

Влияние коррекции нутритивной недостаточности на эффективность неоадьювантной химиотерапии у больных местно-распространенным раком желудка

Н.А. Бриш¹, Т.Ю. Семиглазова^{✉1,2}, А.М. Карачун¹, Л.Н. Шевкунов¹, Я.А. Ульянов¹, А.С. Артемьева¹, Т.С. Голованова¹, Е.В. Ткаченко¹, Ю.В. Алексеева¹, С.М. Шарашенидзе¹, Л.В. Страх³, С.А. Проценко¹, Г.М. Телетаева¹, Л.В. Филатова^{1,2}, Б.С. Каспаров¹, В.В. Семиглазов^{1,3}, А.М. Беляев^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Повышение эффективности неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) у больных местно-распространенным раком желудка (МРРЖ) путем коррекции нутритивной недостаточности (НН).

Материалы и методы. Из 200 больных МРРЖ, средний возраст 57,2 года (46,1–68,3): 100 больных получали НАХТ на фоне нутритивной поддержки (НП) с 2018 по 2020 г.; 100 больных – НАХТ без НП с 2013 по 2018 г. (исторический контроль). Нутритивный статус оценивался при помощи антропометрии, опросников (NRS-2002, MUST, GLIM), динамометрии, анализов крови, биоимпедансометрии. Оценивались осложнения по NCI CTCAE v5.0; частота объективных ответов по RECIST 1.1; патоморфологический регресс по классификации Японской ассоциации по изучению рака желудка (2017 г.); 2-летняя бессобытийная выживаемость.

Результаты. Частота НН до начала лечения в группе НАХТ+НП составила 54%; в группе НАХТ – 47%. После завершения НАХТ в группе НАХТ+НП частота НН составила 1%, в группе НАХТ без НП – 62%. У больных с НН частичный регресс зарегистрирован в группе НАХТ+НП (n=54) у 51,9% больных, в группе НАХТ (n=47) – у 27,6% (p<0,05). Частота развития осложнений в группе НАХТ+НП ниже, чем в группе НАХТ. Двухлетняя бессобытийная выживаемость у больных без НН в группе НАХТ+НП составила 100% против 68,5% в группе НАХТ (p<0,001); у больных с НН – 72,5% против 60,6% соответственно (p<0,05).

Заключение. Комплексная диагностика нутритивного статуса и проведение НП позволяют улучшить результаты НАХТ больных МРРЖ. НН является неблагоприятным прогностическим фактором эффективности НАХТ больных МРРЖ.

Ключевые слова: местно-распространенный рак желудка, нутритивный статус, нутритивная недостаточность, неоадьювантная химиотерапия

Для цитирования: Бриш Н.А., Семиглазова Т.Ю., Карачун А.М., Шевкунов Л.Н., Ульянов Я.А., Артемьева А.С., Голованова Т.С., Ткаченко Е.В., Алексеева Ю.В., Шарашенидзе С.М., Страх Л.В., Проценко С.А., Телетаева Г.М., Филатова Л.В., Каспаров Б.С., Семиглазов В.В., Беляев А.М. Влияние коррекции нутритивной недостаточности на эффективность неоадьювантной химиотерапии у больных местно-распространенным раком желудка. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 519–524. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201075

Информация об авторах / Information about the authors

✉*Семиглазова Татьяна Юрьевна* – д-р мед. наук, доц., зав. отд. – вед. науч. сотр. научного отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: tsemiglazova@mail.ru; www.niioncologii.ru; ORCID: 0000-0002-4305-6691

Бриш Надежда Александровна – аспирант научного отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отд-ния краткосрочной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: nbrish@list.ru; ORCID: 0000-0001-6995-1048

Карачун Алексей Михайлович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. абдоминальной онкологии, зав. отд. абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: dr.a.karachun@gmail.ru; ORCID: 0000-0001-6641-7229

Шевкунов Лев Николаевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: levka1978@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4533-1658

Ульянов Яна Александровна – врач-рентгенолог отд-ния лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: yanamischanchuk@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9629-2065

Артемьева Анна Сергеевна – канд. мед. наук, зав. патологоанатомическим отд-нием, рук. науч. лаб. морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: oinochoya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2948-397X

Голованова Татьяна Сергеевна – врач-патологоанатом патологоанатомического отд-ния с прозектурой ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: tatserser@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8655-0377

✉*Tatiana Yu. Semiglazova* – D. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: tsemiglazova@mail.ru; www.niioncologii.ru; ORCID: 0000-0002-4305-6691

Nadezhda A. Brish – D. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: nbrish@list.ru; ORCID: 0000-0001-6995-1048

Aleksei M. Karachun – D. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: dr.a.karachun@gmail.ru; ORCID: 0000-0001-6641-7229

Lev N. Shevkunov – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: levka1978@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4533-1658

Yana A. Ulyanchenko – radiologist, Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: yanamischanchuk@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9629-2065

Anna S. Artemyeva – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: oinochoya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2948-397X

Tatiana S. Golovanova – pathologist, Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: tatserser@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8655-0377

Influence of correction of nutritive deficiency on the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer

Nadezhda A. Brish¹, Tatiana Yu. Semiglazova^{1,2}, Aleksei M. Karachun¹, Lev N. Shevkunov¹, Yana A. Ulyanchenko¹, Anna S. Artemyeva¹, Tatiana S. Golovanova¹, Elena V. Tkachenko¹, Yuliia V. Alexeeva¹, Sofiko M. Sharashenidze¹, Liubov V. Strakh³, Svetlana A. Protsenko¹, Gulfia M. Teletaeva¹, Larisa V. Filatova^{1,2}, Boris S. Kasparov¹, Vladislav V. Semiglazov^{1,3}, Aleksei M. Belyaev^{1,2}

¹Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To increase the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer by correcting nutritional deficiency.

Materials and methods. Of 200 patients with locally advanced gastric cancer (mean age 57.2 years (46.1–68.3)), 100 patients received neoadjuvant chemotherapy with nutritional support from 2018 to 2020. One hundred patients received neoadjuvant chemotherapy without nutritional support from 2013 to 2018 (historical control). The incidence of nutritional deficiency before treatment in the “neoadjuvant chemotherapy + nutritional support” group was 54%, and in the “neoadjuvant chemotherapy only” group it was 47%. Nutritional status was assessed using anthropometry, questionnaires (NRS-2002, MUST, GLIM), dynamometry, blood tests, bioimpedance. Complications according to NCI CTCAE v5.0; objective response rate according to RECIST 1.1; pathomorphological regression according to the JGCA classification (2017); 2-year event-free survival were assessed.

Results. The frequency of nutritional deficiency before the start of treatment in the “neoadjuvant chemotherapy + nutritional support” group was 54%, in the “neoadjuvant chemotherapy only” group – 47%. After the completion of neoadjuvant chemotherapy in the group “neoadjuvant chemotherapy + nutritional support” the frequency of nutritional deficiency was 1%, in the group “neoadjuvant chemotherapy only” without nutritional support – 62%. In patients with nutritional deficiency in the “neoadjuvant chemotherapy + nutritional support” group, partial regression was registered in 51.9% of cases, in the “neoadjuvant chemotherapy only” group it was 27.6% ($p < 0.05$). There were no differences in the frequency of pathological response. 2-year event-free survival in patients without nutritional deficiency in the group “neoadjuvant chemotherapy + nutritional support” was 100%, in the “neoadjuvant chemotherapy only” group it was 68.5% ($p < 0.001$); in patients with nutritional deficiency – 72.5 and 60.6% respectively ($p < 0.05$).

Conclusion. Nutritional deficiency is an important predictive and prognostic marker of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced gastric cancer. Comprehensive diagnosis of nutritional status and nutritional support can improve the results of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer.

Keywords: locally advanced gastric cancer, nutritional status, nutritional deficiency, neoadjuvant chemotherapy

For citation: Brish NA, Semiglazova TYu, Karachun AM, Shevkunov LN, Ulyanchenko YaA, Artemyeva AS, Golovanova TS, Tkachenko EV, Alexeeva YuV, Sharashenidze SM, Strakh LV, Protsenko SA, Teletaeva GM, Filatova LV, Kasparov BS, Semiglazov VV, Belyaev AM. Influence of correction of nutritive deficiency on the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (3): 519–524. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201075

Информация об авторах / Information about the authors

Ткаченко Елена Викторовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием краткосрочной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: elenatkachen@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6375-8335

Elena V. Tkachenko – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: elenatkachen@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6375-8335

Алексеева Юлия Владимировна – аспирант научного отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отд-ния краткосрочной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: dr.alekseevauv@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5609-1237

Yuliia V. Alexeeva – Graduate Student, Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: dr.alekseevauv@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5609-1237

Шарашенидзе Софико Мамуковна – клин. ординатор научного отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, отд-ния краткосрочной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: sofiko.sharashenidze@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9842-2951

Sofiko M. Sharashenidze – Clinical Resident, Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: sofiko.sharashenidze@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9842-2951

Страх Любовь Владимировна – клин. ординатор каф. онкологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: lubovstrah@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5943-1081

Liubov V. Strakh – Clinical Resident, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: lubovstrah@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5943-1081

Проценко Светлана Анатольевна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии и инновационных технологий, врач-онколог, вед. науч. сотр. научного отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, проф. отд-ния аспирантуры и ординатуры ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: s.protsenko@list.ru; ORCID: 0000-0001-8704-7669

Svetlana A. Protsenko – D. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: s.protsenko@list.ru; ORCID: 0000-0001-8704-7669

Телеетева Гульфия Мидхатовна – канд. мед. наук, науч. сотр. научного отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отд-ния химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: drteletaeva@yahoo.com; ORCID: 0000-0001-9365-8554

Gulfia M. Teletaeva – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: drteletaeva@yahoo.com; ORCID: 0000-0001-9365-8554

Введение

Местно-распространенный рак желудка (МРРЖ) может сопровождаться значительными метаболическими нарушениями, выраженность которых зависит в том числе от наличия и степени дисфагии и болевого синдрома. По данным разных исследователей, у больных МРРЖ показатель нутритивной недостаточности (НН) достигает 50% [1–3]. Около 15% больных на момент первичного обращения имеют потерю массы тела более чем на 10% за последние полгода. Показано, что нарушение статуса питания влечет за собой ухудшение переносимости лекарственного лечения, качества и продолжительности жизни больных МРРЖ [4–15]. В нескольких крупных исследованиях оценивалось влияние НН на исходы хирургического лечения МРРЖ. Согласно полученным результатам, НН является причиной снижения общесоматического статуса больных МРРЖ и повышения риска послеоперационных осложнений [4–15]. В последние годы в мире широкое распространение получил метод комплексного лечения больных МРРЖ с применением метода периоперационной химиотерапии (ХТ). Однако исследований, направленных на оценку влияния НН и ее коррекции на эффективность этапа неадьювантной ХТ (НАХТ), до настоящего момента не проведено.

Цель исследования – повышение эффективности НАХТ у больных МРРЖ путем коррекции НН.

Материалы и методы

В исследование включены данные о 200 больных верифицированным МРРЖ, которые получали комплексное лечение с 2013 по 2020 г. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». В группу наблюдения вошли больные, которым проводилась нутритивная поддержка (НП) на фоне НАХТ (группа НАХТ+НП). В группе исторического контроля больные получали только НАХТ (группа НАХТ).

Пациенты в группах сопоставимы по полу, возрасту, локализации первичного опухолевого очага, стадии процесса и наличию признаков НН. Число мужчин в обеих группах несколько превалировало над числом женщин: в группе НАХТ+НП 65 и 35%, в группе НАХТ – 56 и 44% соответственно. Средний возраст в группе НАХТ+НП составил 57,3 (46,1–68,5) года; в группе НАХТ – 56,9 (45,9–67,9) года. Превалирующими локализациями стали злокачественные новообразования (ЗНО) кардии (в группе НАХТ+НП – 35%, в группе НАХТ – 44%) и ЗНО тела желудка (в группе НАХТ+НП – 34%, в группе НАХТ – 45%). В исследуемых группах преобладали пациенты со IIВ стадией заболевания. До начала НАХТ в группе НАХТ+НП признаки НН отмечены в 54% случаев, тогда как в группе НАХТ показатель НН составил 47%.

С целью диагностики распространенности первичной опухоли и определения тактики лечения каждому больному МРРЖ выполнялась диагностическая лапароскопия с интраоперационным цитологическим исследованием смывов из брюшной полости и малого таза. По решению мультидисциплинарной комиссии в последующем больным про-

водился этап НАХТ в рамках периоперационной ХТ. За весь период наблюдения проведено 725 циклов НАХТ на основе фторпиримидинов, в среднем на 1 больного приходилось 3,6 цикла (3,85 в группе НАХТ+НП; 3,4 в группе НАХТ). После выполнения хирургического этапа лечения все больные продолжали адьювантную терапию в рамках периоперационной ХТ.

На этапе первичной диагностики определения плана лечения оценивался нутритивный статус (НС) больных МРРЖ. В комплексную диагностику НН включены сбор анамнеза заболевания и жизни, физикальный осмотр с антропометрией (рост, масса тела, индекс массы тела, площадь поверхности тела), использовались шкалы нутритивного риска (Nutritional Risk Screening-2002 – NRS-2002, Malnutrition Universal Screening Tool – MUST, The Global Leadership Initiative on Malnutrition – GLIM), рекомендованные специализированными сообществами (Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма, Европейское общество медицинской онкологии и др.), также разработана собственная адаптированная шкала. С целью оценки мышечной прозводительности использовалась кистевая динамометрия.

Для анализа уровня белкового обмена оценивались показатели клинического (гемоглобин, лейкоциты, абсолютное число нейтрофилов и лимфоцитов) и биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, С-реактивный белок – СРБ). Из инструментальных методов диагностики использовался биоимпедансный анализ состава тела.

По результатам комплексной диагностики НС проводилось определение индивидуальных энергетических потребностей больных МРРЖ при помощи формулы Харриса–Бенедикта с целью индивидуализации плана НП. В дальнейшем больные получали питательные смеси для сипинга в соответствии с суточной потребностью в питательных веществах и энергии. Мониторинг НС проводился при каждом посещении, при необходимости выполнялась коррекция плана НП.

После завершения НАХТ проводилась оценка клинической эффективности согласно системе критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST 1.1). Степень патоморфологического регресса опухоли определялась согласно четырехуровневой системе оценки Японской ассоциации по изучению рака желудка (JGCA, 2017). Осложнения оценивались согласно критериям NCI CTCAE v5.0. Показатели 2-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) оценивались по методу Каплана–Мейера, за событие приняты рецидив, прогрессирование или смерть от любых причин.

Статистическая обработка материала выполнялась с помощью программы IBM SPSS 20.0. Анализ различий между подгруппами больных по количественным параметрам проводился с использованием критерия Стьюдента или критерия Манна–Уитни. Параметрическая статистика применялась в случаях нормально распределенных выборок (нормальность распределения проверялась по критерию Колмогорова–Смирнова). Анализ различий по качествен-

Информация об авторах / Information about the authors

Филатова Лариса Валентиновна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отд-ния гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: larisa_filatova@list.ru; ORCID: 0000-0002-0728-4582

Каспаров Борис Сергеевич – канд. мед. наук, доц., зам. глав. врача по амбулаторной помощи, зав. клинико-диагностическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: boriankasparov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0341-3823

Семглазов Владислав Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», вед. науч. сотр. научного отд-ния общей онкологии и урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: ssemiglazov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8825-5221

Беляев Алексей Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», врач-онколог, дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». ORCID: 0000-0002-4636-4200

Larisa V. Filatova – D. Sci. (Med.), Prof., Petrov National Medical Research Center of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: larisa_filatova@list.ru; ORCID: 0000-0002-0728-4582

Boris S. Kasparov – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: boriankasparov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0341-3823

Vladislav V. Semiglazov – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ssemiglazov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8825-5221

Aleksei M. Belyaev – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University, Petrov National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-4636-4200

ным параметрам выполнялся с критерием χ^2 . Кривые дожития сравнивались между собой при помощи логрангового критерия. Уровень значимости равнялся 0,05.

Результаты

Частота встречаемости НН среди больных МРРЖ и динамика показателей НС на фоне НАХТ в зависимости от проведения нутритивной терапии

По результатам оценки НС больных МРРЖ при помощи шкала нутриционного риска частота НН до начала лечения в группе НАХТ+НП составила 54%, в группе НАХТ – 47%. На фоне коррекции НН в течение периода НАХТ в группе НАХТ+НП показатель НН снизился до 1%, тогда как в группе НАХТ без НП частота встречаемости НН возросла до 62%.

Аналогичные результаты проведения НП получены при анализе лабораторных и инструментальных показателей, оцениваемых на протяжении всего периода НАХТ.

Динамика статистически значимых показателей НС больных МРРЖ на фоне НАХТ в группе НАХТ+НП представлена в табл. 1.

Таким образом, проведение НП, начиная с этапа НАХТ в рамках комплексного лечения больных МРРЖ, способствует улучшению НС больных МРРЖ.

Анализ влияния коррекции НН на эффективность НАХТ у больных МРРЖ

После завершения НАХТ у больных МРРЖ оценивалась ее эффективность в зависимости от исходного НС. У больных с НН частичный регресс зарегистрирован в группе НАХТ+НП (n=54) у 51,9% больных, в группе НАХТ (n=47) – у 27,6% ($p<0,05$). Прогрессирование заболевания на фоне НАХТ у больных с НН зарегистрировано в 1,9% случаев в группе НАХТ+НП, тогда как в группе НАХТ – в 6,4% случаев ($p=0,013$). У больных без НН прогрессирования в группе НАХТ+НП не зафиксировано, в группе НАХТ оно произошло у 5,7% больных МРРЖ ($p<0,05$).

Степень патоморфологического регресса оценивалась согласно классификации JGCA (2017 г.) по 4 степеням, где G3 подразумевает отсутствие остаточной инвазивной опухоли после проведенного лекарственного лечения, а степень патоморфологического ответа G0 соответствует сохранению $\geq 50\%$ объема опухолевой ткани. Несмотря на статистически значимую разницу в частоте объективного ответа, значимых различий в частоте патоморфологического регресса между группами не получено. Полный патоморфологический регресс опухоли (G3) в группе НАХТ+НП отмечен в 13%, а в группе НАХТ – в 12% случаев ($p>0,05$).

Степень выраженности осложнений оценивалась согласно критериям NCI CTCAE v5.0. При анализе полученных данных отмечено, что частота развития гематологических и негематологических осложнений в группе НАХТ+НП статистически значимо ниже, чем в группе НАХТ ($p\leq 0,001$); табл. 2.

При оценке БСВ за время наблюдения у больных группы НАХТ+НП выявлено 16 событий, которые представляли собой прогрессирование заболевания. В группе НАХТ всего наступило 34 события: из них рецидив заболевания произошел у 3 (8,8%) больных, прогрессирование процесса – у 16 (47%) больных, и 15 (44,2%) больных погибли от разных причин.

Выполненный анализ показал, что проведение НП оказывало значимое влияние на 2-летнюю БСВ у больных МРРЖ на фоне НАХТ ($p<0,05$).

В группе НАХТ+НП 2-летняя БСВ составила 77,4% против 64,4% в группе исторического контроля НАХТ: относительный риск – ОР 0,471 (95% доверительный интервал – ДИ 0,278–0,796; $p=0,005$); рис. 1.

Показатель 2-летней БСВ у больных без НН в группе НАХТ+НП составил 100% против 68,5% в группе НАХТ ($p<0,001$); у больных с НН – 72,5% против 60,6% соответственно ($p<0,05$); рис. 2.

Таким образом, применение разработанного с учетом полученных результатов и данных международных рекомендаций алгоритма по комплексной диагностике и коррекции НН (рис. 3), начиная с этапа НАХТ в рамках комплексного лечения больных МРРЖ, способствует улучшению переносимости лекарственного лечения, позволяя достигнуть

Таблица 2. Частота встречаемости наиболее значимых осложнений на фоне НАХТ у больных МРРЖ +/- НП
Table 2. The frequency of incidence of the most significant complications against the background of NACT in patients with LAGC +/- NS

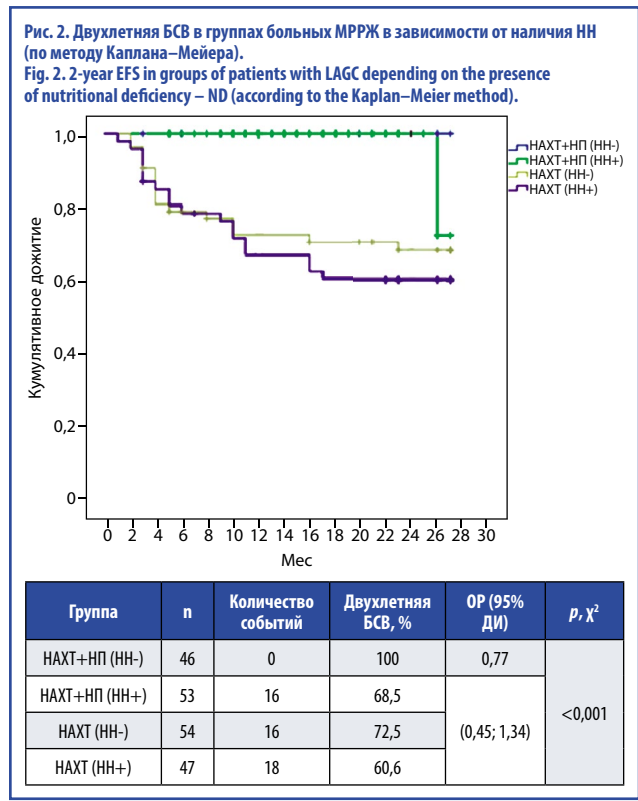
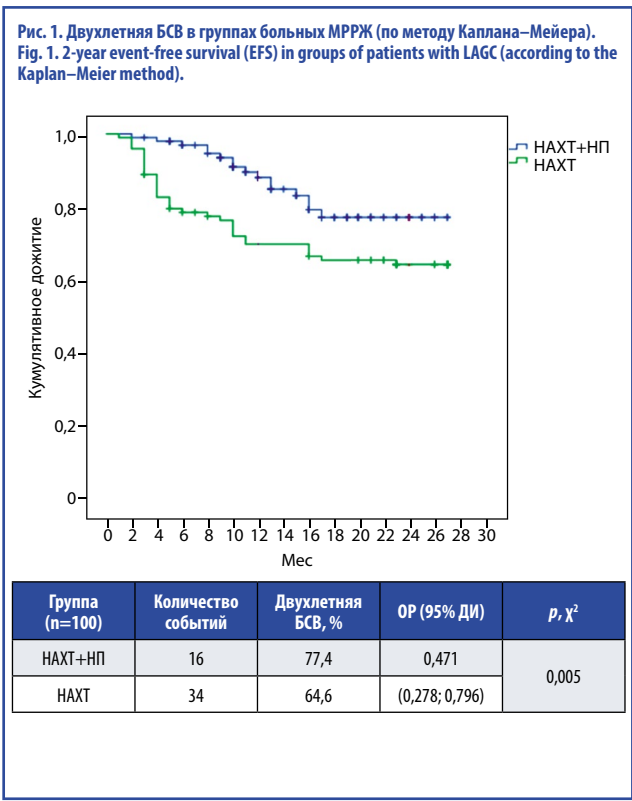
Осложнение, %	Группа НАХТ+НП (n=100)	Группа НАХТ (n=100)	p
Нейтропения 3–4-й степени	43	62	$\leq 0,001$
Фебрильная нейтропения	6	18	
Диарея 3-й степени	3	15	
Мукозиты 3-й степени	1	10	
Астенический синдром 3-й степени	5	24	
ВТЭО	0	5	

Примечание. ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения.

Таблица 1. Динамика показателей НС (%) у больных МРРЖ (n=100) на фоне НАХТ с проведением НП
Table 1. The dynamics indicator of nutritional status (%) in patients with locally advanced gastric cancer – LAGC (n=100) against the background of neoadjuvant chemotherapy (NACT) with nutritional support (NS).

Оцениваемый показатель	Группа НАХТ+НП, %			
	до НАХТ		после НАХТ	
	с НН	без НН	с НН	без НН
NRS-2002 (≥ 3 баллов)	54	4	1	–
MUST (≥ 2 баллов)	29	3	–	–
GLIM (≥ 1 фенотипического признака)	54	32	12	1
Абсолютное число лимфоцитов ($< 1,2 \times 10^9/\text{л}$)	32 (0–1; 0,74)	2 (0,7–1; 0,85)	10 (0,6–1,1; 0,82)	–
Общий белок (< 60 г/л)	46 (50–59; 54,2)	28 (53–59; 54,7)	15 (56–59; 58,2)	4 (56–59; 57,75)
СРБ (> 5 г/л)	34 (6–32; 12,6)	12 (6–14; 8,2)	3 (6–10; 7,6)	–
Альбумин (< 30 г/л)	47 (25–29; 26,8)	25 (27–29; 28,5)	5 (27–29; 28,3)	–
АКМ, % ($< 50\%$)	54 (41–49; 44,3)	28 (45–49; 47,1)	10 (45–49; 46,7)	–

Примечание. АКМ – активная клеточная масса.



лучших показателей клинической эффективности и 2-летней БСВ больных МРРЖ.

Обсуждение

Несмотря на высокий интерес к проблеме метаболических нарушений у онкологических больных, в том числе больных МРРЖ, в существующих исследованиях преимущественно рассматривалась саркопения как фактор неблагоприятных исходов хирургического лечения [7–19]. Влиянию НН на эффективность противоопухолевого лечения в литературе уделено гораздо меньшее внимание. Однако результаты по частоте встречаемости НН у больных МРРЖ, которая составила в среднем 50,5%, соотносились с данными ранее проведенных исследований [1, 2].

Несмотря на то, что этап НАХТ имеет особое значение в рамках комплексного лечения больных МРРЖ в виде увеличения степени резектабельности процесса и показателей выживаемости больных [3–5], до сих пор изучение вопроса достижения более высокой его эффективности недостаточно

освещено. В исследовании 2017 г. (К. Mirkin и соавт.) по результатам ретроспективного анализа показано, что на фоне НАХТ у больных МРРЖ нарастают явления НН, что влечет за собой неудовлетворительную переносимость лекарственного и хирургического лечения [7]. В отличие от исследования ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» коррекция выявленных питательных нарушений не проводилась.

Результаты проведенного исследования демонстрируют клиническую пользу комплексной диагностики НС и коррекции нарушений НС на фоне НАХТ у больных МРРЖ. Согласно проведенному исследованию у больных, получавших НП на фоне проведения НАХТ, частота осложнений значительно ниже по сравнению с больными без НП.

Принимая во внимание сказанное, можно сделать вывод, что комплексная диагностика НН и адекватное проведение НП могут привести изменения в общую тактику комплексного лечения больных МРРЖ, поскольку данный подход позволяет снизить токсический профиль НАХТ с достижением более высокой эффективности столь важного этапа лечения,

что выражается в повышении частоты объективных ответов и увеличении показателей 2-летней БСВ больных МРРЖ.

Заключение

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что НН является неблагоприятным прогностическим фактором эффективности НАХТ в процессе комплексного лечения больных МРРЖ.

Комплексная полноценная диагностика НН с последующей оптимальной коррекцией имеющихся нарушений позволяет улучшить непосредственные и долгосрочные результаты лечения больных МРРЖ вне зависимости от исходного НС. Существующие в настоящее время опросники хоть и нашли широкое применение в практике, но не являются адаптированными для онкологических пациентов. По результатам исследования на основании статистической значимости исследованных показателей НС составлена шкала нутриционного риска у больных с ЗНО, в которой ко всему прочему учтены характерные особенности противоопухолевого лечения.

Комплексная диагностика НН с использованием адаптированной шкалы позволяет:

- полноценно оценить НС больного;
- принимать решение о тактике нутритивно-метаболической терапии с учетом НС пациента и его индивидуальных потребностей;

- принимать решение о тактике и интенсивности комплексного лечения начиная с этапа НАХТ, исходя из функционального статуса больного;
- заблаговременно планировать индивидуальную терапию, анализируя индивидуальные особенности больного и его текущее состояние с целью снижения токсического профиля противоопухолевого лечения;
- оптимизировать долгосрочную подготовку больных к этапу хирургического лечения с целью нивелирования риска развития послеоперационных осложнений.

С целью обеспечения эффективной работы, направленной на улучшение результатов лечения онкологических больных, необходима организация мультидисциплинарной команды в рамках отделения реабилитации, с обязательным участием врача-онколога, гастроэнтеролога/нутрициолога, реабилитолога и при необходимости – специалистов других специальностей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

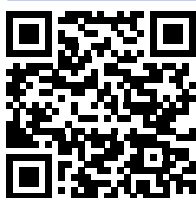
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rosania R, Chiapponi C, Malfertheiner P, Venerio M. Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update. *Gastrointest Tumors*. 2016;2(4):178-87. DOI:10.1159/000445188
- Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017;36(3):623-50. DOI:10.1016/j.clnu.2017.02.013
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:11-20.
- Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715-21. DOI:10.1200/JCO.2010.33.0597
- Al-Batran SE, Homann N, Schmalenberg H, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):4004.
- Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2010;28:5210-8. DOI:10.1200/JCO.2009.26.6114
- Mirkin KA, Luke FE, Gangi A, et al. Sarcopenia related to neoadjuvant chemotherapy and perioperative outcomes in resected gastric cancer: a multi-institutional analysis. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8(3):589-95. DOI:10.21037/jgo.2017.03.02
- Palmela C, Velho S, Agostinho L, et al. Body Composition as a Prognostic Factor of Neoadjuvant Chemotherapy Toxicity and Outcome in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2017;17(1):74-87. DOI:10.5230/jgc.2017.17.e8
- Kawamura T, Makuuchi R, Tokunaga M, et al. Long-Term Outcomes of Gastric Cancer Patients with Preoperative Sarcopenia. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1625-32. DOI:10.1245/s10434-018-6452-3
- Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res*. 2007;13:3264-8. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-3067
- Huang DD, Zhou CJ, Wang SL, et al. Impact of different sarcopenia stages on the postoperative outcomes after radical gastrectomy for gastric cancer. *Surgery*. 2017;161:680-93. DOI:10.1016/j.surg.2016.08.030
- Chen FF, Zhang FY, Zhou XY, et al. Role of frailty and nutritional status in predicting complications following total gastrectomy with D2 lymphadenectomy in patients with gastric cancer: a prospective study. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401:813-22. DOI:10.1007/s00423-016-1490-4
- Zhuang CL, Huang DD, Pang WY, et al. Sarcopenia is an independent predictor of severe postoperative complications and long-term survival after radical gastrectomy for gastric cancer: analysis from a large-scale cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3164. DOI:10.1097/MD.0000000000003164
- Wang SL, Zhuang CL, Huang DD, et al. Sarcopenia adversely impacts postoperative clinical outcomes following gastrectomy in patients with gastric cancer: a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:556-64. DOI:10.1245/s10434-015-4887-3
- Fukuda Y, Yamamoto K, Hirao M, et al. Sarcopenia is associated with severe postoperative complications in elderly gastric cancer patients undergoing gastrectomy. *Gastric Cancer*. 2016;19:986-93. DOI:10.1007/s10120-015-0546-4
- Tamandl D, Paireder M, Asari R, et al. Markers of sarcopenia quantified by computed tomography predict adverse long-term outcome in patients with resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer. *Eur Radiol*. 2016;26(5):1359-67. DOI:10.1007/s00330-015-3963-1
- Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, et al. Impact of the preoperative quantity and quality of skeletal muscle on outcomes after resection of extrahepatic biliary malignancies. *Surgery*. 2016;159(3):821-33. DOI:10.1016/j.surg.2015.08.047
- Levolger S, van Vledder MG, Muslem R, et al. Sarcopenia impairs survival in patients with potentially curable hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*. 2015;112(2):208-13. DOI:10.1002/jso.23976
- Huang DD, Chen XX, Chen XY, et al. Sarcopenia predicts 1-year mortality in elderly patients undergoing curative gastrectomy for gastric cancer: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142:2347-56. DOI:10.1007/s00432-016-2230-4



Статья поступила в редакцию /
The article received: 09.07.2021
Статья принята к печати /
The article approved for publication: 08.10.2021

OMNIDOCTOR.RU