

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-101-109

УДК: 616.33+616.329]-006.6-08-089

Для цитирования: *Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Соколов П.В., Иванов С.А., Каприн А.Д.* Особенности хирургического лечения рака желудка и пищеводно-желудочного перехода после неoadъювантной терапии: опыт МРНЦ и обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 101–109. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-101-109
For citation: *Skoropad V.Yu., Kudryavtsev D.D., Sokolov P.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D.* Surgical management of cancer of the stomach and gastroesophageal junction after neoadjuvant therapy: the experience of the MRRC and literature review. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 101–109. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-101-109

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА И ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ: ОПЫТ МРНЦ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**В.Ю. Скоропад¹, Д.Д. Кудрявцев¹, П.В. Соколов¹, С.А. Иванов^{1,3},
А.Д. Каприн^{2,3}**

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия¹
Россия, г. Обнинск, 249031, ул. Жукова, 10. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия²

Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4²

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия³

Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6³

Аннотация

Введение. Показатели заболеваемости и смертности от рака желудка (РЖ) остаются весьма высокими и занимают ведущие позиции как в мире, так и в Российской Федерации; при этом доля местнораспространенного РЖ достигает 50 % [1]. Применение периоперационной/адъювантной химиотерапии является стандартом в лечении данной категории больных. Перспективным признается применение неoadъювантной химиолучевой терапии. **Материал и методы.** Представлен анализ результатов хирургического этапа лечения рака желудка и кардиоэзофагеального перехода после различных вариантов неoadъювантной терапии: химиотерапии, химиолучевой терапии и их комбинации. Проанализирован опыт МРНЦ, включающий 5 клинических проспективных исследований, в том числе одно исследование являлось рандомизированным многоцентровым. В исследования были включены 237 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом местнораспространенного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода, из них 202 пациента на первом этапе лечения получили неoadъювантную терапию. Полученные нами данные проанализированы также в сравнительном аспекте с результатами лечения больных раком желудка и кардиоэзофагеального перехода по данным рандомизированных исследований, опубликованных за последние 15 лет. **Результаты.** Из 202 пациентов, которым на первом этапе лечения была проведена неoadъювантная терапия, были оперированы 190 (94 %); из них радикально (R0-операции) – 184 больных (98 % от всех оперированных больных, 91 % – от включенных в исследование). В раннем послеоперационном периоде зарегистрированы осложнения у 62 (32,6 %) пациентов (варьировало от 19 до 37 %). Хирургические вмешательства по поводу осложнений были выполнены повторно у 11 (5,8 %) пациентов. Послеоперационная летальность составила 1,6 % (3 пациента). Многоцентровые рандомизированные исследования и метаанализы, а также многолетний опыт МРНЦ им. А.Ф. Цыба показали, что добавление неoadъювантной терапии не приводит к увеличению показателей послеоперационных осложнений и летальности; и в то же время увеличивает число R0 резекций, а также улучшает отдаленные результаты лечения у пациентов с резектабельными местнораспространенными опухолями указанных локализаций. **Заключение.** Анализ многолетних клинических исследований, проведенных в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, а также результаты, опубликованные зарубежными авторами, свидетельствуют, что неoadъювантная терапия у ряда пациентов приводит к изменениям мягких тканей

в области операции и, соответственно, может усложнять ее выполнение. Тем не менее значимого негативного влияния на показатели послеоперационных осложнений и летальности не зафиксировано.

Ключевые слова: рак желудка, неoadъювантная терапия, комбинированное лечение, хирургическое лечение, послеоперационные осложнения.

SURGICAL MANAGEMENT OF CANCER OF THE STOMACH AND GASTROESOPHAGEAL JUNCTION AFTER NEOADJUVANT THERAPY: THE EXPERIENCE OF THE MRRC AND LITERATURE REVIEW

V.Yu. Skoropad¹, D.D. Kudryavtsev¹, P.V. Sokolov¹, S.A. Ivanov^{1,3}, A.D. Kaprin^{2,3}

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Obninsk, Russia¹

10, Zhukov St., 249031, Obninsk, Russia. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru¹

National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Obninsk, Russia²

4, Koroleva St., 249036, Obninsk, Russia²

RUDN University, Moscow, Russia³

6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia³

Abstract

Introduction. Gastric cancer incidence and mortality rates remain very high worldwide, including the Russian Federation. More than 50 % of gastric cancers are locally advanced at presentation [1]. Perioperative or adjuvant chemotherapy is a standard treatment for gastric cancer patients. The use of neoadjuvant chemoradiotherapy is considered very promising. **Material and Methods.** We present the analysis of the results of surgical treatment of cancer of the stomach and gastroesophageal junction after various options of neoadjuvant therapy: chemotherapy, chemoradiotherapy, and their combinations. The experience of the Medical Radiological Research Centre (MRRC), including 5 clinical prospective studies and one randomized multicenter clinical trial, was analyzed. A total of 237 patients with histologically proven locally advanced cancer of the stomach and gastro-oesophageal junction were included into the study. Of these patients, 202 received neoadjuvant therapy. Our treatment outcomes were compared with those of randomized trials published over the last 15 years. **Results.** Of 202 patients who received neoadjuvant therapy, 190 (94 %) underwent surgery (R0 resection: 184 patients). In the early postoperative period, complications were observed in 62 patients (32.6 %). Re-surgery was performed in 11 (5.8 %) patients. Postoperative mortality was 1.6 % (3 patients). Multicenter randomized studies and meta-analyses, as well as the long-term experience of MRRC, have shown that neoadjuvant therapy does not increase the number of postoperative complications and mortality, increases the rate of R0 resections and improves long-term treatment outcomes in patients with resectable locally advanced cancer of the stomach and gastro-oesophageal junction. **Conclusion.** Analysis of long-term clinical studies conducted at the MRRC as well as the treatment results published by other authors show that in some cases neoadjuvant therapy can lead to soft tissue changes in a surgical area and may complicate surgical management; however, it does not have a negative impact on the rates of postoperative complications and mortality.

Key words: gastric cancer, neoadjuvant therapy, combination treatment, surgical treatment, postoperative complications.

Введение

Показатели заболеваемости и смертности от рака желудка (РЖ) остаются высокими и занимают ведущие позиции среди онкологических заболеваний как мире, так и в Российской Федерации; при этом доля местнораспространенного РЖ достигает 50 % [1]. В соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ, АОР, NCCN и других профильных организаций периоперационная химиотерапия по схеме FLOT показана к применению у больных местнораспространенным раком желудка. Эти рекомендации основаны на позитивных результатах проведенного в Германии

многоцентрового рандомизированного исследования [2]. Весьма перспективным признается применение неoadъювантной химиолучевой терапии (НХЛТ), в том числе в сочетании с индукционной химиотерапией. В настоящее время проводятся крупные международные рандомизированные исследования, целью которых является сравнение отдаленных результатов лечения с применением неoadъювантной химиолучевой терапии по сравнению с химиотерапией [3–5]. В Российской Федерации МРНЦ им. А.Ф. Цыба является лидером в применении неoadъювантной, в том числе в рамках периоперационной, химио(лучевой) тера-

пии у больных РЖ. В последнее 10-летие в центре разработаны оригинальные методики лечения; накоплен значительный опыт, суммирующий ряд клинических протоколов, включая многоцентровое рандомизированное исследование.

Целью исследования явился анализ хирургического лечения после неоадьювантной терапии, в том числе в сравнении с результатами наиболее значимых зарубежных рандомизированных исследований, ее влияние на выполнение хирургического вмешательства и особенности течения раннего послеоперационного периода.

Материал и методы

Основными критериями включения больных были: морфологически верифицированный рак желудка и кардиоэзофагеального перехода cT2–4N1–3, cT3–4N0–3; cM0 – ПА-IIIС стадии (UICC 8-е издание, 2017); возраст от 18 до 75 лет; ECOG 0–1; адекватные показатели кровотока, функции сердечно-сосудистой системы, почек и печени; отсутствие опухолевых осложнений, а также активных инфекционных, психических заболеваний, выраженных аллергических состояний. Протоколы исследований были утверждены Ученым советом НМИЦ радиологии, локальным этическим комитетом МРНЦ; все пациенты перед началом обследования и лечения подписали добровольное информированное согласие. Использованы следующие методики комбинированного лечения:

1. Оригинальная методика неоадьювантного химиолучевого лечения в режиме ускоренного гиперфракционирования: лучевая терапия проводилась в СОД 45 Гр с дневным дроблением дозы (1 Гр + 1,5 Гр с интервалом 4–5 ч), (2-я фаза клинического исследования, в группе – 45 пациентов).

2. В рамках многоцентрового рандомизированного исследования 2-й фазы применяли дистанционную лучевую терапию на линейном ускорителе электронов Elekta Synergy S 3D-конформную с использованием индивидуальных фиксирующих устройств (Wingboard, подставка под ноги) и технологии контроля позиционирования пациента (IGRT-XVI) в РОД 2 Гр, СОД 46 Гр (35 пациентов). Контрольная группа получила на первом этапе хирургическое лечение (35 пациентов).

Одновременная химиотерапия пациентам в 1-м и 2-м исследовании проводилась препаратами капецитабин (в дозе 1850 мг/м², per os за 2 приема с интервалом 12 ч в течение всего курса лучевой терапии) и оксалиплатин (в дозе 85 мг/м², внутривенно в 1-й и 21-й дни).

3. Периоперационная химиотерапия в режиме FLOT соответствовала оригинальной методике исследования FLOT-4: планировали проведение 4 циклов химиотерапии до и после операции (50 пациентов).

4. Неоадьювантная химиотерапия – 6 циклов по схеме FLOT – изучалась в соответствии с позитив-

ными результатами Германского многоцентрового исследования NeoFLOT [6] (24 пациента).

5. Оригинальная методика неоадьювантной терапии: индукционная химиотерапия FLOT (2 цикла) с последующей химиолучевой терапией (методика соответствовала исследованию № 2) (48 пациентов).

Таким образом, в течение последних 10 лет в МРНЦ было проведено 5 проспективных клинических исследований, включая одно многоцентровое рандомизированное исследование, основной целью которых было изучение безопасности и непосредственной эффективности неоадьювантной и периоперационной терапии. Всего в исследования было включено 237 пациентов с местнораспространенным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода, из которых 202 на первом этапе лечения получили неоадьювантную терапию.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы SPSS.v.20. Для установления достоверности различий между группами и подгруппами использовали непараметрические (U-критерий Манна–Уитни; критерий χ^2 Пирсона) методы сравнения.

Результаты и обсуждение

Мы проанализировали в сравнительном аспекте непосредственные результаты хирургического этапа лечения после неоадьювантной химиолучевой терапии (НХЛТ), а также без ее применения (по данным рандомизированного исследования). Объем лимфаденэктомии во всех случаях составил не менее D2. Число лимфоузлов, которые были удалены во время операции и исследованы патологоанатомом (медиана в группах сравнения составила 17 и 18 лимфатических узлов), включая количество лимфатических узлов второго коллектора лимфооттока (медиана – 4 и 3 соответственно), согласно Японской классификации, достоверно не различалось в сравниваемых группах. Количество радикальных операций в исследуемой группе составило 100 %, в контрольной группе – 94 %. Медиана таких показателей, как продолжительность операций (190 и 180 мин); объем интраоперационной кровопотери (150 мл); послеоперационный койко-день (12 и 10 дней), между группами сравнения статистически значимо не различалась. Степень послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo представлена в табл. 1.

В табл. 2 суммированы особенности, отмеченные во время хирургического вмешательства после НХЛТ по результатам двух исследований. Наиболее часто отмечались изменения брюшины и забрюшинных мягких тканей в зоне чревного ствола, его ветвей, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы. Наблюдали отечность либо уплотнение/фиброз тканей в зоне операции, отмечали трудность дифференцировки слоев.

Таблица 1/Table 1

**Послеоперационные осложнения в соответствии с классификацией Clavien–Dindo
(рандомизированное исследование)**

Postoperative complications according to the Clavien–Dindo classification (randomized trial)

Степень осложнения по классификации Clavien–Dindo/ Grade of complication according to Clavien–Dindo classification	Исследуемая группа (n=34)/ Study group (n=34)	Контрольная группа (n=35)/ Control group (n=35)
Всего больных с осложнениями/ Total patients with complications	13 (38 %)	11 (32 %)
I степень/Grade 1	6 (17 %)	4 (11 %)
II степень/Grade 2	3 (9 %)	5 (15 %)
IIIa степень/Grade 3a	2 (6 %)	1 (3 %)
IIIb степень/Grade 3b	1 (3 %)	1 (3 %)
IV степень/Grade 4	–	–
V степень/Grade 5	1 (3 %)	–

Таблица 2/Table 2

Особенности хирургических вмешательств после химиолучевой терапии

Features of surgical management after chemoradiotherapy

Особенности операции/ Surgical complications	Исследование 2-й фазы (НХЛТ, n=45)/ Phase 2 Study (NHLT, n=45)	Рандомизированное исследование/Randomized trial	
		Исследуемая группа (НХЛТ, n=35)/ Study group (NCLT %), n= 35	Контрольная группа (операция, n=35)/ Control group (surgery, n= 35)
Отечность тканей в зоне операции, трудность дифференцировки слоев/ Swelling of tissues in the area of surgery, difficulty in differentiating layers	6 (13 %)	6 (17 %)	–
Уплотнение/фиброз тканей в зоне чревного ствола и его ветвей/ Thickening/fibrosis of tissues in the area of the celiac trunk and its branches	4 (9 %)	4 (12 %)	–
Спаечный процесс/Adhesive process	2 (5 %)	3 (9 %)	2 (6 %)
Уплотнение левой доли печени/ Thickening of the left lobe of the liver	4 (9 %)	3 (9 %)	0
Повышенная кровоточивость/Increased bleeding	6 (13 %)	2 (6 %)	2 (6 %)

Примечание: НХЛТ – неoadъювантная химиолучевая терапия.

Note: NHLT – neoadjuvant chemoradiotherapy.

Также были отмечены уплотнение, изменение цвета левой доли печени. В то же время следует заметить, что наличие спаечного процесса (без предшествовавших операций на органах брюшной полости и травм), а также повышенная кровоточивость, которые зачастую связывают с проведенной химиолучевой терапией, наблюдались и в группе без предшествовавшей НХЛТ.

После проведения неoadъювантной терапии были оперированы 190 из 202 больных, что составило 94 %. В радикальном объеме оперированы 184 пациента. Столь высокое количество R0-резекций, по сравнению с результатами зарубежных авторов, объясняется, прежде всего, проведением комплексного обследования всех пациентов, включая СКТ и лапароскопию, до начала неoadъювантной терапии, а также высокую квалификацию сотрудников центра в отношении диагностики и лечения рака желудка. Послеоперационные осложнения имели место в 62 (32,6 %) случаях, в том числе ослож-

нения III и более степени тяжести – в 24 (12,6 %) случаях. Несостоятельность швов пищеводно-кишечного анастомоза имела место в 2,1 % случаев. Релапаротомии по поводу осложнений выполнены у 5,8 % пациентов. Послеоперационная летальность составила 1,6 %.

В табл. 3 представлены результаты лечения пациентов с местнораспространенным раком верхних отделов желудочно-кишечного тракта, по данным рандомизированных исследований, опубликованным за последние 15 лет. Во всех случаях пациентам исследуемых групп проводили неoadъювантную химиотерапию или химиолучевую терапию, а больным контрольных групп на первом этапе выполнялось хирургическое лечение. Как следует из представленных данных, показатели послеоперационных осложнений и летальности существенно варьировали, однако в каждом из исследований значимых различий не было. В то же время применение неoadъювантной терапии позволило достоверно

Таблица 3/Table 3

Сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения опухолей верхних отделов ЖКТ (рандомизированные исследования)**Comparative analysis of immediate and long-term treatment outcomes in patients with tumors of the upper gastrointestinal tract (randomized trials)**

Исследование, год публикации, кол-во больных/ Study, year, number of patients	Схема неoadъювантной терапии/ Neoadjuvant therapy scheme	Послеоперационные осложнения/ Postoperative complications	Послеоперационная летальность/ Postoperative mortality	R0-операции/ R0-resections	Общая 5-летняя выживаемость/ 5-year survival
MAGIC, 2006 (n=503) [7]	ECF (×3) Хирургия/Surgery	46 % 45 %	5,6 % 5,9 %	79 %* 70 %	36 %* 23 %
FNCLCC/FFCD, 2011 (n=224) [8]	CisFU (×2–3) Хирургия/ Surgery	25 % 19 %	4,6 % 4,5 %	84 %* 73 %	38* 24 %
CROSS, 2015 (n=368) [9]	ХЛТ/CRT Хирургия/ Surgery	Нет различий/ No difference	4,0 % 4,0 %	92 %* 69 %	54 %* (5Л БРВ) 27
PRODIGY, 2019 (n=530) [10]	DOS (×3) Хирургия/ Surgery	6,3 % 8,5 %	НД/ND НД/	96 %* 85 %	66 %* (3Л БРВ) 60 %
RESONANCE, 2020 (n=772) [11]	SOX (×2–4) Хирургия/ Surgery	Нет различий/No difference	Нет различий/ No difference	73 %* 58 %	НД/ND НД/ND
МРНЦ, Томск, Чебоксары, 2020 (n=70) [12]/ MRRC, Tomsk, Cheboksary, 2020 (n=70) [12]	ХЛТ/ CRT Хирургия/ Surgery	38 % 32 %	2,9 % -	100 % 94 %	НД/ND НД/ND

Примечания: * – различие статистически значимо ($p<0,05$); НД – нет данных; ХЛТ – химиолучевая терапия.

Notes: * – difference is statistically significant ($p<0.05$); ND – no data; CRT – chemoradiation therapy.

Таблица 4/Table 4

Непосредственные результаты хирургического лечения после неoadъювантной терапии (зарубежные рандомизированные исследования и опыт МРНЦ)**Immediate results of surgical treatment after neoadjuvant therapy (international randomized trials and experience of MRRC)**

Исследование, кол-во больных/ Study, number of patients	Схема неoadъювантной терапии/ Neoadjuvant Therapy Scheme	Послеоперационные осложнения/ Postoperative complications	Послеоперационные осложнения >II ст./ Postoperative complications >2 gr.	НША/ ISA	Реооперации/ Reoperations	Летальность/ Lethality	R0-операции/ R0-operations
TOPGEAR, 2017 (n=120) [3]	XT + ХЛТ/CT + CRT ECF (×3)	НД/ND НД/ND	22 % 22 %	8 % 6 %	НД/ND НД/ND	- -	85 % 90 %
FLOT-4, 2019 (n=716) [2]	FLOT (×4) ECF (×3)	51 % 50 %	НД/ND НД/ND	7 % 11 %	10 % 11 %	2,0 % 3,0 %	84 % 77 %
DRAGON 3, 2020 (n=74) [13]	FLOT (×4) SOX (×3)	2 % 33 %	6,5 % 16,6 %	6,5 % 4,2 %	- 4,2 %	- -	87 % 100 %
ST 03, 2019 (n=1063) [14]	ECX (×3) + Bev ECX (×3)	57 % 52,5 %	НД/ND НД/ND	17,6 % 9,6 %	8,7 % 8,7 %	2,6 % 2,7 %	75 % 75 %
CRITICS, 2018 (n=788) [5]	ECC (×3)	47 %	НД/ND	7,1 %	13,4 %	2,2 %	81 %
МРНЦ (n=202)/ MRNC (n=202)	ХЛТ/CRT, XT + ХЛТ/CT + CRT, FLOT (×4, ×6)	32,6 %	12,6 %	2,1 %	5,8 %	1,6 %	98 %

Примечания: НД – нет данных; ХЛТ – химиолучевая терапия; XT – химиотерапия; НША – недостаточность швов анастомоза.

Notes: ND – no data; CRT – chemoradiation therapy; CT – chemotherapy; NSA – insufficiency of anastomotic sutures.

увеличить частоту R0-операций, а также показатели безрецидивной и общей выживаемости.

В табл. 4 представлены в сравнительном аспекте результаты, характеризующие течение раннего послеоперационного периода после различных вариантов неoadъювантной терапии, по данным наиболее значимых рандомизированных исследований последних лет и опыта МРНЦ им А.Ф. Цыба. Показатели частоты послеоперационных осложнений, включая осложнения III степени и выше, несостоятельности швов анастомозов, количество повторных операций и послеоперационной летальности, полученные в нашем центре, были достаточно низкими и соответствовали результатам ведущих европейских и азиатских клиник.

В последние годы за рубежом опубликован ряд работ, специально посвященных влиянию неoadъювантной терапии на непосредственные результаты хирургического лечения. I.N. Haskins et al. (2017) изучили влияние неoadъювантной химио(лучевой) терапии на частоту развития несостоятельности швов анастомоза, других хирургических осложнений, а также послеоперационной летальности у пациентов, которым по поводу РЖ выполнялось хирургическое вмешательство в объеме гастрэктомии [15]. С 2005 по 2012 г. из базы данных отобрано 1135 пациентов, среди которых 174 (15,4 %) получили неoadъювантную химиотерапию или химиолучевую терапию. Несостоятельность швов анастомоза имела место у 98 (8,6 %) пациентов, в том числе у 18 (10,3 %) после неoadъювантной терапии (различия статистически не значимы). При сравнительном анализе других послеоперационных осложнений – кардиальных, почечных, инфекционных, со стороны послеоперационной раны – также значимых различий не выявлено ($p=0,24-0,76$). Частота релапаротомий и показатель послеоперационной летальности после неoadъювантной терапии (8,7 и 4,0 %) не отличались от показателей хирургической группы (10,3 и 5,7 %; $p=0,41$ и $p=0,54$ соответственно). Также не выявлено различий в частоте послеоперационных осложнений и летальности отдельно в группах больных, получавших химиотерапию и лучевую терапию. Осложнения со стороны легких наблюдали достоверно чаще в группе пациентов, не получавших неoadъювантную терапию (16,1 и 9,4 %, $p=0,03$). Авторы заключили, что применение неoadъювантной терапии не приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности.

T. Ende et al. (2019) опубликовали результаты систематического обзора и метаанализа, в котором изучили влияние различных режимов неoadъювантной терапии на хирургические осложнения у больных РЖ. В анализ включены 16 рандомизированных клинических исследований, в рамках которых пролечены 4526 пациентов. Из включенных в анализ исследований в 15 применялась

неoadъювантная химиотерапия и только в одном – химиолучевая терапия. Сравнение с хирургическим лечением не выявило достоверных различий показателей послеоперационных осложнений и летальности. В то же время авторы отметили, что в связи с малым количеством включенных исследований и пациентов после неoadъювантной химиолучевой терапии ее влияние на течение послеоперационного периода нуждается в дополнительном изучении [16].

S. Umeda et al. (2021) с использованием многоцентровой базы данных в сравнительном аспекте проанализировали непосредственные результаты хирургического лечения больных РЖ III стадии в зависимости от выполнения неoadъювантной химиотерапии [17]. Группы были стратифицированы по основным прогностически значимым факторам. Исследуемую группу составили 64 пациента, которым проводились различные схемы неoadъювантной химиотерапии, контрольную группу – 128 пациентов, которым на первом этапе лечения выполнялось хирургическое вмешательство. В группе неoadъювантной химиотерапии были достоверно больше кровопотеря (733 и 487 мл, $p=0,01$), время операции (298 и 276 мин, $p=0,02$) и меньше – количество релапаротомий (0 и 7, $p=0,016$). Значимых различий ни по одному из видов послеоперационных осложнений выявлено не было; послеоперационной летальности также не было. Авторы заключили, что применение неoadъювантной химиотерапии у больных раком желудка не приводит к увеличению послеоперационных осложнений и летальности.

X.-L. Liao et al. (2021) представили метаанализ, посвященный сравнительному изучению безопасности и эффективности лапароскопической и открытой гастрэктомии, выполненных после неoadъювантной химиотерапии у больных РЖ [18]. В метаанализ отобраны 6 исследований, опубликованных с 2016 по 2020 г. (в том числе 2 – рандомизированные и 4 – наблюдательные), в которые включены 644 больных (228 выполнена лапароскопическая и 416 – открытая операция). Всем пациентам проведена неoadъювантная химиотерапия, наиболее часто применяли схемы XELOX, FOLFOX, SOX. Интраоперационная кровопотеря ($p=0,38$), количество удаленных лимфатических узлов ($p=0,78$), частота R0-резекций (95,5 и 96,1 %; $p=0,83$) не различались. Лапароскопический доступ был связан с меньшим общим количеством послеоперационных осложнений (18,9 и 20,4 %; $p=0,05$) и более быстрым восстановлением функции кишечника ($p=0,0004$). В то же время частота таких осложнений, как несостоятельность швов анастомозов (3,7 и 3,2 %; $p=0,75$), пневмония, плевральный выпот, инфицирование послеоперационной раны, тромбоз, кишечная непроходимость, внутрибрюшной абсцесс, а также продолжительность пребывания в послеоперационном периоде

в стационаре, достоверно не различались. Также не было значимых различий в показателях общей ($p=0,63$) и безрецидивной ($p=0,29$) выживаемости. Авторы заключили, что лапароскопическая гастрэктомия является безопасным и эффективным подходом к хирургическому лечению местнораспространенного РЖ после неоадьювантной химиотерапии.

Как было показано в ряде публикаций, развитие послеоперационных инфекционных осложнений приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения – снижению показателей общей и безрецидивной выживаемости. В многочисленных доклинических и клинических исследованиях изучаются механизмы, объясняющие влияние воспалительных изменений, связанных с послеоперационными осложнениями, на онкологические исходы (активация минимальной резидуальной болезни, реализация метастазирования и др.). Воспалительная реакция высвобождает системные цитокины, которые могут индуцировать рост диссеминированных раковых клеток. В связи с этим крайне актуальны работы, посвященные влиянию неоадьювантной терапии на описанные процессы.

К. Eto et al. (2018) предположили, что при возникновении послеоперационных осложнений после резекции желудка применение неоадьювантной химиотерапии может предотвратить рост резидуальных раковых клеток [19]. Были проанализированы результаты лечения 101 пациента с РЖ, перенесшего радикальную операцию после неоадьювантной химиотерапии. У 35 пациентов имели место послеоперационные осложнения II степени или выше. Достоверной разницы в прогнозе между пациентами с осложнениями и без таковых не было; показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости при наличии осложнений составили 58,2 и 41,7 %, при отсутствии осложнений – 56,3 и 43,9 %. По данным авторов,

это исследование является первым, которое продемонстрировало потенциал неоадьювантной химиотерапии для устранения неблагоприятного влияния послеоперационных осложнений на прогноз у больных раком желудка.

В аналогичной по дизайну публикации D. Vicente et al. (2018) представлен многофакторный анализ с применением регрессионной модели Кокса, который показал, что наличие послеоперационных осложнений приводило к достоверному снижению показателей выживаемости при хирургическом лечении пациентов с РЖ. В то же время такое влияние отсутствовало в группе больных, получавших неоадьювантную терапию. По данным авторов, применение неоадьювантной терапии нивелировало негативное влияние послеоперационных осложнений на выживаемость у больных после хирургического вмешательства по поводу рака желудка [20].

Заключение

В настоящее время неоадьювантная/периоперационная терапия является важнейшим компонентом лечения пациентов с опухолями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Многочисленные, в том числе многоцентровые рандомизированные, исследования, а также метаанализы показали, что включение в состав лечения неоадьювантной терапии у пациентов с резектабельными местнораспространенными опухолями верхних отделов ЖКТ увеличивает число радикальных операций и улучшает отдаленные результаты лечения. Опыт клинических исследований в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, а также результаты зарубежных авторов показывают, что неоадьювантная химиолучевая терапия может приводить к изменениям тканей, особенно в зоне лучевого воздействия. Тем не менее она не оказывает значимого негативного влияния на непосредственные результаты лечения (послеоперационные осложнения, летальность).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. М., 2020. 252 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (incidence and mortality). Moscow, 2020. 252 p. (in Russian)].
2. 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., Schmieg 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 Weikersthal L.F., 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, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019; 393(10184): 1948–57. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
3. Leong T., Smithers B.M., Haustermans K., Michael M., Gebeski V., Miller D., Zalberg J., Boussiotas A., Findlay M., O'Connell R.L., Verghis J., Willis D., Kron T., Crain M., Murray W.K., Lordick F., Swal-

low 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): 2252–8. doi: 10.1245/s10434-017-5830-6.

4. Liu X., Jin J., Cai H., Huang H., Zhao G., Zhou Y., Wu J., Du C., Long Z., Fang Y., Ma M., Li G., Zhou M., Yin J., Zhu X., Zhu J., Sheng W., Huang D., Zhu H., Zhang Z., Lu Q., Xie L., Zhang Z., Wang Y. Study protocol of a randomized 41 phase III trial of comparing preoperative chemoradiation with preoperative chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer or esophagogastric junction2 adenocarcinoma: PREACT. *BMC Cancer*. 2019; 19. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5728-8>.

5. Slagter A.E., Jansen E.P.M., van Laarhoven H.W.M., van Sandick J.W., van Grieken N.C.T., Sikorska K., Cats A., Muller-Timmermans P., Hulschoff M.C.C.M., Boot H., Los M., Beerepoot L.V., Peters F.P.J., Hossers G.A.P., van Etten B., Hartgrink H.H., van Berge Henegouwen M.I., Nieuwenhuijzen G.A.P., van Hillegersberg R., van der Peet D.L., Grabsch H.I., Verheij M. CRITICS-II: a multicentre randomised phase II trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemotherapy and subsequent chemoradiotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in resectable gastric cancer. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 877. doi: 10.1186/s12885-018-4770-2.

6. Schulz C., Kullmann F., Kunzmann V., Fuchs M., Geissler M., Velling-Kaiser U., Stauder H., Wein A., Al-Batran S.E., Kubin T., Schäfer C.,

Stintzing S., Giessen C., Modest D.P., Ridwelski K., Heinemann V. NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma—Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. *Int J Cancer*. 2015; 137(3): 678–85. doi: 10.1002/ijc.29403.

7. 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 adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2006; 24(1): 11–20. doi: 10.1200/JCO.2005.05.5531.

8. Ychou M., Boige V., Pignon J.P., Conroy T., Bouché O., Lebreton G., Ducourtieux M., Bedenne L., Fabre J.M., Saint-Aubert B., Genève J., Lasser P., Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29(13): 1715–21. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597.

9. Shapiro J., van Lanschot J.J.B., Hulshof M.C.C.M., van Hagen P., van Berge Henegouwen M.I., Wijnhoven B.P.L., van Laarhoven H.W.M., Nieuwenhuijzen G.A.P., Hospers G.A.P., Bonenkamp J.J., Cuesta M.A., Blaisse R.J.B., Busch O.R.C., Ten Kate F.J.W., Creemers G.M., Punt C.J.A., Plukker J.T.M., Verheul H.M.W., Bilgen E.J.S., van Dekken H., van der Sagen M.J.C., Rozema T., Biermann K., Beukema J.C., Piet A.H.M., van Rij C.M., Reinders J.G., Tilanus H.W., Steyerberg E.W., van der Gaast A.; CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(9): 1090–98. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.

10. Kang Y.K., Yook J.H., Park Y.K., Kim Y.W., Kim J., Ryu M.H., Rha S.Y., Chung I.J., Kim I.H., Oh S.C., Yoo C.H., Choi J.H., Zang D.Y., Kim G., Lee Y., Noh S.H. Phase III randomized study of neoadjuvant chemotherapy (CT) with docetaxel(D), oxaliplatin(O) and S-1(S) (DOS) followed by surgery and adjuvant S-1, vs surgery and adjuvant S-1, for resectable advanced gastric cancer (GC) (PRODIGY). *Ann. Oncol*. 2019; 30(s5): 876–7. doi: https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.032.

11. Wang X., Li S., Xie T., Lu Y., Guo X., Lin C. Early results of the randomized, multicenter, controlled evaluation of S-1 and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy for Chinese advanced gastric cancer patients (RESONANCE Trial). *J Clin Oncol*. 2020; 38(4s). doi: 10.1200/JCO.2020.3820.4_suppl.280.

12. 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 неoadjuвантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19(4): 41–8. [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): 41–8. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-41-48.

13. Sah B.K., Zhang B., Zhang H., Li J., Yuan F., Ma T., Shi M., Xu W., Zhu Z., Liu W., Yan C., Li C., Liu B., Yan M., Zhu Z. Neoadjuvant FLOT versus SOX phase II randomized clinical trial for patients with locally advanced gastric cancer. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 6093. doi: 10.1038/s41467-020-19965-6.

14. Allum W.H., Smyth E.C., Blazeby J.M., Grabsch H.I., Griffin S.M., Rowley S., Cafferty F.H., Langley R.E., Cunningham D. Quality assurance of surgery in the randomized ST03 trial of perioperative chemotherapy in carcinoma of the stomach and gastro-oesophageal junction. *Br J Surg*. 2019; 106(9): 1204–15. doi: 10.1002/bjs.11184.

15. 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.

16. van den Ende T., Abe Nijenhuis F.A., van den Boorn H.G., Ter Veer E., Hulshof M.C.C.M., Gisbertz S.S., van Oijen M.G.H., van Laarhoven H.W.M. COMplot, A Graphical Presentation of Complication Profiles and Adverse Effects for the Curative Treatment of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2019; 9: 684. doi: 10.3389/fonc.2019.00684.

17. Umeda S., Kanda M., Nakanishi K., Ito S., Mochizuki Y., Teramoto H., Ishiguro K., Murai T., Asada T., Ishiyama A., Matsushita H., Shimizu D., Kobayashi D., Tanaka C., Fujiwara M., Murotani K., Kodera Y. Short-term outcomes of gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy for clinical stage III gastric cancer: propensity score-matched analysis of a multi-institutional database. *Surg Today*. 2021; 51(5): 821–8. doi: 10.1007/s00595-020-02179-0.

18. Liao X.L., Liang X.W., Pang H.Y., Yang K., Chen X.Z., Chen X.L., Liu K., Zhao L.Y., Zhang W.H., Hu J.K. Safety and Efficacy of Laparoscopic Versus Open Gastrectomy in Patients With Advanced Gastric Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021; 11: doi: 10.3389/fonc.2021.704244.

19. Eto K., Hiki N., Kumagai K., Shoji Y., Tsuda Y., Kano Y., Yasufuku I., Okumura Y., Tsujiura M., Ida S., Nunobe S., Ohashi M., Sano T., Yamaguchi T. Prophylactic effect of neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer patients with postoperative complications. *Gastric Cancer*. 2018; 21(4): 703–9. doi: 10.1007/s10120-017-0781-y.

20. Vicente D., Ikoma N., Chiang Y.J., Fournier K., Tzeng C.D., Song S., Mansfield P., Ajani J., Badgwell B.D. Preoperative Therapy for Gastric Adenocarcinoma is Protective for Poor Oncologic Outcomes in Patients with Complications After Gastrectomy. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(9): 2720–30. doi: 10.1245/s10434-018-6638-8.

Поступила/Received 14.08.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 28.11.2022

Принята к публикации/Accepted 12.12.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скоропад Виталий Юрьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделом торакоабдоминальной онкологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: skoropad@mrtc.obninsk.ru. SPIN-код: 2283-1111. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Кудрявцев Дмитрий Дмитриевич, научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1680-5735. Researcher ID (WOS): C-8505-2018. ORCID: 0000-0003-0406-0046.

Соколов Павел Викторович, врач-хирург, заведующий операционным блоком, врач-онколог отделения хирургического и лучевого лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 8527-6278. ORCID: 0000-0002-5050-7868.

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, член-корреспондент РАО, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). Researcher ID (WOS): K-1445-2014. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Скоропад Виталий Юрьевич: главный исследователь, разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, написание статьи.

Кудрявцев Дмитрий Дмитриевич: анализ полученных результатов, статистическая обработка, написание статьи.

Соколов Павел Викторович: анализ полученных результатов, статистическая обработка, написание статьи.

Иванов Сергей Анатольевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Каприн Андрей Дмитриевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vitaliy Yu. Skoropad, MD, DSc, Leading Researcher, Head of the Department of Thoracoabdominal Oncology, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Dmitry D. Kudryavtsev, Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8505-2018. ORCID: 0000-0003-0406-0046.

Pavel V. Sokolov, MD, Surgeon, Head of Surgery Unit, Oncologist, Surgery and Radiation Therapy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-5050-7868.

Sergey A. Ivanov, MD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia); Professor of the Department of Oncology and Radiology, V.P. Kharchenko Medical Institute, RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Andrey D. Kaprin, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia); Head of the Department of Oncology and Radiology, V.P. Kharchenko Medical Institute, RUDN University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): K-1445-2014. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTION

Vitaliy Yu. Skoropad: study conception, data collection, data analysis, drafting of the manuscript.

Dmitry D. Kudryavtsev: analysis of the obtained results, statistical processing, drafting of the manuscript.

Pavel V. Sokolov: analysis of the obtained results, statistical processing, drafting of the manuscript.

Sergey A. Ivanov: research supervision, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Andrey D. Kaprin: research supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.