

На правах рукописи

БРИШ

Надежда Александровна

**РОЛЬ НУТРИТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА
В НЕОАДЪЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ
С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА**

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Семиглазова Татьяна Юрьевна**

Официальные оппоненты:

Лядов Владимир Константинович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением онкологии №4 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы» (г. Москва)

Кукош Мария Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент, врач-радиолог радиологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента Здравоохранения города Москвы» (г. Москва)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (г. Томск)

Защита диссертации состоится «___»_____2022 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте: <https://www.niioncologii.ru>.

Автореферат разослан «___»_____2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак желудка в структуре онкологической заболеваемости и смертности занимает одну из лидирующих позиций в мире (Ferlay J., 2020). В Российской Федерации наибольший удельный вес рака желудка приходится на людей 60 лет и старше (6,3%), в группах пациентов молодого и среднего возраста (30-59 лет) данный показатель составляет 4,4% (Каприн А.Д., 2020).

В настоящее время мировым стандартом лечения пациентов с МРРЖ ($T_{2-4}N_{0-3}M_0$) является комбинированный метод, предполагающий сочетание хирургического этапа с химиотерапевтическим лечением. Проведение неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) является одним из важнейших условий повышения эффективности лечения и показателей выживаемости пациентов с МРРЖ. Данный подход сопряжен со значительными метаболическими нарушениями нутритивного гомеостаза (ННГ), не только ухудшающими общий статус онкологического пациента, но и оказывающими негативное влияние на показатели ОВ (Palmela C., 2017). Факт проведения лекарственного лечения отрицательно сказывается на состоянии нутритивного гомеостаза онкологических пациентов (Awad S., 2012; Brismar T., 2016; Cox S., 2016).

В исследованиях последних лет особое внимание уделяется влиянию НН на исходы хирургического лечения пациентов с МРРЖ. До настоящего момента не оценивалось влияние НН на переносимость и долгосрочную эффективность НАХТ у пациентов с МРРЖ. Все вышеизложенное определило актуальность настоящего исследования, целью которого является повышение эффективности НАХТ пациентов с МРРЖ путем разработки оптимального алгоритма диагностики и коррекции нарушений нутритивного гомеостаза.

Степень разработанности темы исследования

По имеющимся данным НН увеличивает риск нежелательных явлений и ухудшает переносимость лекарственной терапии, что в свою очередь негативно влияет на отдаленные результаты противоопухолевого лечения пациентов с МРРЖ (Chen F., 2016; Mirkin K., 2017). Следовательно, можно предполагать, что своевременные диагностика и коррекция ННГ могут позволить нивелировать неблагоприятное влияние НН на результаты противоопухолевого лечения, что делает их роль достаточно перспективной. В мировой онкологической практике используются рекомендации различных профессиональных сообществ, в которых приведены руководства по поддержанию нутритивного гомеостаза у онкологических

пациентов, как зарубежных (Arends J., 2017; Cederholm T., 2017; Volkert D., 2019), так и отечественных (Хибутия М.Ш., 2015; Кононенко И.Б., 2019; Сытов А.В., 2021). Реальная стратегия ведения онкологических пациентов с недостаточностью питания в ряде стран кардинально отличается (McClave S., 2016; Arends J., 2017; Deftereos I., 2020; Sheean P., 2020), а также не существует утвержденных алгоритмов и протоколов НП (Приказ МЗ РФ от 05.08.2003 № 330). Значимой проблемой является и то, что на настоящий момент владение навыками диагностики состояния нутритивного гомеостаза не является обязательным для врачей (Гамеева Е.В., 2020; Gill A., 2019), следовательно, определение показаний для назначения клинического питания и проведение НП напрямую зависят от уровня знаний специалиста и его предпочтений. Следует также отметить, что решение о соблюдении рекомендаций по проведению НП пациент принимает самостоятельно, зачастую имея низкую степень комплаентности к терапии сопровождения. Все вышеперечисленное ведет к трудностям в разработке стандартов оценки и коррекции ННГ у онкологических пациентов, подвергающихся противоопухолевому лечению, что позволило сформулировать цель исследования.

Цель исследования

Повышение эффективности неоадьювантного лекарственного противоопухолевого лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка путем разработки оптимального алгоритма диагностики и коррекции нарушений нутритивного гомеостаза.

Задачи исследования

1. Определить частоту встречаемости нутритивной недостаточности в группах пациентов с местнораспространенным раком желудка до начала неоадьювантной химиотерапии.
2. Оценить эффективность и токсичность неоадьювантной химиотерапии у пациентов с местнораспространенным раком желудка с учетом особенностей нутритивного гомеостаза без нутритивной поддержки.
3. Оценить эффективность и токсический профиль неоадьювантной химиотерапии у пациентов с местнораспространенным раком желудка с учетом особенностей нутритивного гомеостаза на фоне нутритивной поддержки.
4. Сравнить эффективность и токсичность неоадьювантной химиотерапии в группах пациентов с местнораспространенным раком желудка в зависимости от особенностей нутритивного гомеостаза и проведения нутритивной поддержки.

5. Разработать адаптированный алгоритм оценки нутритивного статуса пациентов с местнораспространенным раком желудка, применимый в рутинной клинической практике.

Научная новизна исследования

1. Использован комплекс мероприятий для оптимальной оценки нарушений нутритивного гомеостаза у пациентов с местнораспространенным раком желудка, включающий не только шкалы нутриционного риска, но также лабораторно-инструментальные методы.
2. Разработана специализированная шкала нутриционного риска, адаптированная для пациентов с местнораспространенным раком желудка (получена приоритетная справка на изобретение по заявке на патент РФ «Способ прогнозирования нутриционной недостаточности у больных злокачественными новообразованиями» № 2021117282/14(036439) от 16.06.2021).
3. Проанализированы непосредственные и долгосрочные результаты НАХТ с учетом коррекции нарушенного нутритивного гомеостаза у пациентов с МРРЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Разработана специализированная шкала нутриционного риска, адаптированная для пациентов с местнораспространенным раком желудка, позволяющая достоверно улучшить непосредственные и долгосрочные результаты неоадьювантной химиотерапии с учетом нарушений нутритивного гомеостаза.
2. Усовершенствован алгоритм оценки нутритивного статуса пациентов, применимый в рутинной клинической практике, включающий специализированную шкалу нутриционного риска, адаптированную для пациентов с местнораспространенным раком желудка.

Методология и методы исследования

Настоящая научно-квалификационная работа (НКР) представляет собой когортное нерандомизированное одноцентровое исследование. Дизайн исследования включал в себя два этапа: ретроспективное и проспективное исследования. Методологической основой НКР явилось применение методов научного познания. Методологическая часть НКР включала в себя изучение литературных данных по лечебной тактике пациентов с местнораспространенным раком желудка, а также методологии оценки нутритивного статуса у данной группы пациентов. На основании полученных данных был составлен план диссертационного исследования, сформулированы гипотезы. В научно-квалификационную работу были включены

данные о 200 пациентах с МРРЖ, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2013 по 2020 гг. В исследовании использовались сведения из архивных историй болезни, амбулаторных карт пациентов и МИС «ВистаМед», а также оценены результаты клинического обследования пациентов с использованием специальных методов оценки распространенности опухоли и питательного статуса пациентов, были изучены непосредственные и отдаленные результаты лечения. Статистическая обработка материалов выполнялась с помощью программы IBM SPSS 20.0. Формирование первичной электронной базы данных проводилось с применением программы MS Excel.

Положения, выносимые на защиту

1. Более чем у половины (50,5%) пациентов с местнораспространенным раком желудка на этапе начала неoadъювантной химиотерапии уже имеются нарушения нутритивного гомеостаза в виде в различной степени выраженности нутритивной недостаточности.
2. Нутритивная недостаточность является неблагоприятным предиктивным фактором непосредственных и прогностическим фактором отдаленных результатов неoadъювантной химиотерапии у пациентов с местнораспространенным раком желудка.
3. Применение специализированной шкалы нутриционного риска, адаптированной для пациентов с местнораспространенным раком желудка, позволяет достоверно улучшить непосредственные и долгосрочные результаты неoadъювантной химиотерапии с учетом коррекции нарушений нутритивного гомеостаза.
4. Пациентам с местнораспространенным раком желудка необходима питательная поддержка в течение всего периода специализированного противоопухолевого лечения с учетом своевременной комплексной оценки нутритивного гомеостаза.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов исследования подтверждают дизайн исследования с проведением ретроспективного и проспективного этапов работы, достаточный объем клинического материала (200 пациентов), использование современных методов лабораторной и инструментальной диагностики и лечения пациентов, а также обработка полученных данных с применением методов статистического анализа.

Апробация исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научных мероприятиях различного уровня, включая: VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2020); научно-практическую конференцию «Онкореконструкция. Современные тенденции и перспективы» (Москва, 2020); научно-практическую конференцию «Эволюция лекарственной терапии злокачественных опухолей: гормонотерапии, химиотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии» (Санкт-Петербург, 2020); вебинар «Новое в лекарственном лечении опухолей ЖКТ по материалам конференций с мультидисциплинарным обсуждением клинических случаев» (Санкт-Петербург, 2021); внеочередной XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова, посвященном 25-летию I Съезда АДИОР (Москва, 2021); XI Съезд онкологов России (Ярославль, 2021); конкурс научных работ молодых ученых России «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург, 2021); VII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2021); международный конгресс ESPEN 2021 Virtual Congress (Швейцария, 2021).

Внедрение результатов в практическую деятельность

Результаты исследования отражены в научных статьях, основные положения диссертации и практические рекомендации внедрены и используются в практической работе отделения краткосрочной противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (акт о внедрении от 06.12.2021).

Личный вклад автора

Автор принимала участие в разработке дизайна исследования, лично разработаны и апробированы методология и основы научного исследования. Автором самостоятельно выполнен анализ реферативных и аналитических баз данных отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Автор принимала непосредственное участие в диагностических и лечебных мероприятиях: являлась лечащим врачом для всех пациентов в проспективной части исследования на этапах неоадьювантной и адьювантной химиотерапии (определяла тактику лечения, проводила неоадьювантную и адьювантную химиотерапию, контролировала развивавшиеся на фоне лекарственной терапии осложнения, определяла риски развития и степень выраженности НН, проводила инструментальные исследования НС и интерпретировала полученные результаты). Автором выполнено формирование

алгоритма оценки НС пациентов, включающего специализированную шкалу нутриционного риска, адаптированную для пациентов с МРРЖ. Личный вклад автора также заключается в обобщении и интерпретации полученных статистических данных, подготовке основных научных публикаций и апробации результатов исследования диссертационной работы на международных и всероссийских научно-практических мероприятиях. Также автор лично сформировала обсуждение результатов исследования, сформулировала обоснованные выводы и предложила практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Роль нутритивного гомеостаза в неoadьювантном лечении пациентов с местнораспространенным раком желудка», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия, согласно Пункту 6. В соответствии с формулой специальности результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что разработанные подходы способствуют увеличению продолжительности жизни пациентов с МРРЖ. Результаты научного исследования соответствуют пункту 6 паспорта специальности о внедрении в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, собственных результатов, их обсуждения и заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 21 таблицу, 25 рисунков. Список использованной литературы включает 35 отечественных и 103 зарубежных источников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно-квалификационное исследование выполнено в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации на базах отделения краткосрочной противоопухолевой лекарственной терапии и хирургического отделения абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета (Выписка № 11/171 из протокола заседания № 13 Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России от 29.10.2018). Добровольное информированное согласие на проведение всех

необходимых лечебно-диагностических мероприятий было получено в письменном виде от всех пациентов или их законных представителей. Дизайн исследования может быть представлен в виде схемы, отраженной на рисунке 1.

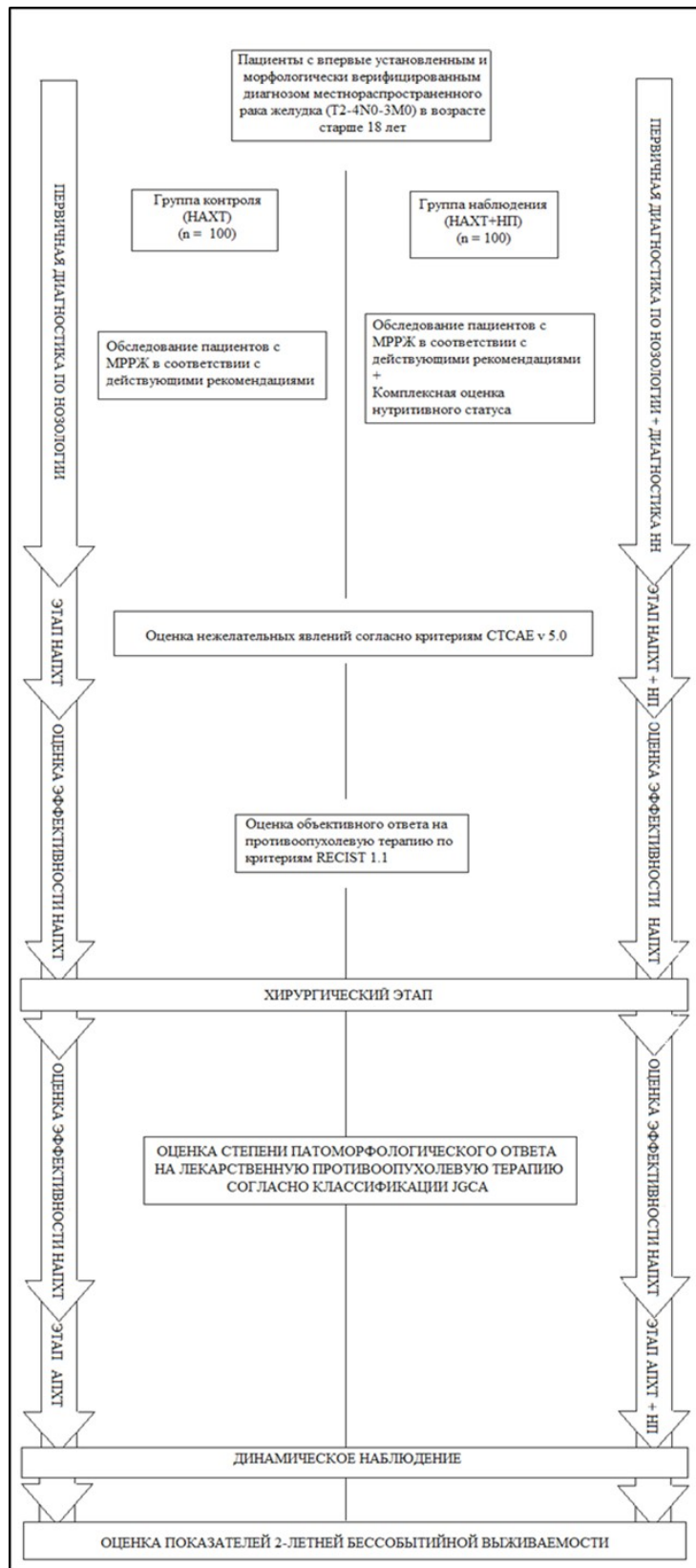


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

В исследование были включены сведения о 200 пациентах с МРРЖ (T₂₋₄N₀₋₃M₀), получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2013 по 2020 гг. Согласно дизайну исследования (рисунок 1) были выделены две группы пациентов. В группу наблюдения вошли пациенты, которые получали активную нутритивно-метаболическую терапию на фоне комплексного лечения, начиная с этапа НАХТ, с учетом результатов комплексной диагностики НС. В ретроспективную группу контроля вошли пациенты, которым по различным причинам не проводилась полноценная диагностика НС и не назначалась НП. Пациенты с МРРЖ (T₂₋₄N₀₋₃M₀) в обеих группах были сбалансированы по полу, возрасту, стадии основного процесса, объему противоопухолевого лечения и наличию признаков ННГ (см. таблицу 1). Средний возраст в группе наблюдения составил 57,3(46,1–68,5), в группе контроля – 56,9 (45,9–67,9) лет.

Наиболее часто встречающимся гистологическим типом ЗНО желудка являлась аденокарцинома G3 (в группе наблюдения 31%, в группе контроля 29%). Пациенты в обеих группах получили периоперационную химиотерапию фторпиримидин-платиносодержащими режимами в полном объеме согласно действующим клиническим рекомендациям. Пациенты получали НАХТ по схеме FOLFOX-6 (в группе наблюдения 41%, в группе контроля 48%) и другим платиносодержащим схемам (в группе наблюдения 59% по схемам FLOT/PF, в группе контроля по схемам 52% PF/ECF). Учитывая тот факт, что схема FLOT доказано обладает более высокой противоопухолевой эффективностью по сравнению с другими схемами лечения (Al-Batran S., 2016; 2019), влияние фактора выбора схемы химиотерапии с учетом ННГ и факта проведения/отсутствия НП на 2-летнюю БСВ в исследовании оценивалось путем проведения однофакторного и многофакторного анализа. Наиболее часто оперативное вмешательство выполнялось в объеме гастрэктомии с лимфодиссекцией D2 (в группе наблюдения 50%, в группе контроля 52%). Все различия в группах недостоверны ($p > 0,005$). Обследование пациентов включало в себя: сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, физикальный осмотр с соматометрией; оценку течения заболевания; клинико-биохимические параметры крови; КТ органов грудной клетки и брюшной полости с пероральным и внутривенным контрастированием; ФЭГДС с биопсией подозрительных очагов; гистологическое и иммуногистохимическое исследование материалов биопсии; диагностическая лапароскопия со смывами из брюшной полости и полости малого таза; цитологическое исследование смывов из брюшной полости и полости малого.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов с МРРЖ

Критерии		Группа наблюдения (n=100), %	Группа контроля (n=100), %
Пол	мужчины	56	65
	женщины	44	35
Возраст	средний	57,3 (46,1-68,5)	56,9 (45,9-67,9)
Гистологические типы	Низкодифференцированная аденокарцинома (G3)	29	31
	Умереннодифференцированная аденокарцинома (G2)	19	25
	Высокодифференцированная аденокарцинома (G1)	24	20
	Перстневидноклеточный рак	28	24
Объем оперативного вмешательства * * объем лимфодиссекции (D2)	Гастрэктомия	50	52
	Дистальная субтотальная резекция желудка	40	36
	Проксимальная субтотальная резекция желудка	10	12
Схема НАХТ	ECF	0	14
	PF	1	38
	FOLFOX-6	41	48
	FLOT	58	0
Нарушения нутритивного гомеостаза		54	47
Нарушения нутритивного гомеостаза:	Непреднамеренная потеря веса >5% за 3 месяца	33	32
	Непреднамеренная потеря веса >5% за 2 месяца	18	14
	Непреднамеренная потеря веса >5% за 1 месяц	3	1
	Суточное потребление пищи на 50-75% от потребности за прошедшую неделю	33	32
	Суточное потребление пищи на 25-49% от потребности за прошедшую неделю	18	14
	Суточное потребления пищи 0-24% от потребности	3	1
	Общий белок <60 г\л	77	75
	Альбумин <30 г\л	72	68
	С-реактивный белок >5 мг/л	46	51
	Абсолютное число лимфоцитов <1,5x10 ⁹ /л	44	48

По показаниям выполнялись эндосонография, рентгеноскопия пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, УЗИ шейных лимфатических узлов. В ходе работы к использованию была принята международная классификация TNM (8-е издание 2010 года). С целью исключения расхождения стадирования МРРЖ ввиду изменения классификации в 2017 году для пациентов, получавших лечение в период с 2013 по 2017 гг. было произведено рестадирование. Общесоматический статус пациентов оценивался согласно шкале ECOG и индексу Карновского. Оценка динамики основного процесса и эффективности противоопухолевого лечения проводилась согласно критериям системы RECIST 1.1 (2008). Степень патоморфологического ответа опухоли на лечение оценивалась согласно классификации Японской ассоциации по изучению рака желудка (JGCA, 2018). Степень выраженности нежелательных явлений, возникших на фоне противоопухолевого лечения, оценивалась по шкале токсичности согласно критериям NCI CTCAE v5.0.

Проведение периоперационной химиотерапии (неoadъювантный и адъювантный этап) реализовывалось в условиях отделения краткосрочной противоопухолевой лекарственной терапии и включало в себя 3-4 цикла неoadъювантной химиотерапии по схемам на основе препаратов фторпиримидинового ряда (5-фторурацил). Выбор схемы системного противоопухолевого лечения в каждом индивидуальном случае основывался на функциональном статусе пациента (по шкале ECOG и индексу Карновского), наличии коморбидного фона, выраженности клинических проявлений опухолевого процесса. За период наблюдения всего проведено 725 циклов неoadъювантной химиотерапии на основе фторпиримидинов, в среднем на одного пациента приходилось 3,6 цикла (3,85 в группе наблюдения; 3,4 в группе контроля). Расчет доз препаратов производился по площади поверхности тела пациента (BSA, м²). После завершения этапа неoadъювантной химиотерапии проводилось контрольное обследование по онкологическому протоколу согласно рекомендациям по диагностике и лечению рака желудка для оценки эффективности противоопухолевого лечения и планирования дальнейшего лечения. При отсутствии признаков прогрессирования процесса и исключении наличия отдаленных метастатических очагов по данным контрольного обследования после дополнительного функционального обследования в условиях хирургического отделения абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России всем пациентам был проведен этап хирургического

лечения. Оперативные вмешательства проводились в объемах, которые определялись для каждого пациента индивидуально, исходя из локализации первичной опухоли и распространенности процесса. В дальнейшем при статистическом анализе базы данных был оценен характер оперативных вмешательств: значимых различий между группами исследования не обнаружено ($p < 0,05$) (таблица 1). Через 3-6 недель от момента оперативного вмешательства после осмотра врача-онколога при условии отсутствия противопоказаний и удовлетворительном общем состоянии пациента инициировался второй этап (адьювантный) периоперационной химиотерапии с применением той же схемы, которая использовалась в дооперационном периоде.

Исследование нутритивного статуса пациентов

Для оценки состояния нутритивного статуса 100 пациентов, включенных в ретроспективную часть исследования и получавших в период с 2013 по 2018 гг, были проанализированы данные медицинской документации. Были получены сведения о характере предъявляемых жалоб, данных анамнеза заболевания и жизни, свидетельствующие о течении основного заболевания, наличии клинических проявлений НН. Учитывались антропометрические данные, динамика показателей массы тела, сведения о проведенном лечении и развитии осложнений на фоне терапии. Были получены сведения об оценке НС и проведении нутритивно-метаболической терапии на фоне лечения основного заболевания. В исследование были включены данные о пациентах, которым не проводился скрининг НС, и не осуществлялась НП на фоне НАХТ.

Комплексное исследование НС пациентов, включенных в проспективную часть исследования, проводилось на этапе первичной диагностики и при каждой последующей явке в период проведения НАХТ и включало в себя: сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни; физикальный осмотр с оценкой соматометрических параметров (рост, масса тела, ИМТ, площадь поверхности тела, индекс Соловьева), оценку клинического течения заболевания и риска развития НН /степень выраженности ННГ при помощи специализированной шкалы нутриционного риска, адаптированной для пациентов с МРРЖ (таблица 2); измерение мышечной силы кисти при помощи динамометра кистевого ДК-100-э; лабораторные показатели (гемоглобин, лейкоциты, абсолютное количество нейтрофилов и лимфоцитов, общий белок, альбумин, С-реактивный белок); биоимпедансный анализ компонентного состава тела на компьютеризированном мониторинговом комплексе кардио-респираторной системы и

гидратации тканей КМ-АР-01, комплектация реограф (анализатор импедансный состава тела «АИСТ»).

Таблица 2 – Специализированная шкала нутриционного риска, адаптированная для пациентов с МРРЖ

Критерии	Да	Нет
Активное ЗНО (химиотерапия, лучевая терапия, большой объем хирургического лечения <3 месяцев назад)	26	0
Пациенты, находящиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии (оценка по шкале АРАСНЕ-II>10)	36	0
Непреднамеренная потеря веса >5% за 3 месяца	16	0
Непреднамеренная потеря веса >5% за 2 месяца	26	0
Непреднамеренная потеря веса >5% за 1 месяц	36	0
Суточное потребление пищи на 50-75% от потребностей в питании за прошедшую неделю	16	0
Суточное потребление пищи на 25-49% от потребностей в питании за прошедшую неделю	26	0
Суточное потребления пищи 0-24% от потребности к питанию	36	0
Общий белок <60 г\л	26	0
Альбумин <30 г\л	26	0
С-реактивный белок >5 мг/л	16	0
Абсолютное число лимфоцитов < 1,5×10 ⁹ /л	16	0
Ограниченная подвижность (постельный режим) из-за ограничений, имеющих у больного или по предписанию врача	16	0
Возраст пациента ≥70 лет	16	0
Примечание – при сумме баллов 3 и более прогнозируют НН, что определяет необходимость назначения НП. Присвоение баллов тому или иному критерию, который был включен в шкалу, производилось на основании литературных данных, ранее введенных в эксплуатацию шкал, а также согласно уровню значимости каждого параметра, при проведении ROC-анализа.		

В соответствии с суточной потребностью в питательных веществах и энергии, определяемыми по формуле Харриса–Бенедикта с поправочными индексами метаболической поправки, пациенты получали различные питательные смеси для сипинга. На фоне проведения НАХТ у пациентов с МРРЖ нарушений глотательной функции не отмечалось, необходимости в установке назогастрального(-еюнального) зонда или формировании гастростомы не было.

Методы статистического анализа

Статистический анализ выполнен в программе IBM SPSS 20.0. Использовались методы дескриптивной, параметрической и непараметрической статистики (критерий Колмогорова-Смирнова, t-тест Стьюдент, непараметрический ранговый критерий Манна-Уитни, критерий χ^2). Связь между количественными величинами оценивалась по корреляции Пирсона, ранговой корреляции Спирмена. 2-летняя БСВ оценивалась по методу Каплана-Мейера. В качестве события учитывались рецидив, прогрессирование заболевания или смерть пациента. Отношение рисков наступления событий сравнивалось по регрессии Кокса. Достоверный уровень значимости расценивался как $p < 0,05$. Диагностическая значимость специализированной шкалы нутриционного риска, адаптированной для пациентов с МРРЖ, оценивалась в ROC-анализе (MedCalc).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ основных характеристик пациентов

с местнораспространенным раком желудка в наблюдения

До начала НАХТ нутритивная недостаточность у пациентов с МРРЖ в группе наблюдения встречалась в 54% ($n=54$). После завершения этапа НАХТ данный показатель снизился до 1% ($p < 0,001$). При оценке ОО после завершения этапа НАХТ в группе наблюдения в зависимости от наличия признаков ННГ были следующие результаты: у пациентов, у которых до начала лечения имелась НН ($n=54$), частичный регресс опухоли наблюдался в 51,9% случаев ($n=28$), а группе без НН ($n=46$) этот показатель составил 69,6% ($n=32$) ($p < 0,001$). Прогрессирования заболевания среди пациентов, у которых не были обнаружены признаки НН, зафиксировано не было, тогда, как в группе пациентов с признаками НН, имевшимися до начала НАХТ, данный показатель составил 1,9% ($n=1$). При оценке патоморфологического ответа были получены результаты, которые показывают, что в группе пациентов, имеющих признаки ННГ, имеется тенденция к снижению степени патоморфологического ответа. Распределение по степеням патоморфологического ответа на лечение (G) в группах с признаками НН и без них представлено в таблице 3. Согласно полученным данным частота развития некоторых осложнений в группе пациентов, у которых не было признаков НН до начала лечения, была достоверно ниже, чем в другой группе ($p < 0,05$): нейтропения 3-4 степени 21,7% против 44,5% соответственно, фебрильная нейтропения 4,3% против 24,1% соответственно, тошнота/рвота 17,4% против 37%

соответственно, диарея 3 степени 4,3% против 20,4% соответственно, астенический синдром 3 степени 4,3% против 57,3% соответственно.

Таблица 3 – Частота патоморфологического ответа на НАХТ в группе наблюдения в зависимости от наличия НН

Степень патоморфологического ответа	Группа пациентов без НН (n=46), %	Группа пациентов с НН (n=54), %	p
G ₀	8,7 (n=4)	3,7 (n=2)	<0,001
G ₁	56,5 (n=26)	70,4 (n=38)	
G ₂	24 (n=11)	16,6 (n=9)	
G ₃	10,8 (n=5)	9,2 (n=5)	

Анализ полученных результатов в группе наблюдения (n=100) показал, что 2-летняя БСВ пациентов, не имевших признаков НН до начала лечения, была достоверно выше, чем у пациентов с исходными ННГ (100% против 57,5% соответственно, $p < 0,001$) (рисунок 2).

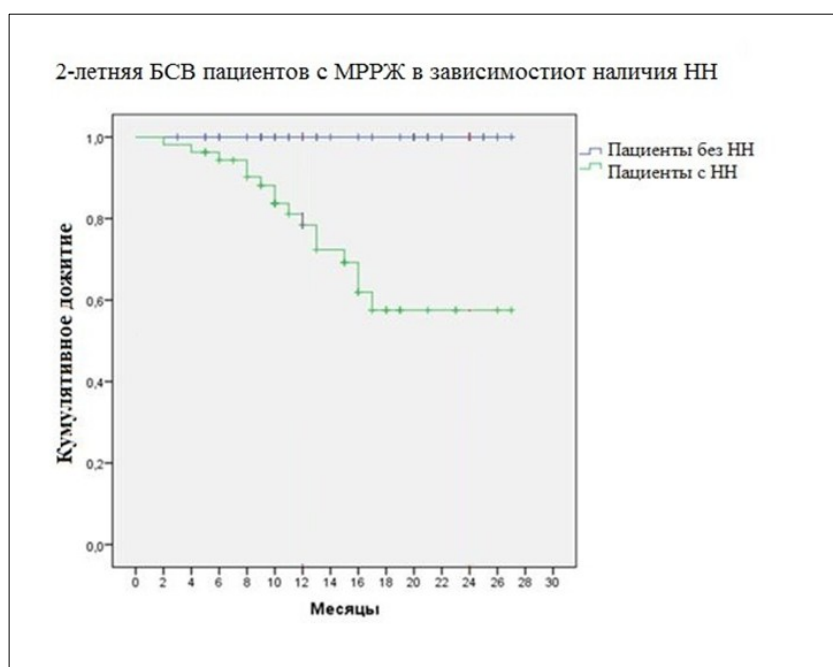


Рисунок 2 – 2-летняя БСВ пациентов с МРРЖ в зависимости от наличия нутритивной недостаточности в группе наблюдения.

Расчет показателей общей выживаемости не возможен в связи с тем, что на момент окончания наблюдения все пациенты, включенные в группу наблюдения, были живы.

Анализ основных характеристик пациентов с местнораспространенным раком желудка в группе контроля

До начала НАХТ нутритивная недостаточность у пациентов с МРРЖ в группе контроля встречалась в 47% (n=47). После завершения этапа НАХТ данный показатель возрос до 62% (p<0,001).

При оценке ОО после завершения этапа НАХТ в группе контроля в зависимости от наличия признаков ННГ были получены следующие результаты: у пациентов, у которых НН имелась до начала лечения (n=47), частичный регресс опухоли наблюдался в 27,6% случаев (n=13), а группе без НН (n=53) этот показатель составил 69,8% (n=37) (p<0,001). Частота прогрессирования заболевания у пациентов с признаками НН превышала таковую в группе без НН: 8,5% (n=4) и 3,8% (n=2) соответственно (p=0,001). В группе пациентов, имевших признаки НН до начала лечения, имеет место снижение степени патоморфологического ответа. Распределение по степеням патоморфологического ответа на лечение (G) в зависимости от наличия НН представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Частота патоморфологического ответа на НАХТ в группе контроля в зависимости от наличия НН

Степень патоморфологического ответа	Группа пациентов без НН (n=46), %	Группа пациентов с НН (n=54), %	p
G ₀	0	23,4 (n=11)	<0,001
G ₁	15,1 (n=8)	38,3 (n=18)	
G ₂	60,4 (n=32)	31,9 (n=15)	
G ₃	22,6 (n=12)	4,3 (n=2)	

По данным медицинской документации была оценена частота осложнений на фоне НАХТ в группе контроля в зависимости от наличия НН: у пациентов без признаков НН до начала лечения частота осложнений была достоверно ниже, чем в другой группе (p<0,05): нейтропения 3-4 степени 33,9% против 61,7%

соответственно, фебрильная нейтропения 7,5% против 27,6% соответственно, тошнота/рвота 13,2% против 19,1% соответственно, мукозиты 3 степени 3,7% против 27,6% соответственно, астенический синдром 3 степени 16,9% против 53,2% соответственно.

В группе пациентов, имеющих признаки ННГ (n=47), показатель 5-летней БСВ составил лишь 15,1%, тогда как в группе без НН (n=53) этот показатель достиг 45,1% (HR [95%ДИ] 1,78 (1,03;3,10); p=0,026) (рисунок 3).

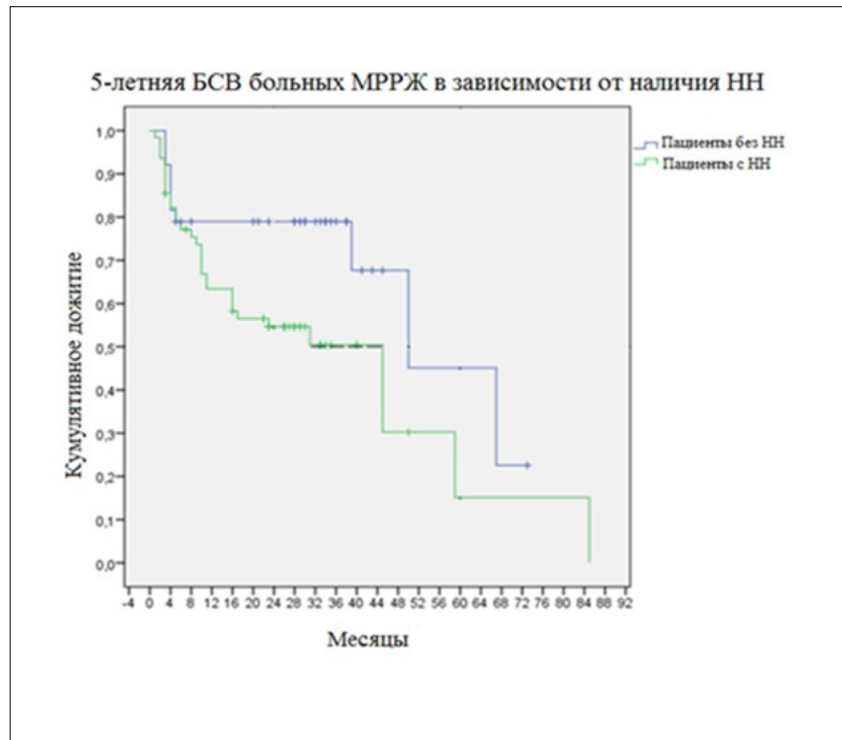


Рисунок 3 – 5-летняя БСВ пациентов с МРРЖ в зависимости от наличия НН в группе контроля.

При оценке показателей 5-летней ОВ были получены следующие результаты: в группе пациентов, не имеющих признаков НН (n=53), 5-летняя ОВ достигала 63,9%, при этом в группе пациентов с НН (n=47) этот показатель оказался значительно ниже и составил 24,5% (HR [95%ДИ] 1,77 (0,93;3,36); p=0,043) (рисунок 4).

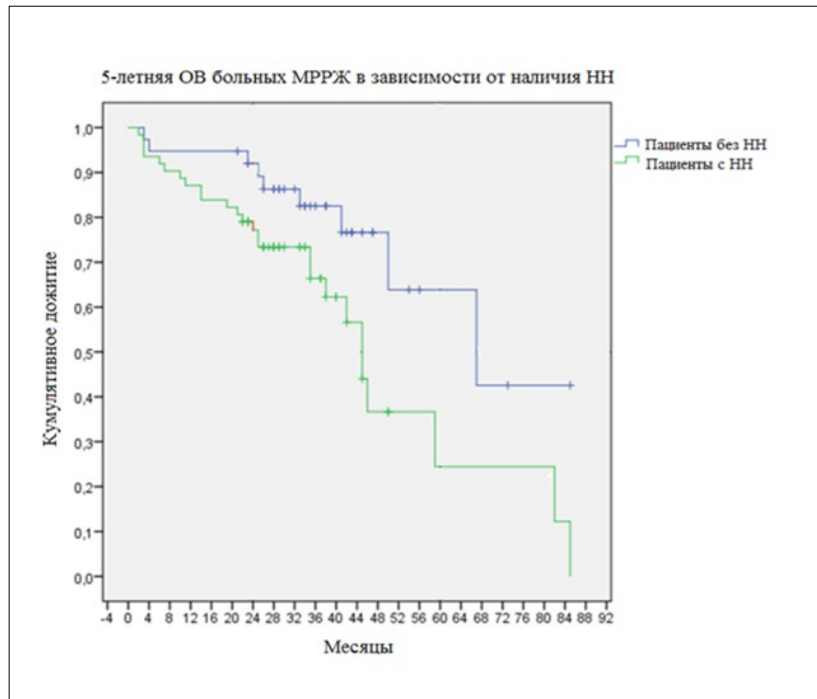


Рисунок 4 – 5-летняя ОВ пациентов с МРРЖ в зависимости от наличия нутритивной недостаточности в группе контроля.

Сравнительный анализ основных характеристик пациентов с местнораспространенным раком желудка

Результаты исследования демонстрируют, что до начала НАХТ нутритивная недостаточность в данной когорте пациентов встречалась с частотой 50,5% (54% в группе наблюдения (n=100) и 47% в группе контроля (n=100), $p > 0,05$). Была оценена частота встречаемости НН и после завершения этапа НАХТ: частота нутритивной недостаточности в группе наблюдения снизилась до 1%, тогда как в группе контроля данный показатель возрос до 62% ($p < 0,001$).

В группе наблюдения среди пациентов, у которых до начала лечения имелись признаки нарушения питания (n=54), частичный регресс опухоли наблюдался в 51,9% случаев (n=28), а у пациентов в группе контроля данный показатель составил 27,6% (n=13) ($p < 0,05$). Частота прогрессирования заболевания у пациентов в группе контроля превышала таковую в группе наблюдения: 6,4% (n=3) и 1,9% (n=1) соответственно ($p < 0,05$). В группе наблюдения среди пациентов, у которых признаки нарушения питания до начала лечения отсутствовали (n=46), частичный регресс опухоли наблюдался в 69,6% случаев (n=32), при этом у пациентов в группе контроля данный показатель составил 69,8% (n=37) ($p > 0,05$). Частота прогрессирования заболевания у пациентов в группе контроля превышала таковую в группе наблюдения: 5,7% (n=3) против 0% соответственно ($p > 0,05$) (рисунок 5).

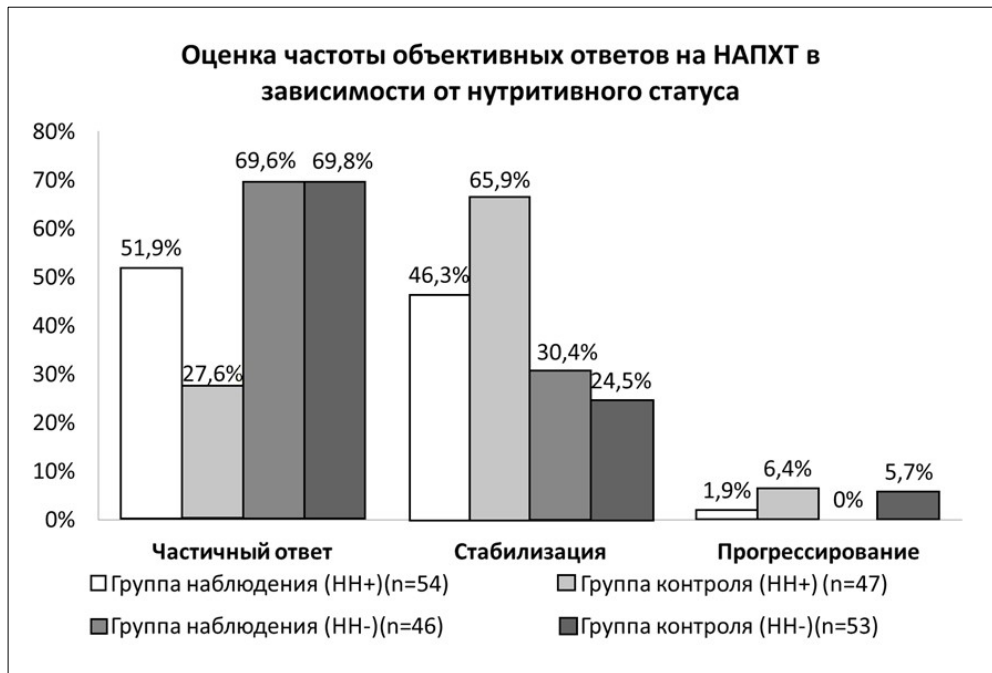


Рисунок 5 – Сравнение частоты объективных ответов на НАХТ у пациентов с МРРЖ в зависимости от нутритивного статуса.

Частота pCR в группе наблюдения составила 10% против 14% в группе контроля ($p > 0,05$). В группе наблюдения среди пациентов, у которых до начала лечения имелись признаки НН ($n=54$), полный патоморфологический ответ опухоли наблюдался в 9,2% случаев ($n=5$), а у пациентов в группе контроля с признаками ННГ данный показатель составил 4,3% ($n=2$) ($p > 0,05$). Частота развития осложнений в группе наблюдения была относительно ниже, чем в группе контроля. Среди наблюдаемых нежелательных явлений достоверно значимыми являлись: афебрильная нейтропения 3-4 степени (34% против 47% соответственно), диарея 3 степени (13% против 23% соответственно), мукозиты 3 степени (8% против 15% соответственно), астенический синдром 3 степени (17% против 34% соответственно), ВТЭО (6% против 20% соответственно) ($p < 0,05$).

При сравнении группы наблюдения и группы контроля для корректного сравнения количества событий, средней и медианной выживаемости исходные данные о пациентах группы контроля были «урезаны» на срок до 27 месяцев по аналогии с данными группы наблюдения. За событие были приняты рецидив, прогрессирование или смерть от любых причин. Согласно логранговому критерию показатели 2-летней бессобытийной выживаемости в группе наблюдения значимо превышают таковые в группе контроля ($p=0,013$). При оценке показателей выживаемости были получены следующие результаты: в группе наблюдения ($n=100$),

2-летняя БСВ достигала 77,4%, при этом в группе контроля (n=100) этот показатель оказался значительно ниже и составил 64,4% (HR [95%ДИ] 0,471 (0,278; 0,796); $p=0,013$) (рисунок 6).

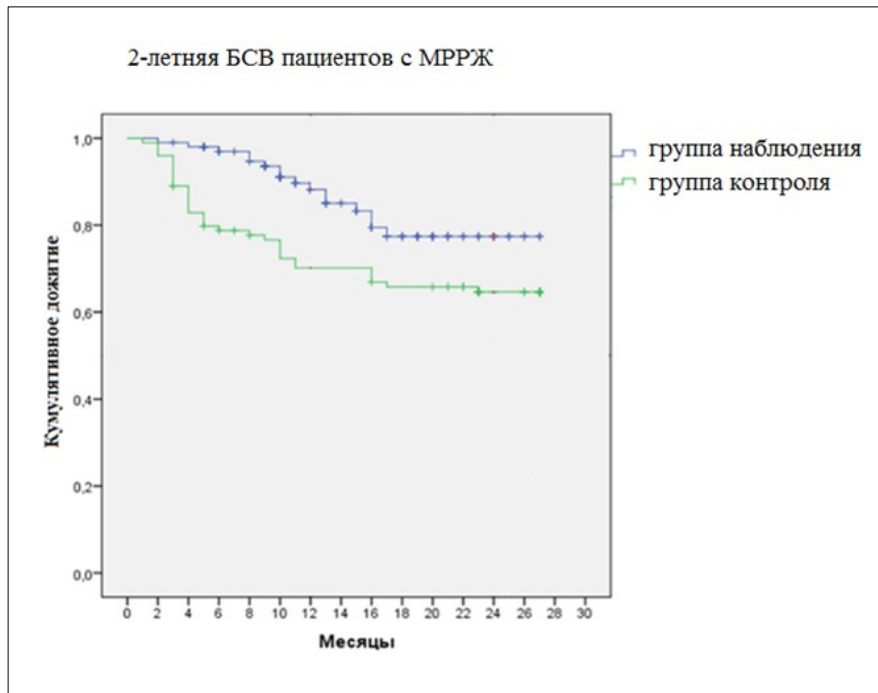


Рисунок 6 – Сравнение показателей 2-летней БСВ у пациентов с МРРЖ в зависимости от факта проведения НП.

В зависимости от НС на момент начала лечения были получены следующие результаты: пациенты в группе наблюдения, у которых не имелось признаков НН до начала лечения демонстрировали более высокие показатели 2-летней БСВ по сравнению с пациентами без ННГ в группе контроля (100% против 68,5% соответственно, $p<0,001$). Подобная тенденция прослеживается и при сравнении показателей 2-летней БСВ пациентов обеих групп, имевших исходные ННГ (72,5% против 60,6% соответственно, $p<0,05$) (рисунок 7).

При анализе данных методом однофакторной логистической регрессии обнаружено, что на показатели 2-летней БСВ значимо влияли: наличие НН до начала НАХТ против ее отсутствия (HR [95%ДИ] 2,721 (1,678; 4,942); $p<0,001$); степень объективного ответа (HR [95%ДИ] 2,525 (1,885; 3,383); $p=0,002$); НАХТ по схеме FLOT против других схем НАХТ (HR [95%ДИ] 3,235 (1,321; 4,623); $p=0,034$); степень дифференцировки опухоли Grade 2-3 против Grade 1 (HR [95%ДИ] 2,755 (1,776; 4,273); $p=0,001$); факт проведения НП (HR [95%ДИ] 0,521 (0,148; 0,703); $p<0,001$).

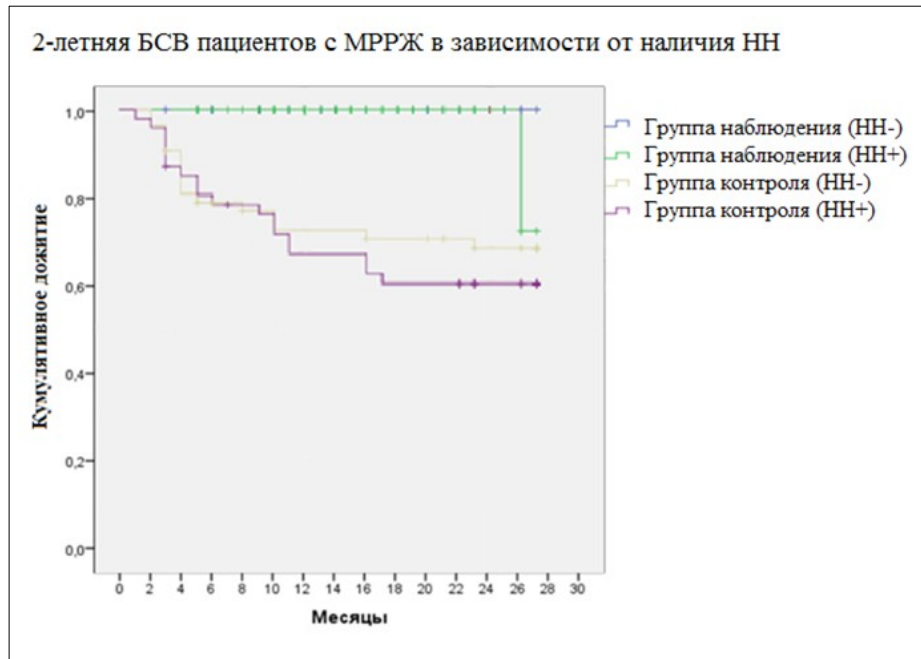


Рисунок 7 – Сравнение показателей 2-летней БСВ у пациентов с МРРЖ в зависимости от наличия НН до начала лечения.

В результате многофакторного анализа по регрессионной модели Кокса вышеперечисленных переменных выявлено, что независимыми предикторами 2-летней БСВ являются: наличие НН (HR [95%ДИ] 2,280 (1,228; 4,134); $p=0,007$) и факт проведения НП (HR [95%ДИ] 0,467 (0,257; 0,849); $p=0,013$). Также было выявлено, что проведение НАХТ по схеме FLOT, более высокая эффективность которой была доказана ранее в исследованиях, не является независимым фактором, влияющим на показатели 2-летней БСВ (HR [95%ДИ] 2,180 (0,280; 2,623); $p=0,742$) (рисунок 8).

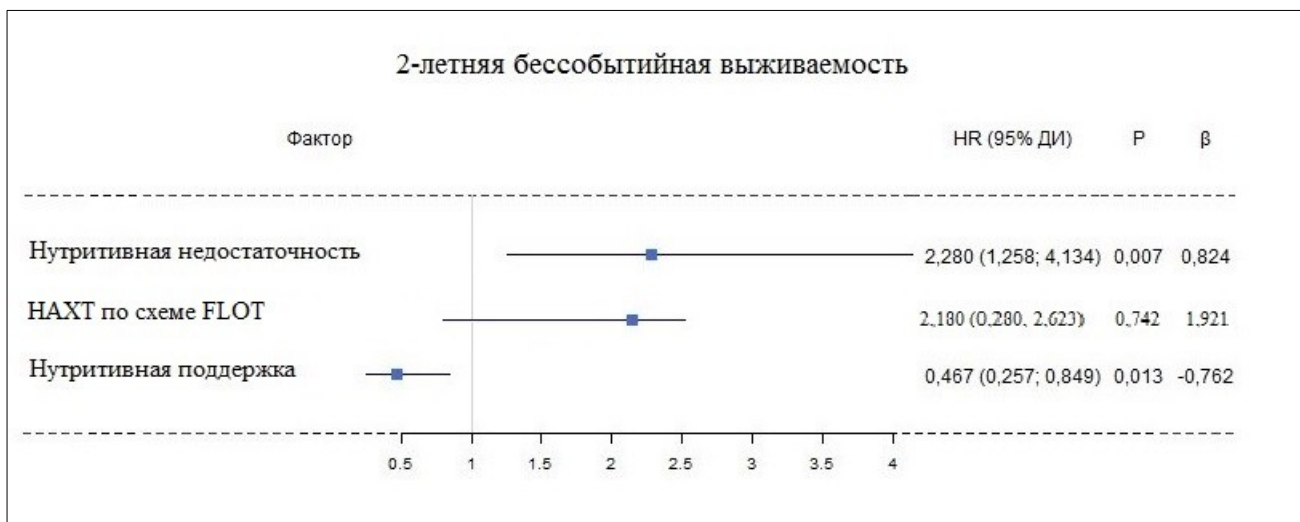


Рисунок 8 – Многофакторный анализ 2-летней БСВ у пациентов с МРРЖ.

На основании литературных данных и результатах собственного исследования был разработан и внедрен в практику оптимальный алгоритм оценки нутритивного статуса и реализации нутритивной терапии у пациентов с местнораспространенным раком желудка (рисунок 9).

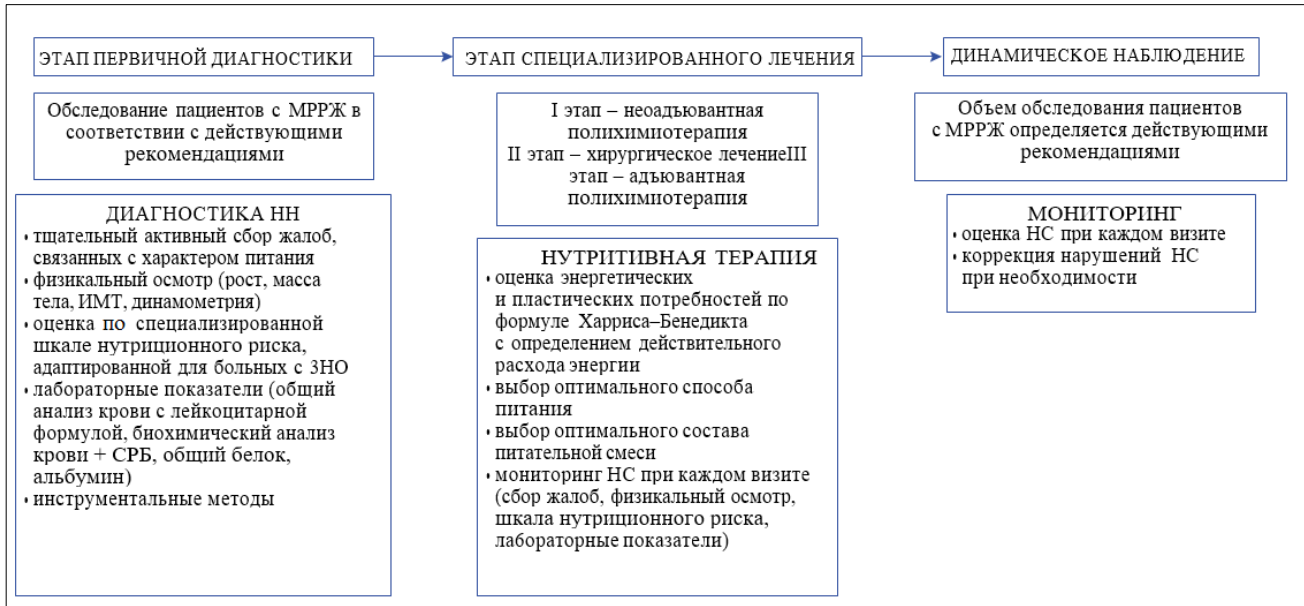


Рисунок 9 – Оптимальный алгоритм оценки нутритивного статуса и реализации нутритивной терапии у пациентов с МРРЖ.

ВЫВОДЫ

- У пациентов с МРРЖ до начала НАХТ нутритивная недостаточность встречается с частотой 50,5%.
- Без нутритивной поддержки у пациентов с нарушениями нутритивного гомеостаза, имевшимися до начала НАХТ, показатели эффективности и токсичности НАХТ были хуже по сравнению с пациентами без ННГ: частичный регресс 27,6% против 69,8% ($p < 0,001$); полный патоморфологический ответ (pCR) 4,3% ($n=2$) против 22,6% ($n=12$) ($p < 0,001$); частота развития гематологических и негематологических осложнений достоверно выше у пациентов с ННГ: нейтропения 3-4 степени 61,7% против 33,9%, фебрильная нейтропения 27,6% против 7,5%, тошнота/рвота 19,1% против 13,2%, мукозиты 3 степени 27,6% против 3,7%, астенический синдром 3 степени 53,2% против 16,9% ($p \leq 0,001$); 5-летняя БСВ 15,1% против 45,1% (ОР 1,78 [95% ДИ 1,03-3,10]; $p=0,026$); 5-летняя ОВ 24,5% против 63,9% (ОР 1,77 [95% ДИ 0,93-3,36]; $p=0,043$), соответственно.
- В группе с нутритивной поддержкой у пациентов с ННГ, имевшимися до начала НАХТ, показатели эффективности и токсичности неoadъювантной химиотерапии

были хуже по сравнению с пациентами без ННГ: частичный регресс 51,9% против 69,6% ($p < 0,001$); pCR 9,2% ($n=5$) против 10,8% ($n=5$) ($p > 0,05$); частота развития гематологических и негематологических осложнений достоверно выше у пациентов с ННГ: нейтропения 3-4 степени 44,5% против 21,7%, фебрильная нейтропения 24,1% против 4,3%, тошнота/рвота 37% против 17,4%, диарея 3 степени 20,4% против 4,3%, астенический синдром 3 степени 57,3% против 4,3% ($p < 0,05$); 2-летняя БСВ 100% против 57,5% ($p < 0,001$), соответственно.

4. На фоне нутритивной поддержки у пациентов с ННГ, имевшимися до начала НАХТ, показатели эффективности и токсичности неоадьювантной химиотерапии были лучше по сравнению с группой без нутритивной поддержки: частичный регресс 51,9% против 27,6% ($p < 0,05$); pCR 9,2% ($n=5$) против 4,3% ($n=2$) ($p > 0,05$); частота развития гематологических и негематологических осложнений достоверно ниже в группе с нутритивной поддержкой: нейтропения 3-4 степени 34% против 47%, диарея 3 степени 13% против 23%, мукозиты 3 степени 8% против 15%, астенический синдром 3 степени 17% против 34%, ВТЭО 6% против 20% ($p < 0,05$); 2-летняя БСВ 72,5% против 60,6%, ($p < 0,05$), соответственно.
5. Нутритивная поддержка, назначаемая на основании применения оптимального алгоритма оценки нутритивного статуса с использованием специализированной шкалы нутриционного риска, адаптированной для пациентов с ММРЖ, позволяет повысить эффективность и снизить токсичность НАХТ у пациентов с местнораспространенным раком желудка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценку нутритивного статуса и риска развития нутритивной недостаточности необходимо проводить, начиная с этапа первичной диагностики заболевания на уровне первичного звена оказания медицинской помощи, с целью своевременной и адекватной коррекции имеющихся нарушений нутритивного гомеостаза.
2. С целью повышения эффективности НАХТ у пациентов с МРРЖ необходимо проводить комплексную диагностику нарушений нутритивного гомеостаза с использованием специализированной шкалы нутриционного риска, адаптированную для пациентов с МРРЖ.
3. Превентивное проведение нутритивной поддержки на фоне НАХТ показано всем пациентам с МРРЖ вне зависимости от исходного нутритивного статуса, являясь

надежной профилактикой синдрома анорексии-кахексии онкологических больных.

4. Сипинг с назначением специализированных пероральных питательных смесей является предпочтительным методом проведения нутритивной поддержки, обладающим наибольшей физиологичностью.
5. Расчет необходимого энергетического и белкового обеспечения и определение длительности нутритивной поддержки необходимо производить согласно текущим индивидуальным потребностям пациента с применением формулы Харриса-Бенедикта и использованием коэффициентов метаболической поправки.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целесообразно дальнейшее изучение вопроса влияния нарушений нутритивного гомеостаза на эффективность противоопухолевого лечения с целью интеграции оптимального алгоритма оценки нутритивного статуса и коррекции ННГ, включающего адаптированную шкалу нутриционного риска, в лечении пациентов с другими онкологическими заболеваниями.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Бриш Н.А.** Предиктивное значение нутритивной недостаточности в лечении больных местнораспространенным раком желудка / **Н.А. Бриш, Т.Ю. Семиглазова, П.А. Захарова, А.В. Мищенко, Б.С. Каспаров, С.А. Проценко, Г.М. Телетаева, Д.Х. Латипова, А.И. Семенова, Е.В. Ткаченко, Ю.В. Алексеева, Я.А. Ульяновченко, Л.В. Филатова, В.В. Семиглазов** // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 12. – С. 16-21.
2. Семиглазова Т.Ю. Особенности нутритивной поддержки при солидных и лимфопролиферативных новообразованиях: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / Т.Ю. Семиглазова, Л.В. Филатова, **Н.А. Бриш**, С.А. Волченков, Е.В. Черкасова, С.В. Любимов, В.В. Семиглазов, А.А. Рязанкина, Е.В. Ткаченко, Ю.В. Алексеева, А.С. Бернадский, Б.С. Каспаров, И.С. Зюзгин, М.В. Рогачев, Ю.В. Семилетова, В.Ф. Семиглазов, А.М. Беляев, – Санкт-Петербург: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 2020. – 56 с.
3. **Бриш Н.А.** Влияние коррекции нутритивной недостаточности на эффективность неoadъювантной химиотерапии у больных местнораспространенным раком желудка / **Н.А. Бриш, Т.Ю. Семиглазова,**

А.М. Карачун, Л.Н. Шевкунов, Я.А. Ульяновченко, А.С. Артемьева, Т.С. Голованова, Е.В. Ткаченко, Ю.В. Алексеева, С.М. Шарашенидзе, Л.В. Страх, С.А. Проценко, Г.М. Телетаева, Л.В. Филатова, Б.С. Каспаров, В.В. Семиглазов, А.М. Беляев // Современная Онкология. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 519–524.

4. **Бриш Н.А.** Влияние нутритивной недостаточности и саркопении на эффективность неоадьювантной химиотерапии пациентов с местнораспространенным раком желудка: ретроспективное исследование / **Н.А. Бриш**, Т.Ю. Семиглазова, А.М. Карачун, Е.В. Ткаченко, А.С. Артемьева, Л.Н. Шевкунов, Я.А. Ульяновченко, Т.С. Голованова, Ю.В. Алексеева, С.М. Шарашенидзе, Л.В. Страх, Л.В. Филатова, В.В. Семиглазов, Б.С. Каспаров, С.А. Проценко, А.М. Беляев // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 7. – С. 95-100.
5. **Бриш Н.А.** Нутритивная поддержка в комплексном лечении больных местнораспространенным раком желудка / исследование / **Н.А. Бриш**, Т.Ю. Семиглазова, Е.В. Ткаченко, Ю.В. Алексеева, С.М. Шарашенидзе, В.В. Семиглазов, А.С. Артемьева, Т.С. Голованова, Г.М. Телетаева, Л.В. Филатова, Л.Н. Шевкунов, С.А. Проценко, Б.С. Каспаров, А.М. Карачун, А.М. Беляев // Белые ночи 2021: тезисы. VII Петербургский международный онкологический форум. – Санкт-Петербург: АНМО «Вопросы онкологии», 2021. – 383 с.
6. **Brish N.** Nutritive support in the treatment of patients with locally advanced gastric cancer / **N. Brish**, T. Semiglazova, E. Tkachenko, Y. Alexeeva, S. Sharashenidze, V. Semiglazov, A. Artemyeva, T. Golovanova, G. Teletaeva, L. Filatova, L. Shevkunov, S. Protsenko, B. Kasparov, A. Karachun, A. Belyaev// Clinical Nutrition ESPEN. – 2021. – Vol. 46. – P. 553-554.
7. Приоритетная справка на патент Российской Федерации на изобретение «Способ прогнозирования нутриционной недостаточности у больных злокачественными новообразованиями» №2021117282 от 16.06.2021

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БСВ	–	бессобытийная выживаемость
ЗНО	–	злокачественное новообразование
КТ	–	компьютерная томография

МИС	– медицинская информационная система
МРРЖ	– местнораспространенный рак желудка
НАХТ	– неoadъювантная химиотерапия
НН	– нутритивная недостаточность
ННГ	– нарушения нутритивного гомеостаза
НП	– нутритивная поддержка
НС	– нутритивный статус
ОВ	– общая выживаемость
ОО	– объективный ответ
ФЭГДС	– фиброэзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	– электрокардиография
Эхо-КГ	– эхокардиография
ESF	– схема химиотерапии (эпирубицин/доксорубицин, цисплатин, 5-фторурацил)
FLOT	– схема химиотерапии (доцетаксел, оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил)
FOLFOX-6	– схема химиотерапии (оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил)
PF	– схема химиотерапии (цисплатин, 5-фторурацил)