

DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-19
УДК: 616.33-006.6-08-06:615.28

Для цитирования: Августинovich А.В., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Волков М.Ю., Костромицкий Д.Н., Спирина Л.В., Черемисина О.В. Непосредственная эффективность и токсичность тотальной неoadъювантной химиотерапии резектабельного рака желудка. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(1): 11–19. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-19

For citation: Avgustinovich A.V., Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu., Volkov M.Yu., Kostromitsky D.N., Spirina L.V., Cheremisina O.V. Short-term efficacy and toxicity of total neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(1): 11–19. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-19

НЕПОСРЕДСТВЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ ТОТАЛЬНОЙ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ЖЕЛУДКА

**А.В. Августинovich¹, С.Г. Афанасьев¹, А.Ю. Добродеев¹, М.Ю. Волков¹,
Д.Н. Костромицкий¹, Л.В. Спирина^{1,2}, О.В. Черемисина¹**

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
г. Томск, Россия¹

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: aov862@yandex.ru¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия²

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Аннотация

Введение. В настоящее время периоперационная химиотерапия стала обязательной опцией при комбинированном лечении резектабельного рака желудка (РЖ) при стадиях больше, чем T1. Показано, что в предоперационном периоде большинство больных получает запланированное лечение в полном объеме, при этом проведенная химиотерапия не оказывает негативного влияния на течение послеоперационного периода. Однако адъювантные курсы химиотерапии завершает примерно 60 % радикально прооперированных больных. В связи с чем обсуждается вопрос о переносе всех курсов химиотерапии при резектабельном РЖ на предоперационный период. **Целью исследования** явилось изучение непосредственной эффективности и токсичности тотальной неoadъювантной химиотерапии по модифицированной схеме FLOT у больных с резектабельным РЖ. **Материал и методы.** В НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2020 г. проводится пилотное исследование, в которое включено 25 больных резектабельным раком желудка cT2–4N0–2M0, получавших 8 курсов неoadъювантной химиотерапии по схеме FLOT с последующей радикальной операцией в объеме гастрэктомии или дистальной субтотальной резекции желудка. **Результаты.** Предоперационная химиотерапия в запланированном объеме завершена у 25 (100 %) больных. Токсические реакции, возникшие в процессе химиотерапии, не требовали отмены или перерыва в лечении, редукции первоначальной дозы цитостатиков, наиболее частыми нежелательными явлениями являлись эметогенные реакции (92 %), периферическая нейропатия (60 %), нейтропения (48 %), во всех случаях нежелательные явления были I–II степени и купировались стандартной терапией сопровождения. Радикальные операции в среднем выполнялись через 6 нед после завершения 8-го курса химиотерапии. Не наблюдалось значимых послеоперационных осложнений (III степени и выше по шкале Clavien–Dindo) и летальных исходов. По данным патоморфологического исследования операционного материала был выявлен лечебный патоморфоз TRG2–3 степени у 21 (84 %) больного, снижение клинической стадии по индексу T и N («downstaging») отмечено у 13 (52 %) больных. **Заключение.** Тотальная неoadъювантная химиотерапия в режиме 8 курсов по схеме FLOT при резектабельном раке желудка демонстрирует высокую непосредственную эффективность, умеренную контролируемую токсичность, не оказывая отрицательного влияния на течение периоперационного периода.

Ключевые слова: резектабельный рак желудка, комбинированное лечение, тотальная неoadъювантная химиотерапия, токсичность, непосредственная эффективность.



Августинovich Александра Владимировна, aov862@yandex.ru

SHORT-TERM EFFICACY AND TOXICITY OF TOTAL NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH RESECTABLE GASTRIC CANCER

A.V. Avgustinovich¹, S.G. Afanasyev¹, A.Yu. Dobrodeev¹, M.Yu. Volkov¹,
D.N. Kostromitsky¹, L.V. Spirina^{1,2}, O.V. Cheremisina¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny Street, 634009, Tomsk, Russia. E-mail: aov862@yandex.ru¹

Siberian State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia²
2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia²

Abstract

Background. Currently, perioperative chemotherapy is the standard treatment option for resectable gastric cancer (GC) at stages higher than T1. Preoperative chemotherapy was shown do not adversely affect the course of the postoperative period in gastric cancer patients. However, approximately 60 % of radically operated patients complete adjuvant chemotherapy. In this regard, the problem arises of postponing all courses of chemotherapy for operable gastric cancer to the preoperative period. **The purpose of the study** was to analyze short-term efficacy and toxicity of total neoadjuvant chemotherapy with FLOT regimen in patients with resectable gastric cancer. **Material and Methods.** Since 2020, the Research Cancer Institute of Tomsk National Research Medical Center has been conducting a pilot study, which included 25 patients with resectable gastric cancer (T2–4N0–2M0) who received 8 cycles of neoadjuvant chemotherapy with FLOT regimen followed by radical surgery (gastrectomy or distal subtotal resection of the stomach). **Results.** Preoperative chemotherapy was completed in 25 (100 %) patients. Side effects that occurred during chemotherapy did not require cancellation or interruption of treatment and reduction in the initial dose of drugs. The most common adverse events were emetogenic reactions (92 %), peripheral neuropathy (60 %), and neutropenia (48 %). All patients had no greater than grade II toxicity, which was reversed with standard maintenance therapy. Radical surgeries were performed 6 weeks after completion of chemotherapy cycle 8. There were no significant postoperative complications (grade III or higher according to the Clavien–Dindo scale) and deaths. The histological examination revealed pathological response of TGR2–3 grade in 21 (84%) patients. Downstaging in both T and N categories was found in 13 (52%) patients. **Conclusion.** Eight cycles of total neoadjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer demonstrates high efficacy, moderate toxicity, and do not adversely affect the course of the perioperative period.

Key words: resectable gastric cancer, multimodality combined treatment, total neoadjuvant chemotherapy, toxicity, short-term efficacy.

Введение

Рак желудка (РЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований не только в нашей стране, но и во всём мире [1, 2]. Несмотря на устойчивое снижение показателей заболеваемости, смертность от РЖ остается на высоком уровне. Если, в 2020 г. в мировой структуре онкологической заболеваемости рак желудка занимал 5-е место, составляя 5,6 %, то по уровню смертности среди всех злокачественных новообразований РЖ находился на 4-м месте – 7,7 %. В Российской Федерации в 2019 г. рак желудка занимал 6-е место (5,7 %) в общей структуре онкологической заболеваемости и 2-е место (9,3 %) в структуре смертности. Эффективность ранней диагностики остается низкой, в 2019 г. на долю распространенных процессов (РЖ II–III стадии) пришлось 44,9 % впервые выявленных случаев заболевания, диссеминированный рак диагностирован у 39,9 % больных, что во многом определяет

неудовлетворительные отдаленные результаты лечения [3, 4].

На сегодняшний день радикальная операция является основным методом лечения данной категории больных. Одной из причин отсутствия значимого прогресса в улучшении результатов хирургического лечения является наличие у больных субклинических гематогенных и лимфогенных метастазов уже к моменту установления первичного диагноза. В связи с этим использование только хирургического вмешательства при РЖ является недостаточным и требует разработки системных методов противоопухолевого лечения. Целесообразность применения химиотерапии (ХТ) при резектабельном РЖ показана в ряде рандомизированных международных исследований [5–7]. В настоящее время во многих национальных рекомендациях периоперационная полихимиотерапия рассматривается в качестве обязательной опции у больных резектабельным РЖ со стадией, большей, чем T1.

В 2017 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования FLOT 4 [8]. Данное исследование продемонстрировало более высокую эффективность химиотерапии по схеме FLOT по сравнению с общепринятой комбинацией ECF/ECX. В результате применения FLOT время до прогрессирования по сравнению с периоперационной химиотерапией в режиме ECF/ECX значительно увеличилось – до 30 против 18 мес соответственно (HR 0,75; 95% ДИ: 0,62–0,91; $p=0,004$). Следует отметить, что профиль токсичности также отличался, если при FLOT чаще всего наблюдалась нейтропения II–III степени, то при ECF/ECX – тошнота III–IV степени. Авторы предложили комбинированное лечение резектабельного РЖ с использованием периоперационной химиотерапии по схеме FLOT в качестве нового стандарта лечения.

В настоящее время в России схема FLOT рекомендована ассоциацией Российского общества клинической онкологии RUSSCO (2019 г.) при комбинированном лечении РЖ [9]. Показаниями к применению данной схемы являются опухоли $cT>1N0$ и ТлюбоеN1. При этом наиболее часто применяется программа «4 + операция + 4», когда проводят 4 курса химиотерапии FLOT в предоперационном режиме, затем после перерыва длительностью 4–6 нед выполняется хирургический этап лечения и через 8–12 нед после операции вне зависимости от лечебного патоморфоза дополнительно проводят ещё 4 курса химиотерапии в аналогичном режиме.

По данным литературы, не отмечено негативного влияния неоадьювантной химиотерапии (НАХТ), в том числе и по схеме FLOT, на течение послеоперационного периода и непосредственные результаты радикальных операций [10–12]. Однако периоперационная ХТ обладает существенными недостатками, связанными в основном с её послеоперационным (адьювантным) этапом. Так, по данным исследования FLOT 4, более 40 % больных не получают запланированные курсы адьювантной химиотерапии в полном объеме. Чаще всего это обусловлено низким соматическим статусом больных в раннем послеоперационном периоде, наличием пострезекционных расстройств после радикальной операции и токсичностью химиотерапии, в результате чего определенная часть пациентов отказывается от адьювантного лечения [8, 13]. Кроме того, при выполнении радикальной операции в послеоперационном периоде не представляется возможным оценить непосредственную эффективность адьювантного этапа ХТ. Таким образом, остро обсуждается вопрос о переносе всего объема химиотерапии при резектабельном РЖ на предоперационный этап, получавшей название «тотальная неоадьювантная химиотерапия», по аналогии с режимами комбинированного лечения, которые в настоящее время широко применяются в реальной клинической практике у больных раком

прямой кишки [14, 15] и поджелудочной железы [16, 17]. В отделении абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ с апреля 2020 г. проводится клиническая апробация метода комбинированного лечения резектабельного РЖ с применением модифицированной схемы химиотерапии по схеме FLOT, согласно которой больные получают все 8 курсов в неоадьювантном режиме.

Целью исследования явилось изучение непосредственной эффективности и токсичности тотальной неоадьювантной химиотерапии по модифицированной схеме FLOT у больных с резектабельным РЖ.

Материал и методы

В период с 2020 по 2021 г. в пилотное исследование включены 25 больных с морфологически верифицированным резектабельным РЖ, которые получили лечение в абдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ, из них мужчин было 19 (76%), женщин – 6 (24%). Возраст больных колебался в диапазоне от 36 до 69 лет, средний возраст составил $57,1 \pm 7,3$ года (табл. 1). Всеми больными перед началом лечения были подписаны информированные согласия. На проведение данного вида лечения получено разрешение биоэтического комитета НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 8, от 16 марта 2020 г.). Критериями исключения больных из исследования были: предшествующее специальное лечение, кардиальная локализация опухоли, наличие отдалённых метастазов, первично-множественные синхронные и/или метакронные злокачественные новообразования (кроме базальноклеточного рака кожи), клинически значимые сопутствующие заболевания, индивидуальная непереносимость компонентов химиотерапии, осложненные формы РЖ (кахексия, декомпенсированный стеноз привратника, продолжающееся желудочное кровотечение, требующее экстренного хирургического вмешательства, перфорация опухоли).

До начала лечения всем больным проводилось комплексное обследование, включающее компьютерную томографию органов грудной клетки, видеогастродуоденоскопию с биопсией, эндоскопическую ультрасонографию, УЗИ органов малого таза (у женщин), УЗИ и компьютерную томографию органов брюшной полости с контрастным усилением. Завершающим этапом диагностики во всех случаях являлась лапароскопия для исключения перитонеальной диссеминации РЖ.

Для определения стадии заболевания использовали TNM-классификацию (UICC) 7-го пересмотра. По результатам обследования распространенность первичной опухоли составила $cT2N0M0$ – в 5 (20 %) случаях, $cT3N0M0$ – в 6 (24 %), $cT4N0M0$ – в 1 (4 %), $cT3N1M0$ – в 6 (24 %), $cT4N1M0$ – в 3 (12 %), $cT4N2M0$ – в 1 (4 %), $cT4N3M0$ – в 3 (12 %) наблюдениях. По локали-

зации опухоли больные разделились следующим образом: рак тела желудка – 12 (48 %), рак антрального отдела – 7 (28 %), субтотальное поражение – 6 (24 %). В большинстве случаев встречалась аденокарцинома различной степени дифференцировки – 23 (92 %), недифференцированный или перстневидно-клеточный РЖ диагностирован у 2 (8 %) больных (табл. 1).

На предоперационном этапе всем больным, включенным в исследование, проводилось 8 курсов химиотерапии по модифицированной схеме FLOT: доцетаксел в дозе 50 мг/м²; оксалиплатин в дозе 85 мг/м²; лейковорин в дозе 200 мг/м² в 1-й день, внутривенно капельно; 5-фторурацил в дозе 2600 мг/м² в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 48 ч. Интервал между курсами составлял 14 дней. Оценка непосредственной эффективности предоперационной химиотерапии проводилась после 3, 6 и 8-го курсов по критериям RECIST 1.1. Изучение переносимости химиотерапии осуществлялось с использованием шкалы CTC-NCIC. Радикальная операция выполнялась через 4–8 нед после завершения химиотерапии. Объем проводимого хирургического вмешательства зависел от локализации опухоли в желудке, доступ (эндоскопический или открытый) определялся оперирующим хирургом. Частота и характер послеоперационных осложнений оценивались по шкале Clavien–Dindo. Оценка лечебного патоморфоза опухоли после предоперационной химиотерапии выполнена с использованием шкалы A.M. Mandard.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась общепринятыми методами с использованием параметрических и непараметрических критериев оценки достоверности. Статистическая обработка материала выполнена с помощью компьютерной программы «Statistica 10.0».

Результаты

Все больные получили запланированные курсы предоперационной химиотерапии в полном объеме. Из нежелательных явлений наиболее часто наблюдались тошнота – у 23 (92 %) больных, периферическая нейропатия I–II степени – у 15 (60 %), нейтропения I–II степени – у 12 (48 %), рвота – у 10 (40 %), диарея – у 5 (20 %), бронхоспазм – у 1 (4 %) пациента (табл. 2). Во всех случаях токсические реакции, возникшие в процессе химиотерапии, не требовали отмены или перерыва в лечении, редукции первоначальной дозы цитостатиков и купировались назначением стандартной симптоматической терапии.

При оценке объективного ответа опухоли на предоперационную химиотерапию установлено, что частичная регрессия опухоли выявлена у 20 (80 %) больных, в 5 (20 %) случаях зарегистрирована стабилизация процесса. Случаев полной

морфологической регрессии и прогрессирования опухолевого процесса не наблюдалось.

Хирургический этап комбинированного лечения у всех больных осуществлен в запланированные сроки, в среднем операция выполнялась через 6 нед после завершения 8 курсов НАХТ. Во всех случаях оперативное вмешательство осуществлено в радикальном объеме (R0), из них лапароскопическим доступом – в 10 (40 %) наблюдениях. В большинстве случаев выполнена гастрэктомия – 14 (56 %), реже субтотальная дистальная резекция желудка – 9 (44 %). В раннем послеоперационном периоде осложнений III степени и выше по шкале Clavien–Dindo, а также летальных исходов не наблюдалось. Все больные, включенные в исследование, выписаны из стационара на 7–9-е сут после операции в удовлетворительном состоянии, при дальнейшем динамическом наблюдении в сроки от 1 до 16 мес случаев прогрессирования не отмечено.

При плановом морфологическом исследовании одной из основных задач было изучение лечебного патоморфоза (табл. 3), так как степень повреждения опухоли напрямую влияет на выживаемость больных РЖ. У большинства больных был выявлен лечебный патоморфоз TRG2 – 11 (44%), TRG3 – 10 (40 %), TRG4 – 3 (12 %) и TRG5 – 1 (4 %). После предоперационной химиотерапии по модифицированной схеме FLOT, с учетом данных патоморфологического исследования операционного материала, снижение клинической стадии по индексу T и N («downstaging») отмечено у 13 (52 %) больных, в 11 (44 %) случаях стадия опухолевого процесса не изменилась, у 1 (4 %) пациента отмечены разнонаправленные изменения: частичная регрессия первичной опухоли более чем на 75 % (от cT4 до ypT1), но зафиксировано увеличение клинической стадии по критерию N – от cN1 до ypN2.

Обсуждение

С момента публикации ставшего уже классическим исследования MAGIC (2006 г.) неоадьювантная химиотерапия в составе периоперационной ХТ является стандартом лечения больных раком желудка II–III стадии [5]. В настоящее время большинство исследователей отдают предпочтение схеме FLOT в режиме «4 + операция + 4» [8]. Однако в реальной клинической практике НАХТ у данной категории больных применяется значительно реже, чем это необходимо. По данным американского исследования, в котором проанализированы истории болезни 15 947 пациентов с морфологически верифицированным раком желудка II–III стадии, получавших лечение в период с 2004 по 2015 г., оказалась, что менее трети больных получили НАХТ, которая была показана по степени распространенности первичной опухоли. Авторы считают положительным тот факт, что доля пациентов с РЖ, получивших неоадьювантную химиотерапию,

Таблица 1/Table 1

Клинико-морфологическая характеристика больных
Clinical and morphological characteristics of patients

Параметр/Parameter	Количество больных/Number of patients
ECOG	
0	23 (92 %)
1	2 (8 %)
Пол/Gender	
Мужской/Male	19 (76 %)
Женский/Female	6 (24 %)
Гистологический вариант опухоли/Histological type	
Высокодифференцированная аденокарцинома/Highly differentiated adenocarcinoma	1 (4 %)
Умереннодифференцированная аденокарцинома/ Moderately differentiated adenocarcinoma	7 (28 %)
Низкодифференцированная аденокарцинома/Poorly differentiated adenocarcinoma	15 (60 %)
Недифференцированный рак/Undifferentiated cancer	1 (4 %)
Перстневидноклеточный рак/ Signet cell carcinoma	1 (4 %)
Локализация опухоли/Localization of tumor	
Тело желудка/Body of stomach	12 (48 %)
Антральный отдел/Antrum	7 (28 %)
Субтотальное поражение/Subtotal	5 (24 %)
Клиническая стадия до начала лечения/Clinical stage before treatment	
cT2N0M0	5 (20 %)
cT3N0M0	6 (24 %)
cT4N0M0	1 (4 %)
cT3N1M0	6 (24 %)
cT4N1M0	3 (12 %)
cT4N2M0	1 (4 %)
cT4N3M0	3 (12 %)

Таблица 2/Table 2

Токсичность предоперационной химиотерапии
Toxicity of preoperative chemotherapy

Нежелательное явление/Toxicity	Количество больных/Number of patients
Тошнота/Nausea	23 (92 %)
Периферическая нейропатия I–II степени/Peripheral neuropathy I–II degree	15 (60 %)
Нейтропения I–II степени/Neutropenia I–II degree	12 (48 %)
Рвота/Vomiting	10 (40 %)
Диарея/Diarrhea	5 (20 %)
Бронхоспазм/Bronchospasm	1 (4 %)

Таблица 3/Table 3

Степень выраженности лечебного патоморфоза
The severity of therapeutic pathomorphosis

Лечебный патоморфоз/Therapeutic pathomorphosis	Количество больных/Number of patients
TRG1	—
TRG2	11 (44 %)
TRG3	10 (40 %)
TRG4	3 (12 %)
TRG5	1 (4 %)

увеличилась с менее чем 5 % в период до 2006 г. до 27,5% в 2015 г. и практически сравнялась с числом больных, которым проведено хирургическое лечение в монорежиме (в 2004 г. – примерно 48 %, в 2015 г. – 32 %) [18]. По мнению авторов, необходимо продолжать пополнять доказательную базу для большего внедрения НАХТ в повседневную практику.

В нашей стране частота применения комбинированных методов лечения при раке желудка, включая НАХТ, также остается на крайне низком уровне. Так, в 2019 г. хирургическое вмешательство в качестве единственного метода лечения получили 66,6 % больных раком желудка, тогда как комбинированное лечение без учета самостоятельной химиолучевой терапии проведено 35,3 % пациентов с РЖ [3]. По этому показателю РЖ среди всех злокачественных новообразований пищеварительного тракта занимает предпоследнее, 5-е, место, незначительно опережая рак ободочной кишки – 32,6 %, при котором значительная часть пациентов получает лечение в условиях urgentных хирургических стационаров по поводу осложнений первичной опухоли, в первую очередь в связи с obstructивной толстокишечной непроходимостью.

Широкому распространению комбинированных методов лечения мешает устоявшееся мнение, что рак желудка – хирургическая патология, а применение НАХТ сопровождается высокой токсичностью и негативно влияет на течение послеоперационного периода [19]. Однако данные литературы и собственный клинический опыт позволяют утверждать обратное [5, 10, 20]. Так, по данным классического исследования MAGIC, частота послеоперационных осложнений была одинаковой в группах больных, получивших периоперационную химиотерапию и хирургическое лечение – 46 и 45 % соответственно. Также авторы не отмечают увеличения уровня 30-дневной летальности в сравниваемых группах [5]. По данным японских авторов, вариант предоперационной терапии не являлся фактором риска несостоятельности анастомоза или наличия воспалительного выпота в брюшной полости. В данное исследование были включены 346 пациентов с РЖ, из них предоперационную химиолучевую терапию получили 44 %, предоперационную химиотерапию – 21 % больных, в остальных случаях проводилось хирургическое лечение – 35 %. В послеоперационном периоде несостоятельность анастомоза и выпот в брюшной полости диагностированы у 3,5 и 7,5 % пациентов. Многофакторный анализ показал, что операция была единственным значимым фактором риска развития подобных осложнений ($p=0,014$) [11]. Сходные результаты получены в американском исследовании, по данным которого ни предоперационная химиотерапия, ни лучевая терапия не были связаны с повышенным риском несостоятельности анастомоза ($p=0,12$ и $p=0,58$

соответственно) [12], а также в отечественном многоцентровом рандомизированном исследовании II фазы [10].

В представленной работе нами показано, что проведение 8 курсов НАХТ по схеме FLOT не сопровождалось тяжелыми нежелательными явлениями, ожидаемо преобладали эметогенные и гематологические (лейкопения) реакции I–II степени, которые купировались назначением стандартной симптоматической терапии. Всем больным удалось выполнить оперативный этап комбинированного лечения в запланированные сроки. Проведение НАХТ в указанном режиме не оказало негативного влияния на течение послеоперационного периода, при этом не зафиксировано значимых интра- и послеоперационных осложнений, а также летальных исходов.

С нашей точки зрения, большую проблему представляет реализация адьювантного этапа периоперационной химиотерапии у радикально прооперированных больных раком желудка. Во многих исследованиях авторы обращают внимание на то, что химиотерапию в послеоперационном периоде не завершают до половины пациентов РЖ. В частности, по данным исследования FLOT4, завершили 4 запланированных курса предоперационной ХТ – 90 % больных, тогда как послеоперационную химиотерапию удалось начать 60 % пациентов, а завершили ее в полном объеме (4 курса) – 51 % прооперированных больных [8]. Корейские исследователи в 2019 г. обобщили данные о 1089 пациентах с РЖ, получавших комбинированное лечение в 31 учреждении. Оказалось, что доля пациентов, получивших запланированные курсы предоперационной химио- и химиолучевой терапии, составила 93 и 98 %, тогда как все курсы послеоперационной химиотерапии получили 65 и 53 % больных соответственно. Неблагоприятными факторами прогноза не завершения лечения или редукции дозы цитостатиков, помимо осложненного течения послеоперационного периода, явились возраст старше 60 лет – 76,8 % ($p<0,001$) и 21,3 % ($p=0,354$), индекс массы тела более 23 кг/м² – 70,2 % ($p=0,019$) и 19,9 % ($p=0,987$) соответственно, а также уровень физического состояния пациента согласно классификации Американского общества анестезиологов (ASA PS). Влияние последнего фактора было следующим: при статусе ASA PS I, II и III частота завершения лечения составила 74,4; 62,8 и 60 % ($p=0,001$), редукция дозы химиопрепаратов – 18,4; 20,7 и 17,8 % соответственно ($p=0,946$) [21]. Кроме того, ряд авторов отмечают психологическую усталость больных от длительного лечения, что приводит к отказам от продолжения терапии, в основном это происходит на адьювантном этапе комбинированного лечения [8, 13]. Естественно, что проведение лекарственного лечения не в полном объеме отрицательно влияет на непосредственную и отдаленную эффективность комбинированной терапии.

В этой ситуации возникает вопрос о целесообразности переноса всех курсов адъювантной химиотерапии на предоперационный период – лечение по типу тотальной НАХТ. В нашем исследовании подобный подход не привёл к увеличению частоты и тяжести послеоперационных осложнений, не требовал изменения плана лечения, а, напротив, характеризовался удовлетворительной переносимостью. Следует отметить, что если после 3 курсов предоперационной химиотерапии у большинства больных (92 %) отмечалась лишь стабилизация опухолевого процесса, то после завершения всех 8 курсов НАХТ удалось добиться частичного ответа опухоли (регрессия более 50 %). Несмотря на то, что предоперационная химиотерапия продолжалась в течение длительного времени (медиана – 16 нед), нами не было выявлено прогрессирования РЖ и неконтролируемой токсич-

ности, также не отмечено отказов больных от курсов НАХТ, что позволило завершить комбинированное лечение в полном объеме.

Заключение

Полученные результаты позволяют положительно оценить непосредственную эффективность и переносимость тотальной неoadъювантной химиотерапии по модифицированной схеме FLOT у больных резектабельным раком желудка. Результаты предварительного анализа показывают, что проведение тотальной НАХТ обеспечивает отбор больных с неблагоприятным прогнозом, которые не являются возможными кандидатами для хирургического лечения. Планируется продолжение набора клинического материала с последующей оценкой результатов комбинированного лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol*. 2019; 14(1): 26–38. doi: 10.5114/pg.2018.80001.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М., 2020. 239 с. [Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Moscow, 2020. 239 p. (in Russian)].
- Писарева Л.Ф., Одинова И.Н., Ананина О.А., Афанасьев С.Г., Волков М.Ю., Давыдов И.М. Рак желудка в Томской области: эпидемиологические аспекты. *Сибирский онкологический журнал*. 2013; (3): 40–42. [Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Afanasyev S.G., Volkov M.Yu., Davydov I.M. Gastric cancer in Tomsk region: epidemiological aspects. *Siberian Journal of Oncology*. 2013; (3): 40–42. (in Russian)].
- Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., Thompson J.N., Van de Velde C.J., Nicolson M., Scarffe J.H., Lofts F.J., Falk S.J., Iveson T.J., Smith D.B., Langley R.E., Verma M., Weeden S., Chua Y.J. *MAGIC Trial Participants*. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(1): 11–20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.
- Leong T., Smithers M.B., Haustermans K., Michael M., Gebbski V., Miller D., Zalcberg J., Boussiotas A., Findlay M., O'Connell R.L., Verghis J., Willis D., Kron T., Crain M., Murray W.K., Lordick F., Smallow C., Darling G., Simes J., Wong R. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(8): 2252–58. doi: 10.1245/s10434-017-5830-6.
- de Steur W.O., van Amelsfoort R.M., Hartgrink H.H., Putter H., Meershoek-Klein Kranenbarg E., van Grieken N.C.T., van Sandick J.W., Claassen Y.H.M., Braak J.P.B.M., Jansen E.P.M., Sikorska K., van Tinteren H., Walraven I., Lind P., Nordmark M., van Berge Henegouwen M.I., van Laarhoven H.W.M., Cats A., Verheij M., van de Velde C.J.H.; *CRITICS investigators*. Adjuvant chemotherapy is superior to chemoradiation after D2 surgery for gastric cancer in the per-protocol analysis of the randomized CRITICS trial. *Ann Oncol*. 2021 Mar; 32(3): 360–367. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.004.
- Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., Goetze T.O., Meiler J., Kasper S., Kopp H.G., Mayer F., Haag G.M., Luley K., Lindig U., Schmiegel W., Pohl M., Stoecklacher J., Folprecht G., Probst S., Prasnikar N., Fischbach W., Mahlberg R., Trojan J., Koenigsmann M., Martens U.M., Thuss-Patience P., Egger M., Block A., Heinemann V., Illerhaus G., Moehler M., Schenk M., Kullmann F., Behringer D.M., Heike M., Pink D., Teschendorf C., Lohr C., Bernhard H., Schuch G., Rethwisch V., von Weikert H., Hartmann J.T., Kneba M., Daum S., Schulmann K., Weniger J., Belle S., Gaiser T., Oduncu F.S., Güntner M., Hozaeel W., Reichart A., Jäger E., Kraus T., Mönig S., Bechstein W.O., Schuler M., Schmalenberg H., Hofheinz R.D.; *FLOT4-AIO Investigators*. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resect-
- able gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 May 11; 393(10184): 1948–1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
- Бесова Н.С., Болотина Л.В., Калинин А.Е., Кононец П.В., Малихова О.А., Проценко С.А., Рябов А.Б., Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д., Трякин А.А., Хомяков В.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Злокачественные опухоли. 2019; 9(3S2): 308–323. [Besova N.S., Bolotina L.V., Kalinin A.E., Kononets P.V., Malikhova O.A., Protsenko S.A., Ryabov A.B., Stilidi I.S., Ter-Ovanesov M.D., Tryakin A.A., Khomyakov V.M. Practical recommendations for drug treatment of gastric cancer. *Malignant tumors*. 2019; 9(3S2): 308–323. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-308-323.
- Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Соколов П.В., Каров В.А., Титова Л.Н., Силантьева Н.К., Иванов С.А., Каприн А.Д. Анализ безопасности проведения неoadъювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19(4): 41–48. [Skoropad V.Yu., Afanasyev S.G., Gamayunov S.V., Sokolov P.V., Karov V.A., Titova L.N., Silanteva N.K., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Analysis of safety of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer (results of a multicenter randomized trial). *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(4): 41–48. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-41-48.
- Ikoma N., Das P., Blum M., Estrella J.S., Devine C.E., Wang X., Fournier K., Mansfield P., Minsky B.D., Ajani J., Badgwell B.D. Preoperative Chemoradiation Therapy Does Not Increase Risk of Anastomotic Leak in Patients With Gastric Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Nov 1; 99(3): 660–666. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.018.
- Haskins I.N., Kroh M.D., Amdur R.L., Ponksy J.L., Rodriguez J.H., Vaziri K. The Effect of Neoadjuvant Chemoradiation on Anastomotic Leak and Additional 30-Day Morbidity and Mortality in Patients Undergoing Total Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2017; 21(10): 1577–83. doi: 10.1007/s11605-017-3496-9.
- Kim D.W., Kwon O.K., Yoo M.W., Ryu S.W., Oh S.J., Hur H., Hwang S.H., Lee J., Jin S.H., Lee S.E., Kim J.H., Kim J.J., Jeong I.H., Jee Y.S. Actual compliance to adjuvant chemotherapy in gastric cancer. *Ann Surg Treat Res*. 2019 Apr; 96(4): 185–190. doi: 10.4174/astr.2019.96.4.185.
- Petrelli F., Trevisan F., Cabiddu M., Sgroi G., Bruschi L., Rausa E., Ghidini M., Turati L. Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes. *Ann Surg*. 2020 Mar; 271(3): 440–448. doi: 10.1097/SLA.0000000000003471.
- Ludmir E.B., Palta M., Willet C.G., Czito B.G. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: An emerging option. *Cancer*. 2017 May 1; 123(9): 1497–1506. doi: 10.1002/cncr.30600.
- Murphy J.E., Wo J.Y., Ryan D.P., Jiang W., Yeap B.Y., Drapek L.C., Blaszkowsky L.S., Kwak E.L., Allen J.N., Clark J.W., Faris J.E., Zhu A.X., Goyal L., Lillemoe K.D., DeLaney T.F., Fernández-Del Castillo C., Ferrone C.R., Hong T.S. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Jul 1; 4(7): 963–969. doi: 10.1001/jamaonc.2018.0329.
- Barrak D., Villano A.M., Villafane-Ferriol N., Stockton L.G.,

Hill M.V., Deng M., Handorf E.A., Reddy S.S. Total neoadjuvant therapy for pancreatic adenocarcinoma increases probability for a complete pathologic response. *Eur J Surg Oncol*. 2022 Jan 5; S0748-7983(21)01445-1. doi: 10.1016/j.ejso.2021.12.473.

18. Liu N., Guo Y., Jiang H., Yi W. Gastric cancer diagnosis using hyperspectral imaging with principal component analysis and spectral angle mapper. *J Biomed Opt*. 2020 Jun; 25(6): 1–9. doi: 10.1117/1.JBO.25.6.066005.

19. Reddavid R., Sofia S., Chiaro P., Colli F., Trapani R., Esposito L., Solej M., Degiuli M. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Is it a must or a fake? *World J Gastroenterol*. 2018; 24(2): 274–289. doi: 10.3748/wjg.v24.i2.274.

20. Афанасьев С.Г., Августиневич А.В., Тузиков С.А., Пак А.В., Волков М.Ю., Савельев И.Н., Фролова И.Г. Результаты комбинированных операций при местно-распространенном раке желудка. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2013; 2: 12–15. [Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Tuzikov S.A., Pak A.V., Volkov M.Yu., Savel'ev I.N., Frolova I.G. Results of combined operations for locally advanced gastric cancer. *P.A. Gerzen Journal of Oncology*. 2013; 2: 12–15. (in Russian)].

21. Kim D.W., Youn S.I., Jee Y.S. Treatment options for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis: experience from a single institution in Korea. *Ann Surg Treat Res*. 2021 Apr; 100(4): 209–217. doi: 10.4174/ast.2021.100.4.209.

Поступила/Received 09.09.2021
Принята в печать/Accepted 06.11.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Августиневич Александра Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: aov862@yandex.ru. SPIN-код: 2952-6119. ORCID: 0000-0001-7301-7581.
Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 7005336732. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Добродеев Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5510-4043. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

Волков Максим Юрьевич, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8052-9941.

Костромницкий Дмитрий Николаевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9466-6641. ORCID: 0000-0001-5691-2349.

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1336-8363. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-2691. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

ВКЛАД АВТОРОВ

Августиневич Александра Владимировна: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Афанасьев Сергей Геннадьевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Добродеев Алексей Юрьевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Волков Максим Юрьевич: анализ полученных результатов, статистическая обработка.

Костромницкий Дмитрий Николаевич: анализ полученных результатов, статистическая обработка.

Спирина Людмила Викторовна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Черемисина Ольга Владимировна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexandra V. Avgustinovich, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: aov862@yandex.ru. Researcher ID (WOS): D-6062-2012. Author ID (Scopus): 56392965300. ORCID: 0000-0001-7301-7581.

Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4701-0375. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 7005336732.

Alexey Yu. Dobrodeev, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology, Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2748-0644. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200. E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru.

Maxim Yu. Volkov, MD, PhD, Oncologist, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Dmitry N. Kostromitsky, MD, PhD, Researcher, Department of Abdominal Oncology, Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5691-2349.

Ludmila V. Spirina, MD, DSc, Leading Researcher, Cancer Research Institute, Laboratory of Tumor Biochemistry, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department Of Biochemistry and Molecular Biology, Siberian State Medical University, Сибирский государственный медицинский университет (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

Olga V. Cheremisina, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

AUTHOR CONTRIBUTION

Alexandra V. Avgustinovich: study design and conception, data collection and analysis, study analysis, statistical analysis, drafting a manuscript.

Sergey G. Afanasyev: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Alexey Yu. Dobrodeev: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Maxim Yu. Volkov: study analysis, statistical analysis.

Dmitry N. Kostromitsky: study analysis, statistical analysis.

Ludmila V. Spirina: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Olga V. Cheremisina: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.