

УДК 616.33-006.6-08:615.28

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-02>

## Неoadъювантная полихимиотерапия в комплексном лечении рака желудка

А. П. Дятлов<sup>1,2</sup>, И. В. Михайлов<sup>1</sup>, В. А. Кудряшов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

<sup>2</sup>Гомельский областной клинический онкологический диспансер, г. Гомель, Беларусь

### Резюме

**Цель исследования.** Проанализировать и систематизировать данные о применении неoadъювантной химиотерапии в комплексном лечении рака желудка.

**Материалы и методы.** Изучены оригинальные публикации, содержащие информацию о применении неoadъювантной химиотерапии в комплексном лечении рака желудка, депонированные в ресурсах PubMed и информационного портала eLIBRARY.RU.

**Результаты.** Выделены наиболее важные аспекты, касающиеся применения неoadъювантной полихимиотерапии в комплексном лечении рака желудка.

**Заключение.** Согласно имеющимся литературным данным, применение неoadъювантной химиотерапии может послужить важным фактором предупреждения прогрессирования опухолевого процесса за счет воздействия на невыявленные микрометастазы, однако многие аспекты в научных публикациях освещены недостаточно. Поэтому изучение применения неoadъювантной химиотерапии в комплексном лечении рака желудка, включающем лимфодиссекцию в объеме D2, является в настоящее время весьма актуальным.

**Ключевые слова:** рак желудка, неoadъювантная полихимиотерапия, адъювантная полихимиотерапия, лимфодиссекция

**Вклад авторов:** Дятлов А.П.: концепция и дизайн исследования, поиск и обзор публикаций по теме статьи, обсуждение полученных данных, проверка критически важного содержания, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Михайлов И.В.: концепция и дизайн исследования, проверка критически важного содержания, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Кудряшов В.А.: проверка критически важного содержания, редактирование, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Дятлов А.П., Михайлов И.В., Кудряшов В.А. Неoadъювантная полихимиотерапия в комплексном лечении рака желудка. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):14–21. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-02>

## Neoadjuvant polychemotherapy in the complex treatment of gastric cancer

Alexandr P. Dyatlov<sup>1,2</sup>, Igor V. Mikhailov<sup>1</sup>, Vadzim A. Kudrashou<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Oncology Center, Gomel, Belarus

### Abstract

**Objective.** To analyze and systematize data on the use of neoadjuvant chemotherapy in the complex treatment of stomach cancer.

**Materials and methods.** The original publications containing information on the use of neoadjuvant chemotherapy in the complex treatment of gastric cancer deposited in the resources of PubMed and the information portal eLIBRARY.RU have been studied.

**Results.** The most important aspects concerning the use of neoadjuvant polychemotherapy in the complex treatment of gastric cancer have been outlined.

**Conclusion.** According to the available literature data, the use of neoadjuvant chemotherapy can serve as an important factor in preventing the progression of the tumor process due to the impact on undetected micrometastases, but many aspects are not covered sufficiently in scientific publications. Therefore, the study of neoadjuvant chemotherapy in the complex treatment of gastric cancer, including D2 lymphodissection, is currently very relevant.

**Keywords:** stomach cancer, neoadjuvant polychemotherapy, adjuvant polychemotherapy, lymphadenectomy

**Author contributions.** Dyatlov A. P.: the concept and design of the study, search and review of publications on the topic of the article, discussion of the data obtained, verification of critical content, editing, approval of the manuscript for printing; Mikhailov I. V.: the concept and design of the study, verification of critical content, editing, approval of the manuscript for printing; Kudrashov V. A.: verification of critical content, editing, approval of the manuscript for printing.

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**For citation:** Dyatlov AP, Mikhailov IV, Kudrashov VA. Neoadjuvant polychemotherapy in the complex treatment of gastric cancer. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):14–21. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-02>

## Введение

Рак желудка (РЖ) является одной из самых актуальных проблем современной онкологии. В последние десятилетия в мире показатели заболеваемости раком желудка остаются стабильно высокими. В постсоветских странах, в том числе и в Республике Беларусь, наблюдается некоторое снижение заболеваемости, однако данная нозология остается одной из наиболее распространенных [1]. Эффективность ранней диагностики по-прежнему остается низкой: РЖ I стадии диагностируется у 8–10 % пациентов, местно-распространенный (II–III стадии) — у 45–47 %, диссеминированный — в 40–45 % впервые выявленных случаев. Объяснить данную проблему можно отсутствием программы скрининга РЖ, а также спецификой клинической картины данного заболевания (РЖ на ранних стадиях часто протекает бессимптомно). Поздняя выявляемость РЖ в конечном итоге негативно сказывается и на результатах лечения [2].

Активное внедрение современных хирургических технологий с расширенной перигастральной лимфаденэктомией привело к определенному улучшению отдаленных результатов лечения пациентов с резектабельным РЖ. По данным ведущих зарубежных клиник [2], прежде всего японских [3], а также отечественных лечебных учреждений [4], в которых накоплен наибольший опыт радикальных операций с лимфаденэктомией D2, 5-летняя выживаемость пациентов с РЖ без учета стадии достигает 56,3–65,1 %. Однако следует отметить тот факт, что эти показатели существенно снижаются у пациентов с местно-распространенным РЖ, особенно при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов (РЛУ), и составляют 24–36 % [2, 3]. Таким образом, открытым остается вопрос пересмотра подходов к лечению РЖ. Очевидна необходимость разработки дополнительных терапевтических методов воздействия, точкой приложения которых будут являться невыявленные метастазы, что в конечном итоге предполагает предупреждение диссеминации опухолевого процесса. Потенциально перспективным направлением является изучение применения неoadъювантных

режимов химиотерапии в комплексном лечении местно-распространенного РЖ [2, 4].

## Цель исследования

Проанализировать и систематизировать данные о применении неoadъювантной химиотерапии в комплексном лечении РЖ.

## Материалы и методы

Изучены оригинальные публикации, содержащие информацию о применении неoadъювантной химиотерапии в комплексном лечении РЖ, депонированные в ресурсах PubMed и информационного портала eLIBRARY.RU.

## Результаты и обсуждение

В мировой литературе на данный момент присутствует множество исследований, посвященных тем или иным методам лечения РЖ, их комбинации, а также оценке эффективности данных методов. Однако подходы к лечению данного заболевания отличаются в разных странах [1–6]. На данный момент имеется множество дискуссий по вопросу применения неoadъювантной химиотерапии (НХТ) в комплексном лечении РЖ [1–3]. В частности, открытыми остаются следующие вопросы: целесообразно ли вообще применять неoadъювантную/периоперационную химиотерапию или отдавать предпочтение адъювантной химиотерапии (АХТ)? [2–3]. Какая схема химиотерапии (ХТ) более эффективна в этих режимах? Имеет ли смысл проводить длительно НХТ или лучше ограничить число курсов? [3–4].

### *Различия в подходах к лечению резектабельного РЖ на Западе (страны Западной Европы, США) и Востоке (Япония, Китай, Южная Корея)*

В постсоветских странах, странах Восточной Азии на данный момент стандартом лечения резектабельного РЖ является хирургическое лечение на первом этапе с последующей адъювантной химиотерапией [4]. Во многих странах Западной Европы отдают предпочтение неoadъювантной химиотерапии. Преимущества и не-

достатки этих подходов активно обсуждаются, и выбор оптимального подхода к лечению резектабельного РЖ остается открытым [5].

Неоадьювантная химиотерапия потенциально приводит к уменьшению размеров новообразования и, следовательно, может увеличить шансы на выполнение радикальной операции. К другим преимуществам можно также отнести раннее воздействие на системные микрометастазы, лучшую местную доступность лекарственных средств в ткани желудка на дооперационном этапе, лучшую переносимость НХТ по сравнению с АХТ. В Западной Европе предоперационная НХТ была разработана для того, чтобы «уменьшить стадию» преимущественно нерезектабельных новообразований [5]. Внедрение НХТ в лечение местно-распространенного РЖ привело к многообещающим результатам. После знакового исследования Каннингема и его коллег (Cunningham et al., 2006; Ronellenfitsch et al., 2013) неоадьювантная/периоперационная ХТ считается стандартом лечения в Европе [5, 6].

Следует обратить внимание, что во многих странах Европы, а также в США допускается выполнение лимфодиссекции в объеме < D2 при проведении неоадьювантной/периоперационной ХТ в лечении РЖ, в отличие от стран Восточной Азии (Япония, Южная Корея), где выполнение лимфодиссекции в объеме < D2 недопустимо. Однако в странах Восточной Азии отдают предпочтение проведению химиотерапии в адьювантном режиме [6]. Уменьшение объема лимфодиссекции при выполнении радикальной операции западные исследователи объясняют эффективностью проведения неоадьювантной/периоперационной ХТ. В итальянском исследовании 2018 г. указывается на отсутствие улучшения показателей общей выживаемости при выполнении D2-лимфодиссекции пациентам с раком желудка, которым на первом этапе лечения проводилась НХТ [7]. Также считается, что расширение объема лимфодиссекции приводит к увеличению числа осложнений. Два крупных европейских рандомизированных исследования (the Dutch Gastric Cancer Trial; the UK Medical Research Council) [8] показали, что стандартное использование диссекции D2, которая является технически более сложной процедурой, не улучшило показатели общей выживаемости пациентов по сравнению с применением лимфодиссекции D1. Однако позже, при анализе данных работ, некоторые авторы указывали на то, что большее число осложнений и более высокая смертность в группе D2-диссекции связана с недостаточной подготовкой хирургов к выполнению данного объема лимфодиссекции, а также с большим удельным весом комбинированных операций (резекция поджелу-

дочной железы, спленэктомия) в данной группе пациентов по сравнению с группой D1 [8].

Тайванское рандомизированное исследование показало преимущество расширенной лимфодиссекции (D2+) при РЖ. Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде не было зарегистрировано ни в одной из групп пациентов. Частота послеоперационных осложнений оказалась значительно выше после расширенной лимфодиссекции — 17,1 % против 7,3 % ( $p = 0,012$ ) и, главным образом, была связана с формированием внутрибрюшных абсцессов и несостоятельностью швов анастомозов [3, 4].

Кроме того, как и ожидалось, при расширенной лимфодиссекции отмечены более высокая продолжительность операции и больший срок пребывания в больничной организации, а также большая интраоперационная кровопотеря и потребность в гемотрансфузиях. Общая 5-летняя выживаемость оказалась выше в группе больных с расширенной лимфодиссекцией, чем в группе пациентов с D1 — 59,5 % против 53,6 % соответственно [9].

В настоящее время увеличивается число исследований, указывающих на преимущество D2-лимфодиссекции по сравнению с D1 [10, 11]. Так, в индийском исследовании 2022 г. проводился анализ эффективности D2-лимфодиссекции по сравнению с D1. В исследование было включено 98 пациентов, из которых 46 перенесли резекцию желудка с лимфодиссекцией D1 и 52 пациента — резекцию желудка с лимфодиссекцией D2. Медиана общей выживаемости составила 26 месяцев в группе D2 и 19 месяцев в группе D1, не наблюдалось статистической разницы по количеству послеоперационных осложнений в группах [11].

#### ***Неоадьювантная/периоперационная химиотерапия в лечении РЖ***

Как известно, неоадьювантная химиотерапия представляет собой применение химиопрепаратов при лечении злокачественных новообразований перед хирургическим вмешательством. Если такая химиотерапия дополняется применением химиопрепаратов и во время хирургического вмешательства, то она носит название периоперационной. В литературных источниках появляются описания зарубежных исследований о применении ХТ в неоадьювантном режиме, а также периоперационной ХТ. В ряде исследований в рамках 1–2-й фаз, а также единичных исследованиях 3-й фазы были продемонстрированы хорошая переносимость неоадьювантной терапии, отсутствие роста числа послеоперационных осложнений, возможность достижения выраженного лечебного патоморфоза, вплоть

до полной морфологической регрессии опухоли [12–16].

Так, в немецком мультицентровом рандомизированном исследовании проведено сравнение патоморфологической регрессии опухоли при применении периоперационной ХТ [16]. В исследовании были включены 300 пациентов с верифицированным РЖ и кардиоэзофагеальным раком T2-4N0-3M0, пролеченных в 28 клиниках Германии. Пациенты были рандомизированы по группам: в первой группе (152 пациента) проводилось 3 курса НХТ по схеме ECF/ECX (эпирубин, цисплатин, флуороурацил/эпирубин, цисплатин, капецитабин), затем выполнялась радикальная операция, а после проводилось еще 3 курса АХТ по этой же схеме; во второй группе (148 пациентов) проводилось 4 курса НХТ по схеме FLOT (флуороурацил, кальция фолиат, оксалиплатин, доцетаксел), после чего выполнялось хирургическое лечение, а затем еще 4 курса FLOT. Полностью НХТ завершили 92 % пациентов в группе ECF/ECX и 93 % — в группе FLOT (остальные пациенты не завершили полностью данный этап лечения из-за плохой переносимости, побочных реакций).

Однако только 81 % пациентов в первой группе подверглись оперативному вмешательству (во второй группе – 93 %), что связано с выявлением у части из них прогрессирования заболевания после НХТ на предоперационном этапе. Частота послеоперационных осложнений в группе FLOT была меньше: 25 % против 40 % в группе ECF/ECX ( $p < 0,05$ ). В структуре осложнений преобладали гнойно-септические. Так, частота несостоятельности анастомозов в группе FLOT составила 8 (7 %) против 12 (11 %) в группе ECF/ECX. Полная опухолевая регрессия достигнута у 6 % пациентов первой группы и у 16 % пациентов второй группы. Начали АХТ 50 % пациентов первой группы и 61 % пациентов второй группы. Авторы объясняют это выявлением факта прогрессирования интраоперационно, а также наличием послеоперационных осложнений, не позволяющих продолжить лечение по запланированной программе. В итоге все этапы лечения прошли только 34 % пациентов группы ECF/ECX и 47 % пациентов в группе FLOT [16]. В рамках 2-й и 3-й фазы данного рандомизированного исследования оценивали показатели общей и безрецидивной выживаемости при проведении периоперационной ХТ [17]. Так, медиана общей выживаемости в группе FLOT была выше по сравнению с группой ECF/ECX: 50 месяцев и 35 месяцев соответственно. Также отмечается увеличение почти в 2 раза медианы безрецидивной выживаемости: 30 месяцев в группе FLOT и 18 месяцев в группе ECF/ECX. Авторы отмечают,

что через 2 года наблюдения у 64 % пациентов группы ECF/ECX наблюдалось прогрессирование заболевания, рецидив или смерть, в группе FLOT этот показатель составил 54 %. Анализируя приведенные в исследовании данные, можно сделать вывод о преобладающей эффективности схемы FLOT над ECF/ECX. Однако следует обратить внимание на некоторые моменты. Во-первых, в исследовании были включены пациенты не только с РЖ, но и с гастроэзофагеальным раком. Распределение пациентов в группах было не совсем равномерным: 43 % пациентов с РЖ в первой группе и 52 % во второй группе. Из этого следует, что доля тех или иных оперативных вмешательств и объем лимфодиссекции при выполнении операции были различны в группах, что подтверждается приведенными в исследовании данными. Во-вторых, доли выполненных R0 операций в группах существенно отличались: 74 % — в первой группе и 85 % — во второй группе. В третьих, продолжительность проведения ХТ по времени в обеих группах была одинаковой, но количество курсов было различным: 3 курса неoadъювантной и 3 курса адъювантной ХТ по схеме ECF/ECX против 4 курсов неoadъювантной и 4 курсов адъювантной ХТ по схеме FLOT. Учитывая эти факты, нельзя однозначно утверждать о большей эффективности схемы FLOT по сравнению с ECF/ECX в комплексном лечении РЖ.

В настоящее время схема FLOT рекомендована ассоциацией Российского общества клинической онкологии RUSSCO (2019) для проведения НХТ при комплексном лечении РЖ [18]. Согласно рекомендациям, показаниями к применению данной схемы являются опухоли с клинически определяемой степенью распространенности T > 1 или с поражением регионарных лимфоузлов. Наиболее часто используется 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 дополнительно проводят еще 4 курса химиотерапии в аналогичном режиме (вне зависимости от лечебного патоморфоза опухоли). Некоторые авторы указывают на плохую переносимость адъювантного этапа периоперационной ХТ, а также невозможность оценки его непосредственной эффективности. Поэтому остро обсуждается вопрос о переносе всего объема химиотерапии при резектабельном РЖ на предоперационный этап, получивший название «тотальная неoadъювантная химиотерапия», по аналогии с режимами комбинированного лечения, которые в настоящее время широко применяются в реальной клинической практике у пациентов с раком прямой кишки

и поджелудочной железы [18, 19]. В российском исследовании проводилось изучение эффективности неоадьювантной ХТ по схеме FLOT в комплексном лечении резектабельного РЖ [19]. В исследование было включено 25 пациентов с верифицированным РЖ II–III стадий заболевания. По локализации преобладали пациенты с раком тела желудка и антрального отдела желудка, 24 % пациентов были с субтотальным поражением. Всем пациентам на предоперационном этапе проводились курсы НХТ по схеме FLOT. Интервал между курсами составлял 14 дней. Операция выполнялась через 4–8 нед. после завершения химиотерапии. По данным исследования, 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. При проведении НХТ в указанном режиме не зафиксировано летальных исходов и значимых интра- и послеоперационных осложнений (III степени и выше по шкале Clavien – Dindo). Лечебный патоморфоз опухоли зафиксирован у 84 % пациентов [19].

В последние годы появляются данные о применении при лечении РЖ схем ХТ, которые обычно активно используются для лечения колоректального рака. Так, например, схема FOLFIRI, по данным некоторых источников, может быть использована при лечении метастатического РЖ в качестве 2-й и 3-й линии химиотерапии [20–22]. Данные исследований указывают на удовлетворительную переносимость и степень ответа на лечение. Использование данной схемы ХТ в неоадьювантном режиме при комплексном лечении РЖ изучено недостаточно. Однако, по имеющимся данным, этот вариант лечения показывает многообещающие результаты с точки зрения частоты ответа, общей выживаемости и переносимости [22–23]. Так, был описан случай лечения пациента с распространенным РЖ с использованием схемы FOLFIRI, что позволило перевести опухолевый процесс в операбельный и выполнить пациенту радикальную операцию. По данным литературного источника, пациенту 54 лет с верифицированной аденокарциномой антрального отдела желудка и клиникой стеноза планировалось на первом этапе лечения выполнить резекцию желудка. Во время операции была выявлена инвазия опухоли в головку поджелудочной железы, брыжейку поперечной ободочной кишки, а также метастазы в регионарные лимфатические узлы. Операция завершилась наложением обходного гастроэнтероанастомоза. В послеоперационном периоде пациенту провели 3 курса ХТ по схеме EOX (эпирубицин, оксали-

платин, капецитабин). На контрольном исследовании выявлено прогрессирование заболевания в виде роста метастазов в лимфатических узлах, роста показателей онкомаркеров (РЭА, СА-19-9). В дальнейшем пациенту провели 4 курса ХТ по схеме FOLFIRI. При контрольном исследовании на компьютерной томографии отсутствовали признаки поражения регионарных лимфоузлов, а также инвазия опухоли в другие органы, отмечалось снижение показателей онкомаркеров до нормы. Пациенту была выполнена дистальная субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией в объеме D2 [22]. Описанный клинический случай позволяет предположить достаточно высокую эффективность применения данной схемы ХТ в неоадьювантном режиме для лечения резектабельного РЖ.

Схема FOLFIRINOX также хорошо себя зарекомендовала в лечении КРР. Эффективность применения данной схемы в лечении РЖ требует детального изучения. Имеются сообщения о хороших результатах лечения диссеминированного РЖ с применением данной схемы ХТ [24]. В одно из исследований было включено 27 пациентов с диссеминированным раком желудка, которым в качестве первой линии ХТ использовалась схема FOLFIRINOX (иринотекан + оксалиплатин + лейковорин и 46-часовая инфузия 5-фторурацила). По данным авторов, объективный эффект был зафиксирован у 56,6 % пациентов, в том числе один случай полной регрессии опухоли; стабилизация болезни — у 34,8 % и прогрессирование — у 8,7 % пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования достигла 8,7 мес. Следует обратить внимание, что у двух пациентов на фоне лечения отмечена полная резорбция отдаленных метастазов по брюшине, что позволило выполнить им радикальную операцию. У одного из них наблюдалась полная регрессия первичной опухоли. Также было проведено сравнение с результатами применения трехкомпонентных режимов (DCF, ECF, EOX) и выявлено, что лечение по схеме FOLFIRINOX превосходит по частоте объективного эффекта и медиане выживаемости без прогрессирования болезни, характеризуясь при этом умеренным профилем токсичности [24]. На эффективность FOLFIRINOX в лечении диссеминированного РЖ указывается и в других зарубежных исследованиях [25–26].

В американском исследовании 2021 г. проводилось изучение эффективности НХТ по схеме FOLFIRINOX перед последующим химиолучевым и оперативным лечением пациентов с РЖ и кардиоэзофагеальным раком. В исследование было включено 25 пациентов с верифицированной аденокарциномой, которым на первом эта-

пе лечения проводилось 8 курсов FOLFIRIOX, спустя 4 недели после завершения химиотерапии проводилось химиолучевое лечение и через 4–6 недель после ее завершения выполнялось хирургическое лечение [27]. Из 25 пациентов, начавших лечение, у двух пациентов на фоне приема FOLFIRINOX развилось прогрессирующее заболевание. По данным авторов, отмечена удовлетворительная переносимость НХТ. Наиболее частым побочным эффектом была лейкопения без клинических проявлений (76 %). На втором этапе лечения 23 пациента, завершивших FOLFIRINOX, приступили к химиолучевой терапии. Один пациент умер во время химиолучевой терапии от тромбоэмболии легочной артерии. Остальным 22 пациентам, завершившим химиолучевую терапию, была проведена операция. Таким образом, 22 из 25 (88 %) включенных в исследование пациентов завершили ХТ по схеме FOLFIRINOX и химиолучевую терапию. Во время операции у двух из 22 пациентов были обнаружены интраоперационные метастазы, которые не были обнаружены на контрольных исследованиях (один пациент с диссеминатами по брюшине и один пациент с диссеминатами по брюшине и метастазами в печени). Таким образом, 20 пациентам (80 %) была выполнена радикальная операция. Однако авторы обращают внимание, что объем лимфодиссекции определялся оперирующим хирургом и варьировал (D1+ или D2). Показатель двухлетней выживаемости пациентов, прошедших все этапы лечения, составил 72 %. Однако оценить непосредственную эффективность FOLFIRINOX в неоадъювантном режиме при комплексном лечении РЖ в рамках данного исследования затруднительно по следующим причинам. Во-первых, в исследовании включались пациенты с разными локализациями

первичной опухоли (40 % — с РЖ и 60 % — с кардиоэзофагеальным раком). Во-вторых, помимо НХТ перед операцией проводилась химиолучевая терапия. В-третьих, различались объемы лимфодиссекции при выполнении хирургического этапа лечения.

## Заключение

Рак желудка является одной из самых актуальных проблем современной онкологии, так как в последние десятилетия в мире показатели заболеваемости РЖ остаются стабильно высокими. Частое бессимптомное проявление начальных стадий болезни, а также отсутствие программ скрининга данной патологии в большинстве стран ведет к тому, что выявляемость заболевания чаще происходит на поздних стадиях.

Согласно имеющимся литературным данным, применение НХТ может послужить важным фактором предупреждения прогрессирования опухолевого процесса за счет воздействия на невыявленные микрометастазы, однако многие аспекты в научных публикациях освещены недостаточно.

В результате анализа отечественных и зарубежных литературных данных можно сделать вывод, что подходы к лечению резектабельного РЖ различаются в разных странах. Так, в странах Восточной Азии и в постсоветских странах отдают предпочтение увеличению объема лимфодиссекции и АХТ, а во многих странах Западной Европы и США активно применяют различные схемы НХТ и, зачастую, щадящие объемы лимфодиссекции. Поэтому изучение применения НХТ в комплексном лечении РЖ, включающем лимфодиссекцию в объеме D2, является в настоящее время весьма актуальным.

## Список литературы / References

1. Лядов В.К., Пардабекова О.А., Лядова М.А. Периоперационная химиотерапия рака желудка: состояние проблемы. *Современная онкология*. 2018;20(2):56-60. DOI: [https://doi.org/10.26442/1815-1434\\_2018.2.56-60](https://doi.org/10.26442/1815-1434_2018.2.56-60)
1. Lyadov VK, Pardabekova O A, Lyadova MA. Perioperative chemotherapy for stomach cancer: the state of the problem. *Modern oncology*. 2018;20(2):56-60. (In Russ.) DOI: [https://doi.org/10.26442/1815-1434\\_2018.2.56-60](https://doi.org/10.26442/1815-1434_2018.2.56-60)
2. Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Давыдов И.М., Волков М.Ю. Неоадъювантная химиотерапия при комбинированном лечении рака желудка. *Онкология*. 2014;3(6):13-18. DOI: <https://doi.org/10.17116/oncolog2014613-18>
2. Afanasyev SG, Augustinovich AV, Davydov IM, Volkov MU. Neoadjuvant chemotherapy in the combined treatment of gastric cancer. *Oncology*. 2014;3(6):13-18. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17116/oncolog2014613-18>
3. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(4):39-49. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70070-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70070-X)
4. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдирахимов А.Н., Марчук В.А. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения. В: Тюляндин С.А., Моисеенко В.М., ред. Практическая онкология: избранные лекции. Санкт-Петербург; 2004. с. 473-483.
4. Davydov MI, Ter-Ovanesov MD, Abdihakimov A N, Marchuk V A. Gastric cancer: what determines the standards of surgical treatment. In: Tyulyandin SA, Moiseenko V M, ed. Practical oncology: selected lectures. St. Petersburg; 2004. P. 473-483. (In Russ.)
5. Fujitani K. Overview of adjuvant and neoadjuvant therapy for resectable gastric cancer in the East. *Digestive surgery*. 2013;30(2):119-129. DOI: <https://doi.org/10.1159/000350877>
6. Schirren R, Reim D, Novotny AR. Adjuvant and/or neoadjuvant therapy for gastric cancer? A perspective review. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7(1):39-48. DOI: <https://doi.org/10.1177/1758834014558839>
7. Reddavid R, Sofia S, Chiaro P, Colli F, Trapani R, Esposito L, et al. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Is it a must or a fake? *World journal of gastroenterology*. 2018;24(2):274-289. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i2.274>

8. Shigeyuki T, Atsushi T, Hirofumi M. Lymph Node Dissection in Curative Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer. *International Journal of Surgical Oncology*. 2011;748745. DOI: <https://doi.org/10.1155/2011/748745>
9. Карачун АМ, Беляев АМ, Синенченко ГИ, Пелипас ЮВ. Объем лимфодиссекции при раке желудка: общепринятый стандарт или предмет для дискуссий (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2011;47(5):70-78. Karachunam, Belyaeva M, Sinenchenko G I, Pelipas Yu V. The volume of lymph dissection in gastric cancer: a generally accepted standard or a subject for discussion (literature review). *Siberian Journal of Oncology*. 2011;5(47):70-78. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/616.33-006.6:611.428J-089>
10. Lavy R, Hershkovitz Y, Chikman B, Shapira Z, Polukht N, Yarom N, et al. D1 versus D2 Gastrectomy for Gastric Adenocarcinoma. *Israel Medical Association Journal*. 2015;17(12):735-738. [date of access 2023 May 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26897973>
11. Younis M, Yousuf A, Ahmad SN, Vane A. Comparison of D2 versus D1 gastrectomy in Kashmiri patients in a tertiary care cancer centre. *International Surgery Journal*. 2022;9(3):552-558. DOI: <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20220363>
12. Leong T, Smithers BM, Haustermans K, Michael M, GebSKI V, Miller D, et al. 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):2252-2258. DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5830-6>
13. Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, Pezzica E, Passalacqua R, Steccanella F, et al. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro-oesophageal cancer: Ameta-analysis of 17 published studies. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(9):1607-1616. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.03.001>
14. Trip AK, Poppema BJ, van Berge Henegouwen MI, Siemerink E, Beukema JC, Verheij M, et al. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and efficacy study. *Radiother Oncol*. 2014;112(2):284-288. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.05.003>
15. Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Соколов П.В. и др. Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование 2 фазы: неoadъювантная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 и адъювантной химиотерапией у больных местнораспространенным раком желудка. *Сибирский онкологический журнал*. 2020;19(1):5-14. DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-1-5-14>
- Skoropad V Yu, Afanasyev S G, Gamayunov S V, Silantjeva NK, Aghababyan TA, Sokolov P V, et al. Multicenter randomized phase 2 clinical trial: neoadjuvant chemoradiotherapy followed by D2 gastrectomy and adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(1):5-14. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-1-5-14>
16. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(12):1697-1708. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30531-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30531-9)
17. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. 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):1948-1957. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)
18. Бесова Н.С., Болотина Л.В., Калинин А.Е., Кононец П.В., Малихова О.А., Проценко С.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(3S2):308-323. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-308-323>
- Besova NS, Bolotina LV, Kalinin AE, Kononets PV, Melikhova OA, Protsenko SA, et al. Practical recommendations for the drug treatment of stomach cancer. *Malignant tumors*. 2019;9(3S2):308-323. (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-308-323>
19. Августиневич А.В., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Волков М.Ю., Костромичий Д.Н., Спирина Л.В. и др. Непосредственная эффективность и токсичность тотальной неoadъювантной химиотерапии резектабельного рака желудка. *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(1):11-19. DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-19>
- Augustinovich AF, Afanasyev S G, Dobrodeev A Yu, Volkov MU, Kostromitsky DN, Spirina LV, et al. Immediate efficacy and toxicity of total neoadjuvant chemotherapy for resectable stomach cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2022;21(1):11-19. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-19>
20. Erdem GU, Bozkaya Y, Ozdemir NY, Demirci NS, Yazici O, Zengin N. 5-fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as a third-line chemotherapy treatment in metastatic gastric cancer, after failure of fluoropyrimidine, platinum, anthracycline, and taxane. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2016;18(2):170-177. DOI: <https://doi.org/10.17305/bjbm.2017.2258>
21. Maugeri-Saccà M, Pizzuti L, Sergi D, Barba M, Belli F, Fattoruso S, et al. FOLFIRI as a second-line therapy in patients with docetaxel-pretreated gastric cancer: a historical cohort. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013 Sep 17;32(1):67. DOI: <https://doi.org/10.1186/1756-9966-32-67>
22. Nguyen HV, Nguyen HV, Nguyen LT, Pham NQ, Nguyen HX, Nguyen HX, et al. A Case of Advanced Gastric Cancer with FOLFIRI as a Preoperative Chemotherapy. *Case reports in oncological medicine*. 2019 Nov 29;1352173. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/1352173>
23. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of Oncology*. 2008;19(8):1450-1457. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn166>
24. Трусилова Е.В., Бесова Н.С., Горбунова В.А., Бондаренко Ю.В. Эффективность и токсичность химиотерапии по схеме FOLFIRINOX у больных диссеминированным раком желудка. Предварительные результаты. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;4(46):6-13. [дата обращения 2023 май 10]. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/f77/f7718c31025af1430c9a9127f5202e4a.pdf>
- Trusilova EV, Besova NS, Gorbunova VA, Bondarenko YuV. Efficacy and toxicity of FOLFIRINOX chemotherapy in patients with disseminated gastric cancer. Preliminary results. *Effective pharmacotherapy*. 2013;4(46):6-13. [date of access 2022 May 10]. Available from: <https://umedp.ru/upload/iblock/f77/f7718c31025af1430c9a9127f5202e4a.pdf> (In Russ.)
25. Cao W, Yang W, Lou G, Jiang J, Geng M, Xi W, et al. Phase II trial of infusion fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) as first-line treatment for advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs*. 2009;20(4):287-293. DOI: <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e3283273509>
26. Lee J, Kang WK, Kwon JM, Oh SY, Lee HR, Kim HJ, et al. Phase II trial of irinotecan plus oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with untreated metastatic gastric adenocarcinoma. *Annals of Oncology*. 2007;18(1):88-92. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl317>
27. Wo JY, Clark JW, Eyer CE, Mino-Kenudson M, Klempner SJ, Allen JN, et al. Results and Molecular Correlates from a Pilot Study of Neoadjuvant Induction FOLFIRINOX Followed by Chemoradiation and Surgery for Gastroesophageal Adenocarcinomas. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2021;27(23):6343-6353. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0331>

## Информация об авторах / Information about authors

**Дятлов Александр Петрович**, ассистент кафедры онкологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; врач онколог-хирург онкологического абдоминального отделения, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер, Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4682-2045>

e-mail: [dyatlov-ap@mail.ru](mailto:dyatlov-ap@mail.ru)

**Михайлов Игорь Викторович**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3796-0342>

e-mail: [igor-mikhailov-2014@yandex.ru](mailto:igor-mikhailov-2014@yandex.ru)

**Кудряшов Вадим Андреевич**, заведующий онкологическим абдоминальным отделением, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1512-8539>

e-mail: [vadimkudryashov@tut.by](mailto:vadimkudryashov@tut.by)

**Alexandr P. Dyatlov**, Assistant at the Department of Oncology, Gomel State Medical University, Oncologist-Surgeon of the Oncologic Abdominal Department, Gomel Regional Clinical Oncology Center, Gomel, Belarus.

ORCID:

<https://orcid.org/0000-0003-4682-2045>

e-mail: [dyatlov-ap@mail.ru](mailto:dyatlov-ap@mail.ru)

**Igor V. Mikhailov**, PhD (Med), Head of the Department of Oncology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3796-0342>

e-mail: [igor-mikhailov-2014@yandex.ru](mailto:igor-mikhailov-2014@yandex.ru)

**Vadzim A. Kudrashov**, Head of the Abdominal Oncology Department, Gomel Regional Clinical Oncology Center, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1512-8539>

e-mail: [vadimkudryashov@tut.by](mailto:vadimkudryashov@tut.by)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Дятлов Александр Петрович**

e-mail: [dyatlov-ap@mail.ru](mailto:dyatlov-ap@mail.ru)

**Alexandr P. Dyatlov**

e-mail: [dyatlov-ap@mail.ru](mailto:dyatlov-ap@mail.ru)

Поступила в редакцию / Received 03.04.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 11.05.2023

Принята к публикации / Revised 24.05.2023