoadьювантная ХТ (общая популяция пациентов n=95)	Периоперационная ХТ (общая популяция пациентов n=92)	P
Переносимость полного объема ХТ	84/95 (88,4%)	53/92 (57,6%)	0,0001
Частота выполнения операции (хирургическая популяция пациентов)	94/95 (98,9%)	89/92 (96,7%)	0,36
Частота лимфодиссекций D2	94/94 (100%)	88/89 (98,9%)	0,49
Частота резекций R0	92/94 (97,9%)	85/89 (95,5%)	0,43
Частота полных патоморфологических ответов по Mandard	16/94 (17%)	12/89 (13,5%)	0,54

Продолжение таблицы 10

Частота патоморфологических ответов 1-2 степени по Mandard	38/94 (40,4%)	21/89 (23,6%)	0,02
Частота снижения стадии процесса после операции (сTNM > ypTNM)	57/94 (60,6%)	41/89 (46,1%)	0,05
сT >ypT	44/94 (46,8%)	40/89 (44,9%)	0,8
сN >ypN	53/94 (56,4%)	27/89 (30,3%)	0,03
Частота объективных ответов (на основании критериев RECIST)			
прогрессирование (после 4 курсов ХТ)	1/95 (1,1%)	2/92 (2,2%)	0,2
частичный ответ (после 4 курсов ХТ)	41/95 (43,2%)	33/92 (35,9%)	0,31
стабилизация (после 4 курсов ХТ)	53/95 (55,8%)	57/92 (62%)	0,52
прогрессирование (после 8 курсов ХТ)	0	-	
частичный ответ (после 8 курсов ХТ)	34/94 (36,2%)	-	
стабилизация (после 8 курсов ХТ)	60 (63,8%)	-	

Частота лимфодиссекции в объеме D2 в группе неoadьювантной ХТ составила 100% (95/95), в группе периоперационной ХТ – 96,7% (88/89). В 1,1% (1/89) случаев в группе периоперационной ХТ выполнена лимфодиссекция D1+,

что обусловлено объемом резекции – выполнена дистальная субтотальная резекция желудка. Частота R0 резекций в обеих группах существенного различия не имела: в группе неoadьювантной ХТ – 97,9% (92/94), в группе периоперационной ХТ – 95,5% (85/89).

Нами были проанализированы патоморфологические ответы как критерий эффективности лекарственной терапии. Частота полных патоморфологических ответов в группе неoadьювантной ХТ составила 17% (16/94), в группе периоперационной ХТ достигла 13,5% (12/89) ($p=0,54$). Частота патоморфологических ответов опухоли на лекарственную терапию 1-2 степени по Mandard составила в группе неoadьювантной ХТ 40,4% (38/94), в группе периоперационной ХТ – 23,6% (21/89) ($p=0,02$). Мы также оценили в каждой группе комбинированного лечения частоту down-staging (снижение стадии опухолевого процесса после хирургического лечения). Так, этот показатель составил в группе пациентов неoadьювантной ХТ 57/94 (60,6%), в группе периоперационной ХТ – 41 (46,1%) ($p=0,05$). Также отмечена статистически значимое увеличение частоты снижения стадии по категории N в группе неoadьювантной ХТ по сравнению с периоперационной ХТ – 56,4% против 30,3% ($p=0,03$).

Также в таблице 9 представлена частота объективных ответов на фоне проводимого лечения, которая оценивалась объективными методами исследования после 4 курсов в каждой группе и после 8 курса ХТ в группе неoadьювантной ХТ, перед началом послеоперационного блока ХТ в группе периоперационной ХТ. Оценка производилась на основании данных КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастным усилением, с использованием критериев RECIST 1.1. Частоту объективных ответов оценивали по лимфоузлам и паренхиматозным органам (при появлении в них вторичных изменений в случае прогрессирования). У 1/95 (1,1%) было отмечено прогрессирование в группе неoadьювантной ХТ и у 2/92 (2,2%) в группе периоперационной ХТ после 4 курса предоперационного блока ХТ. Также в группе периоперационной ХТ было выявлено у 2/92 (2,2%) пациентов

прогрессирование по данным объективного обследования перед началом послеоперационного блока ХТ.

Таким образом, схожие непосредственные результаты хирургического лечения, такие как частота лимфодиссекции D2, R0 резекций, в обеих группах существенных различий не имели, что может характеризовать унифицированные подходы в хирургических приемах и высокий уровень подготовки врачей-онкохирургов, которые выполняли хирургический этап. Однако частота полных патоморфологических ответов оказалась схожей в группе неoadьювантной ХТ по сравнению с группой периоперационной ХТ (17% против 13,5%, $p=0,54$). Статистически значимо различались частота патоморфологических ответов 1-2 степени по Mandard (40,4% против 23,6%, $p=0,02$) и частота down-staging (60,6% против 46,1%, $p=0,05$) в группе неoadьювантной ХТ и периоперационной ХТ соответственно.

3.4 Первичная конечная точка исследования

Первичной конечной точкой нашего исследования являлась однолетняя БРВ. Данная конечная точка определялась как отсутствие признаков прогрессирования, рецидива или смерти в течение 12 месяцев от момента установления диагноза (морфологической верификации). На рисунке 3 представлен график БРВ.

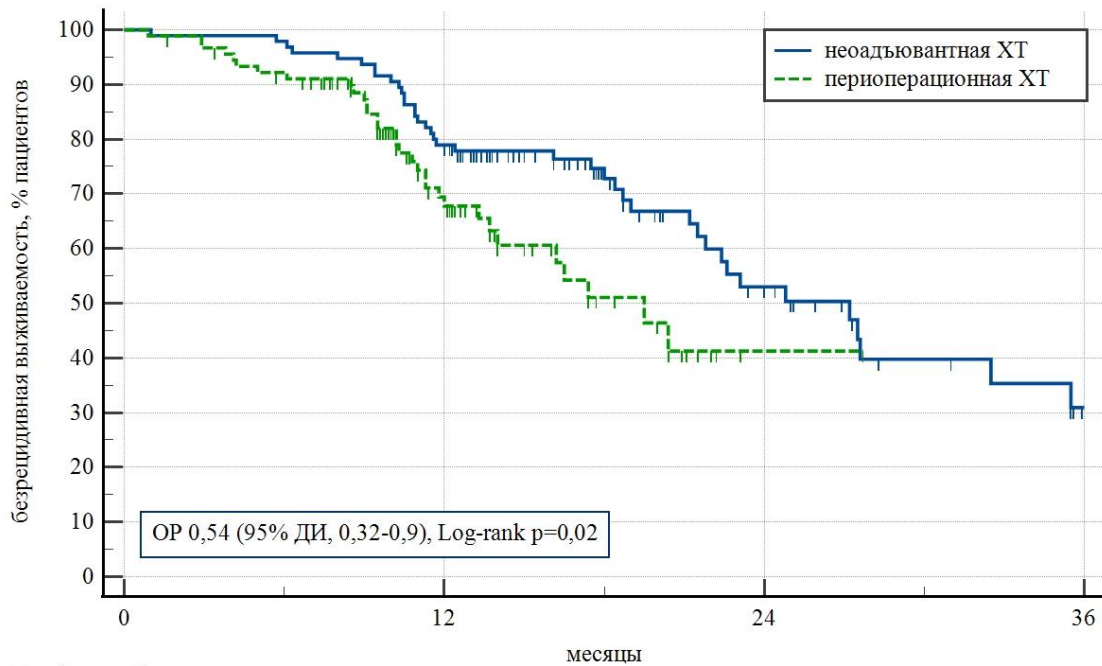


Рисунок 3 – Безрецидивная выживаемость

По результатам нашего исследования, медиана наблюдения в группе неoadъювантной ХТ составила 19,8 (15,4 – 60,1) месяцев, в группе периоперационной ХТ 14,6 (9,6 – 32,1) месяцев. В обеих группах была достигнута медиана БРВ, которая в группе неoadъювантной ХТ составила 27,2 месяцев и 19,5 месяцев в группе периоперационной ХТ. Показатель 1-летней БРВ также был выше в группе неoadъювантной ХТ и достиг 79% против 68% в группе периоперационной ХТ (ОР 0,54, 95% ДИ, 0,32-0,9, $p=0,02$). К настоящему времени прогрессирование отмечено у 40/95 (42,1%) пациентов в группе неoadъювантной ХТ и у 32/92 (34,8%) в группе периоперационной ХТ.

3.5 Общая выживаемость

Данные о ОВ пациентов, получивших комбинированное лечение, представлены на рисунке 4. При медиане наблюдения, которая была указана выше, медиана ОВ была достигнута только в группе неoadъювантной ХТ и составила 37,7 месяцев.

К моменту анализа отдаленных результатов лечения умерло: от прогрессирования заболевания 24/95 (25,3%) в группе неoadъювантной ХТ и 7/92 (7,6%) в группе периоперационной ХТ; от развития осложнений после хирургического лечения умер 1/95 (1,1%) пациент в группе неoadъювантной ХТ и 1/92 (1,1%) в группе периоперационной ХТ; также в 1,1% (1/92) случаев отмечена смерть пациента от развития жизнеугрожающего состояния (ТЭЛА 5 степени) на этапе предоперационной ХТ в группе периоперационной ХТ.

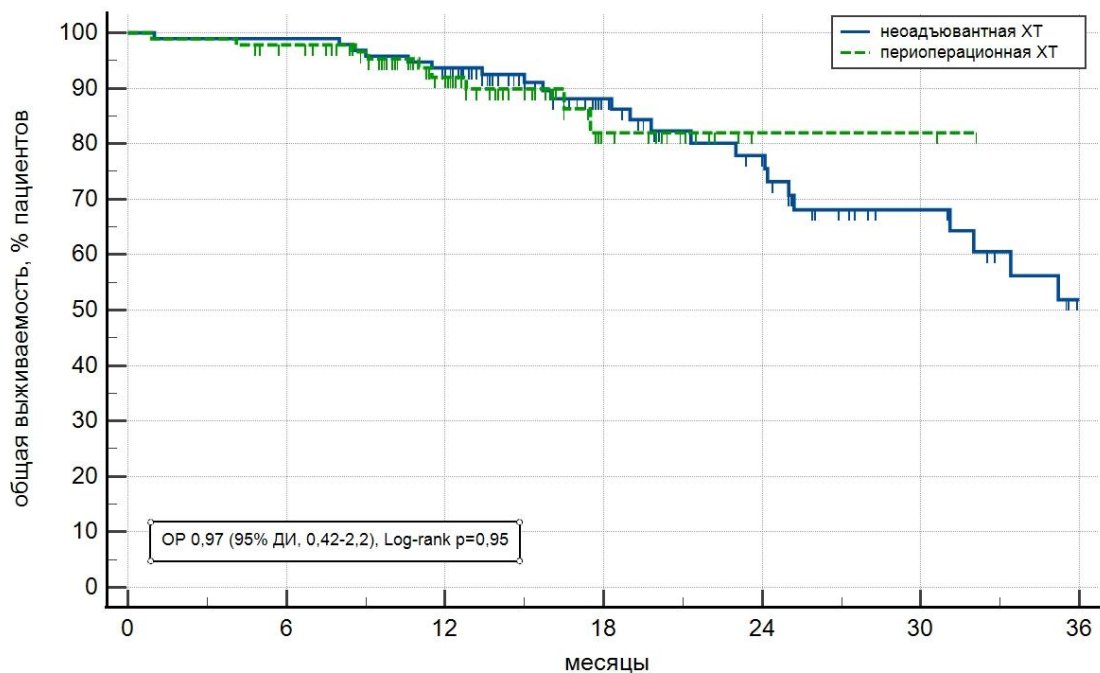


Рисунок 4 – общая выживаемость

Однолетняя ОВ в группе неoadъювантной ХТ составили 94%, в группе периоперационной ХТ – 93% (ОР 0,97, 95% ДИ, 0,42-2,2, $p=0,95$). Вероятнее всего, отсутствие различий в ОВ можно объяснить недостаточной медианой наблюдения в группе периоперационной ХТ.

3.6 Профиль токсичности неоадьювантной и периоперационной химиотерапии

В 94,1% (176/187) случаев в обеих группах отмечена токсичность: в группе неоадьювантной ХТ отмечена у 87/95 (91,6%) пациентов, в группе периоперационной ХТ у 89/92 (96,7%) пациентов.

Гематологическая токсичность. В группе неоадьювантной ХТ в общей сложности 95 пациентов получили 734 курса ХТ. В группе периоперационной ХТ суммарно проведено 619 курсов ХТ: 352 курса у 92 пациентов в рамках предоперационного блока лекарственного лечения и 267 курсов ХТ у 75 пациентов в рамках послеоперационного блока лекарственной терапии. Токсичность оценивалась у всех пациентов на всех курсах лечения. Профиль гематологической токсичности представлен в таблице 11.

Таблица 11 – Профиль гематологической токсичности у пациентов, получивших комбинированное лечение

Вид токсичности*	Неоадьювантная ХТ (n=95)		Периоперационная ХТ (n=92)		P***
	Все степени	Токсичность 3-4 степени	Все степени	Токсичность 3-4 степени	
Нейтропения	70 (73,7%)	29 (30,5%)	84 (91,3%)	41 (44,6%)	0,009
Нейтропения**	286/734 (39%)	97/734 (13,2%)	340/619 (54,9%)	139/619 (22,5%)	0,0001
Фебрильная нейтропения	6 (6,3%)	6 (6,3%)	9 (9,8%)	9 (9,8%)	0,43
Тромбоцитопения	36 (37,9%)	5 (5,3%)	42 (45,7%)	7 (7,6%)	0,56

Продолжение таблицы 11

Анемия	69 (72,6%)	8 (8,4%)	70 (76,1%)	13 (14,1%)	0,25
Инфекционные осложнения	9 (9,5%)	0	8 (8,7%)	0	

* - токсичность рассчитана по больным; ** - токсичность рассчитана по курсам;

*** - для токсичности 3-4 степени

В профиле гематологической токсичности превалировала анемия, которая встречалась в 72,6% случаях (все степени) в группе неoadъювантной ХТ и в 75,1% (все степени) в группе периоперационной ХТ, однако гемотрансфузия эритроцитарной массы потребовалась в 13,7% (13/95) случаях в группе неoadъювантной ХТ и в 22,8% (21/92) в группе периоперационной ХТ. Также часто встречалась нейтропения: в 73,7% случаях (все степени) в группе неoadъювантной ХТ и в 91,3% (все степени) в группе периоперационной ХТ. Частота нейтропении 3-4 степени составила 30,5% (13,2% при оценке по курсам) в группе неoadъювантной ХТ и 44,6% (22,5% при оценке по курсам) в группе периоперационной ХТ. С целью вторичной профилактики развития фебрильной нейтропении 37/95 (38,9%) пациентов получали терапию Г-КСФ в группе неoadъювантной ХТ и 28/92 (30,4%) пациентов в группе периоперационной ХТ. Препараты Г-КСФ назначались после развития фебрильной нейтропении или стойкой нейтропении 3-4 степени, которая являлась причиной задержки очередного курса ХТ.

Инфекционные осложнения, не связанные с нейтропенией 4 степени, отмечены у 9 (9,5%) пациентов в группе неoadъювантной ХТ и у 8 (8,7%) пациентов в группе периоперационной ХТ, которые не превышали 1-2 степени выраженности клинических симптомов по СТСАЕ 4.0.

Фебрильная нейтропения отмечена у 6 (6,3%) пациентов в группе неoadъювантной ХТ и у 9 (9,8%) пациентов в группе периоперационной ХТ.

Тромбоцитопения 3-4 степени отмечена у 5 (5,3%) пациентов в группе неoadьювантной ХТ и у 7 (7,6%) пациентов в группе периоперационной ХТ.

Негематологическая токсичность. В таблице 12 представлен профиль негематологической токсичности.

Таблица 12 – Профиль негематологической токсичности у пациентов, получивших комбинированное лечение

Вид токсичности*	Неoadьювантная ХТ (n=95)		Периоперационная ХТ (n=92)		P***
	Все степени	Токсичность 3-4 степени	Все степени	Токсичность 3-4 степени	
Тошнота	68 (71,6%)	9 (9,5%)	69 (75%)	12 (13,04%)	0,49
Рвота	35 (36,8%)	7 (7,4%)	35 (38,04%)	6 (6,5%)	
Диарея	44 (46,3%)	13 (13,7%)	44 (47,8%)	9 (9,8%)	0,5
Алопеция	90 (94,7%)	0	86 (90,5%)	-	-
Тромбозы	4 (4,2%)	0	8 (8,7%)	1 (1,1%)	
Полинейропатия	57 (60%)	8 (8,4%)	57 (62%)	10 (10,7%)	0,63
Ладонно-подошвенный синдром	11 (11,6%)	0	6 (6,5%)	0	
Гепатотоксичность	15 (15,8%)	2 (2,1%)	8 (8,7%)	0	
Стоматит	26 (27,4%)	1 (1,1%)	22 (23,9%)	1 (1,1%)	
Астения	19 (20%)	1 (1,1%)	38 (41,3%)	9 (9,8%)	0,008

* - токсичность рассчитана по больным; ** - для токсичности 3-4 степени

В спектре негематологической токсичности превалировала тошнота, которая составила (все степени) в группе неоадьювантной ХТ 71,6% (68/95, в группе периоперационной ХТ – 75,04% (69/92).

Рвота 1-2 степени отмечена у 28/95 (29,5%) пациентов в группе неоадьювантной ХТ и у 29/92 (31,5%) пациентов в группе периоперационной ХТ. Рвота 3-4 степени отмечена у 7/95 (7,4%) пациентов в группе неоадьювантной ХТ и у 6 (6,5%) пациентов в группе периоперационной ХТ.

Диарея отмечена (все степени) у 46,3% (44/95) пациентов в группе неоадьювантной ХТ и у 47,8% (44/92) пациентов в группе периоперационной ХТ. Нежелательное явление встречалось преимущественно 1-2 степени в обеих группах.

У 4/95 (4,2%) пациентов в группе неоадьювантной ХТ встречались тромбозы 1-2 степени, в группе периоперационной ХТ тромбозы 1-2 степени встречались у 7/92 (7,6%) пациентов. В группе периоперационной ХТ у 1/92(1,1%) отмечен тромбоз 3-4 степени – тромбоемболия легочной артерии.

Полинейропатия также в обеих группах в основном была представлена 1-2 степенью тяжести клинических симптомов. Так, у 49/95 (51,6%) пациентов отмечена полинейропатия 1-2 степени в группе неоадьювантной ХТ и у 47/92 (51,1%) пациентов в группе периоперационной ХТ.

Ладонно-подошвенный синдром отмечен у 11/95 (11,6%) пациентов в группе неоадьювантной ХТ и у 6/92 (6,5%) пациентов в группе периоперационной ХТ.

Гепатотоксичность встречалась преимущественно 1-2 степени, нежелательное явления было обусловлено повышением печеночных трансаминаз в пределах соответствующих степеней. Так, у 13/95 (13,7%) пациентов отмечена гепатотоксичность 1-2 степени в группе неоадьювантной ХТ и у 8/92 (8,7%) пациентов в группе периоперационной ХТ.

Стоматит 1-2 степени отмечен у 25/95 (26,3%) пациентов в группе неоадьювантной ХТ и у 21/92 (22,8%) пациентов в группе периоперационной ХТ.

В связи с проявлением токсичности лекарственной терапии редукцию доз препаратов произвели у 14/95 (14,7%) пациентов в группе неоадьювантной ХТ и у 25/92 (27,2%) пациентов в группе периоперационной ХТ.

В группе неоадьювантной ХТ лечение было досрочно прекращено у 6/95 (6,3%) пациентов в связи с проявлением токсичности: у 2/95 пациентов в связи со стойкой нейтропенией 3 степени и тромбоцитопенией 2-3 степени, у 1/95 в связи с развитием стойкой астении 3 степени, у 1/95 в связи с нарастанием полинейропатии до 4 степени токсичности, у 2/95 пациентов в связи с диареей 3-4 степени.

В группе периоперационной ХТ, при проведении предоперационного этапа ХТ, лечение прекращено досрочно у 3/92 (2,2%) пациентов в связи с развитием значимой токсичности: у 1/92 в связи с развитием тромбоза 3 степени, у 1/92 в связи с рвотой 4 степени, у 1/92 в связи со стойкой тромбоцитопенией 2 степени.

Послеоперационный компонент периоперационной ХТ начали 75/92 (81,5%) пациентов. В 12,4% (11/89) случаев послеоперационный компонент ХТ не был начат: у 8/89 (9%) пациентов в связи с развитием послеоперационных осложнений, которые потребовали длительной компенсации и стабилизации состояния пациентов; в 2/89 (2,2%) случаях пациенты самостоятельно отказались от продолжения лекарственного лечения. В 23,6% (21/89) случаев послеоперационных компонент ХТ завершен не в полном объеме: у 8/89 (9%) пациентов в связи с развитием астении 3-4 степени; у 4/89 (4,5%) пациентов в связи с развитием полинейропатии 4 степени; у 5/89 (5,6%) в связи с диареей 4 степени; у 4/89 (4,5%) пациентов лечение прекращено в связи со стойкой тромбоцитопенией 2 степени и нейтропенией 2-3 степени.

В таблице 13 представлен профиль токсичности 5-8 курсов неоадьювантной ХТ и 4 курсов послеоперационного блока периоперационной ХТ.

Таблица 13 – сравнительный анализ токсичности неоадьювантной ХТ и послеоперационного блока периоперационной ХТ

	Неоадьювантная ХТ (n=95)		Периоперационная ХТ (n=92)		P*
	5-8 курсы		послеоперационный блок (n=75)		
Вид токсичности	Все степени	Токсичность 3-4 степени	Все степени	Токсичность 3-4 степени	
Нейтропения	42 (44,2%)	17 (17,9%)	53 (70,7%)	26 (34,7%)	0,02
Фебрильная нейтропения	4 (4,2%)	4 (4,2%)	6 (8%)	6 (8%)	0,3
Тромбоцитопения	23 (24,2%)	3 (3,2%)	25(33,3%)	5 (6,7%)	0,3
Анемия	41 (43,2%)	4 (4,2%)	44 (58,7%)	9 (12%)	0,8
Инфекционные осложнения	4 (4,2%)	0	5 (6,7%)	0	
Тошнота	37 (38,9%)	4 (4,2%)	41 (54,7%)	8 (10,7%)	0,13
Рвота	18 (18,9%)	3 (3,2%)	21 (28%)	3 (4%)	1,0
Диарея	23 (24,2%)	8 (8,4%)	32 (42,7%)	6 (8%)	1,0
Алопеция	10 (10,5%)	0	7 (9,3%)	0	
Тромбозы	2 (2,1%)	0	5 (6,7%)	0	
Полинейропатия	40 (42,1%)	6 (6,3%)	37 (49,3%)	8 (10,7%)	0,4
Ладонно-подошвенный синдром	5 (5,3%)	0	2 (2,7%)	0	

Гепатотоксичность	9 (9,5%)	1 (1,1%)	5 (6,7%)	0	1,0
Стоматит	12 (12,6%)	1 (1,1%)	14 (18,7%)	1 (1,3%)	1,0
Астения	11 (11,6%)	1 (1,1%)	24 (32%)	7 (9,3%)	0,02

* - для токсичности 3-4 степени

С целью оценки токсичности послеоперационного блока периоперационной ХТ, мы провели дополнительный анализ профиля гематологической и негематологической токсичности сопоставимых объемов лекарственного лечения. В послеоперационном блоке периоперационной ХТ выше частота нейтропении 3-4 степени – отмечена у 26 (34,7%), в группе неoadьювантной ХТ (5-8 курсы) отмечена у 17 (17,9%) ($p=0,02$). Астения 3-4 степени также встречалась чаще в послеоперационном блоке ХТ по сравнению с аналогичными курсами неoadьювантной ХТ – отмечена у 7 (9,3%) и 1 (1,1%) соответственно ($p=0,02$). Остальные нежелательные явления в профиле гематологической и негематологической токсичности были сопоставимы в двух группах сравнения.

3.7 Осложнения хирургического лечения

Периоперационные осложнения являются неотъемлемой характеристикой любого хирургического метода лечения. Осложнения в послеоперационном периоде могут являться лимитирующим фактором для продолжения лекарственного лечения в группе периоперационной ХТ – начала послеоперационного блока ХТ. С другой стороны, в группе неoadьювантной ХТ, необходимо убедиться, что увеличение числа курсов ХТ перед хирургическим этапом лечения не приводит к увеличению частоты периоперационных осложнений.

В таблице 14 представлены осложнения хирургического лечения пациентов, получавших комбинированное лечение

Таблица 14 – частота периоперационных осложнений у пациентов, получавших комбинированное лечение (по Clavien-Dindo)

Категория осложнений	Неoadьювантная ХТ (хирургическая популяция n=94)	Периоперационная ХТ (хирургическая популяция n=89)	P
I	6 (6,4%)	9 (10,1%)	0,42
II	5 (5,3%)	4 (4,5%)	1,0
IIIА	0	2 (2,2%)	0,24
IIIВ	2 (2,1%)	3 (3,4%)	0,68
IVА	0	1 (1,1%)	0,49
IVВ	0	0	
V	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1,0
Все осложнения	14 (14,9%)	20 (22,5%)	0,25

Осложнения I-II степени по классификации Clavien-Dindo были отмечены у 11/94 (11,7%) пациентов в группе неoadьювантной ХТ, в группе периоперационной ХТ у 13/89 (14,6%) пациентов. Осложнения IIIА степени были отмечены только в группе периоперационной ХТ у 2/89 (2,2%). Осложнения IIIВ степени встречались у 2/94 (2,1%) пациентов в группе неoadьювантной ХТ и у 3/89 (3,4%) пациентов в группе периоперационной ХТ. Осложнения IVА степени отмечены только у 1/89 (1,1%) пациентов в группе периоперационной ХТ. Осложнений IVВ степени зарегистрировано в обеих группах не было. И у 1 пациента (1,1%) в каждой группе исследования хирургические осложнения послужили причиной летального исхода.

В таблице 15 представлена характеристика осложнений хирургического лечения и частота выполнения экстренных хирургических вмешательств.

Таблица 15 – спецификация осложнений у пациентов, получавших комбинированное лечение

Вид осложнения	Неoadьювантная ХТ (хирургическая популяция n=94)	Периоперационная ХТ (хирургическая популяция n=89)	P
Острое нарушение мозгового кровообращения	0	1/89 (1,1%)	0,49
Пневмония	3/94 (3,2%)	2/89 (2,2%)	1
Кровотечения	1/94 (1,1%)	3/89 (3,4%)	0,36
Транслокация петли тонкой кишки в плевральную полость	1/94 (1,1%)	0	1
Повторные (экстренные) хирургические вмешательства	2/94 (2,1%)	5/89 (5,6%)	0,27
открытые, лапароскопические	2/94 (2,1%)	3/89 (3,4%)	0,68
эндоскопические	0	2/89 (2,2%)	0,24
Воспалительные изменения операционной раны	1/94 (1,1%)	1/89 (1,1%)	1
Прочие осложнения	8/94 (8,5%)	13/89 (14,6%)	0,25

Повторные хирургические вмешательства отмечены в 2,1% (2/94) случаев в группе неoadьювантной ХТ, причиной которых стали: развитие кровотечения у 1/94 (1,1%) пациентов и у 1/94 (1,1%) транслокация петли тонкой кишки в плевральную полость. В группе периоперационной ХТ повторные хирургические вмешательства отмечены в 5,6% (5/89) случаев, из которых 2 (2,2%) выполнены эндоскопически (ЭГДС), 3 (3,4%) выполнены под общим обезболиванием – лапароскопическим доступом. Поводом к экстренным лапароскопическим

вмешательствам послужило развитие кровотечения в 3,4% (3/89) случаев. Эндоскопическое пособие требовалось в связи с развитием клинической картины нарушения эвакуаторной функции сформированного кишечного резервуара в 2,2% (2/89) случаев.

У 1/89 (1,1%) пациента в группе периоперационной ХТ было отмечено острое нарушение мозгового кровообращения в послеоперационном периоде. У 3/94 (3,2%) и у 2/89 (2,2%) пациентов отмечено развитие пневмонии в группе неoadьювантной ХТ и периоперационной ХТ соответственно. В 1,1% случаев в каждой группе было отмечено воспаление послеоперационной раны.

Таким образом, анализируя хирургические осложнения комбинированного лечения в обеих группах исследования, можно констатировать сопоставимый профиль и частоту осложнений. Также можно утверждать, что 8 курсов неoadьювантной ХТ не способствуют увеличению частоты периоперационных осложнений.

3.8 Подгрупповой анализ безрецидивной выживаемости

Мы уже ранее указывали, что по мнению ряда иностранных исследователей, снижение патоморфологической стадии процесса, наличие патоморфоза 1-2 степени по Mandard в опухолевой ткани могут оказывать существенное влияние на БРВ. В связи с чем нами был проведен анализ по влиянию полного и субтотального патоморфоза (TRG 1-2 по Mandard) на отдаленные результаты лечения в каждой группе пациентов.

На рисунке 5 представлен график БРВ в зависимости от наличия/отсутствия патоморфоза 1-2 степени в группе пациентов неoadьювантной ХТ (n=94). Медиана БРВ в подгруппе наличия патоморфоза 1-2 степени (n=38) составила 27,6 месяцев, в подгруппе отсутствия патоморфоза 1-2 степени (n=56) этот показатель составил 22,6 месяца. Однолетняя БРВ в подгруппе наличия патоморфоза 1-2 степени составила 90%, в подгруппе пациентов, у которых в опухолевой ткани не был выявлен патоморфоз 1-2 степени, этот показатель равен

72% (ОР 1,7, 95% ДИ, 0,87-3,24, $p=0,1$). В группе неoadьювантной ХТ не было выявлено значимых различий БРВ в зависимости от наличия/отсутствия полного и субтотального патоморфоза. Это могло быть обусловлено небольшим количеством пациентов в каждой подгруппе. Однако на графике БРВ можно отметить тенденцию к увеличению показателей БРВ у пациентов с наличием патоморфоза 1-2 степени.

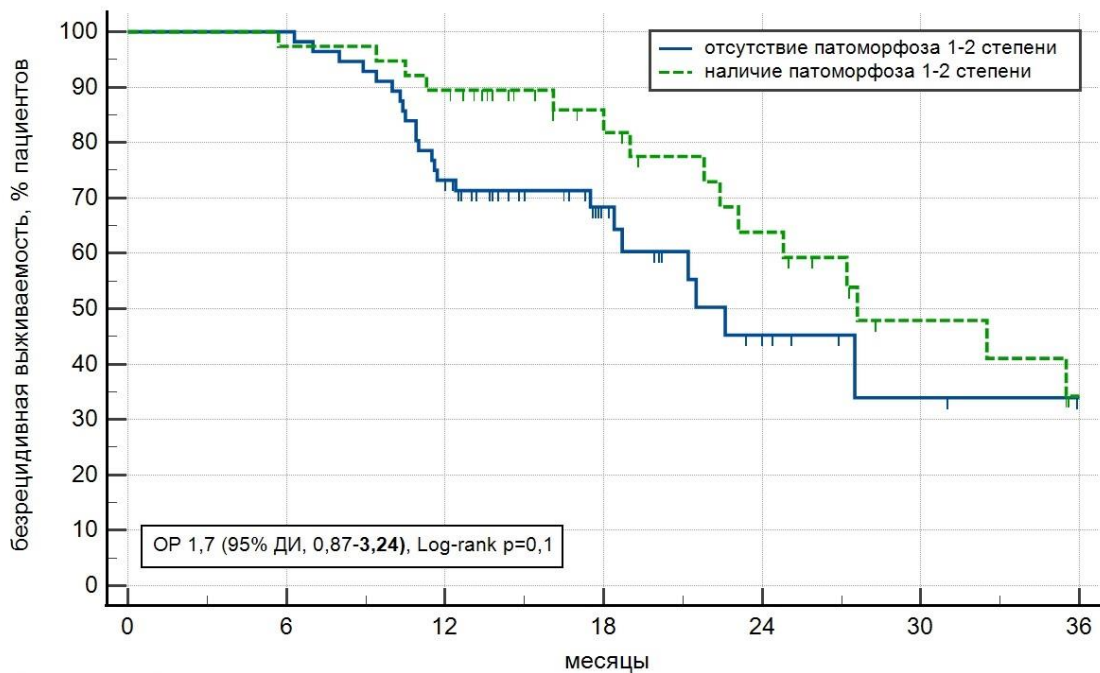


Рисунок 5 – БРВ в группе неoadьювантной ХТ в зависимости от наличия/отсутствия 1-2 степени патоморфоза

На рисунке 6 представлен график БРВ в зависимости от наличия/отсутствия патоморфоза 1-2 степени в группе периоперационной ХТ ($n=89$). Медиана БРВ в подгруппе отсутствия патоморфоза 1-2 степени ($n=68$) составила 16,5 месяцев, в подгруппе наличия патоморфоза ($n=21$) медиана не была достигнута. Однолетняя БРВ в подгруппе наличия патоморфоза 1-2 степени составила 79%, в подгруппе пациентов, у которых в опухолевой ткани не был выявлен патоморфоз 1-2 степени, этот показатель равен 67% (ОР 2,12, 95% ДИ, 0,89-5,03, $p=0,09$). В группе периоперационной ХТ также не было выявлено значимых различий в БРВ по фактору патоморфоза 1-2 степени. Мы это связываем с небольшим

количеством пациентов в каждой подгруппе и диспропорциональным их распределением. Однако и в группе пациентов периоперационной ХТ на графике БРВ можно увидеть тенденцию к увеличению показателей БРВ у пациентов с наличием патоморфоза 1-2 степени.

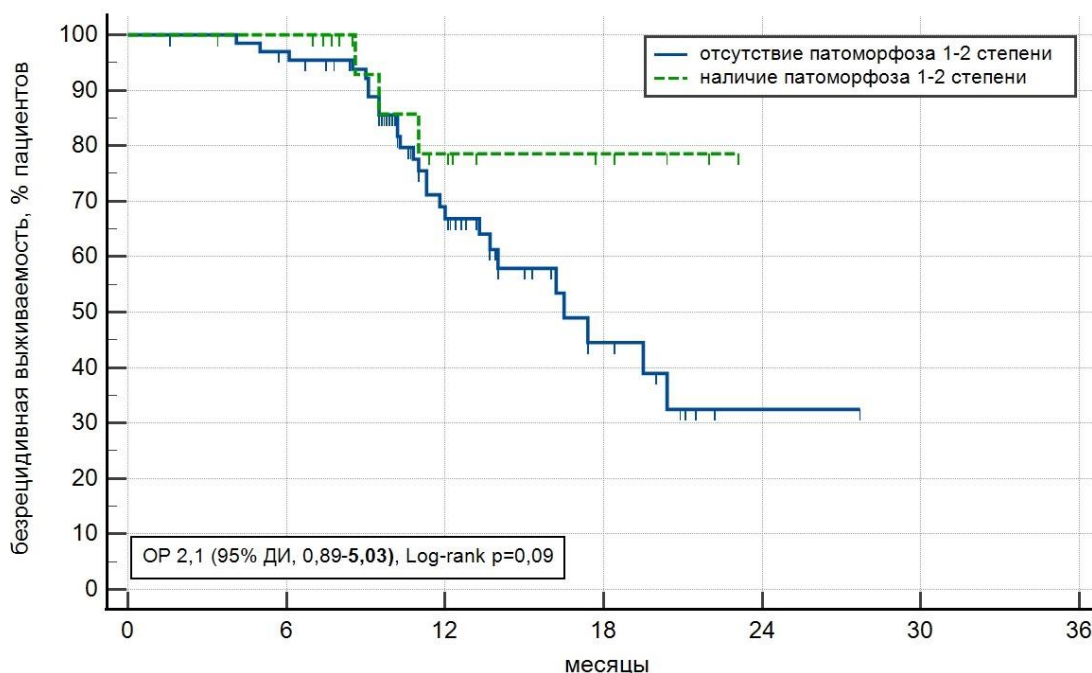


Рисунок 6 – БРВ в группе периоперационной ХТ в зависимости от наличия/отсутствия 1-2 степени патоморфоза

3.9 Факторы, влияющие на возникновение рецидива

Для определения предикторных факторов рецидива нами был проведен многофакторный анализ. В многофакторный анализ включались только те факторы, которые статистически значимо ассоциировались с возникновением рецидива в однофакторном анализе.

Однофакторный анализ проведен на пациентах группы неoadьювантной ХТ (n=95) и периоперационной ХТ (n=92), всего включено в однофакторный анализ 187 пациентов. В анализ включены следующие факторы: возраст (менее 60 и более 60 лет), локализация опухоли (желудок против КЭП), гистологический тип (перстневидноклеточный против аденокарциномы), снижение стадии заболевания

(наличие down-staging против его отсутствия), патоморфоз (полный патоморфоз против неполного и отсутствия), выполнение запланированного объема ХТ (выполнение всего запланированного объема против неполного), режим лекарственного лечения (неoadьювантная ХТ против периоперационной ХТ), степень патоморфоза (TRG 1-2 против TRG 3-5), статус лимфоузлов cN (N0 против N-позитивных лимфоузлов), гистологический подтип опухоли (кишечный, диффузный, смешанный), статус первичной опухоли по категории cT (T1-2 против T3-4).

В таблице 16 систематизированы данные однофакторного и многофакторного анализов.

Таблица 16 – Результаты однофакторного и многофакторного анализов

Фактор	Однофакторный анализ (n=187)			Многофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	P	ОР	95% ДИ	P
Возраст (менее 60)	1,22	0,743- 2,007	0,43			
Возраст (более 60)	0,82	0,498- 1,346	0,43			
Локализация опухоли в желудке (n=160)	0,93	0,478- 1,794	0,82			
Локализация опухоли в КЭП (n=27)	1,08	0,557- 2,091	0,82			
Перстневидноклеточ- ная опухоль (n=38)	2,07	1,164- 3,677	0,01	1,58	0,875-2,866	0,13

Продолжение таблицы 16

Наличие down-staging (сTNM > ypTNM) (n=98)	0,33	0,194- 0,553	0,0001	0,4	0,220-0,726	0,000 1
Полный патоморфологический ответ (n=28)	0,4	0,173- 0,947	0,04	0,81	0,292-2,261	0,69
Выполнение всего запланированного объема ХТ (n=137)	0,65	0,351- 1,209	0,18			
Проведение неoadьювантной ХТ (n=95)	0,56	0,342- 0,922	0,02	0,63	0,377-1,045	0,07
Степень патоморфологического ответа TRG 1-2 по Mandard (n=59)	0,52	0,294- 0,907	0,02	0,84	0,428-1,643	0,61
Статус опухоли сT1-2 (n=20)	0,98	0,427- 2,293	0,98			
Статус опухоли сT3-T4 (n=167)	1,01	0,436- 2,342	0,98			
Статус лимфоузлов сN+ (n=165)	1,16	0,529- 2,558	0,7			
Кишечный подтип по Lauren (n=84)	0,57	0,338- 0,956	0,03	0,88	0,422-1,827	0,72
Диффузный подтип по Lauren (n=69)	1,74	1,052- 2,874	0,03	0,97	0,456-2,065	0,94
Смешанный подтип по Lauren (n=20)	1,07	0,569- 2,000	0,84			

ОР - отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Согласно результатам однофакторного анализа, в нашем исследовании возраст, локализация опухоли, выполнение всего запланированного объема ХТ, размер первичной опухоли по критерию Т, статус лимфоузлов N+ и смешанный гистологический подтип опухоли существенно не влияли на вероятность возникновения рецидива.

Факторами, статистически значимо ассоциировавшимися с возникновением рецидива, оказались достижение степени патоморфоза 1-2 по Mandard (ОР 0,52, 95% ДИ, 0,294-0,907, $p=0,02$), перстневидноклеточный тип опухоли (ОР 2,07, 95% ДИ, 1,164-3,677, $p=0,01$), наличие down-staging (ОР 0,33, 95% ДИ, 0,194-0,553, $p=0,0001$), полный патоморфоз (ОР 0,4, 95% ДИ, 0,173-0,947, $p=0,04$), кишечный подтип опухоли (ОР 1,74, 95% ДИ, 0,338-0,956, $p=0,03$) и диффузный подтип опухоли (ОР 1,74, 95% ДИ, 1,052-2,874, $p=0,03$), а также проведение неoadьювантной ХТ (ОР 0,56, 95% ДИ 0,342-0,922, $p=0,02$). Перечисленные факторы включены в многофакторный анализ.

По результатам многофакторного анализа, наличие снижения стадии опухолевого процесса определено как статистически значимый благоприятный предиктор возникновения рецидива, снижающий риск развития события на 60% (ОР 0,4, 95% ДИ, 0,22-0,726, $p=0,0001$), а также имеется тенденция к снижению риска развития рецидива у пациентов, получивших неoadьювантную ХТ (ОР 0,63, 95% ДИ, 0,377-1,045, $p=0,07$).

Таким образом, на основании многофакторного анализа, мы получили данные о том, что снижение стадии онкологического процесса и проведение неoadьювантной ХТ являются независимыми прогностическими факторами, которые снижают риск развития рецидива у пациентов с РЖ.

На рисунке 7 представлен график БРВ подгруппового анализа в зависимости от наличия или отсутствия снижения стадии опухолевого процессе после хирургического лечения в группе неoadьювантной ХТ ($n=94$). Медиана БРВ в подгруппе наличия снижения стадии заболевания ($n=57$) составила 32,5 месяца, в подгруппе отсутствия этого фактора ($n=37$) этот показатель равнялся 18,7

месяцев. Однолетняя БРВ в подгруппе снижения стадии составила 90%, в подгруппе отсутствия снижения – 64% (ОР 0,3, 95% ДИ, 0,12-0,51, $p=0,0001$).

На графиках наглядно продемонстрирован результат многофакторного анализа в отношении влияния снижения стадии процесса на отдаленные результаты лечения.

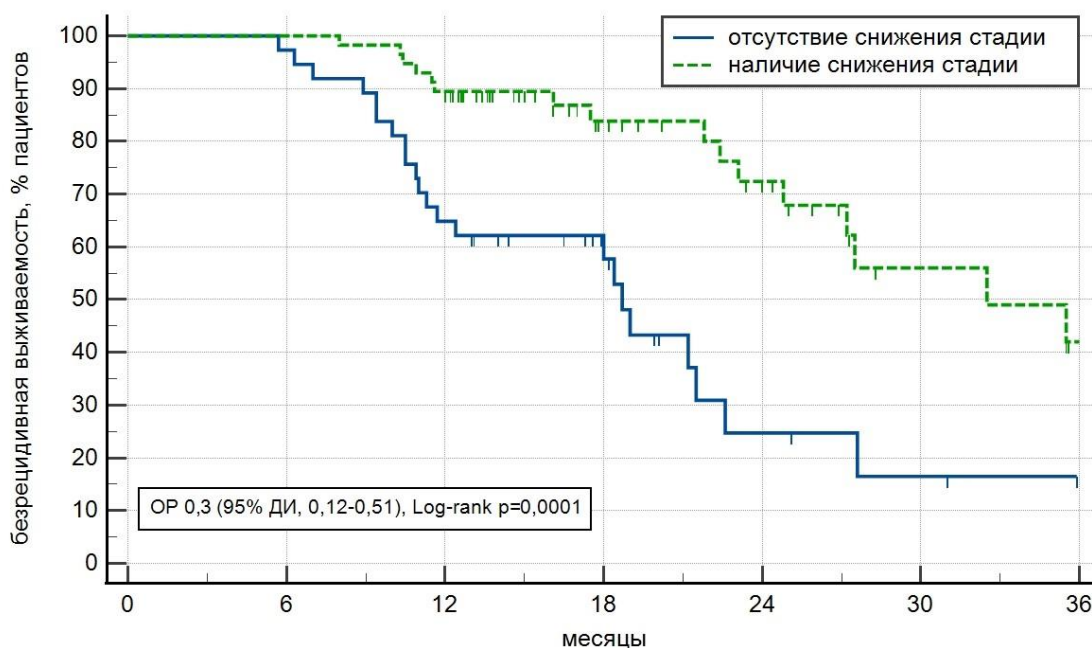


Рисунок 7 – БРВ в группе неoadьювантной ХТ в зависимости от наличия/отсутствия снижения стадии заболевания

На рисунке 8 представлен график БРВ подгруппового анализа в зависимости от наличия или отсутствия снижения стадии опухолевого процесса в группе периоперационной ХТ. Медиана БРВ составила в подгруппе отсутствия снижения стадии ($n=48$) 13,7 месяцев, в подгруппе наличия снижения стадии ($n=41$) она не была достигнута.

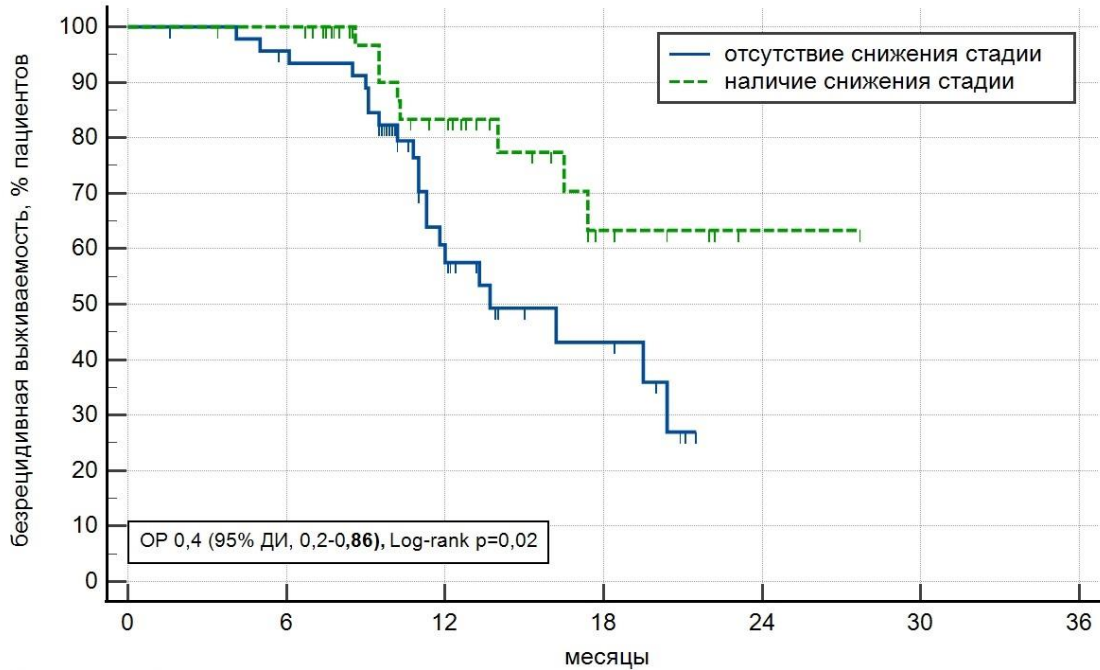


Рисунок 8 – БРВ в группе периоперационной ХТ в зависимости от наличия/отсутствия снижения стадии заболевания

Однолетняя БРВ в подгруппе снижения стадии составила 82%, в подгруппе отсутствия снижения – 58% (ОР 0,4, 95% ДИ, 0,2-0,86, $p=0,02$).

Таким образом, учитывая данные проведенного нами подгруппового анализа, можно констатировать, что наличие снижения стадии опухолевого процесса на фоне проводимого лечения, увеличивают БРВ в обеих группах. Однако частота достижения снижения стадии заболевания выше в группе неoadъювантной ХТ по сравнению с периоперационной ХТ – 60,6% (57/94) против 46,1% (41/89) соответственно ($p=0,05$).

Результаты многофакторного анализа продемонстрировали, что проведение неoadъювантной ХТ на 37% снижает риск развития рецидива по сравнению с периоперационной ХТ ($p=0,07$), частота down-staging в группе неoadъювантной ХТ, которая значимо улучшает отдаленные результаты комбинированного лечения, также выше в группе неoadъювантной ХТ. Можно предположить, что проведение неoadъювантной ХТ, обеспечивая достижения ранее озвученных критериев, способна улучшить отдаленные результаты лечения.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальными рекомендациями, отечественными и иностранными, показано проведение комбинированного лечения при местно-распространенных формах РЖ и КЭП (IIA-IIIС стадии), что способствует улучшению отдаленных результатов лечения этой популяции пациентов [7, 9, 69]. Современные подходы основаны на результатах крупных рандомизированных клинических исследований, которые проводились во всем мире с 90-х годов прошлого столетия. Исследователи были убеждены в том, что исключительно хирургической опции в лечении местно-распространенных форм РЖ и КЭП недостаточно для достижения удовлетворительных результатов. Прогноз у данной когорты пациентов определялся ранним прогрессированием, обусловленным наличием микрометастазов. Больные с резекцией R1-R2, субоптимальным объемом лимфодиссекции, чрезвычайно нуждались в дополнительной опции регионарного контроля, который мог бы улучшить отдаленные результаты.

Ряд исследований были посвящены добавлению ЛТ к операции. Одно из первых исследований, посвященное комбинированному подходу хирургии и ЛТ, было опубликовано в 1994 году. В нем Hallisey et al. [109] сравнивали только хирургическое лечение, адъювантную ХТ или ЛТ в сочетании с хирургическим этапом лечения. Однако исследователям не удалось продемонстрировать статистически значимых различий пятилетней ОВ в группах сравнения: в когорте ЛТ этот показатель составил 12%, а при анализе адъювантной ХТ – 19%, в группе только хирургического лечения – 20% ($p=0,18$ – между адъювантной ХТ и только хирургическим лечением; $p=0,36$ – между группой ЛТ и только хирургическим лечением).

Одно из крупных проспективных исследований начала XXI века, в котором MacDonald et al. [37] сравнили адъювантную ХЛТ с исключительно хирургическим лечением у пациентов с преимущественно T1-T3 статусом первичной опухоли и N+ статусом регионарных лимфоузлов. Исследователи

продемонстрировали улучшение медианы ОВ в группе адъювантной ХЛТ по сравнению с группой только хирургического лечения – 36 месяцев и 27 месяцев соответственно (ОР 1,35, 95% ДИ, 1,09-1,66, $p=0,005$). Также и показатели БРВ оказались статистически значимо выше в группе комбинированного лечения: у больных, получивших адъювантную ХЛТ – 30 месяцев, только хирургическое лечение – 19 месяцев (ОР 1,52, 95% ДИ, 1,23-1,86, $p<0,001$). Исследование претерпело определенную критику со стороны хирургического сообщества, ссылаясь на низкую частоту выполнения адекватной лимфодиссекции (D1, D2), которая была выполнена лишь в 46% случаях. В 2012 году был опубликован анализ исследования с десятилетней медианой наблюдения, в котором Smalley et al. [114] подтвердили еще раз лучшие показатели ОВ (ОР 1,32, 95% ДИ, 1,1-1,6, $p=0,0046$) и БРВ (ОР 1,51, 95% ДИ, 1,25-1,83, $p<0,001$) в группе адъювантной ХЛТ. Исследователи утверждали, что адъювантная ХЛТ снижала риск как регионарных, так и отдаленных метастазов.

Не во всех исследованиях была подтверждена роль добавления ЛТ в улучшении отдаленных результатов лечения РЖ и КЭП. Тем не менее добавление ЛТ к хирургическому компоненту появилось в стандартах лечения в некоторых странах, например, в США.

Одновременно в 90-е годы появляются исследования, посвященные изучению роли адъювантной ХТ, которая, по мнению ряда исследователей, должна была улучшить отдаленные результаты лечения за счет санации микрометастазов, которые могли оставаться в кровотоке и лимфотоке после хирургического лечения. На добавление системной терапии к хирургическому лечению исследователи-онкологи возлагали большие надежды.

Результаты основных из них были систематизированы в ряде мета-анализов, которые подтвердили улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения на фоне комбинированного подхода. Так, в анализе Paoletti et al. [36] было продемонстрировано улучшение пятилетней ОВ на 5%: с 49,6% до 55,3% (ОР 0,82, 95% ДИ, 0,76-0,90, $p<0,001$) и показателей БРВ (ОР 0,82, 95% ДИ, 0,75-0,90, $p<0,001$). В наиболее крупном мета-анализе 2012 года Wen-Taο et al. [39], в

которое было включено 35 рандомизированных европейских и азиатских исследований, авторы продемонстрировали снижение риска смерти при включении адьювантной ХТ к хирургическому компоненту лечения. Однако исследователи сообщали о статистически значимом снижении риска смерти лишь в азиатской популяции пациентов (ОР 0,85, 95% ДИ, 0,74-0,98).

Большинство экспертов отмечали небольшое число пациентов, завершивших весь запланированный объем адьювантной ХТ, что могло ставить под сомнения ожидаемую эффективность системного лечения.

Именно эти и некоторые другие доводы послужили триггером к началу серии рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности периоперационной ХТ в составе комбинированного лечения РЖ и КЭП. Гипотеза ученых предполагала перенос определенного объема ХТ в предоперационный режим – провести часть курсов перед операцией, выполнить хирургический этап лечения, затем продолжить послеоперационный компонент лечения.

В 2006 году английское исследование MAGIC [80] подтвердили эффективность периоперационной ХТ достижением первичной конечной точки исследования – пятилетней выживаемости. Так, этот показатель в группе периоперационной ХТ составил 36%, в группе только хирургического лечения – 23% (ОР 0,75, 95% ДИ, 0,6-0,93, $p=0,009$). Французское исследование FNCLCC-FFCD также оказалось позитивным – достигло первичной конечной точки, показателей ОВ, продемонстрировав преимущество периоперационной ХТ перед исключительно хирургическим лечением. Показатели пятилетней ОВ в группе периоперационной ХТ составили 38%, в группе только хирургического лечения – 24% (ОР 0,69, 95% ДИ, 0,5-0,95, $p=0,02$).

Немецкое исследование FLOT4 [49] предложило трехкомпонентную схему ХТ с включением 5-фторурацила, доцетаксела и оксалиплатина, которая показала свое превосходство в улучшении показателей ОВ по сравнению с режимом ECF/ECX. Так, исследователи сообщили о медиане ОВ в группе FLOT равной 50

месяцам, в группе ECF/ECX равной 35 месяцам (ОР 0,77, 95% ДИ, 0,62-0,91, $p=0,012$).

Добавление бевацизумаба к периоперационной ХТ не принесло ожидаемых результатов, исследование ST03 [82] оказалось негативным – исследователи не продемонстрировали статистически значимую ОВ двух исследуемых группах.

Помимо того, что периоперационная ХТ позволила улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения, такой подход, за счет предоперационного блока ХТ, позволил оценить на операционном материале широкий профиль морфологических характеристик, определяющих чувствительность опухоли к ХТ.

Периоперационная ХТ входит в настоящее время в национальные клинические рекомендации РФ и ряда стран по лечению РЖ и КЭП [7, 9], однако проведение данного вида лечения сопровождается трудностями и увеличившимся числом осложнений в послеоперационной блоке лекарственного лечения. Ряд исследователей указывали, что значительному объему пациентов не удастся провести весь запланированный объем периоперационной ХТ в связи с послеоперационными осложнениями, нутритивным и функциональным статусом после хирургического лечения [49, 78, 80].

Проведение неполного объема запланированного лекарственного лечения, возможно, негативно сказывается на результатах лечения. На сегодняшний день нет результатов рандомизированных исследований, которые бы подтвердили или опровергли строгую необходимость послеоперационного блока ХТ. Однако опубликовано наблюдательное исследование Glatz et al. [84], которое сообщило об увеличении пятилетней ОВ в группе пациентов с завершением всего запланированного объема ХТ по сравнению с группой, в которой пациентам провели не все запланированные курсы ХТ – 75,8% против 40,3% соответственно ($p<0,001$). В то же время наблюдательные исследования Sisic et al. [108] и Drake et al. [34] не продемонстрировали статистически значимого улучшения пятилетней ОВ у пациентов, которые завершили весь запланированный объем ХТ.

Таким образом, нашла свое отражение концепция о переносе всего объема лекарственного лечения на предоперационный этап, что должно позволить решить некоторые проблемы. На сегодняшний день отсутствуют результаты крупных иностранных или отечественных исследований, которые оценивают роль неoadьювантной ХТ как части комбинированного лечения.

На основании вышесказанного целесообразно было провести исследование II фазы по оценке возможности выполнения и эффективности полной неoadьювантной ХТ, с последующим сравнительным ретроспективным анализом неoadьювантной ХТ и периоперационной ХТ в режиме FLOT.

В нашем исследовании [21] удалось достичь показателя однолетней безрецидивной выживаемости (первичная конечная точка) в группе неoadьювантной ХТ равного 79%, в группе периоперационной ХТ – 68% ($p=0,03$). Медиана БРВ составила 27,2 месяцев в группе неoadьювантной ХТ и 19,5 месяцев в группе периоперационной ХТ (ОР 0,54, 95% ДИ, 0,32-0,9, $p=0,02$). Полученные нами данные сопоставимы с результатами крупных международных рандомизированных исследований. В исследовании MAGIC однолетняя БРВ составила 70%, в исследовании FLOT4 этот показатель при проведении периоперационной ХТ по схеме FLOT составил 75%. Стоит отметить, что в нашем исследовании в обе группы пациенты включались из реальной клинической практики в МГОб №62 ДЗМ города Москвы и ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Пациенты из рутинной практики зачастую имеют более выраженную коморбидность и запущенность опухолевого процесса, чем популяция пациентов спланированного клинического исследования.

Мы предполагали, что за счет интенсификации режима до 8 курсов ХТ предоперационно, будет увеличена частота снижения патоморфологической стадии после хирургического лечения (down-staging), что приведет к росту частота R0 резекций с полным и субтотальным патоморфозом (TRG 1-2 по Mandard).

Наша гипотеза основывалась на результатах некоторых нерандомизированных исследований 2 фазы, в которых сообщалось о статистически значимом улучшении отдаленных результатов лечения при достижении патоморфоза 1-2 степени по Mandard в опухоли [37]. В еще одном исследовании Deng et al. [35] отмечалось улучшение отдаленных результатов лечения в подгруппе пациентов с полным лечебным патоморфозом или со снижением стадии онкологического процесса (down-staging) после лекарственного лечения.

В рамках исследования мы проанализировали профиль токсичности в группе неoadьювантной ХТ и периоперационной ХТ. Мы стратифицировали профиль токсичности на гематологическую и негематологическую в каждой группе пациентов. Гематологическая токсичность в основном была представлена нежелательными явлениями 1-2 степени, что является приемлемым. В подгруппе осложнений 3-4 степени, при оценке по пациентам, превалировала нейтропения, которая составила 30,5% (29/95) в группе неoadьювантной ХТ, в группе периоперационной ХТ это нежелательное явление составило 44,6% (41/92). При оценке нейтропении по курсам, встречаемость оказалась несколько ниже, что вполне ожидаемо. Так, в группе неoadьювантной ХТ нейтропения 3-4 степени отмечена в 97/734 (13,2%) курсах, в группе периоперационной ХТ в 139/619 (22,5%) курсах. Стоит отметить, что частота нейтропении 3-4 степени в подгруппе неoadьювантной ХТ ниже таковой в исследовании FLOT4, где сообщалось о частоте нейтропении 3-4 на уровне 51%. В группе периоперационной ХТ нашего исследования нейтропения 3-4 степени сопоставима с таковой в исследовании FLOT4. Стоит отметить, что частота профилактики фебрильной нейтропении в группе неoadьювантной ХТ (38,9%) несколько выше, чем в исследовании FLOT4, в котором сообщалось о профилактике Г-КСФ в 34% случаях. Однако, частота применения Г-КСФ оказалась сопоставимой в группе периоперационной ХТ (30,4%) и в исследовании FLOT4. Первичная профилактика не является стандартной сопроводительной опцией при проведении ХТ в режиме FLOT.

Частота фебрильной нейтропении в нашем исследовании выше, чем в исследованиях FLOT4 [49], в котором она отмечена в 1% случаев в группе ECF/ECX и в 2% случаях в группе FLOT, по нашим данным этот показатель достиг 6,3% в группе неoadьювантной ХТ и 9,8% в группе периоперационной ХТ.

Частота тромбоцитопении в нашем исследовании также оказалась несколько выше таковой, чем в исследованиях MAGIC [80] и FLOT4, в которых сообщалось о тромбоцитопении 3-4 степени на уровне 3,4% и 2% соответственно, по нашим данным этот показатель составил 5,3% в группе неoadьювантной ХТ и 7,6% в группе периоперационной ХТ.

Подгруппа негематологических нежелательных явлений 3-4 степени в основном представлена тошнотой, рвотой, диареей и полинейропатией. Тошнота 3-4 степени в группе неoadьювантной ХТ отмечена в 9,5% случаях, в группе периоперационной ХТ в 13%. Этот показатель сопоставим между группой неoadьювантной ХТ и исследованием FLOT4. Однако, в группе периоперационной ХТ он оказался выше в нашем исследовании, чем таковой в исследовании FLOT4, в котором сообщалось о частоте тошноты 3-4 степени в 7% случаях.

В нашем исследовании отмечено незначительное увеличение частоты рвоты 3-4 степени, чем в исследовании FLOT4, в котором сообщалось о таковой в 2%, в нашем исследовании она отмечена в 7,4% случаях в группе неoadьювантной ХТ и в 6,5% случаях в группе периоперационной ХТ. Данные нашего исследования в обеих группах превосходят таковые в исследовании MAGIC, в котором сообщалось о 15,7% частоты рвоты 3-4 степени.

Диарея была отмечена преимущественно 1-2 степени по СТСАЕ 4.0, однако, в 13,7% случаях отмечена диарея 3-4 степени в группе неoadьювантной ХТ и в 9,8% в группе периоперационной ХТ. Стоит сказать, что в группе неoadьювантной ХТ этот показатель незначительно выше такового в исследовании FLOT4, в котором диарея 3-4 степени отмечена в 10% случаях, с группой периоперационной ХТ нашего исследования показатели исследования FLOT4 сопоставимы.

Полинейропатия 3-4 степени сопоставима с таковой в исследовании FLOT4, в котором она отмечена в 7% случаях, по данным нашего исследования в 8,4% случаях в группе неоадьювантной ХТ. В группе периоперационной ХТ этот показатель отмечен на уровне 10,7%, что превосходит аналогичный показатель в исследовании FLOT4.

Частота стоматита 3-4 степени и гепатотоксичности 3-4 степени в обеих группах сопоставима с аналогичными показателями в исследовании FLOT4.

Таким образом, по некоторым нежелательным явлениям отмечены отклонения в группе неоадьювантной ХТ в сторону увеличения частоты встречаемости по сравнению с исследованием FLOT4, однако, колебания встречаемости являются приемлемыми для клинической практики. Они вполне могут быть коррегированы более активной сопроводительной терапией. Стоит отметить, что профиль токсичности группы неоадьювантной ХТ в целом сопоставим с таковым в группе периоперационной ХТ нашего исследования, а по частоте нейтропении 3-4 степени отмечено статистически значимое снижение этого показателя в группе неоадьювантной ХТ по сравнению с группой периоперационной ХТ (при определении токсичности по курсам: 13,2% против 22,5%, $p=0,0001$).

Нами был проведен дополнительный анализ второй половины лекарственной терапии – четырех курсов в группе неоадьювантной ХТ (5-8 курсы ХТ) и послеоперационный блок (4 курса) периоперационной ХТ. Это, по нашему мнению, позволило продемонстрировать увеличение токсичности у пациентов за счет проведения последних четырех курсов в послеоперационном периоде по сравнению с проведением аналогичных курсов перед операцией – в режиме полной неоадьювантной ХТ. Так, по нашим данным, нейтропения 3-4 степени отмечена у 26 (34,7%) пациентов в группе периоперационной ХТ и у 17 (17,9%) в группе неоадьювантной ХТ ($p=0,02$); астения 3-4 степени у 7 (9,3%) пациентов в группе периоперационной ХТ и у 1 (1,1%) пациента в группе неоадьювантной ХТ ($p=0,02$). Стоит отметить, что именно эти нежелательные явления наиболее часто являются причиной преждевременного завершения лекарственного лечения.

Анализируя частоту периоперационных осложнений, стоит отметить, что частота таковых в нашем исследовании была значительно ниже, чем в исследовании FLOT4, в котором они отмечены у половины пациентов. По нашим данным – у 14,9% в группе неoadьювантной ХТ и у 22,5% в группе периоперационной ХТ ($p=0,25$). В исследовании FLOT4 сообщалось о повторных операциях по поводу хирургических осложнений в 10% случаях, по нашим данным – в 2,1% (2/94) случаев в группе неoadьювантной ХТ и в 5,6% (5/89) случаев в группе периоперационной ХТ ($p=0,27$).

По данным нашего исследования, хирургическое лечение проведено у 94/95 (98,9%) пациентов в группе неoadьювантной ХТ и у 89/92 (96,7%) пациентов в группе периоперационной ХТ ($p=0,36$). Во всех случаях, где это определено методологией хирургического пособия, была выполнена лимфодиссекция в объеме D2, лишь в 1,1% (1/89) случаев выполнена лимфодиссекция D1 в связи с выполнением дистальной субтотальной резекции желудка. В исследовании FLOT4 частота лимфодиссекции в объеме D2 составила 57%. Частота R0 резекций, по нашим данным, составила 97,9% в группе неoadьювантной ХТ и 95,5% в группе периоперационной ХТ. И эти показатели несколько превосходят аналогичные в эталонном исследовании FLOT4, в котором отмечена частота R0 резекции на уровне 85% в группе периоперационной ХТ в режиме FLOT.

Стоит отметить, что результаты хирургического лечения и частота послеоперационных осложнений во многом обусловлены совершенством хирургической техники врачей-онкологов, выполнявших хирургический этап комбинированного лечения. Несмотря на то, что пациенты проходили лечения в двух разных онкологических клиниках города Москвы, хирургические подходы и методология операционных этапов единообразны. Врачи-онкохирурги в этих лечебных учреждениях являются приверженцами и последователями одной школы отечественной онкохирургии, которой были разработаны принципы хирургического лечения пациентов с заболеваниями торако-абдоминальной локализации, а затем тиражированы как универсальные.

Частота полных патоморфологических ответов (TRG 1 по Mandard) составила, по данным нашего исследования, 17% (16/94) в группе неoadьювантной ХТ и 13,5% (12/89) в группе периоперационной ХТ ($p=0,54$).

Анализируя собственные результаты [8], стоит отметить, что в группе неoadьювантной ХТ удалось достичь большей частоты патоморфологических ответов 1-2 степени по сравнению с группой периоперационной ХТ – 40,4% против 23,6% соответственно ($p=0,02$). Частота снижения стадии заболевания после лекарственного лечения также превосходит в группе неoadьювантной ХТ таковую в группе периоперационной ХТ – 60,6% против 46,1% соответственно ($p=0,05$) и является определяющей прогноз течения заболевания.

В английском исследовании ST03 [82] и исследовании, представленном на ASCO в 2021 году Naruarachi et al. [37], было отмечено, что достижение патоморфоза TRG 1-2 по сравнению с TRG ≥ 3 статистически значимо улучшает отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов – ОВ и БРВ. Аналогичные результаты нами были получены в ходе подгруппового анализа БРВ в зависимости от наличия/отсутствия TRG 1-2 в опухоли после проведенного лекарственного лечения. Так, в группе неoadьювантной ХТ у пациентов с наличием TRG 1-2 в опухоли медиана БРВ составила 27,6 месяцев, в подгруппе отсутствия патоморфоза 1-2 степени – 22,6 месяца (ОР 1,7, 95% ДИ, 0,87-3,24, $p=0,1$). Аналогично и в группе периоперационной ХТ: медиана БРВ у пациентов с наличием TRG 1-2 достигнута не была, в подгруппе отсутствия патоморфоза 1-2 степени - 16,5 месяцев (ОР 2,12, 95% ДИ, 0,89-5,03, $p=0,09$).

По данным нашего исследования, среди многочисленных проанализированных факторов, благоприятными предикторными в отношении рецидива во всех вариантах ХТ являлось снижение стадии онкологического процесса, также тенденцией к снижению риска рецидива обладает проведение полной неoadьювантной ХТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак желудка на сегодняшний день является второй по распространенности онкологической патологией желудочно-кишечного тракта, в последние годы занимает лидирующие позиции в структуре смертности от онкологических заболеваний в нашей стране.

Почти у половины пациентов с впервые выявленным РЖ заболевание имеет местно-распространенный характер онкологического процесса. Несмотря на значительные усилия клиницистов по разработке новых опций лечения, прогноз у данной категории больных остается неблагоприятным. В течение длительного времени золотым стандартом лечения РЖ считалось выполнение резекции желудка или гастрэктомии в сочетании с D2-лимфодиссекцией. Трансформацию подходов от хирургического лечения к комбинированному можно считать революционной. Интенсификация терапии за счет добавления лекарственной опции в периоперационном режиме позволило улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. Сегодня проведение периоперационной ХТ и выполнение операции является стандартом как во всем мире, так и в РФ.

Режим лекарственной терапии FLOT продемонстрировал преимущество в качестве лекарственной опции периоперационной ХТ комбинированного лечения местно-распространенного РЖ и КЭП. Однако стоит отметить, что во всех исследованиях, посвященных периоперационной ХТ, только около половины пациентов завершили весь запланированный объем лекарственного лечения. В первую очередь это связано с низкими функциональными резервами пациентов и сложностями поддержания полноценного нутритивного статуса в раннем послеоперационном периоде, наличие послеоперационных осложнений, препятствующих продолжению послеоперационного блока ХТ.

Данное исследование посвящено анализу непосредственных и отдаленных результатов лечения 187 пациентов с местно-распространенным РЖ и КЭП. В одной группе исследования (n=95) пациенты получали полную неоадьювантную ХТ по протоку FLOT с последующей операцией, во второй группе (n=92)

пациентам проводилась периоперационная ХТ по той же схеме с выполнением операции.

На основании полученных данных, переносимость всего запланированного объема лекарственного лечения оказалась выше в группе полной неoadьювантной ХТ по сравнению с периоперационной ХТ - 88,4% и 57,6% соответственно ($p=0,0001$).

По результатам анализа, режим полной неoadьювантной ХТ по схеме FLOT при местно-распространенном РЖ и КЭП обеспечивает достоверное увеличение однолетней БРВ по сравнению с группой периоперационной ХТ, увеличивая медиану БРВ на 7,7 месяцев – 79% и 68% соответственно (ОР 0,54, 95% ДИ, 0,32-0,9, $p=0,02$).

Результаты нашего исследования продемонстрировали увеличение частоты снижения стадии опухолевого процесса и частоты полных патоморфологических ответов на фоне проведенного лекарственного лечения в группе неoadьювантной ХТ (60,6% и 17%, соответственно) по сравнению с группой периоперационной (46,1% и 13,5%, соответственно).

Профиль токсичности неoadьювантной ХТ характеризует режим переносимым и безопасным, а также легко воспроизводимым в реальной клинической практике лечебных учреждений. В результате проведенного анализа хирургических осложнений, продемонстрирована сопоставимая частота периоперационных осложнений в обеих группах. Это указывает на то, что перенос 4 курсов ХТ (послеоперационного блока) в неoadьювантный режим не ухудшает профиль данных осложнений.

На основании проведенного многофакторного анализа, с целью определения предиктора рецидива, отмечено, что снижение стадии онкологического процесса снижает на 60% риск развития рецидива (ОР 0,4, 95% ДИ, 0,22-0,726, $p=0,0001$). Также прогностически благоприятным фактором, по данным проведенного многофакторного анализа, является проведение неoadьювантной ХТ, которая позволяет снизить риск рецидива более чем на 30% (ОР 0,63, 95% ДИ, 0,377-1,045, $p=0,07$). Неoadьювантная ХТ имеет тенденцию к

снижению риска развития рецидива, вероятно, это обусловлено недостаточной мощностью исследования, чтобы этот фактор имел статистическую значимость.

Таким образом, анализируя данные международной литературы и собственные результаты, можно предположить, что проведение неoadьювантной ХТ позволяет увеличить частоту полных и субтотальных патоморфологических ответов, увеличить частоту снижения стадии заболевания. Эти факторы, как мы упоминали ранее, способствуют увеличению показателей выживаемости, что и было подтверждено в нашем исследовании. Вероятнее всего, такие эффекты неoadьювантной ХТ реализуются за счет интенсификации лекарственного лечения на предоперационном этапе. Перенос всего объема ХТ в неoadьювантный режим позволяет достичь значимого увеличения частоты выполнения всего запланированного объема лекарственной терапии.

Учитывая сопоставимую токсичность и хирургические осложнения в обеих группах исследования, полная неoadьювантная ХТ по протоколу FLOT безопасна для применения в клинической практике.

Несмотря на позитивные результаты нашего исследования, в настоящее время является приоритетной задачей определение популяции пациентов, которым возможно редуцировать объем ХТ без снижения эффективности. Одним из возможных факторов стратификации может служить актуальная молекулярная классификация РЖ. Принимая во внимание предиктивную роль микросателлитной нестабильности, одним из потенциально перспективных направлений является изучение эффективности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у данной популяции пациентов. Продолжаются крупные рандомизированные исследования, направленные на попытку улучшения результатов комбинированного лечения местно-распространенного РЖ и КЭП посредством добавления иммунотерапевтического препарата к периоперационному режиму ХТ или проведение монотерапии ингибитором PD-1 в периоперационном режиме. Ожидаемые результаты этих исследований позволят сделать терапию местно-распространенного РЖ персонифицированной. Также у пациентов с MSI-H-статусом опухоли в перспективе возможно редуцировать

объем ХТ, принимая во внимание тот факт, что проведение послеоперационного блока ХТ не улучшало отдаленные результаты лечения.

ВЫВОДЫ

1. Неoadьювантная ХТ по схеме FLOT у больных РЖ и КЭП обеспечивает статистически значимое увеличение однолетней БРВ до 79% по сравнению с группой периоперационной ХТ – 68% (ОР 0,54, 95% ДИ, 0,32-0,9, $p=0,02$), а также достоверное увеличение медианы БРВ на 7,7 месяцев: 27,2 и 19,5 месяцев соответственно.

2. Переносимость лекарственного лечения оказалась достоверно выше в группе неoadьювантной ХТ: весь планируемый объем ХТ завершили 88,4% против 57,6% в группе периоперационной ХТ ($p=0,0001$). Частота гематологической токсичности, а именно нейтропения 3-4 степени, оказалась значимо ниже в группе неoadьювантной ХТ по сравнению с группой периоперационной ХТ: 30,5% и 44,6% соответственно ($p=0,009$), в профиле негематологической токсичности, астения 3 степени, выше в группе периоперационной ХТ по сравнению с неoadьювантной ХТ – 9,8% и 1,1% соответственно ($p=0,008$).

3. Неoadьювантная ХТ позволяет достоверно снизить стадию онкологического процесса у 60,6% больных местно-распространенным РЖ и КЭП, тогда как в группе периоперационной ХТ удалось достичь только у 46,1% ($p=0,05$).

4. Неoadьювантная ХТ не увеличивает частоту послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo у пациентов с местно-распространенным РЖ и КЭП по сравнению с группой периоперационной ХТ: 14,9% и 22,5% ($p=0,25$).

5. По данным многофакторного анализа, проведение неoadьювантной ХТ ассоциировано с тенденцией к снижению риска рецидива (ОР 0,63, 95% ДИ, 0,377-1,045, $p=0,07$), а единственным независимым благоприятным фактором, ассоциировавшимся со снижением риска развития рецидива при всех вариантах ХТ, является только снижение стадии опухолевого процесса (ОР 0,4, 95% ДИ, 0,22-0,726, $p=0,0001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение полной неоадьювантной ХТ в режиме FLOT в рамках комбинированного лечения местно-распространенного РЖ и КЭП позволяет улучшить однолетнюю БРВ.

2. На основании полученных данных в нашем исследовании, режим полной неоадьювантной ХТ в режиме FLOT обладает удовлетворительным профилем токсичности и является безопасным для применения в рутинной клинической практике.

3. Проведение полной неоадьювантной ХТ в режиме FLOT увеличивает частоту полных патоморфологических ответов опухоли и увеличивает частоту снижения стадии онкологического процесса, которая, на основании проведенного нами анализа, является независимым благоприятным фактором снижения риска рецидива.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) - диаграмма с указанием количества пациентов, процессов их распределения между группами и причин исключения из исследования;

CTCAE 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0) – общие терминологические критерии нежелательных явлений версии 4.0

Down-staging – снижение стадии онкологического процесса на фоне лекарственного лечения

HER2 – рецептор эпидермального фактора роста, тип 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)

MSI – микросателлитная нестабильность (microsatellite instability)

NCCN – Национальная Сеть Специализированных Онкологических Центров США

NEJM - The New England Journal of Medicine (периодическое научное издание)

R0 – радикальная операция (без признаков остаточной опухоли)

RECIST – критерии ответа солидных опухолей на терапию (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

SEER - источник статистической информации о онкологических заболеваниях в США (Surveillance, Epidemiology, and End Results)

TRG – степень регрессии опухоли (tumor regression grade)

Vs (versus) – в сравнении

БРВ – безрецидивная выживаемость

ВБП – время без прогрессирования

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ДИ – доверительный интервал

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПЖ – продолжительность жизни

РЖ – рак желудка

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХТ – химиотерапия

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭндоУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов, М.И. Современная хирургия рака желудка: от D2 к D3 / М.И. Давыдов, И.Н. Туркин, Б.Е. Полоцкий // Материалы IX Российского онкологического конгресса. – Москва. – 2005. – С. 41-43.
2. Давыдов, М.И. Энциклопедия хирургии рака желудка / М.И. Давыдов, И.Н. Туркин, М.М. Давыдов. – Москва : ЭКСМО, 2011. – С. 536.
3. Дмитриев, Е.Г. Хирургическое лечение рака желудка: современное состояние и перспективы (обзор зарубежной литературы) / Е.Г. Дмитриев, Н.В. Михайлова // Поволжский онкологический вестник. – 2010. – №4. – С. 74-81.
4. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2020 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – С. 252.
5. Карачун, А.М. Дифференцированная хирургическая тактика лечения больных раком желудка : Дис. ... д-ра. мед. наук: 14.01.12 / А.М. Карачун. – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. – Санкт-Петербург, 2014. – 279 с.
6. Кардиоэзофагеальный рак: классификация, хирургическая тактика, основные факторы прогноза / М. И. Давыдов, И. Н. Туркин, И. С. Стилиди [и др.] // Вестник Российского Онкологического Научного Центра имени Н.Н. Блохина РАМН. – 2003. – № 1. – С.82-89.
7. Клинические рекомендации. Рак желудка. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. – 2023. - URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/574_1 (дата обращения 04.11.2023).
8. Патоморфологический регресс опухоли как критерий эффективности полной неоадьювантной химиотерапии в режиме FLOT у пациентов местно-распространенным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода / А. Ю. Анохин, П. В. Кононец, Д. Ю. Каннер [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2024. – Т. 15. – № 2. – С. 9-22.

9. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка / Н.С. Бесова, А.А. Трякин, Е.В. Артамонова [и др.] // Злокачественные опухоли [специальный выпуск]. – 2022. – Т. 12. – № 3s2. – С. 382-400.
10. Рак желудка. Эпидемиологические особенности на современном этапе / Н.А. Шаназаров, А.М. Машкин, Ж.К. Сагандыков [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4 – С. 256.
11. Результаты хирургического лечения местнораспространенного рака желудка / А.М. Карачун, Г.И. Синенченко, Л.Д. Роман [и др.] // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56. – № 1. – С. 24-28.
12. Роль хирургического компонента в комплексном лечении рака желудка / С. В. Гамаюнов, В. В. Слугарев, А. Н. Денисенко [и др.] // Медицинский альманах. – 2011. – № 5. – С. 54-60.
13. Стилиди, И.С. Современные представления об основных принципах хирургического лечения местно-распространенного рака желудка. / И.С. Стилиди, С.Н. Неред // Практическая онкология. – 2009. – Т.10. – №1. – С. 20-27.
14. Тер-Ованесов, М.Д. Современное состояние проблемы комбинированного лечения местнораспространенного рака желудка. Достижения и неудачи: основные тенденции клинической онкологии / М.Д. Тер-Ованесов, О.Э. Фатуев, А.С. Габоян // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61 – №3. – С. 329-338.
15. Тер-Ованесов, М.Д. Факторы прогноза хирургического лечения рака проксимального отдела желудка : Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / М.Д. Тер-Ованесов. – ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – Москва, 2007. – 394 с.
16. Туркин, И.Н. Стратегия хирургии рака желудка : Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12 / И.Н. Туркин. – ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. – Москва, 2013. – 391 с.
17. Туркин, И.Н. Что определяет объем лимфодиссекции при раннем раке желудка? / И.Н. Туркин, М.И. Давыдов // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – №2. – С.12-17.

18. Тюляндин, С.А. Адьювантная терапия рака желудка: настало ли ее время? // Газета общества онкологов-химиотерапевтов / С.А. Тюляндин. – 2012. – Т. 10. – №8. – С. 19-20.
19. Тюляндин, С.А. Химиотерапия рака желудка / С.А. Тюляндин // Практическая онкология. – 2001. – Т. 2. – №3. – С. 44-51.
20. Шаназаров, Н.А. Различные объемы лимфодиссекции в хирургическом лечении рака желудка / Н.А. Шаназаров, А.Г. Синяков, Н.С. Райков // Тюменский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 90-91.
21. Эффективность полной неoadьювантной химиотерапии в режиме FLOT у пациентов с местно-распространенным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода: результаты исследования II фазы / А. Ю. Анохин, П. В. Кононец, Д. Ю. Каннер [и др.] // Хирургия и онкология. – 2024. – Т. 14. – № 2. – С. 62-71.
22. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer / R. Coombes, P. Schein, C. Chilvers [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 1990. – Vol. 8. – № 8. – P. 1362-1369.
23. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, epirubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer / N. Tsavaris, K. Tentas, P. Kosmidis [et al.] // Chemotherapy. – 1996. – Vol. 42. – № 3. – P. 220-226.
24. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial / Y.J. Bang, Y.W. Kim, H.K. Yang [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 379. – № 9813. – P. 315-321.
25. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine / S. Sakuramoto, M. Sasako, T. Yamaguchi [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 357. – № 18. – P. 1810-1820.
26. Adjuvant chemotherapy in completely resected gastric cancer: a randomized phase III trial conducted by GOIRC / F. Di Costanzo, S. Gasperoni, L. Manzione [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2008. – Vol. 100. – № 36. – P. 388-398.

27. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801) / O. Bouche, M. Ychou, P. Burtin [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2005. – Vol. 16. – № 9. – P. 1488-1497.

28. Adjuvant chemotherapy with 5-FU, adriamycin, and mitomycin-C (FAM) versus surgery alone for patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: Southwest Oncology Group study / J.S. Macdonald, T.R. Fleming, R.F. Peterson [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 1995. – Vol. 2. – № 6. – P. 488-494.

29. Adjuvant chemotherapy with epirubicin, leucovorin, 5-fluorouracil and etoposide regimen in resected gastric cancer patients: a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM 9602 Study) / F. De Vita, F. Giuliani, M. Orditura [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2007. – Vol. 18. – № 8. – P. 1354-1358.

30. Adjuvant Chemotherapy with Etoposide, Adriamycin and Cisplatin Compared with Surgery Alone in the Treatment of Gastric Cancer: A Phase III Randomized, Multicenter, Clinical Trial / J. Kulig, P. Kolodziejczyk, M. Sierzega [et al.] // *Oncology*. – 2010. – Vol. 78. – № 1. – P. 54-61. DOI: 10.1159/000292360.

31. Adjuvant Chemotherapy with Mitomycin C, and with a Multi-drug Combination of Mitomycin C, 5-Fluorouracil and Cytosine Arabinoside after Curative Resection of Gastric Cancer / T. Nakajima, A. Fukami, K. Tacagy [et al.] // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 1980. – Vol. – 10. – № 2. – P. 187-194.

32. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. Gastric Cancer Surgical Study Group / T. Nakajima, A. Nashimoto, M. Kitamura [et al.] // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354. – № 9175. – P. 273-277.

33. Altekruse, S.F. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. / S.F. Altekruse, C.L. Kosary, M. Krapcho et al. // National Cancer Institute. SEER Web site. – URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/sections.html. Updated June 30, 2010.

34. Analysis of the survival impact of postoperative chemotherapy after preoperative chemotherapy and resection for gastric cancer / J. Drake, Z. Stiles, M. Tsao [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2021. – Vol. 28. – № 3. – P.1417-1427.

35. Association of Preoperative Chemosensitivity with Postoperative Survival in Patients with Resected Gastric Adenocarcinoma / L. Deng, A. Groman, C. Jiang [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2021. – Vol. 4. – № 11. – e2135340.
36. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis / X. Paoletti, K. Oba, T. Burzykowski [et al.] // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303. – № 17. – P. 1729-1737.
37. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction / J.S. Macdonald, S.R. Smalley, J. Benedetti [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 345. – № 10 – P. 725-730.
38. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomized phase 3 trial / A. Cats, E. Jansen, N. van Grieken [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 19. – № 5. – P. 616-628.
39. Chinese Patients with Gastric Cancer Need Targeted Adjuvant Chemotherapy Schemes / W. Shi, L. Wei, J. Xiang [et al.] // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2012. – Vol. 13. – № 10. – P. 5263-5272.
40. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma / Cancer Genome Atlas Research Network // *Nature*. – 2014. – Vol. 513. – № 7517. – P. 202-209.
41. Degiuli, M. Survival of early gastric cancer in a specialized European Center. Which Lymphadenectomy is necessary? / M. Degiuli, F. Calvo // *World Journal of Surgery*. – 2006. – Vol. 30. – № 12. – P. 2193-2203.
42. Disadvantage of operation cost in laparoscopy-assisted distal gastrectomy under the national health insurance system in Japan / Y. Hoya, T. Taki, Y. Tanaka [et al.] // *Digestive Surgery*. – 2010. – Vol. 27. – № 5. – P. 343-346.
43. Does graded histologic response after neoadjuvant chemotherapy predict survival for completely resected gastric cancer? / J.C. Mansour, L. Tang, M. Shah [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2007. – Vol. 14. – № 12. – P. 3412-3418.

44. Final results of a phase III clinical trial of adjuvant chemotherapy with the modified fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin regimen in resectable gastric cancer / M. Lise, D. Nitti, A. Marchet [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 1995. – Vol. 13. – № 11. – P. 2757-2763.
45. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer / M. Sasako, S. Sakuromoto, H. Katai [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29. – № 33. – P. 4387-4393.
46. Gastric cancer / E. Van Cutsem, X. Sagaert, B. Topal [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – № 10060. – P. 2654-2664.
47. Gastric cancer / V. Catalano, R. Labianca, G.D. Beretta [et al.] // *Critical Reviews in Oncology-Hematology*. – 2009. – Vol. 71. – № 2. – P. 127-164. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.01.004.
48. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, 2021 / H. Sung, J. Ferlay, R. Siegel [et al.] // *CA Cancer Journal for Clinicians*. – 2021. – Vol. 71. – № 3. – P. 209-249.
49. 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 / S.E. Al-Batran, R.D. Hofheinz, C. Pauligk [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2016. – Vol. 17. – № 12. – P. 1697-708.
50. Hohenberger, P. Gastric cancer / P. Hohenberger, S. Gretschel // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – № 9380. – P. 305-315.
51. Immunotherapy in MSI/dMMR tumors in the perioperative setting: The IMHOTEP trial / C. Coutzac, F. Bibeau, A. Ben [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2022. – Vol. 54. – № 10. – C. 1335-1341.
52. Impact of extended lymphadenectomy on morbidity, mortality, recurrence and 5-year survival after gastrectomy for cancer. Meta-analysis of randomized clinical

trials / S. Lustosa, H. Saconato, A. Atallah [et al.] // *Acta Cirurgica, Brasileira.* – 2008. – Vol. 23. – № 6. – P. 520-530.

53. Improved survival in patients with lymph node-positive gastric cancer who received preoperative radiation. An analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database / R. Shridhar, G. Dombi, S. Finkelstein [et al.] // *Cancer.* – 2011. – Vol.11. – № 17. – P. 3908-3916.

54. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability as a Biomarker in Gastric Cancer / F. Pietrantonio, R. Miceli, A. Raimondi [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2019. – Vol. 37. – № 35. – P. 3392-3400.

55. Integration of trastuzumab (T), with or without pertuzumab (P), into perioperative chemotherapy (CT) of HER-2 positive gastric (GC) and esophagogastric junction cancer (EGJC): First results of the EORTC 1203 INNOVATION study, in collaboration with the Korean Cancer Study Group, and the Dutch Upper GI Cancer group / A.D. Wagner, H.I. Grabsch, M. Mauer [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2023. – Vol. 41. – № 16. – suppl.4057.

56. Is signet-ring cell carcinoma a specific entity among gastric cancers? / T. Voron, M. Messenger, A. Duhamel [et al.] // *Gastric Cancer.* – 2016. – Vol. 19. – № 4. – P. 1027-1040.

57. KEYNOTE-585: Phase III study of perioperative chemotherapy with or without pembrolizumab for gastric cancer / Y.J. Bang, E. Van Cutsem, C.S. Fuchs [et al.] // *Future Oncology.* – 2019. – Vol. 15. – № 9. – P. 943-952.

58. Kitano, S. Current status of laparoscopic gastrectomy for cancer in Japan / S. Kitano, N. Shiraishi // *Surgical Endoscopy.* – 2004. – Vol. 18. – № 2. – P. 182-185.

59. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: a case-control study / M. Scatizzi, K.C. Kroning, E. Lenzi [et al.] // *Updates in Surgery.* – 2011. – Vol. 63. – № 1. – P. 17-23.

60. Laparoscopy-assisted gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: a monoinstitutional Western center experience / E. Orsenigo, S. Di Palo, A. Tamburini [et al.] // *Journal of Surgical Oncology.* – 2010. – Vol. 102. – № 1. – P. 77-81.

61. Long-term oncologic outcomes from laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a single-center experience of 601 consecutive resections / S.W. Lee, E. Nomura, G. Bouras [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2010. – Vol. 17. – № 7. – P. 1777-1786.
62. Lymphadenectomy for gastric cancer in clinical trials: update / J.D. Roder, J.J. Bonenkamp, J. Craven [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 1995. – Vol. 19. – № 4. – P. 546-553.
63. MATTERHORN: phase III study of durvalumab plus FLOT chemotherapy in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer / Y.Y. Janjigian, E. Van Cutsem, K. Muro [et al.] // *Future Oncology*. – 2022. – Vol. 18. – № 20. – P. 2465-2473.
64. Meta-analysis of laparoscopy-assisted distal gastrectomy and conventional open distal gastrectomy for early gastric cancer / J.S. Peng, H. Song, Z.L. Yang [et al.] // *Gastrointestinal Surgery*. – 2010. – Vol. 14. – № 6. – P. 958-964.
65. Mirza, A. The postoperative component of MAGIC chemotherapy is associated with improved prognosis following surgical resection in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas / A. Mirza, S. Pritchard, I. Welch // *International Journal of Surgical Oncology*. – 2013. – Vol. 2013. - №1. - e781742.
66. Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival: an exploratory analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial / E. Smyth, A. Wotherspoon, C. Peckitt [et al.] // *JAMA Oncol*. – 2017. – Vol. 3. – № 9. – P. 1197-1203.
67. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: Interim analysis of the Italian Gastric Cancer study Group, randomised surgical trial / M. Degiuli, M. Sasako, M. Calgaro [et al.] // *EJSO*. – 2004. – Vol. 30. – № 3. – P. 303-308.
68. National Surgical Adjuvant Study of Gastric Cancer Group. Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer / T. Nakajima, T. Kinoshita, A. Nashimoto [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2007. – Vol. 94. – № 12. – P.1468-1476.

69. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Gastric cancer // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2022. – Vol.2. – URL : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf

70. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European organisation for research and treatment of cancer randomized trial 40954 / C. Schuhmacher, S. Gretschel, F. Lordick [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28. – № 35. – P. 5210-5218.

71. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials / F. Coccolini, M. Nardi, G. Montori [et al.] // International Journal of Surgery. – 2018. – Vol. 51. – P. 120-127.

72. Neoadjuvant chemotherapy versus direct surgery for locally advanced gastric cancer with serosal invasion (cT4NxM0): a propensity score-matched analysis / W. Xu, L. Wang, C. Yan [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2021. – Vol. 11. – P. 718556-718566.

73. NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma - Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors / C. Schulz, F. Kullmann, V. Kunzmann [et al.] // International Journal of Cancer. – 2015. – Vol. 137. – № 3. – P. 678-685.

74. Ohtsu, A. Disparities in gastric cancer chemotherapy between the East and West / A. Ohtsu, S. Yoshida, N. Saijo // Journal of Clinical Oncology. – 2006. – Vol. 24. – № 14. – P. 2188-2196.

75. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations / A.M. Mandard, F. Dalibard, J.C. Mandard [et al.] // Cancer. – 1994. – Vol. 73. – P. 2680-2686.

76. Pathological complete remission in patients with oesophagogastric cancer receiving preoperative 5-fluorouracil, oxaliplatin and docetaxel / N. Homann, C. Pauligk, K. Luley [et al.] // International Journal of Cancer. – 2012. – Vol. 130. – № 7. – P. 1706-1713.

77. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency / D.T. Le, J.N. Uram, H. Wang [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372. – № 20. – P. 2509-2520.

78. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFOCD multicenter phase III trial / M. Ychou, V. Boige, J. Pignon [et al.] // *JCO*. – 2011. – Vol. 29. – № 13. – P. 1715-1721.

79. Perioperative chemotherapy more of a benefit for overall survival than adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: an updated Meta-analysis / Y. Yang, X. Yin, L. Sheng [et al.] // *Scientific Reports*. – 2015. – Vol. 5. – P. 12850.

80. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer / D. Cunningham, W.H. Allum, S.P. Stenning [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 355. – № 1. – P. 11-20.

81. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial / S.E. Al-Batran, N. Homann, C. Pauligk [et al.] // *Lancet*. – 2019. – Vol. 393. – № 10184. – P. 1948-1957.

82. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2–3 trial / D. Cunningham, S. Stenning, E. Smyth [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 18. – № 3. – P. 357-370.

83. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial / X. Zhang, H. Liang, Z. Li [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 22. – № 8. – P. 1081-1092.

84. Perioperative platin-based chemotherapy for locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: Postoperative chemotherapy has a substantial impact

on outcome / T. Glatz, P. Bronsert, M. Schäfer [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 41. – № 10. – P. 1300-1307.

85. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: Final results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO / R.D. Hofheinz, G.M. Haag, T.J. Ettrich [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 38. – № 15. – suppl.4502.

86. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial / J. Lee, D. Lim, S. Kim [et al.] // *JCO*. – 2012. – Vol. 30. – № 3. – P. 268-273.

87. Positive results of adjuvant mitomycin C in resected gastric cancer: a randomised trial on 134 patients / J.J. Grau, J. Estape, F. Alcobendas [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 1993. – Vol. 29. – № 3. – P. 340-342.

88. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group / A. Cuschieri, S. Weeden, J. Fielding [et al.] // *Lancet*. – 1996. – Vol. 347. – № 9007. – P. 995-999.

89. Prognostic relevance of systemic lymph node dissection in gastric carcinoma: German Gastric Carcinoma Study Group / J.R. Siewert, K. Bottcher, J.D. Roder [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 1993. – Vol. 80. – № 8. – P. 1015-1018. doi: 10.1002/bjs.1800800829.

90. Prognostic value of histopathological regression in 850 neoadjuvantly treated oesophagogastric adenocarcinomas / T. Schmidt, L. Sicic, S. Blank [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2014. – Vol. 110. – № 7. – P. 1712-1720. doi: 10.1038/bjc.2014.94.

91. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer / W. Yu, I. Hwang, I. Suh [et al.] // *Annals of Surgery*. – 1998. – Vol. 228. – № 3. – P. 347-354.

92. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients / J.J. Bonenkamp, I. Songun, J. Hermans [et al.] // *Lancet*. – 1995. – Vol. 345. – № 8952. – P. 745-748.

93. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with intraperitoneal and intravenous cisplatin followed by oral fluorouracil (UFT) in serosa-positive gastric cancer versus curative resection alone: final results of the Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9206-2 / I. Miyashiro, H. Furukawa, M. Sasako [et al.] // *Journal of Gastric Cancer*. – 2011. – Vol. 14. – № 3. – P. 212-218. doi: 10.1007/s10120-011-0027-3.

94. Randomized clinical trial of adjuvant mitomycin plus tegafur in patients with resected stage III gastric cancer / L. Cirera, A. Balil, E. Batiste-Alentorn [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 1999. – Vol. 17. – № 12. – P. 3810-3815.

95. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) — report on 370 patients / Z.X. Zhang, X.Z. Gu, W.B. Yin [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics*. – 1998. – Vol. 42. – № 5. – P. 929-934.

96. Randomized trial of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer / J. Chipponi, M. Huguier, D. Pezet [et al.] // *American Journal of Surgery*. – 2004. – Vol. 187. – № 3. – P. 440-445.

97. Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin, Fluorouracil, and Cytosine arabinoside followed by oral Fluorouracil in serosa-negative gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group 9206-1 / A. Nashimoto, T. Nakajima, H. Furukawa [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2003. – Vol. 21. – № 12. – P. 2282-2287.

98. Real-world data (RWD) reveals benefit for adjuvant chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin and fluorouracil/leucovorin (FLOT) is limited to those with tumour regression grade (TRG) ≥ 3 in oesophago-gastric cancer (OGC) / B.S. Hapuarachi, R. Lee, A. Khan [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2021. – № 15. – Abstr. 4039.

99. Relevant prognostic factors in gastric cancer: 10-year results of the German Gastric Cancer Study / J.R. Siewert, K. Bottcher, H.J. Stein [et al.] // *Annals of Surgery*. – 1998. – Vol. 228. – № 4. – P. 449-461. doi: 10.1097/00000658-199810000-00002
100. Safety and feasibility of laparoscopyassisted distal gastrectomy with suprapancreatic nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: a multicenter phase II trial (JCOG 0703) / H. Katai, M. Sasako, H. Fukuda [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2010. – Vol. 13. – № 4. – P. 238-244.
101. Schmidt, B. D1 versus D2 Lymphadenectomy for gastric cancer / B. Schmidt, S.S. Yoon // *Journal of Surgical Oncology*. – 2013. – Vol. 107. – № 3. – P. 259-264.
102. Schwarz, R.E. Redefining surgery for gastric cancer: is "stage-appropriate surgery" an appropriate standard for Western surgeons? / R.E. Schwarz // *Gastric Cancer*. – 2000. – Vol. 3. – № 2. – P. 116-118.
103. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases / K. Becker, R. Langer, D. Reim [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2011. – Vol. 253. – № 9. – P. 934-939.
104. Significance of neoadjuvant downstaging in gastric adenocarcinoma / P. Prasad, A. Sivaharan, M. Navidiet [et al.] – Текст : электронный // *Surgery*. – 2022. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2022.03.005>
105. Systematic review of D2 lymphadenectomy versus D2 with para-aortic nodal dissection for advanced gastric cancer / W. Zhen, C Jun-Qiang, C. Yun-Fei [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 16. – № 9. – P. 1138-1149.
106. The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma: A multicenter comparative study / M. Messenger, J. Lefevre, V. Pichot-Delahaye [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2011. – Vol. 254. – № 5. – P. 684-693.
107. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data / F. Fiorica, F. Cartei, M. Enea [et al.] // *Cancer Treatment Reviews*. – 2007. – Vol. 33. – № 8. – P. 729-740.

108. The postoperative part of perioperative chemotherapy fails to provide a survival benefit in completely resected esophagogastric adenocarcinoma / L. Sisic, S. Blank, H. Nienhüser [et al.] // *Surgical Oncology*. – 2020. – Vol. 33 – P. 177-188. doi: 10.1016/j.suronc.2017.06.001.

109. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up / M.T. Hallisey, H.A. Dunn, L.C. Ward [et al.] // *Lancet*. – 1994. – Vol. 343. – № 8909. – P. 1309-1312.

110. Total neoadjuvant chemotherapy with FLOT scheme in resectable adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction or gastric adenocarcinoma: impact on pathological complete response and safety / L. Villanueva, J. Anabalon, J. Butte [et al.] // *E Cancer*. – 2021. – Vol.15. – P. 1168-1177.

111. Trastuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel as perioperative treatment for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the A / R.D. Hofheinz, S. Hegewisch-Becker, V. Kunzmann [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2021. – Vol. 149. – № 6. – P. 1322-1331.

112. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial / Y.J. Bang, E. Van Cutsem, A. Feyereislova [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – № 9742. – P. 687-697.

113. Tumor downstaging after neoadjuvant chemotherapy determines survival after surgery for gastric adenocarcinoma / G. Levenson, T. Voron, F. Paye [et al.] // *Surgery*. – 2021. – Vol. 170. – № 6. – P. 1711-1717.

114. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection / S. Smalley, J. Benedetti, D. Haller [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30. – № 19. – P. 2327-2333.