

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-1-62-71>

Эффективность полной неоадьювантной химиотерапии в режиме FLOT у пациентов с местно-распространенным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода: результаты исследования II фазы

А.Ю. Анохин^{1,2}, П.В. Кононец¹, Д.Ю. Каннер³, Д.Л. Строяковский³, А.О. Швейкин³, А.Е. Калинин¹, В.Ю. Кирсанов², А.С. Тюляндина^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, городской округ Красногорск, пос. Истра, 27

Контакты: Александр Юрьевич Анохин anokhinaleks@mail.ru

Введение. Стандартным подходом, который позволил существенно улучшить результаты лечения местно-распространенного рака желудка (РЖ) и рака кардиоэзофагеального перехода (РКЭП), является на сегодняшний день комбинация периоперационной системной лекарственной терапии по протоколу FLOT и выполнение операции. Однако и у такого подхода существуют недостатки: только половина пациентов завершают весь запланированный объем лекарственной терапии. Перенос всего объема химиотерапии (ХТ) в предоперационный период, проведение полной неоадьювантной ХТ в режиме FLOT может являться решением данной проблемы.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности и безопасности полной неоадьювантной и периоперационной ХТ в режиме FLOT у пациентов с местно-распространенным РЖ и РКЭП.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование мы включили пациентов с гистологически подтвержденным местно-распространенным РЖ и РКЭП, которые с 2014 по 2020 г. проходили лечение на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и Московской городской онкологической больницы №62, имели клиническую стадию T2–4 и N0–3, без отдаленных метастазов. В исследовании пациенты получили 8 курсов периоперационной ХТ (4 курса предоперационно и 4 курса послеоперационно) в группе контроля и 8 курсов полной неоадьювантной ХТ в экспериментальной группе. В обеих группах пациенты получали лекарственную терапию по протоколу FLOT: 5-фторурацил – 2600 мг/м² внутривенно (в/в) капельно в течение 24 ч, лейковорин – 200 мг/м² в/в капельно, оксалиплатин – 85 мг/м² в/в капельно, доцетаксел – 50 мг/м² в/в капельно, в 1-й день, межкурсовой интервал 14 дней. Первичной конечной точкой являлась однолетняя безрецидивная выживаемость.

Результаты. Включенные в исследование 187 пациентов были разделены на 2 группы: 95 пациентов в группе полной неоадьювантной ХТ и 92 пациента в группе периоперационной ХТ. Однолетняя безрецидивная выживаемость была выше в группе полной неоадьювантной ХТ – 79 %, в группе периоперационной – 68 % (отношение рисков 0,54; 95 % доверительный интервал 0,32–0,9, $p = 0,02$). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 27,2 и 19,5 мес в группах неоадьювантной и периоперационной ХТ соответственно. Переносимость всего запланированного объема лекарственного лечения оказалась выше в группе полной неоадьювантной ХТ по сравнению с периоперационной – 88,4 и 57,6 % соответственно ($p = 0,0001$).

Закключение. У пациентов с местно-распространенным РЖ и РКЭП применение полной неоадьювантной ХТ по схеме FLOT в объеме 8 курсов улучшило однолетнюю безрецидивную выживаемость, увеличило переносимость всего запланированного объема лечения.

Ключевые слова: рак желудка, рак кардиоэзофагеального перехода, местно-распространенный рак желудка, периоперационная химиотерапия, полная неоадьювантная химиотерапия, патоморфологический регресс опухоли, гастрэктомия

Для цитирования: Анохин А.Ю., Кононец П.В., Каннер Д.Ю. и др. Эффективность полной неоадьювантной химиотерапии в режиме FLOT у пациентов с местно-распространенным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода: результаты исследования II фазы. Хирургия и онкология 2024;14(1):62–71.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-1-62-71>

Efficacy of total neoadjuvant chemotherapy in the FLOT regimen in patients with locally advanced gastric and gastroesophageal junction: results of a phase II study

A. Yu. Anokhin^{1,2}, P. V. Kononets¹, D. Yu. Kanner³, D. L. Stroyakovskiy³, A. O. Shveykin³, A. E. Kalinin¹, V. Yu. Kirsanov², A. S. Tyulandina^{1,2}

¹N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²N. V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;

³Moscow City Oncological Hospital Sixty-Two, Moscow Healthcare Department; 27, Village Istra, Krasnogorsk, Moscow region 143515, Russia

Contacts: Aleksandr Yurievich Anokhin anokhinaleks@mail.ru

Background. The established approach notably improving the therapeutic outcomes for locally advanced gastric cancer and gastroesophageal junction cancer, presently entails the amalgamation of perioperative chemotherapy aligned with the FLOT protocol and surgical intervention. However, this approach harbors limitations, as only half of the patient cohort successfully completes the entire prescribed course of drug therapy. The potential solution to this problem lies in the complete transfer of the chemotherapy volume to the preoperative period and the execution of total neoadjuvant chemotherapy with FLOT regimen.

Aim. Aim is to conduct a comparative assessment of the efficacy and safety between total neoadjuvant and perioperative chemotherapy with FLOT regimen for patients with locally advanced gastric cancer and gastroesophageal junction cancer.

Materials and methods. In a retrospective study we enrolled patients with histologically confirmed locally advanced gastric cancer and gastroesophageal junction cancer meeting clinical stage criteria T2–4 and N0–3, without of distant metastases, treated between 2014 and 2020 at Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation and Moscow City Oncologic Hospital No. 62 Department of Healthcare of Moscow. Participants in the control group underwent 8 courses of perioperative chemotherapy (4 preoperatively and 4 postoperatively), while those in the experimental group received 8 courses of total neoadjuvant chemotherapy. Both groups received drug therapy according to the FLOT protocol: 5-fluorouracil 2600 mg/m², intravenous drip, over 24 hours, leucovorin 200 mg/m², intravenous drip, oxaliplatin 85 mg/m², intravenous drip, docetaxel 50 mg/m², intravenous drip, on day 1, with a 14-day intercourse interval. The primary endpoint was one-year progression-free survival.

Results. In the study included 187 patients. Participants were divided into two groups: 95 in the total neoadjuvant chemotherapy group and 92 in the perioperative chemotherapy group. The one-year progression-free survival was higher in the total neoadjuvant chemotherapy group at 79 %, compared to 68 % in the perioperative chemotherapy group (HR 0.54, 95 % confidence interval 0.32–0.9, $p = 0.02$). Median disease-free survival was 27.2 and 19.5 months in the neoadjuvant and perioperative chemotherapy groups, respectively. The tolerability of the entire planned drug treatment regimen was superior in the total neoadjuvant chemotherapy group, reaching 88.4 %, as opposed to 57.6 % in the perioperative chemotherapy group ($p = 0.0001$).

Conclusion. Among patients with locally advanced gastric cancer and gastroesophageal junction cancer, the application of total neoadjuvant chemotherapy according to the FLOT protocol, administered over 8 courses, demonstrated enhanced one-year progression-free survival and improved tolerability of the entire planned treatment regimen.

Keywords: gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, locally advanced gastric cancer, perioperative chemotherapy, total neoadjuvant chemotherapy, pathomorphological regression, gastrectomy

For citation: Anokhin A. Yu., Kononets P. V., Kanner D. Yu. et al. Efficacy of total neoadjuvant chemotherapy in the FLOT regimen in patients with locally advanced gastric and gastroesophageal junction: results of a phase II study. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and oncology* 2024;14(1):62–71. (In Russ.).

DDOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-1-62-71>

Введение

В течение длительного времени «золотым стандартом» лечения рака желудка (РЖ) считалось выполнение резекции желудка или гастрэктомии в сочетании с D2-лимфодиссекцией [1, 2]. Однако самостоятельное хирургическое лечение сопряжено с высоким риском прогрессирования заболевания и неудовлетворительными отдаленными результатами [3, 4]. Именно поэтому в настоящее время комбинированная стратегия

является стандартом лечения местно-распространенных форм РЖ и рака кардиоэзофагеального перехода (РКЭП) [5].

Первой крупной работой, которая продемонстрировала преимущество комбинированного лечения РЖ и РКЭП, было исследование MAGIC. В этом исследовании пациентов рандомизировали в группу периоперационной химиотерапии (ХТ) эпирубицином, цисплатином, фторурацилом (ECF) и группу только

хирургического лечения. Применение периоперационной ХТ продемонстрировало существенное улучшение общей выживаемости (ОВ) по сравнению с хирургическим лечением. Так, 5-летняя ОВ в группе ХТ составила 36 %, в группе хирургического лечения – 23 % (отношение рисков (ОР) 0,75; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,60–0,93, $p = 0,009$). Однако при анализе непосредственных результатов было отмечено, что только 50 % пациентов завершили весь запланированный объем лекарственной терапии, у половины лечение было прервано в связи с общесоматическим статусом, связанным с послеоперационными и химиотерапевтическими осложнениями, а также нутритивным статусом после хирургического этапа лечения [6].

Еще в одном крупном исследовании FLOT4, данные которого опубликованы S.E. Al-Batran и соавт. в журнале Lancet в 2019 г., сравнивали два режима периоперационной ХТ – комбинацию фторурацила, лейковорина, оксалиплатина, доцетаксела (FLOT) и режим ECF/ECX. Авторами было продемонстрировано улучшение ОВ за счет применения режима FLOT по сравнению с ECF/ECX, медиана ОВ составила 50 и 35 мес соответственно (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,63–0,94, $p = 0,012$). Аналогичны и показатели безрецидивной выживаемости (БРВ): медиана выживаемости без прогрессирования составила 18 мес в группе ECF/ECX и 30 мес в группе FLOT (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,62–0,91, $p = 0,0036$). Исследователи констатировали не принципиальное снижение токсичности режима FLOT, а скорее изменение самого профиля токсичности, в результате чего режим признан безопасным. В работе отмечено, что только 52 % пациентов в группе лечения по протоколу ECF смогли завершить все курсы послеоперационной ХТ, а в группе FLOT – 60 % [7].

На основании результатов крупных исследований периоперационная ХТ в сочетании с операцией стала стандартом лечения. Данная комбинированная опция заняла свое место как в международных, так и отечественных клинических рекомендациях [8, 9]. А исследование FLOT4 продемонстрировало преимущество одноименного режима в качестве лекарственной опции периоперационной терапии комбинированного лечения местно-распространенного РЖ и РКЭП. Однако стоит отметить, что во всех исследованиях, посвященных периоперационной ХТ, только около половины пациентов завершили весь запланированный объем лекарственного лечения [6, 7, 10]. В первую очередь это связано с низкими функциональными резервами пациентов и сложностями поддержания полноценного нутритивного статуса в раннем послеоперационном периоде, наличием послеоперационных осложнений, препятствующих продолжению послеоперационного блока ХТ.

Цель нашего исследования – сравнительная оценка эффективности и безопасности полной неoadъювант-

ной и периоперационной ХТ в режиме FLOT у пациентов с местно-распространенным РЖ и РКЭП.

Материалы и методы

Наша работа является ретроспективным исследованием, выполненным на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и Московской городской онкологической больницы № 62.

В исследование включались пациенты, соответствующие следующим критериям: впервые выявленный местно-распространенный РЖ или РКЭП с клинической стадией T2–4 и N0–3 (по классификации TNM 7-й редакции), наличие морфологически подтвержденного диагноза, общий статус по шкале ECOG ≤ 2 баллов, отрицательные перитонеальные смывы на основании данных цитологического исследования, полученные при диагностической лапароскопии перед началом лечения.

В исследовании пациенты были разделены на 2 группы: группу периоперационной ХТ в режиме FLOT в сочетании с операцией и группу полной неoadъювантной ХТ в аналогичном режиме в сочетании с операцией (рис. 1).

Всем пациентам перед началом лечения было проведено стандартное обследование с целью стадирования опухолевого процесса:

- компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным (в/в) контрастированием;
- эндоскопическое исследование желудка с биопсией опухоли \pm выполнение эндоскопической ультразвуковой диагностики;
- диагностическая лапароскопия с забором перитонеальных смывов с последующим их цитологическим исследованием.

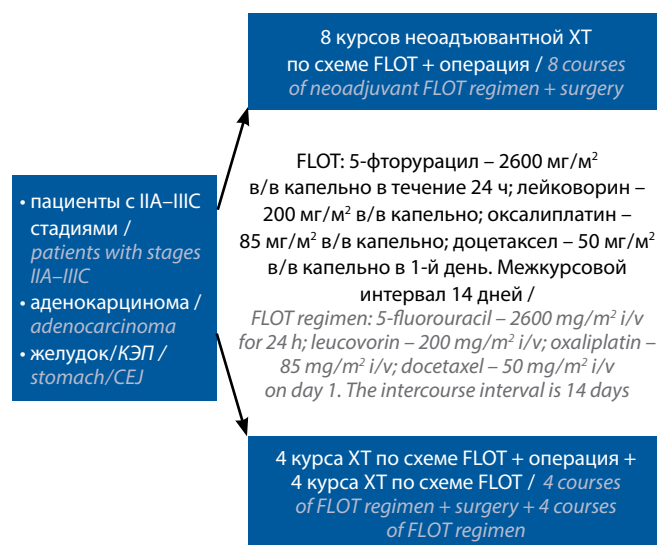


Рис. 1. Дизайн исследования. ХТ – химиотерапия; КЭП – кардиоэзофагальный переход

Fig. 1. Study design. CEJ – gastroesophageal junction

Химиотерапевтический компонент лечения пациенты получали по следующей схеме (FLOT): 5-фторурацил – 2600 мг/м² в/в капельно в течение 24 ч; лейковорин – 200 мг/м² в/в капельно; оксалиплатин – 85 мг/м² в/в капельно; доцетаксел – 50 мг/м² в/в капельно, в 1-й день, межкурсовой интервал 14 дней. Все больные получали стандартную антиэметогенную терапию и премедикацию перед введением доцетаксела. В группе полной неoadъювантной ХТ пациентам проводили 8 курсов ХТ, затем выполняли операцию. В группе периоперационной ХТ пациентам проводили 4 курса ХТ по схеме FLOT, затем выполняли хирургический этап лечения, после которого планировалась ХТ по прежней схеме в объеме 4 курсов. После 4 курсов ХТ в каждой группе пациентам проводили контрольное обследование с целью исключения прогрессирования и оценки эффективности лечения. В ходе лекарственного лечения пациенты могли получать препараты для первичной и вторичной профилактики фебрильной нейтропении. Для оценки степени токсичности лекарственной терапии использовались критерии СТСАЕ v4.0.

Хирургический протокол включал выполнение операции онкологически адекватного объема (гастрэктомия, субтотальная дистальная/проксимальная резекция желудка) из лапаротомного доступа с выполнением спленосохранной лимфодиссекции D2. Хирургический этап выполняли через 4–6 нед после окончания ХТ. В группе периоперационной ХТ послеоперационный блок лекарственного лечения начинали через 8–12 нед после хирургического лечения. Все хирургические вмешательства были выполнены по единым методологическим принципам.

Объективную оценку эффективности лекарственного лечения оценивали по данным компьютерной томографии и эзофагогастроуденоскопии, анализируя динамику по метастатически пораженным лимфатическим узлам, по критериям RECIST 1.1.

Морфологическое исследование операционного материала также включало определение степени лечебного патоморфоза опухоли по Mandard [11], определяли патоморфологическую стадию процесса по первичной опухоли и лимфоколлекторам – урТ, урN. Гистологический подтип опухоли оценивали по классификации Lauren.

Первичная конечная точка – однолетняя БРВ – определялась как отсутствие признаков прогрессирования, рецидива или смерти в течение 12 мес от момента установления диагноза (морфологической верификации).

По данным мировой литературы, предположительная однолетняя БРВ у пациентов, получивших комбинированное лечение, составляет 50 % [12]. Согласно статистической гипотезе, для увеличения этого показателя до 70 % в каждую группу необходимо было включить по 91 пациенту при уровне ошибки 1-го

рода (α) 0,05 и ошибки 2-го рода (β) 0,2. Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2×2 или точный критерий Фишера при малых выборках. При сравнении количественных признаков применялись t-критерий или критерий Манна–Уитни, 95 % ДИ и двусторонний p . Для проведения статистического анализа были использованы программные комплексы Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, 2016) и MedCalc, версия 20.104 (MedCalc Software Ltd, 2018).

Результаты

В исследование включены 187 пациентов, которые были разделены на 2 группы: группу полной неoadъювантной ХТ ($n = 95$) и группу периоперационной ХТ ($n = 92$) (рис. 2).

Сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам (табл. 1), медиана возраста в группах полной неoadъювантной и периоперационной ХТ составила 59 (27–76) и 60 (33–72) лет соответственно.

Таким образом, в исследование включены преимущественно пациенты моложе 65 лет с местно-распространенной формой РЖ и РКЭП, имеющие в основном кишечный и диффузный подтипы опухоли по классификации Lauren. По основным клинико-морфологическим характеристикам группы были сбалансированы.

В 88,4 % (84/95) случаев выполнен весь запланированный объем ХТ в группе полной неoadъювантной ХТ. Минимальный объем лечения в данной группе составил 4 курса – в 1,1 % (1/95) случаев. В 10,5 % (10/95) случаев было проведено 5–7 курсов ХТ. Лечение было прервано в связи с развитием желудочно-кишечного кровотечения в 2,1 % (2/95) случаев; с нарастанием клинической картины дисфагии IV степени – в 1,1 % (1/95); с декомпенсацией сопутствующего хронического заболевания – в 1,1 % (1/95); с прогрессированием заболевания – в 1,1 % (1/95); в связи с развитием лекарственной токсичности – в 6,3 % (6/95) случаев. Медиана продолжительности лекарственного лечения в группе неoadъювантной ХТ составила 17,0 нед. В группе периоперационной ХТ в 90,2 % (83/92) случаев завершен весь запланированный объем предоперационного блока ХТ (4 курса). Медиана продолжительности предоперационного этапа лекарственного лечения в группе периоперационной ХТ составила 9,0 нед. Послеоперационный блок периоперационной ХТ начали 84,3 % (75/89) пациентов: в 2,2 % (2/89) случаев было зарегистрировано прогрессирование заболевания перед началом послеоперационного блока; в 1,1 % (1/89) – констатирована смерть пациента от периоперационных осложнений; в 12,4 % (11/89) – лечение не было начато в связи с послеоперационными осложнениями. Весь запланированный объем послеоперационного блока (4 курса)

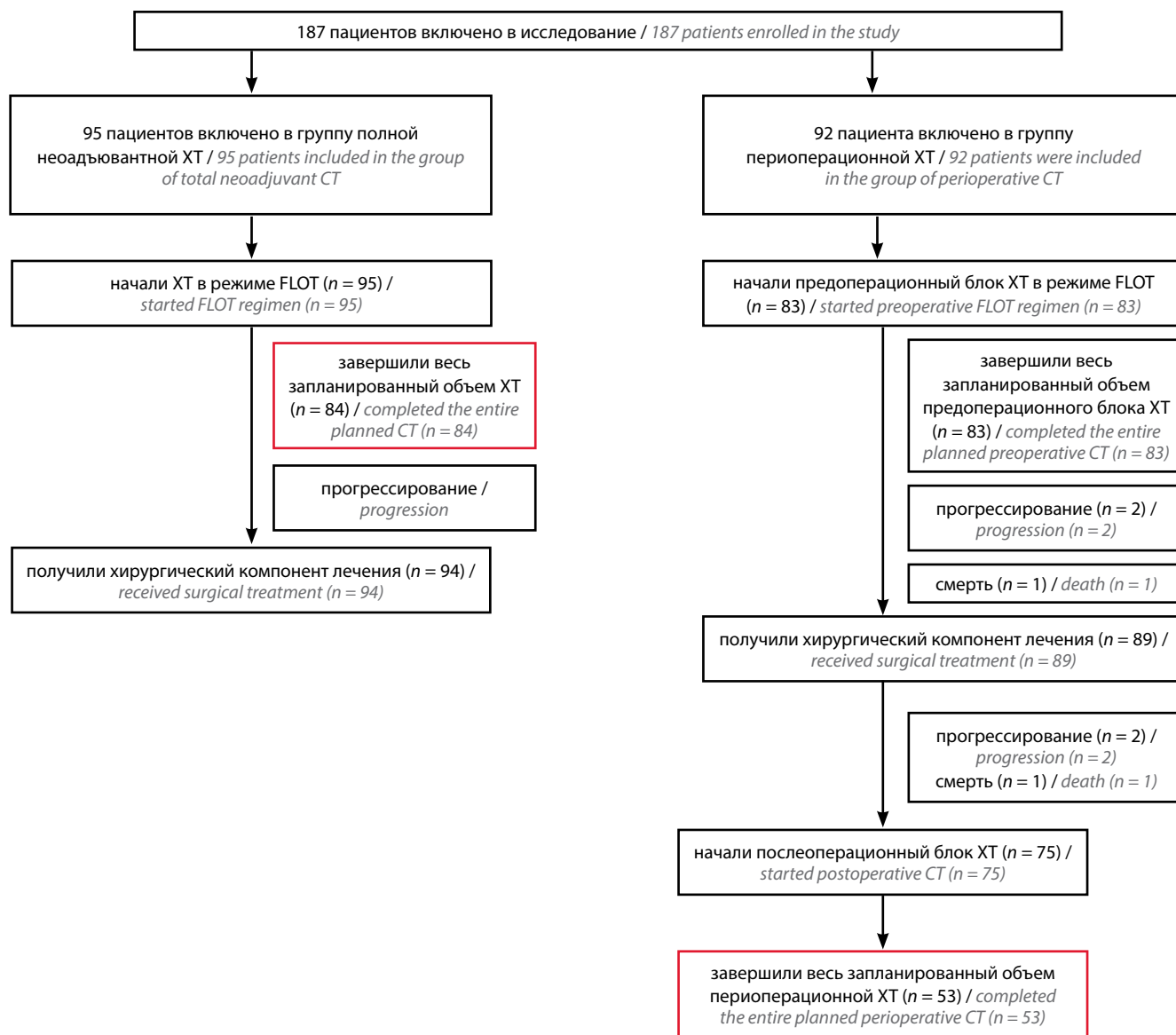


Рис. 2. Диаграмма CONSORT. ХТ – химиотерапия

Fig. 2. CONSORT diagram. CT – chemotherapy

провели в 60,7 % (54/89) случаев. Переносимость полного объема ХТ в группе неoadъювантной ХТ составила 88,4 % (84/95), периоперационной – 57,6 % (53/92) ($p = 0,0001$).

В группе неoadъювантной ХТ у 98,9 % (94/95) пациентов была выполнена операция, в группе периоперационной ХТ – у 96,7 % (89/92) ($p = 0,36$). Лимфодиссекция в объеме D2 в группе полной неoadъювантной ХТ выполнена в 100 % (94) случаев, в периоперационной – в 96,7 % (88/89) ($p = 0,49$). В 1,1 % (1/89) случаев в группе периоперационной ХТ выполнена лимфодиссекция D1+. Частота R0 резекций в группе неoadъювантной ХТ – 97,9 % (92/94), периоперационной – 95,5 % (85/89) ($p = 0,43$). Частота объективных ответов на основании данных компьютерной томографии составила 43,2 % в группе неoadъювантной

ХТ и 35,9 % – в периоперационной (после окончания предоперационного блока ХТ) ($p = 0,31$).

Однолетняя БРВ, первичная конечная точка, составила 79 % в группе полной неoadъювантной ХТ и 68 % – в группе периоперационной ХТ (ОР 0,54, 95 % ДИ 0,32–0,9, $p = 0,02$). Медиана выживаемости без прогрессирования достигнута в обеих группах – 27,2 и 19,5 мес в группах неoadъювантной и периоперационной ХТ соответственно (рис. 3).

Медиана наблюдения в группе неoadъювантной ХТ составила 19,8 (15,4–60,1) мес, в группе периоперационной ХТ – 14,6 (9,6–32,1); однолетняя ОВ – 94 и 93 % соответственно (ОР 0,97; 95 % ДИ 0,42–2,2, $p = 0,95$) (рис. 4).

В 94,1 % (176/187) случаев в обеих группах отмечена ассоциированная с ХТ токсичность: в группе

Таблица 1. Характеристика включенных пациентов

Table 1. Patient characteristics

Характеристика Characteristic	Неoadъювантная ХТ (n = 95), n (%) Neoadjuvant chemotherapy (n = 95), n (%)	Периоперационная ХТ (n = 92), n (%) Perioperative chemotherapy (n = 92), n (%)	P
Возраст Age			0,57
<65	66 (69,5)	62 (67,4)	
≥65	29 (30,5)	30 (32,6)	
Пол Gender			1,0
мужчины men	60 (63,2)	58 (63,04)	
женщины women	35 (36,8)	34 (36,95)	
ECOG			0,29
0–1	78 (82,1)	69 (75,0)	
2	17 (17,9)	23 (25,0)	
Локализация первичной опухоли Localization of the primary tumor			0,21
КЭП GEJ	17 (17,9)	10 (10,9)	
желудок stomach	78 (82,1)	82 (90,1)	
Стадия (сT) cT-stage			0,31*
T2	8 (8,4)	12 (13,1)	
T3	42 (44,2)	29 (31,5)	
T4	45 (47,4)	51 (55,4)	
Стадия (сN) cN-stage			0,65**
N0	10 (10,5)	12 (13,0)	
N1	58 (61,0)	67 (72,8)	
N2	21 (22,1)	8 (8,7)	
N3	6 (6,3)	5 (5,4)	
Стадия процесса Stage of the oncological process			0,07&
IIA	6 (6,3)	11 (12,0)	
IIB	25 (26,3)	31 (33,7)	
IIIA	42 (44,2)	35 (38,0)	
IIIB	18 (18,9)	12 (13,0)	
IIIC	4 (4,2)	3 (3,3)	
Гистологический тип Histological type			0,6
аденокарцинома adenocarcinoma	74 (77,9)	75 (81,5)	
перстневидноклеточный рак signet ring cell carcinoma	21 (22,1)	17 (18,5)	
Гистологический подтип (по Lauren) Lauren's type			
кишечный intestinal	43 (45,3)	41 (44,6)	
диффузный diffuse	36 (37,9)	33 (34,7)	
смешанный mixed	16 (16,8)	18 (19,6)	

*Сравнение T2–3 с T4, **сравнение N0 с N+, &сравнение II стадии с III. КЭП – кардиоэзофагельный переход; ХТ – химиотерапия.
*Comparing T2–3 with T4, **comparing N0 with N+, &comparing stage II with stage III. CEJ – gastroesophageal junction.

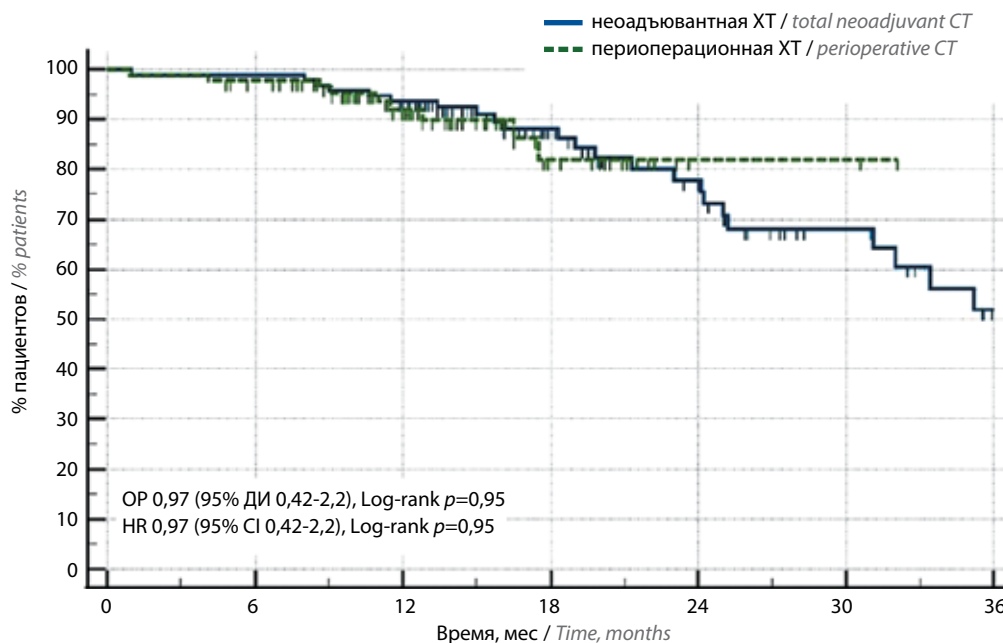


Рис. 3. Кривая безрецидивной выживаемости. ХТ – химиотерапия

Fig. 3. Progressive-free survival curve. CT – chemotherapy

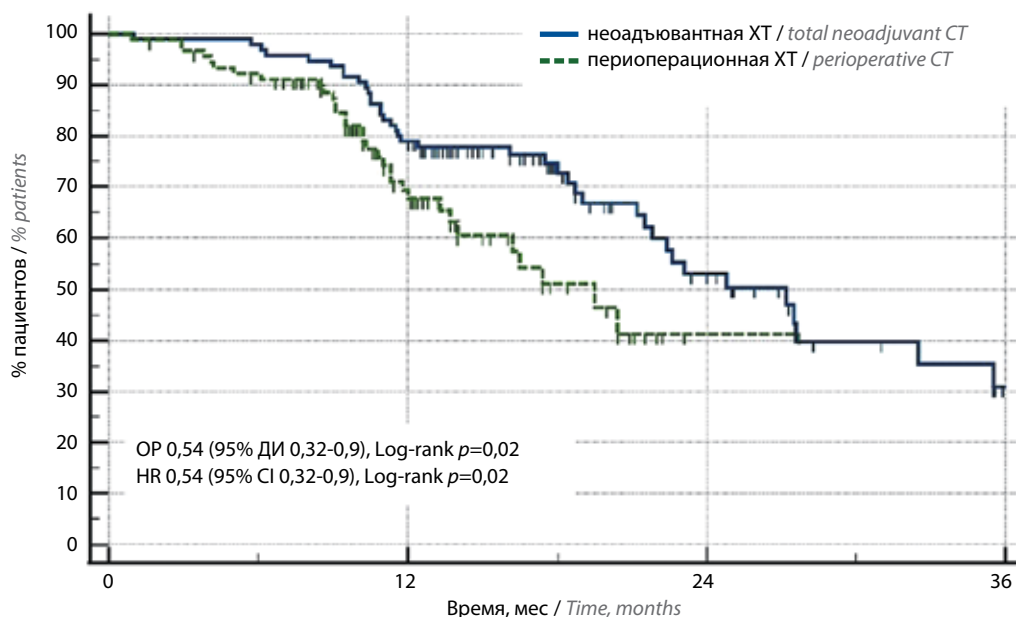


Рис. 4. Кривая общей выживаемости. ХТ – химиотерапия

Fig. 4. Overall survival curve. CT – chemotherapy

неoadъювантной ХТ – у 91,6 % (87/95) пациентов, в периоперационной – у 96,7 % (89/92) пациентов ($p = 0,21$). В профиле гематологической токсичности превалировала анемия, которая встречалась в 72,6 % случаев (все степени) в группе неoadъювантной ХТ и в 75,1 % (все степени) – периоперационной ХТ ($p = 0,25$). Частота нейтропении III–IV степени составила 30,5 % в группе неoadъювантной ХТ и 44,6 % – периоперационной ($p = 0,009$). Фебрильная нейтропения отмечена

у 6 (6,3 %) пациентов в группе неoadъювантной ХТ и у 9 (9,8 %) – периоперационной ($p = 0,43$); тромбоцитопения III–IV степени – у 5 (5,3 %) и 7 (7,6 %) пациентов соответственно ($p = 0,56$), тошнота – у 71,6 и 75,04 % ($p = 0,49$), рвота 3–4 степени – у 7 (7,4 %) и 6 (6,5 %) пациентов соответственно ($p = 1,0$), диарея III–IV степени – у 13 (13,7 %) и 9 (9,8 %) пациентов соответственно ($p = 0,5$). В группе неoadъювантной ХТ не встречались тромбозы III–IV степени, в группе

периоперационной ХТ у 1/92 (1,1 %) пациента отмечен тромбоз III–IV степени ($p = 0,49$) – тромбоемболия легочной артерии. Полинейропатия I–II степени отмечена у 49/95 (51,6 %) пациентов в группе неoadъювантной ХТ и у 47/92 (51,1 %) – периоперационной ($p = 0,63$). В связи с проявлением токсичности лекарственной терапии редукцию доз препаратов провели у 14/95 (14,7 %) пациентов в группе неoadъювантной ХТ и у 25/92 (27,2 %) – в группе периоперационной ХТ ($p = 0,05$). Полный профиль токсичности представлен в табл. 2.

Хирургические осложнения I–II степени по классификации Clavien–Dindo были отмечены у 11/94 (11,7 %) пациентов в группе полной неoadъювантной ХТ и у 13/89 (14,6 %) – периоперационной; осложнения IIIA степени – у 2/89 (2,2 %) в группе периоперационной ХТ; осложнения IIIB степени – у 2/94 (2,1 %) в группе неoadъювантной ХТ и у 3/89 (3,4 %) в группе периоперационной ХТ; осложнения IVA степени – у 1/89 (1,1 %) пациентов в группе периоперационной ХТ. Осложнений IVB степени в обеих группах зарегистрировано не было. И у 2 пациентов, по 1 (1,1 %)

Таблица 2. Профиль токсичности у пациентов, получивших комбинированное лечение
Table 2. Toxicity profile in patients receiving combination treatment

Вид токсичности* Type of toxicity*	Неoadъювантная ХТ (n = 95), n (%) Neoadjuvant chemotherapy (n = 95), n (%)		Периоперационная ХТ (n = 92), n (%) Perioperative chemotherapy (n = 92), n (%)		p**
	Все степени All	Токсичность III–IV степени Grade III–IV	Все степени All	Токсичность III–IV степени Grade III–IV	
Нейтропения Neutropenia	70 (73,7)	29 (30,5)	84 (91,3)	41 (44,6)	0,009
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	6 (6,3)	6 (6,3)	9 (9,8)	9 (9,8)	0,43
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	36 (37,9)	5 (5,3)	42 (45,7)	7 (7,6)	0,56
Анемия Anaemia	69 (72,6)	8 (8,4)	70 (76,1)	13 (14,1)	0,25
Инфекционные осложнения Infectious complications	9 (9,5)	0	8 (8,7)	0	1,0
Тошнота Nausea	68 (71,6)	9 (9,5)	69 (75,0)	12 (13,04)	0,49
Рвота Vomiting	35 (36,8)	7 (7,4)	35 (38,04)	6 (6,5)	1,0
Диарея Diarrhoea	44 (46,3)	13 (13,7)	44 (47,8)	9 (9,8)	0,5
Алопеция Alopecia	90 (94,7)	0	86 (90,5)	0	1,0
Тромбозы Thrombosis	4 (4,2)	0	8 (8,7)	1 (1,1)	0,49
Полинейропатия Peripheral neuropathy	57 (60,0)	8 (8,4)	57 (62,0)	10 (10,7)	0,63
Ладонно-подошвенный синдром Hand-foot syndrome	11 (11,6)	0	6 (6,5)	0	1,0
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	15 (15,8)	2 (2,1)	8 (8,7)	0	0,5
Стоматит Stomatitis	26 (27,4)	1 (1,1)	22 (23,9)	1 (1,1)	1,0
Астения Asthenia	19 (20,0)	1 (1,1)	38 (41,3)	9 (9,8)	0,008

*Токсичность рассчитана по больным; **для токсичности III–IV степени. ХТ – химиотерапия.
*Toxicity calculated on a patient-by-patient basis; **for III–IV grade toxicity. CT – chemotherapy.

в каждой группе исследования, хирургические осложнения послужили причиной летального исхода. Общая частота осложнений в группе неoadъювантной ХТ составила 14,9 % (14/94), периоперационной – 22,5 % (20/89) ($p = 0,25$).

Обсуждение

В нашем исследовании удалось достичь следующих показателей однолетней БРВ (первичная конечная точка): в группе неoadъювантной ХТ – 79 %, в группе периоперационной ХТ – 68 % ($p = 0,02$). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 27,2 мес в группе неoadъювантной ХТ и 19,5 мес – периоперационной (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,32–0,9, $p = 0,02$). Полученные данные сопоставимы с результатами крупных международных рандомизированных исследований. В исследовании MAGIC однолетняя БРВ составила 70 %, в исследовании FLOT4 этот показатель при проведении периоперационной ХТ по одноименной схеме составил 75 % [6, 7]. Стоит отметить, что в наш анализ пациенты включались из реальной клинической практики. Пациенты из рутинной практики зачастую имеют более выраженную коморбидность и запущенность опухолевого процесса, чем популяция пациентов спланированного клинического исследования.

По некоторым нежелательным явлениям отмечены отклонения в группе неoadъювантной ХТ в сторону увеличения частоты встречаемости по сравнению с исследованием FLOT4, однако колебания встречаемости являются приемлемыми для клинической практики. Они вполне могут быть скорректированы более активной сопроводительной терапией. Стоит отметить, что профиль токсичности в группе полной неoadъювантной ХТ в целом сопоставим с таковым в группе периоперационной ХТ нашего исследования, а по частоте нейтропении III–IV степени отмечено статистически значимое снижение этого показателя в группе неoadъювантной ХТ по сравнению с группой периоперационной ХТ (при определении токсичности по курсам: 13,2 % против 22,5 %, $p = 0,0001$).

Частота выполнения лимфодиссекции в объеме D2 в нашем анализе не имела различий в группах. В исследовании FLOT4 частота лимфодиссекции в объеме D2 составила 57 %. Частота R0 резекций, по нашим данным, составила 97,9 % в группе неoadъювантной

ХТ и 95,5 % – периоперационной. И эти показатели несколько превосходят аналогичные в эталонном исследовании FLOT4 [7], в котором отмечена частота R0 резекции на уровне 85 % в группе периоперационной ХТ в режиме FLOT.

В последние годы активно изучается возможность имплементации ингибиторов контрольных точек в режимы лекарственного лечения, РЖ не стал исключением [13, 14]. Продолжается рандомизированное исследование MATTERHORN (NCT04592913), которое изучает эффективность добавления к периоперационной ХТ дурвалумаба. Еще одно крупное исследование III фазы KEYNOTE-585 (NCT03221426) изучает возможность улучшения результатов лечения резектабельного РЖ и РКЭП за счет добавления пембролизумаба к периоперационной ХТ.

Проведенное нами исследование оказалось позитивным по заявленной первичной конечной точке. Однако для имплементации его в клиническую практику необходимо проведение рандомизированного исследования. Дальнейшее изучение переноса всех курсов ХТ в предоперационный блок может являться перспективным направлением будущих исследований.

В ближайшей перспективе также предстоит выделить популяцию пациентов, которым можно ограничить объем ХТ без снижения эффективности. Важно определить панель предикторов ответа на ХТ, которая и может стратифицировать пациентов на популяции чувствительности к лекарственному лечению, определяя кандидатов для проведения полного/неполного объема лекарственного лечения. Одним из таких маркеров может являться MSI-статус опухоли как один из вариантов молекулярно-генетических подтипов РЖ [15, 16].

Заключение

Таким образом, на основании проведенного нами ретроспективного анализа с учетом профиля токсичности и частоты хирургических осложнений можно сделать вывод: режим полной неoadъювантной ХТ по схеме FLOT при местно-распространенном РЖ и РКЭП переносим и безопасен для использования в клинической практике. Как показали результаты нашего исследования, проведение полной неoadъювантной ХТ в режиме FLOT может увеличить однолетнюю БРВ по сравнению с группой периоперационной ХТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Давыдов М.М. Энциклопедия хирургии рака желудка. М.: Эксмо, 2011.
Davydov M.I., Turkin I.N., Davydov M.M. Encyclopedia of gastric cancer surgery. Moscow: Eksmo, 2011.
2. Шаназаров Н.А., Синяков А.Г., Райков Н.С. и др. Различные объемы лимфодиссекции в хирургическом лечении рака желудка. Тюменский медицинский журнал 2010;2:89–92.

- Shanazarov N.A., Sinyakov A.G., Raikov N.S. et al. Various volumes of lymph node dissection in the surgical treatment of gastric cancer. *Tyumenskij medicinskij zhurnal = Tyumen medical journal* 2010;2:89–92.
3. Дмитриев Е.Г., Михайлова Н.В. Хирургическое лечение рака желудка: современное состояние и перспективы. *Поволжский онкологический вестник* 2010;4:74–81.
Dmitriyev E.G., Mikhailova N.V. Surgery for gastric cancer: modern state and perspectives. *Povolzhskij onkologicheskij vestnik = Oncology bulletin of the Volga region* 2010;4:74–81.
4. Catalano V., Labianca R., Beretta G. et al. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;71:127–64.
DOI: 10.1016/j.critrevonc.2009.01.004
5. Бесова Н.С., Калинин А.Е., Неред С.Н. и др. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации по лечению рака желудка. 2020 год. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_zheludka.pdf
Besova N.S., Kalinin A.E., Nered S.N. et al. Association of Oncologists of Russia. Clinical recommendations for the treatment of stomach cancer. The year 2020. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_zheludka.pdf
6. Cunningham D., Allum W., Stenning S. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11–20.
DOI: 10.1056/NEJMoa055531
7. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C. 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 gastroesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393(10184):1948–57.
DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1
8. Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13(3):405–24.
DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-405-424
Besova N.S., Bolotina L.V., Gamayunov S.V. et al. Practical recommendations for drug treatment of gastric cancer. Practical recommendations from RUSSCO, part 1. *Zlokachestvennyye opuholi = Malignant tumors* 2023;13(3):405–24.
DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-405-424
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Gastric cancer. – National Comprehensive Cancer Network, version 2.2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
10. Ychou M., Boige V., Pignon J. et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *JCO* 2011;29(13):1715–21.
DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597
11. Mandard A., Dalibard F., Mandard J. et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73(11):2680–6. DOI: 10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cnrcr2820731105>3.0.co;2-c
12. Ma J., Jianhui L., Meirui Q. et al. PD-L1 expression and the prognostic significance in gastric cancer: a retrospective comparison of three PD-L1 antibody clones (SP142, 28–8 and E1L3N). *Diagn Pathol* 2018;13(1):91–101. DOI: 10.1186/s13000-018-0766-0
13. Giommoni E., Lavacchi D., Tirino G. et al. Results of the observational prospective RealFLOT study. *BMC Cancer* 2021;21:1086–96. DOI: 10.1186/s12885-021-08768-7
14. Muro K., Chung H.C., Shankaran V. et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:717–26. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00175-3
15. Smyth E., Wotherspoon A., Peckitt C. et al. Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival an exploratory analysis of the medical research council adjuvant gastric infusional chemotherapy (MAGIC) trial. *JAMA Oncol* 2017;3(9):1197–203.
DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.6762
16. Сунь Х., Неред С.Н., Трякин А.А. и др. Результаты комбинированного лечения резектабельного рака желудка в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности. *Тазовая хирургия и онкология* 2023;13(2):17–26.
DOI: 10.17650/2686-9594-2023-13-2-17-26
Sun H., Nered S.N., Tryakin A.A. The results of treatment for resectable gastric cancer with microsatellite instability. *Tazovaya khirurgiya i onkologiya = Pelvic Surgery and Oncol* 2023;13(2):17–26. DOI: 10.17650/2686-9594-2023-13-2-17-26

Вклад авторов

А.Ю. Анохин: сбор и обработка материала, написание текста;
П.В. Кононец, А.С. Тюляндина: концепция и дизайн работы, утверждение окончательного варианта статьи;
Д.Ю. Каннер, Д.Л. Строяковский, А.Е. Калинин, А.О. Швейкин, В.Ю. Кирсанов: редактирование статьи.

Authors' contributions

A.Yu. Anokhin: data collection and processing, writing the article;
P.V. Kononets, A.S. Tyulandina: study concept and design, approval of the final version of the article;
D.Yu. Kanner, D.L. Stroyakovsky, A.E. Kalinin, A.O. Shveykin, V.Yu. Kirsanov: editing the article.

ORCID авторов / ORCID authors

А.Ю. Анохин / A.Yu. Anokhin: <https://orcid.org/0000-0001-8981-5748>
П.В. Кононец / P.V. Kononets: <https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>
Д.Ю. Каннер / D.Yu. Kanner: <https://orcid.org/0000-0002-0649-6452>
Д.Л. Строяковский / D.L. Stroyakovsky: <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>
А.О. Швейкин / A.O. Shveykin: <https://orcid.org/0000-0001-8295-2715>
А.Е. Калинин / A.E. Kalinin: <https://orcid.org/0000-0001-7457-3889>
В.Ю. Кирсанов / V.Yu. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0003-0040-3136>
А.С. Тюляндина / A.S. Tyulandina: <https://orcid.org/0000-0002-6104-7473>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was conducted without sponsorship.

Статья поступила: 23.01.2024. **Принята к публикации:** 25.02.2024. **Опубликована онлайн:** 27.04.2024.
Article received: 23.01.2024. **Accepted for publication:** 25.02.2024. **Published online:** 27.04.2024.