

АНОХИН АЛЕКСАНДР ЮРЬЕВИЧ

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ректор - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Глыбочко Петр Витальевич) и в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Кононец Павел Вячеславович

Официальные оппоненты:

Лядов Владимир Константинович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий онкологическим отделением №4 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»

Беляк Наталья Петровна, кандидат медицинских наук, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапевтическое) №10 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита состоится «29» мая 2025 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2025 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Рак желудка (РЖ) в течение последних десятилетий занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности в структуре онкологических заболеваний. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, РЖ и кардиоэзофагеального перехода (КЭП) остаются одной из наиболее актуальных проблем как в Российской Федерации (РФ), так и во всем мире.

По данным Global Cancer Statistics, в 2020 году заболеваемость РЖ составила 5,6%, смертность 7,7%. 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. 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. 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. Однако самостоятельное хирургическое лечение сопряжено с высоким риском прогрессирования заболевания и неудовлетворительными отдалёнными результатами.

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.

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.

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.

Все вышеперечисленное обуславливает актуальность изучения эффективности проведения полной неоадьювантной ХТ в лечении больных 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 неоадьювантной химиотерапии.

Задачи исследования

1. Оценить непосредственную и отдаленную эффективность и токсичность неоадьювантной 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 неоадьювантной и периоперационной химиотерапии.

3. Выполнить анализ клинико-морфологических и биологических факторов прогноза при проведении неoadъювантной и периоперационной ХТ в режиме FLOT.
4. Выполнить сравнительный анализ периоперационных осложнений.
5. Изучить клиническое значение дозовой интенсивности и числа курсов неoadъювантной и периоперационной ХТ.

Методология и методы исследования

С 2014 по 2020 гг. 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 государственного 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 Р. 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).

Научная новизна

В настоящем диссертационном исследовании впервые в отечественной литературе оценена эффективность полной неоадьювантной 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 отделенные 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 неоадьювантной и периоперационной ХТ.

Переносимость запланированного лекарственного лечения оказалась достоверно выше в группе неоадьювантной 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 неоадьювантной ХТ по сравнению с группой периоперационной ХТ: 30,5% и 44,6% соответственно (p=0,009), негематологическая токсичность сопоставима в обеих когортах.

Неоадьювантная 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% ($p=0,25$).

Неoadьювантная 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 неoadьювантной ХТ - 17%, в группе периоперационной ХТ – 13,5% ($p=0,54$).

Однолетняя безрецидивная выживаемость (БРВ), первичная конечная точка, составила 79% в группе полной неoadьювантной 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 неoadьювантной 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 неoadьювантной 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 неoadьювантной 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 (неoadьювантная 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 неoadьювантной 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 неoadьювантной ХТ характеризуют режим переносимым и безопасным, а также легко воспроизводимым в реальной клинической практике лечебных учреждений.

Личный вклад

Автор самостоятельно определил дизайн исследования, первичную конечную точку, вторичные конечные точки. Автор самостоятельно произвел анализ и систематизацию данных литературных источников, составил структуру и дизайн диссертационной работы, сформулировал цель и задачи исследования. Автор собрал и обработал данные комбинированного лечения пациентов, самостоятельно выполнил необходимую статистическую обработку данных, произвел оценку непосредственных и отдаленных результатов лечения. Автор провел анализ с целью определения факторов, ассоциировавшихся с повышенным риском развития рецидива. Результаты исследования опубликованы автором в печатных работах, доложены на научных конференциях, оформлены в виде диссертации. Автором сформулированы выводы, результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направление исследований: п. 10 Оценка

эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов.

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.

Внедрение результатов исследования

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования внедрены в лечебный процесс отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 отдела лекарственного лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт от 12.06.2024 г.), а также в учебный процесс кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «онкология», преподаваемой студентам, аспирантам по направлению подготовки специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (акт №458 от 14.06.2024 г.).

Апробация

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.

Публикации

По результатам исследования опубликовано 2 работы, в том числе 2 научные статьи в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, включающих обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение, а также заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список источников литературы. Работа представлена на 124 страницах, иллюстрирована 8 рисунками и 16 таблицами. Библиографический указатель включает 114 литературных источников, в том числе 21 российский и 93 зарубежных изданий.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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 города Москвы «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.

В соответствии с определенным дизайном исследования, все пациенты, включенные в анализ, были включены в две группы: группа с проведением 8 курсов неoadьювантной ХТ в режиме FLOT (n=95) и группа периоперационной ХТ в режиме FLOT (n=92). Медиана возраста в группе неoadьювантной 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 неoadьювантной 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 неoadьювантной 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 неoadьювантной ХТ, и у 90,1% (n=82) в группе периоперационной ХТ.

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.

Результаты исследования

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. Весь запланированный объем предоперационного блока лекарственной терапии в группе периоперационной ХТ (4 курса) был завершен в 90,2% (83/92) случаев. Весь запланированный объем послеоперационного блока (4 курса) провели в 60,7% (54/89).

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.

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.

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 неoadъювантной 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 неoadъювантной 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 неoadъювантной 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 неoadъювантной ХТ по сравнению с периоперационной ХТ – 56,4% против 30,3% ($p=0,03$).

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 1 представлен график БРВ.

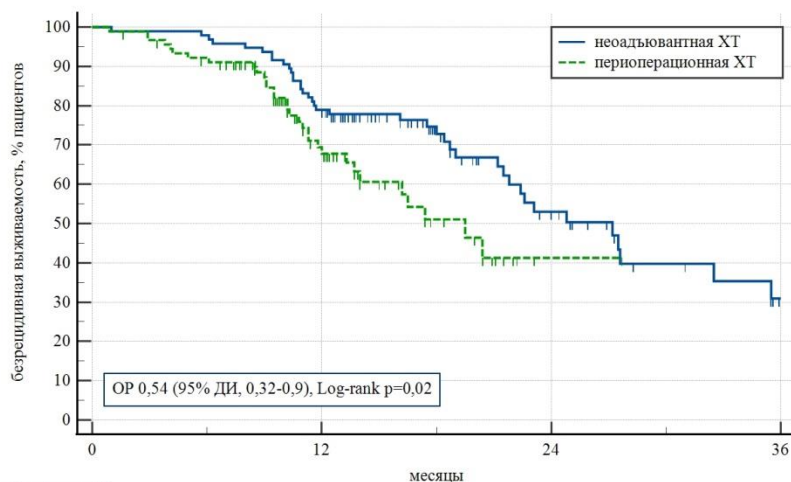


Рисунок 1 – Безрецидивная выживаемость

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.

На рисунке 2 представлен график ОВ пациентов, получивших комбинированное лечение. 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 на этапе предоперационной ХТ в группе периоперационной ХТ.

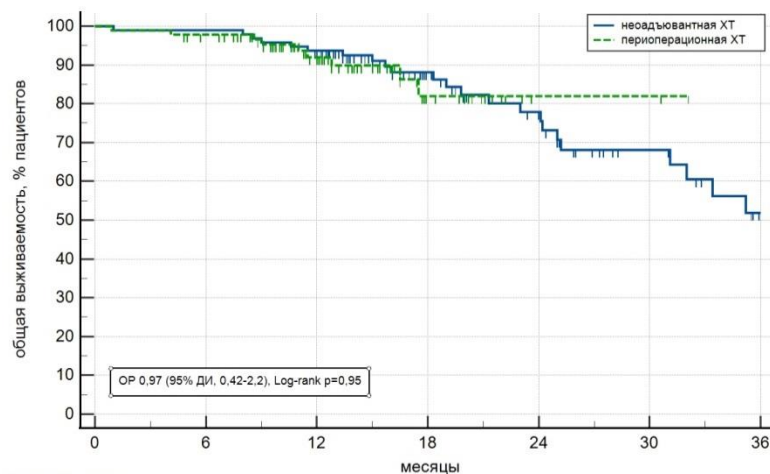


Рисунок 2 – Общая выживаемость

Однолетняя ОВ в группе неoadьювантной 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.

На рисунке 3 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.

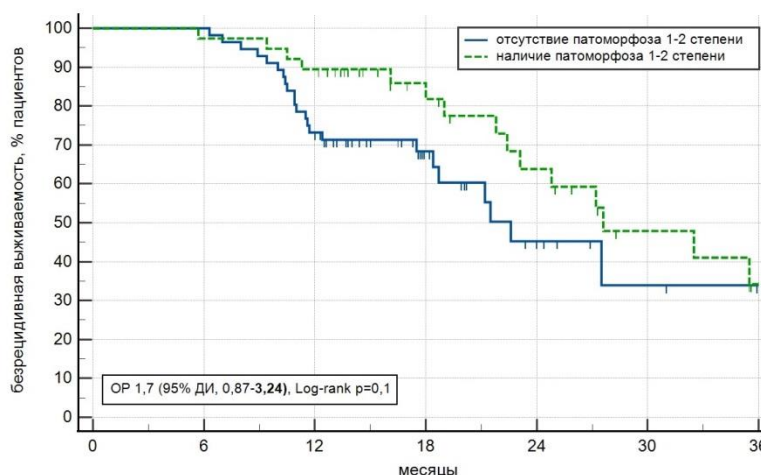


Рисунок 3 – БРВ в группе неoadьювантной ХТ в зависимости от наличия/отсутствия 1-2 степени патоморфоза

На рисунке 4 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.

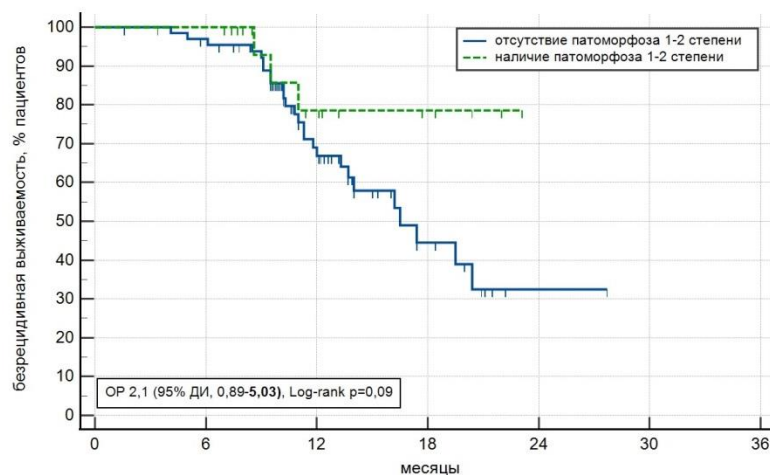


Рисунок 4 – БРВ в группе периоперационной ХТ в зависимости от наличия/отсутствия 1-2 степени патоморфоза

На рисунке 5 представлен график БРВ подгруппового анализа в зависимости от наличия или отсутствия снижения стадии опухолевого процессе после хирургического лечения в группе неoadъювантной 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, $p=0,0001$).

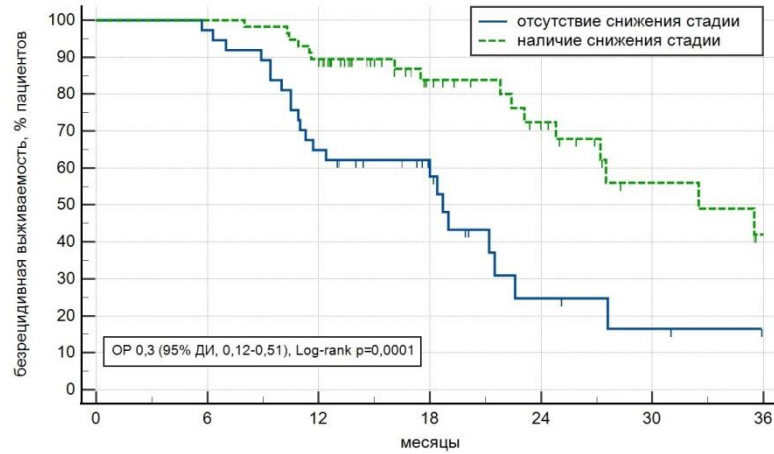


Рисунок 5 – БРВ в группе неoadъювантной ХТ в зависимости от наличия/отсутствия снижения стадии заболевания

На рисунке 6 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.

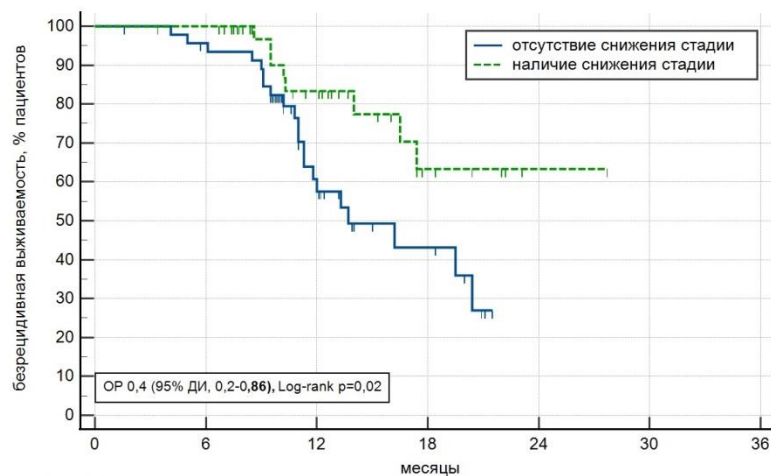


Рисунок 6 – БРВ в группе периоперационной ХТ в зависимости от наличия/отсутствия снижения стадии заболевания

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 неoadьювантной ХТ по сравнению с периоперационной ХТ – 60,6% (57/94) против 46,1% (41/89) соответственно ($p=0,05$).

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).

Согласно результатам однофакторного анализа, в нашем исследовании возраст, локализация опухоли, выполнение всего запланированного объема ХТ, размер первичной опухоли по критерию cT, статус лимфоузлов cN+ 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.

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.

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 IIIA степени были

отмечены только в группе периоперационной ХТ у 2/89 (2,2%). Осложнения III степени встречались у 2/94 (2,1%) пациентов в группе неoadьювантной ХТ и у 3/89 (3,4%) пациентов в группе периоперационной ХТ. Осложнения IVA степени отмечены только у 1/89 (1,1%) пациентов в группе периоперационной ХТ. Осложнений IVB степени зарегистрировано в обеих группах не было. И у 1 пациента (1,1%) в каждой группе исследования хирургические осложнения послужили причиной летального исхода.

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.

В 94,1% (176/187) случаев в обеих группах отмечена ассоциированная с ХТ токсичность: в группе неoadьювантной ХТ у 87/95 (91,6%) пациентов, в группе периоперационной ХТ у 89/92 (96,7%) пациентов. В профиле гематологической токсичности преобладали анемия, которая встречалась в 72,6% случаях (все степени) в группе неoadьювантной ХТ и в 75,1% (все степени) в группе периоперационной ХТ. Частота нейтропении 3-4 степени составила 13,2% (при оценке по курсам) в группе неoadьювантной ХТ и 22,5% (при оценке по курсам) в группе периоперационной ХТ ($p=0,0001$). Фебрильная нейтропения отмечена у 6 (6,3%) пациентов в группе неoadьювантной ХТ и у 9 (9,8%) в группе периоперационной ХТ ($p=0,43$). Тромбоцитопения 3-4 степени отмечена у 5 (5,3%) пациентов в группе неoadьювантной ХТ и у 7 (7,6%) в группе периоперационной ХТ ($p=0,56$), тошнота у 71,6% в группе неoadьювантной ХТ, в группе периоперационной ХТ у 75,04% ($p=0,49$), рвота 3-4 степени у 7/95 (7,4%)

пациентов в группе неoadъювантной ХТ и у 6 (6,5%) пациентов в группе периоперационной ХТ ($p=0,1$), диарея (все степени) у 46,3% пациентов в группе неoadъювантной ХТ и у 47,8% пациентов в группе периоперационной ХТ. У 4/95 (4,2%) пациентов в группе неoadъювантной 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 – тромбоз эмболия легочной артерии. Полинейропатия 1-2 степени у 49/95 (51,6%) в группе неoadъювантной ХТ и у 47/92 (51,1%) пациентов в группе периоперационной ХТ. В связи с проявлением токсичности лекарственной терапии редукцию доз препаратов произвели у 14/95 (14,7%) пациентов в группе неoadъювантной ХТ и у 25/92 (27,2%) пациентов в группе периоперационной ХТ.

ВЫВОДЫ

1. Неoadъювантная 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 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 ($p=0,009$), в профиле негематологической токсичности, астения 3 степени, выше в группе периоперационной ХТ по сравнению с неoadъювантной ХТ – 9,8% и 1,1% соответственно ($p=0,008$).

3. Неoadъювантная 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 неoadьювантной 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 неoadьювантной ХТ в режиме FLOT обладает удовлетворительным профилем токсичности и является безопасным для применения в рутинной клинической практике.

3. Проведение полной неoadьювантной 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.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведение комбинированного лечения местно-распространенного РЖ и КЭП требует дальнейшего изучения и проработки. Полученные результаты позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- учитывая продолжающиеся крупные исследования, направленные на попытку повышения эффективности системной лекарственной терапии посредством добавления иммунотерапевтического препарата, целесообразно продолжать дальнейшее изучение и поиск эффективной лекарственной опции комбинированного лечения местно-распространенного РЖ и КЭП

- продолжение изучения биологических особенностей опухоли позволит стратифицировать пациентов в зависимости от потенциальной чувствительности опухоли к лекарственной терапии, определить популяцию пациентов, у которых проведение неoadъювантной/периоперационной ХТ в полном объеме не влияет на отдаленные результаты лечения

- проведение рандомизированного проспективного исследования с целью оценки эффективности полной неoadъювантной ХТ у пациентов с местно-распространенным РЖ и КЭП

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Эффективность полной неoadъювантной 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.

2. Патоморфологический регресс опухоли как критерий эффективности полной неoadъювантной химиотерапии в режиме FLOT у пациентов местнораспространенным 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.