

Неoadъювантная химиотерапия FLOT в хирургии рака желудка: непосредственные и отдаленные результаты

С.В. Осминин[✉], Ф.П. Ветшев, И.Р. Билялов, А.И. Козлова, А.П. Сутин, М.О. Астаева, Е.В. Евентьева
ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Сравнить результаты хирургического лечения больных аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеальным раком (КЭР), получавших неoadъювантную полихимиотерапию (НПХТ) по схеме FLOT, с первично оперированными пациентами.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование включили 177 пациентов, которые проходили радикальное хирургическое лечение в клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) по поводу рака желудка (РЖ) и/или КЭР Зиверт тип II и III в период с января 2018 по декабрь 2022 г. Основную группу составили больные (n=28), которые на дооперационном этапе получали НПХТ по схеме FLOT. Пациенты в обеих группах статистически значимо не отличались по среднему возрасту ($p=0,110$), соматическому статусу ASA ($p=0,541$), статусу ECOG 0–3 ($p=0,12$), локализации ($p=0,063$), глубине инвазии ($p=0,099$) и гистологическому строению опухоли ($p=0,787$). В основной группе было ожидаемо больше пациентов с поражением регионарных лимфатических узлов ($p<0,001$). По наиболее значимым показателям (послеоперационные осложнения, наличие «положительного» края резекции R1, рецидив и/или прогрессия РЖ) мы провели квазирандомизацию процедурой сопоставления (matching) с учетом подбора ближайших соседей.

Результаты. У 92,9% пациентов основной группы и у 94,9% контрольной были достигнуты «чистые» края резекции R0 ($p=0,750$). Количество удаленных лимфатических узлов статистически значимо больше было в основной группе (среднее 26 против 21; $p=0,010$). Разницы в интраоперационной кровопотере ($p=0,294$) и времени пребывания в стационаре ($p=0,992$) между группами не выявлено. Средняя продолжительность операции в основной группе составила 319 мин против 250 мин в контрольной ($p<0,001$). В раннем послеоперационном периоде общее количество осложнений (CD I–IV) было больше в основной группе ($p=0,031$). Однако по количеству малых (CD I–II; $p=0,094$) и значимых (CD III–V; $p=0,142$) осложнений разницы не было. Послеоперационная летальность в первые 30 сут после хирургического лечения составила 3,6 и 2,5% в основной и контрольной группах соответственно ($p=0,764$). Общая 6-месячная выживаемость в контрольной группе была 95,9% против 90,9% в основной группе, 12-месячная – 88,8% против 75,7% соответственно. Безрецидивная 6-месячная выживаемость в контрольной группе составила 96%, в основной группе – 100%; безрецидивная 12-месячная выживаемость в контрольной группе составила 92,1%, в группе НПХТ – 93,3%.

Заключение. Проведение НПХТ FLOT больным РЖ и КЭР не увеличивает уровень интраоперационной кровопотери, количество послеоперационных осложнений и продолжительность госпитализации. Полугодовая и годовая выживаемость не отличались в группах. Учитывая, что большинство пациентов группы НПХТ относились к категории cN+ с исходно менее благоприятным прогнозом, можно предположить, что сопоставимые результаты выживаемости удалось получить благодаря НПХТ.

Ключевые слова: аденокарцинома желудка, аденокарцинома кардиоэзофагеального перехода, периоперационная химиотерапия, режим FLOT, гастрэктомия

Для цитирования: Осминин С.В., Ветшев Ф.П., Билялов И.Р., Козлова А.И., Сутин А.П., Астаева М.О., Евентьева Е.В. Неoadъювантная химиотерапия FLOT в хирургии рака желудка: непосредственные и отдаленные результаты. Современная Онкология. 2024;26(3):284–290. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202842

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Рак желудка (РЖ) занимает 4-е место по заболеваемости и 5-е место по смертности среди всех онкологических заболеваний в мире [1]. В Российской Федерации в 2021 г. зарегистрировано 28 806 новых случаев этого заболевания [2]. Оптимальным методом лечения местно-распространенного РЖ (МРРЖ) является комбинация периоперационной химиотерапии (ХТ) и радикального хирургического вмешательства [3]. В актуальных исследованиях продемонстрировано, что наибольшей эффективностью в улучшении онкологических результатов обладает протокол лечения FLOT [4–6]. Применение этой схемы лекарственного лечения в качестве адъювантной и неoadъювантной полихимиотерапии (НПХТ) у больных МРРЖ позволило увеличить медиану выживаемости до 50 мес и не

повлияло на уровень нежелательных событий, обусловленных токсичностью препаратов [4].

При изучении влияния НПХТ на опухолевый процесс продемонстрировано несколько механизмов, способных улучшить показатели выживаемости: уменьшение числа жизнеспособных опухолевых клеток в основном опухолевом очаге и в регионарных лимфатических узлах (ЛУ), раннее воздействие на потенциальные отдаленные микрометастазы, снижение риска сосудистой и периневральной инвазии [7, 8].

Вместе с тем существует и противоположная точка зрения относительно целесообразности проведения НПХТ у больных РЖ. Сторонники хирургического лечения сообщают о потенциальном увеличении риска интра- и послеоперационных осложнений в связи с отеком

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Осминин Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской хирургии №1 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: osminin_s_v@staff.sechenov.ru

Ветшев Федор Петрович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской хирургии №1 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: vetshev_f_p@staff.sechenov.ru

Билялов Ильдар Равильевич – ассистент каф. факультетской хирургии №1 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: bilyalov_i_r@staff.sechenov.ru

[✉]Sergey V. Osminin – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: osminin_s_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-9950-6575

Fedor P. Vetshev – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: vetshev_f_p@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-6589-092X

Ildar R. Bilyalov – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: bilyalov_i_r@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-8956-1765

Neoadjuvant chemotherapy with FLOT scheme in surgical treatment of gastric cancer: short- and long-term outcomes. A retrospective cohort study

Sergey V. Osminin✉, Fedor P. Vetshev, Ildar R. Bilyalov, Anna I. Kozlova, Anton P. Sutin, Marina O. Astaeva, Evgeniya V. Eventeva
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To compare the results of surgical treatment of patients with gastric adenocarcinoma and esophagogastric junction cancer (EGJC) who received neoadjuvant chemotherapy (NCT) FLOT with primary operated patients.

Materials and methods. A retrospective cohort study included 177 patients who underwent radical surgical treatment at the Burdenko Faculty Surgery Clinic of Sechenov University for gastric cancer (GC) and/or EGJC Sievert Type II–III in the period from January 2018 to December 2022. The main group consisted of patients (n=28) who received NCT FLOT. Patients in both groups did not statistically significantly differ in average age ($p=0.110$), ASA status ($p=0.541$), ECOG status 0–3 ($p=0.12$), localization ($p=0.063$), depth of invasion ($p=0.099$) and histological structure of the tumor ($p=0.787$). In the main group, more patients with lesion of the regional lymph nodes were expected ($p<0.001$). According to the most significant indicators [postoperative complications, the presence of a "positive" edge of resection (R1), recurrence and/or progression of GC], we performed a quasi-randomization by the matching procedure, taking into account the selection of the nearest neighbors.

Results. In 92.9% of patients in the main group and in 94.9% of the control group, R0 resection ($p=0.750$) was achieved. The number of removed lymph nodes was statistically significantly higher in the main group (average 26 vs 21; $p=0.010$). There was no difference in intraoperative blood loss ($p=0.294$) and hospital stay ($p=0.992$). The average duration of surgery in the main group was 319 minutes, compared to 250 minutes in the control group ($p<0.001$). In the early postoperative period, the total number of complications (CD I–IV) was higher in the main group ($p=0.031$), however, there was no difference in the number of small (CD I–II; $p=0.094$) and significant (CD III–V; $p=0.142$) complications. Postoperative mortality in the first 30 days after surgical treatment was 3.6 and 2.5% in the main and control groups, respectively ($p=0.764$). The overall 6-month survival rate in the control group was 95.9% vs 90.9% in the main group, and the 12-month survival rate was 88.8% vs 75.7%, respectively. The recurrence-free 6-month survival rate in the control group was 96%, in the main group – 100%; the recurrence-free 12-month survival rate in the control group was 92.1%, in the NCT group – 93.3%.

Conclusion. NCT FLOT in the treatment of GC and EGJC Sievert Type II–III does not increase the level of intraoperative blood loss, the number of postoperative complications and the duration of hospitalization. The 6-month and one-year survival rates did not differ in the two groups. Considering that the majority of patients in the NCT group belonged to the cN+ category, with an initially less favorable treatment prognosis, it can be assumed that comparable survival results were achieved thanks to NCT.

Keywords: gastric cancer, esophagogastric junction cancer, perioperative chemotherapy, FLOT regimen, gastrectomy

For citation: Osminin SV, Vetshev FP, Bilyalov IR, Kozlova AI, Sutin AP, Astaeva MO, Eventeva EV. Neoadjuvant chemotherapy with FLOT scheme in surgical treatment of gastric cancer: short- and long-term outcomes. A retrospective cohort study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):284–290. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202842

и повышенной кровоточивостью тканей, выраженным спаечным процессом в области магистральных сосудов, а также снижением репаративных свойств организма после проведения НПХТ.

Цель работы – сравнительная оценка уровня интра- и послеоперационных осложнений, общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) при радикальных операциях по поводу аденокарциномы желудка и кардиоэзофагеального рака (КЭР) в зависимости от предшествующего лекарственного лечения.

Материалы и методы

В ретроспективное когортное исследование включили 177 пациентов, которые проходили радикальное хирургическое лечение в клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) по поводу РЖ и/или КЭР Зиверт тип II и III в период с января 2018 по декабрь 2022 г.

Критериями включения стали: возраст 18–85 лет, добровольное информированное согласие на лечение, верифицированный РЖ и/или КЭР Зиверт тип II–III (I–III стадии по TNM 8 – cT_{1b-4} cN₀₋₃), общий статус онкологического больного ECOG 0–3, отсутствие декомпенсированных осложнений опухолевого процесса.

Критерии не включения: статус M₁ (по TNM 8), КЭР Зиверт тип I, ранний РЖ (T_{is}, T_{1a}). Первичные конечные точки исследования: количество летальных исходов, общее количество послеоперационных осложнений (классификация Clavien–Dindo – CD), число пациентов с «положительными» краями резекции опухоли (R₁), ОВ и БРВ.

Информация об авторах / Information about the authors

Козлова Анна Игоревна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: aik210@yandex.ru

Сутин Антон Павлович – студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: antonsutin@yandex.ru

Астаева Марина Олеговна – ассистент каф. факультетской хирургии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: astaeva_m_o@staff.sechenov.ru

Евентьева Евгения Владиславовна – аспирант каф. факультетской хирургии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: euentjeva2011@yandex.ru

Anna I. Kozlova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: aik210@yandex.ru; ORCID: 0009-0006-9244-5454

Anton P. Sutin – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: antonsutin@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-5429-3069

Marina O. Astaeva – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: astaeva_m_o@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-7719-7898

Evgeniya V. Eventeva – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: euentjeva2011@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7902-1554

Вторичные конечные точки исследования: количество малых (CD I–II) и больших (CD III–V) послеоперационных осложнений, время операции, объем кровопотери, время пребывания в стационаре (койко-дни), повторные хирургические вмешательства в течение 30 сут после операции, лечебный патоморфоз опухоли по A. Mandard, ответ на проведенную ХТ (RECIST), общая и безрецидивная 6- и 12-месячная выживаемость.

Все вмешательства, проведенные больным в этом исследовании, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального исследовательского комитета, проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 г. (редакция 2008 г.) и более поздними поправками к ней или сопоставимыми этическими стандартами.

Основную группу (база данных велась проспективно) составили пациенты, которые на дооперационном этапе получали НПХТ по схеме FLOT (n=28). До операции проводили 4 курса, перерыв которыми составлял 2 нед с последующим контрольным обследованием для оценки клинического патоморфоза и исключения прогрессии заболевания. При подозрении на распространение опухоли за пределы стенки желудка, наличие в животе свободной жидкости, перитонеального канцероматоза выполняли диагностическую лапароскопию со взятием перитонеальных смывов для оценки распространенности опухолевого процесса. Глубину инвазии опухоли определяли по результатам эндосонографии и мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Глубина инвазии опухоли соответствовала критериям: cT_{1b} – у 1 (3,6%) больного, cT₂ – у 12 (42,9%) пациентов, cT₃ – у 9 (32,1%), cT₄ – у 6 (21,4%) больных. Критерием поражения регионарных ЛУ считали увеличение их размеров до 8 мм и более по короткой оси и/или измененную архитектуру (по данным мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением и эндосонографии) [9]. В основной группе у 18 (64,3%) пациентов клинически диагностированы пораженные регионарные ЛУ (cN₊).

Общее состояние пациентов основной группы оценивали по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Для оценки коморбидного фона пациентов основным интегральным показателем считали класс физического статуса пациента по ASA (Американская ассоциация анестезиологов).

Для сравнительного анализа непосредственных результатов хирургического лечения на основании электронной базы данных ретроспективно сформирована контрольная группа, в которую включили пациентов, оперированных без предшествующего противоопухолевого лекарственного лечения (n=149). Пациентов старше 75 лет исключили из статистического анализа, поскольку эта возрастная категория не была представлена в основной группе. Таким образом контрольную группу сократили до 118 пациентов. Распределение участников исследования по возрасту, полу, стадиям заболевания, а также другим клиническим характеристикам представлено в табл. 1.

Хирургический этап лечения в основной группе выполняли через 6–8 нед после завершения ХТ. Анализ эффективности НПХТ проводили по критериям RECIST 1.1. При подозрении на прогрессию заболевания или разнонаправленной динамике ответа на ХТ выполняли диагностическую лапароскопию. Решение об объеме проводимого хирургического вмешательства, способе реконструкции, а также хирургическом доступе принимали на мультисциплинарном онкологическом консилиуме, руководствуясь актуальными клиническими рекомендациями по лечению РЖ [3, 9, 10]. Частоту и структуру послеоперационных осложнений оценивали по шкале Clavien–Dindo. Оценку степени лечебного патоморфоза опухоли после НПХТ выполняли при помощи шкалы A. Mandard.

Статистическую обработку осуществляли с использованием STATA (17.1, StataCorp LLC, College Station, TX). В зависимости от типа данных и нормальности распределения применялись различные критерии, необходимые для сравнения двух выборок, – критерий χ^2 Пирсона (с поправкой на правдоподобие),

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов основной и контрольной групп
Table 1. Clinical characteristics of patients in the main and control groups

Показатель	Основная группа, n=28	Контрольная группа, n=118	p*
Средний возраст, лет	62±8,68	59±11,85	0,110
Медианный возраст, лет	62	63	
Возраст, n (%)			
<60 лет	13 (29,7)	35 (46,4)	0,103
60–75 лет	15 (70,3)	83 (53,6)	
Классификация ASA, n (%)			
I	9 (32,2)	38 (32,2)	0,541
II	14 (50,0)	48 (40,7)	
III	5 (17,9)	32 (27,1)	
Шкала ECOG, n (%)			
0	5 (17,9)	45 (38,1)	0,120
1	14 (50,0)	48 (40,7)	
2	9 (32,1)	22 (18,6)	
3	0 (0)	3 (2,5)	
Локализация опухоли, n (%)			
КЭР	4 (14,3)	14 (11,9)	0,063
дистальная треть	8 (28,6)	48 (40,7)	
средняя треть	9 (32,1)	48 (40,7)	
проксимальная треть	2 (7,1)	3 (2,5)	
тотальное поражение	5 (17,9)	5 (4,2)	
Глубина инвазии (cT), n (%)			
T1b	1 (3,6)	28 (23,7)	0,099
T2	12 (42,9)	43 (36,4)	
T3	9 (32,1)	32 (27,1)	
T4	6 (21,4)	15 (12,7)	
Регионарные ЛУ (cN), n (%)			
cN0	10 (35,7)	107 (90,7)	<0,001
cN+	18 (64,3)	11 (9,3)	
Гистологическое строение опухоли, n (%)			
G1	1 (3,6)	10 (8,5)	0,787
G2	8 (28,6)	23 (19,5)	
G3	9 (32,1)	43 (36,4)	
G4	1 (3,6)	4 (3,4)	
перстневидные клетки	9 (32,1)	38 (32,2)	
*Указано наблюдаемое значение вероятности отклонить гипотезу о равенстве распределений по рассмотренным показателям между респондентами основной и контрольной групп.			

*Указано наблюдаемое значение вероятности отклонить гипотезу о равенстве распределений по рассмотренным показателям между респондентами основной и контрольной групп.

t-критерий Стьюдента, методы регрессионного анализа и многомерные статистические методы оценивания. Достоверно значимой разницей считали $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты в основной и контрольной группах статистически значимо не различались по тяжести сопутствующих заболеваний (по шкале ASA; $p = 0,541$), а также по статусу ECOG ($p = 0,12$). У 4 (14,3%) пациентов основной группы диагностирован КЭР, в контрольной группе таких пациентов было 14 (11,9%). В остальных случаях опухоль локализовалась в различных отделах желудка, при этом значимых различий в распределениях по локализации опухолей между пациентами основной и контрольной групп не обнаружено ($p = 0,063$).

Таблица 2. Характеристика операций, выполненных в основной и контрольной группах
Table 2. Characteristics of surgery performed in the main and control groups

Показатель	Основная группа, n=28	Контрольная группа, n=118	p*
Доступ, n (%)			
открытый	21 (75,0)	86 (72,9)	0,974
лапароскопический	5 (17,9)	23 (19,5)	
робот-ассистированный	2 (7,1)	9 (7,6)	
Виды операций, n (%)			
гастрэктомия	16 (57,1)	47 (39,8)	0,154
дистальная резекция	10 (35,7)	66 (55,9)	
проксимальная резекция	2 (7,2)	5 (4,3)	
Реконструкции после гастрэктомии, n (%)			
Ру	10 (62,5)	40 (85,1)	0,054
ДТР (double tract)	2 (12,5)	3 (6,4)	0,434
ЕГА по Гиляровичу–Шалимову	3 (18,8)	1 (2,1)	0,019
ЕГП по Е.И. Захарову	1 (6,3)	3 (6,4)	0,985
Реконструкции после дистальной резекции желудка, n (%)			
Бильрот I	1 (10,0)	27 (40,9)	0,059
Бильрот II – Ру	7 (70,0)	27 (40,9)	0,085
Бильрот II в модификации Гофмейстера–Финстерера	2 (20,0)	12 (18,2)	0,890
Лимфаденэктомия, n (%)			
D1	0 (0)	22 (18,6)	0,013
D2	28 (100)	96 (81,4)	
Среднее количество удаленных ЛУ, n±CO	26±8,6	21±8,4	0,010
Медианное количество удаленных ЛУ, n (min–max)	24 (15–47)	20 (3–48)	
Положительный край резекции, n (%)			
R ₀	26 (92,9)	112 (94,9)	0,667
R ₁	2 (7,1)	6 (5,1)	
*Указано наблюдаемое значение вероятности отклонить гипотезу о равенстве распределений по рассмотренным показателям между респондентами основной и контрольной групп.			
Примечание. ДТР – двойной тракт–реконструкция (double tract reconstruction), ЕГА – еюно-гастроанастомоз, ЕГП – еюно-гастропластика, CO – стандартное отклонение.			

*Указано наблюдаемое значение вероятности отклонить гипотезу о равенстве распределений по рассмотренным показателям между респондентами основной и контрольной групп.

Примечание. ДТР – двойной тракт-реконструкция (double tract reconstruction), ЕГА – еюно-гастроанастомоз, ЕГП – еюно-гастропластика, CO – стандартное отклонение.

В соответствии с критериями RECIST 1.1 у 24 (85,8%) пациентов наблюдали частичный ответ, у 2 (7,1%) – стабилизацию состояния. У 2 (7,1%) больных было прогрессирование заболевания, проявлявшееся увеличением размеров первичной опухоли.

Доля малоинвазивных операций (лапароскопических или робот-ассистированных) в основной группе составила 25,0%, в контрольной – 27,1% ($p=0,974$). Контрольная и основная группы статистически значимо не отличались по резекционному объему вмешательств ($p=0,154$). В основной группе во всех наблюдениях выполняли лимфодиссекцию в объеме D2. В контрольной группе 22 (18,6%) пациентам выполнили лимфодиссекцию D1. Однако эта разница не была статистически значима для проведения сравнительного анализа ($p=0,013$).

Таблица 3. Непосредственные результаты хирургического лечения
Table 3. Immediate outcomes of surgical treatment

Показатель	Основная группа, n=28	Контрольная группа, n=118	p
Осложнения I–V ст. по Clavien–Dindo, n (%)	9 (32,1)	21 (17,8)	0,091
Осложнения I–II ст. (малые) по Clavien–Dindo, n (%)	4 (14,3)	10 (8,5)	0,348
Осложнения III–V ст. (значимые) по Clavien–Dindo, n (%)	5 (17,9)	10 (8,5)	0,142
Летальный исход, n (%)	1 (3,6)	3 (2,5%)	0,764
Повторные хирургические операции, n (%)	3 (10,7)	9 (7,6)	0,593
Длительность операции, мин, среднее [95% ДИ]	319 [286; 352]	250 [237; 264]	<0,001
Кровопотеря, мл, среднее [95% ДИ]	252 [199; 305]	226 [207; 245]	0,294
Длительность госпитализации, дни, среднее [95% ДИ]	17 [13; 20]	17 [16; 18]	0,992
Ответ на НПХТ (RECIST 1.1), n (%)			
Полный ответ	0		
Частичный ответ	24 (85,8)		
Прогрессирование заболевания	2 (7,1)		
Стабилизация состояния	2 (7,1)		
Степень патоморфоза по A. Mandard, n (%)			
TRG1	0		
TRG2	6 (26,1)		
TRG3	9 (39,1)		
TRG4	7 (30,4)		
TRG5	1 (4,4)		
Примечание. Здесь и далее в табл. 4, 5: ДИ – доверительный интервал.			

Примечание. Здесь и далее в табл. 4, 5: ДИ – доверительный интервал.

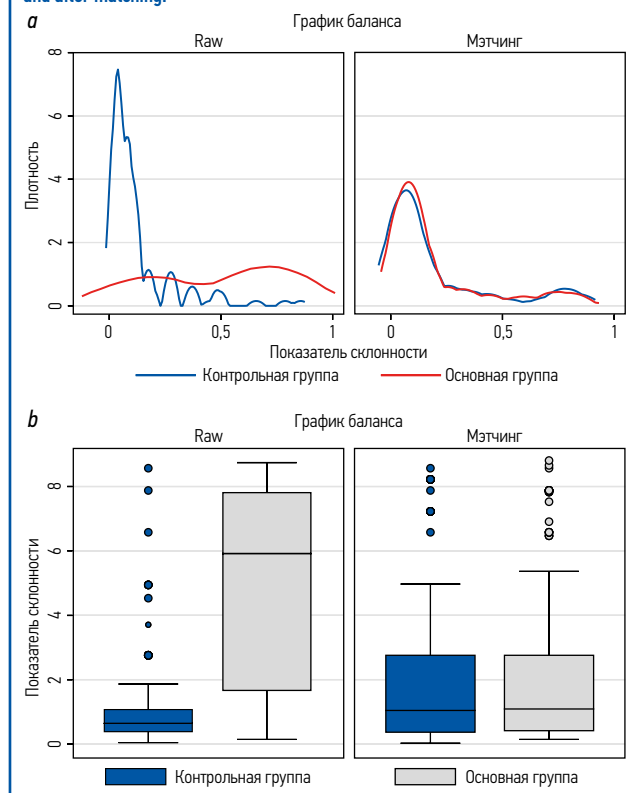
Пациентам из обеих групп, которым провели дистальную резекцию желудка, чаще выполняли реконструкцию по Бильрот II. После гастрэктомии наиболее распространенной была методика восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта по Ру, ее применяли у 62,5% пациентов основной группы и у 85,1% контрольной ($p=0,089$). Структура объема оперативных вмешательств представлена в табл. 2.

Края резекции R₀ достигнуты у 92,9% пациентов основной группы и у 94,9% контрольной. Количество удаленных ЛУ статистически значимо больше в группе пациентов, получивших НПХТ (среднее составляет 26 в основной группе против 21 в контрольной; $p=0,010$; медианные значения 24 ЛУ против 20 ЛУ); табл. 3.

Степень лечебного патоморфоза в опухоли и ЛУ при гистологическом исследовании удалось оценить у 23 пациентов основной группы. У 22 больных диагностировали ответ на лечение: у 6 (26,1%) пациентов отмечена II степень регрессии по шкале A. Mandard, у 9 (39,1%) – III степень, у 7 (30,4%) – IV степень.

Разницы в интраоперационной кровопотере ($p=0,294$) и времени пребывания в стационаре ($p=0,992$) между двумя группами больных не установлено. Однако средняя продолжительность операции в основной группе составила 319 мин, что значимо дольше, чем в контрольной группе – 250 мин; $p<0,001$. В раннем послеоперационном периоде осложнения I–V степени по Clavien–Dindo диагностировали у 9 (32,1%) пациентов основной группы и 21 (17,8%) из группы сравнения; $p=0,091$. При этом у 4 (14,3%) и 10 (8,5%) больных осложнения соответствовали малым (CD I–II), а у 5 (17,9%) и 10 (8,5%) – большим (CD III–V). Послеоперационная летальность первые 30 сут после хирургического лечения составила 3,6 и 2,5% в основной и контрольной группах соответственно; $p=0,764$.

Рис. 1. Распределение характеристик для основной и контрольной групп до и после подбора пар соответствия.
Fig. 1. Distribution of characteristics for the main and control groups before and after matching.



С целью получения более достоверных результатов сравнения исследуемых групп пациентов по наиболее значимым с клинической и онкологической точек зрения показателям (послеоперационные осложнения, наличие «положительного» края резекции R_1 , рецидив и/или прогрессия РЖ) мы провели квазирандомизацию процедурой мэтчинга с учетом подбора ближайших соседей.

В процедуре мэтчинга использовали следующие характеристики схожести наблюдений: возраст, глубину инвазии, клинические признаки поражения регионарных ЛУ, гистологическое строение опухоли.

Качество мэтчинга можно представить графически с помощью распределений до и после подбора пар соответствия: параметрическая плотность распределения (рис. 1, а), непараметрическое распределение (бокс-плот; рис. 1, б). Процедура подбора контрольной группы по «мере схожести» с пациентами основной группы (ближайшие 2 и 3 соседа) позволяет сконструировать выборку максимально близких по перечисленным показателям пациентов.

При оценке средних значений показателей (табл. 4) между группами не отмечено различий по частоте возникновения рецидива или прогрессии заболевания ($p=0,560$) и наличию положительного края резекции R_1 ($p=0,750$).

Общее количество послеоперационных осложнений (CD I–IV) было больше в основной группе больных ($p=0,031$). Однако если рассматривать отдельно малые (CD I–II) и значимые (CD III–V) осложнения, то статистически значимой разницы между их количеством мы не наблюдали (см. табл. 4).

Одними из ключевых показателей эффективности лечения онкологических больных являются ОВ и БРВ. Шестимесячная ОВ в контрольной группе составляет 95,9% против 90,9% в основной группе, 12-месячная – 88,8% против 75,7% соответственно (рис. 2). Непараметрические модели выживаемости для основной и контрольной групп статистически значимо не отличались.

Шестимесячная БРВ в контрольной группе составила 96%, в основной группе – 100%; 12-месячная БРВ в контрольной группе составила 92,1%, в группе с НПХТ – 93,3% (рис. 3).

Таблица 4. Оценки среднего по отдельным характеристикам для основной и контрольной групп с учетом подбора ближайших соседей процедурой мэтчинга
Table 4. Scores of the average of individual characteristics for the main and control groups, considering the selection of the nearest neighbors by the matching procedure

Показатель	Контрольная группа		Основная группа		p^*
	среднее	95% ДИ	среднее	95% ДИ	
Осложнения I–V ст. по Clavien–Dindo	0,162	[0,101; 0,223]	0,500	[0,274; 0,726]	0,031
Малые осложнения по Clavien–Dindo (I–II ст.)	0,107	[0,052; 0,162]	0,369	[0,124; 0,615]	0,094
Значимые осложнения по Clavien–Dindo (III–V степени)	0,079	[0,034; 0,124]	0,304	[0,064; 0,545]	0,142
Наличие рецидива или ухудшения (прогрессия)	0,267	[0,158; 0,376]	0,194	[0,013; 0,374]	0,560
Положительный край резекции R_1	0,083	[0,017; 0,149]	0,116	[-0,074; 0,307]	0,750

*Указан уровень значимости тестируемой гипотезы о равенстве средних значений соответствующего показателя.

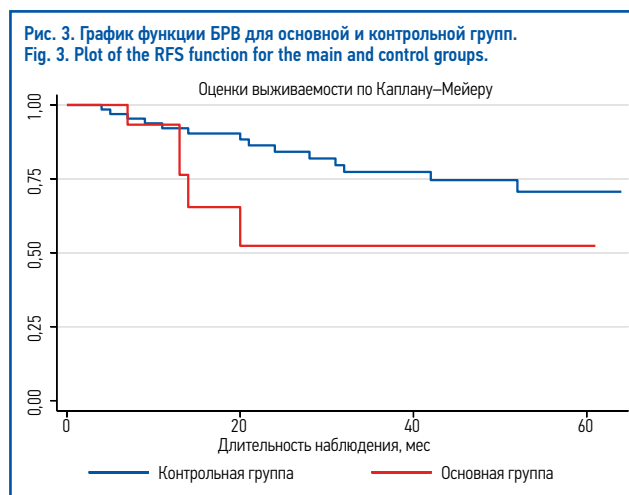
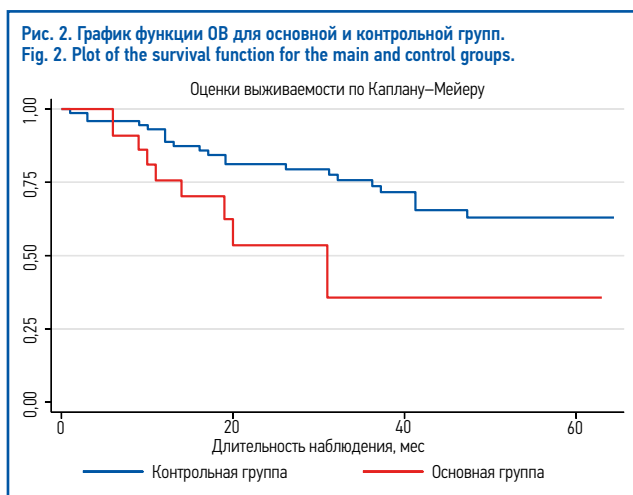
Таблица 5. Оценки моделей ОВ и БРВ по месяцам и соответствующие им 95% ДИ для основной и контрольной групп пациентов
Table 5. Estimates of survival and recurrence-free survival models by months and corresponding 95% confidence intervals for the main and control groups of patients

Мес с момента операции	ОВ		БРВ	
	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа
6	0,959 [0,88; 0,99]	0,909 [0,68; 0,98]	0,969 [0,88; 0,99]	1,000
12	0,888 [0,79; 0,94]	0,757 [0,51; 0,89]	0,921 [0,82; 0,97]	0,933 [0,61; 0,99]
24	0,812 [0,70; 0,89]	0,535 [0,26; 0,75]	0,842 [0,72; 0,92]	0,524 [0,19; 0,78]
36	0,737 [0,61; 0,83]	0,357 [0,08; 0,66]	0,774 [0,63; 0,87]	0,524 [0,19; 0,78]
48	0,630 [0,49; 0,74]	0,357 [0,08; 0,66]	0,746 [0,60; 0,85]	0,524 [0,19; 0,78]
60	0,630 [0,49; 0,74]	0,357 [0,08; 0,66]	0,707 [0,54; 0,82]	0,524 [0,19; 0,78]

Непараметрические модели БРВ для основной и контрольной групп статистически значимо отличаются на 10% уровне. В последующем периоде наблюдалось значительное снижение как общей, так и БРВ больных основной группы по сравнению с контрольной. С нашей точки зрения, отсутствие статистически значимой разницы в 6- и 12-месячной как ОВ, так и БРВ между двумя группами больных обусловлено тем, что у пациентов, которых мы направляли на проведение НПХТ, априори клиническая стадия опухолевого процесса, а соответственно и прогноз выживаемости, были хуже относительно больных из группы сравнения. И мы осторожно позволяем себе сделать предположение, что без проведения НПХТ показатели выживаемости больных, включенных в основную группу, могли бы быть еще ниже.

Обсуждение

Преимущества проведения НПХТ FLOT при РЖ и КЭР доказаны рядом международных исследований. Более того, данная схема лечения прописана в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях [3, 9, 10]. Тем не менее в хирургическом онкологическом сообществе до сих пор ведется дискуссия



по поводу повышенных рисков развития интра- и послеоперационных осложнений среди больных, прошедших НПХТ.

Полученные нами результаты указывают на то, что применение НПХТ по схеме FLOT не увеличивает уровень интраоперационной кровопотери ($p=0,294$) и время пребывания в стационаре ($p=0,992$). При этом данные, зафиксированные R. Tu и соавт. [11], говорят о снижении риска развития интраоперационных кровотечений ($p<0,001$) и более коротком времени проведения операции ($p<0,001$), что не противоречит нашему тезису о безопасности НПХТ. Однако, в отличие от работы R. Tu и соавт., нами зафиксировано, что средняя продолжительность операции была значимо выше в группе НПХТ (319 мин против 250 мин; $p<0,001$). С нашей точки зрения, это отчасти может быть обусловлено развитием воспалительных и рубцовых изменений тканей в результате воздействия НПХТ.

Влияние НПХТ на уровень интерстициального фиброза является дискуссионным вопросом. Существуют исследования, описывающие изменения в тканях после НПХТ. Например, Y. Gao и соавт. демонстрируют спайки и фиброз, отек и микрокрововизлияния в грудной клетке после неоадьювантной химиотерапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого [12]. В работе H. Yang и соавт. описываются изменения в окружающих тканях, наблюдаемые интраоперационно у пациентов с аденокарциномой желудка. Авторы выделяют несколько степеней фиброза, отека и выпота в области парагастальной клетчатки, метастатически пораженных ЛУ и первичной опухоли [13]. По опыту L. Magano и соавт., фиброз, вызванный неоадьювантной ХТ, особенно выражен в перипанкреатической и забрюшинной областях. В их обзоре говорится, что в условиях склероза и фиброза тканей, вызванных ХТ, хирурги вынуждены выполнять лимфаденэктомию более тщательно. Поскольку периферические метастатические узлы может быть трудно пальпировать во время операции, количество удаленных ЛУ сильно варьируется в зависимости от навыков техника [14]. Полученные нами результаты подкрепляют данные метаанализа, проведенного J. Yu и соавт., которые выявили, что неоадьювантная ХТ с последующим оперативным вмешательством ассоциируется с более продолжительным временем операции ($p<0,0001$) по сравнению с хирургическим методом лечения на I этапе [15].

В нашем исследовании процент послеоперационной летальности первые 30 сут после операции составил 3,6% у основной и 2,5% у контрольной группы; $p=0,764$. Немецкие коллеги S. Al-Batran и соавт. получили в своем исследовании схожие результаты, зарегистрировав 2 и 4% 30-дневной летальности соответственно [4]. В дополнение исследование И.Г. Авдюхина и соавт. показало 0% 30-дневную летальность, что подтверждает безопасность и надежность НПХТ [16].

В нашей работе мы не получили статистически значимой разницы между количеством малых (CD I–II) и значимых (CD III–V) осложнений в исследуемых группах больных. Полученные H. Vozkurt и соавт. данные, где наличие осложнений выявлено в 53,8% случаев в основной группе и 39,4% в контрольной;

$p=0,186$ [17], согласуются с нашими результатами. Оценки, приводимые в статье В.Ю. Скоропада и соавт. [18], также подтверждают незначительную разницу в количестве осложнений, 38% ($n=13$) в основной группе и 32% ($n=11$) в контрольной группе. Кроме того, в исследовании, проведенном А.В. Августинович и соавт., осложнений у пациентов не наблюдалось [5].

Несмотря на положительные результаты, полученные нами и подтвержденные другими исследованиями, все еще возникают разногласия в целесообразности применения схемы FLOT. Так, коллеги из Кореи под руководством Y. Kang указывают на высокий процент нейтропений 3 и 4-й степени, что вызывает опасения по поводу существенной гематотоксичности [19]. Вместе с тем меньше 1/2 (46%) пациентов, участвовавших в данном исследовании, полностью получили назначенные циклы [19]. Для сравнения можно предоставить данные, полученные в исследовании И.Г. Авдюхина и соавт., свидетельствующие о контролируемой токсичности, а также низкой степени и числе нежелательных явлений (56%) [16]. Результаты коллег дают основание полагать, что немаловажную роль играет медикаментозная и нутритивная поддержка пациентов, проходящих НПХТ. Стоит отметить, что соматический статус пациентов перед началом хирургического этапа лечения во многом зависит от компетентности и внимательности врачей-химиотерапевтов, проводивших предоперационное лекарственное противоопухолевое лечение.

Закключение

НПХТ FLOT в лечении РЖ и КЭР не увеличивает уровень интраоперационной кровопотери, количество послеоперационных осложнений и продолжительность госпитализации. Статистически значимое увеличение продолжительности операции в основной группе больных, вероятнее всего, связано с интраоперационными техническими трудностями, обусловленными рубцовыми и воспалительными изменениями тканей на фоне НПХТ. Полугодовая и годовая выживаемость в основной и контрольной группах не имеет статистически значимых различий. Учитывая, что большинство пациентов группы НПХТ относились к категории cN₊, а следовательно, обладали менее благоприятным прогнозом продолжительности жизни, можно предположить, что сопоставимые показатели выживаемости удалось получить именно благодаря применению НПХТ. В то же время, согласно множеству рандомизированных исследований и метаанализов, посвященных вопросу применения НПХТ FLOT при РЖ, данный метод достоверно увеличивает медиану БРВ и общую продолжительность жизни [4, 12]. Результаты проведения НПХТ FLOT пациентам отечественной популяции требуют дальнейшего изучения и взвешенной оценки.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. С.В. Осминин, Ф.П. Ветшев, И.Р. Билялов – концепция и дизайн исследования; С.В. Осминин, Е.В. Евентьева, М.О. Астаева – сбор и обработка материала; А.И. Козлова, А.П. Сутин, С.В. Осминин – статистическая обработка, написание текста; С.В. Осминин, Ф.П. Ветшев – редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. S.V. Osminin, F.P. Vetshev, I.R. Bilyalov – study concept and design; S.V. Osminin, E.V. Eventeva, M.O. Astaeva – data collection and processing; A.I. Kozlova, A.P. Sutin, S.V. Osminin – statistical processing, text writing; S.V. Osminin, F.P. Vetshev – editing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

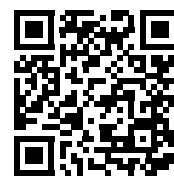
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI:10.3322/caac.21660
- Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2021 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMI Ts radiologii» Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
- Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.* 2022;12(3s2-1):382–400 [Besova NS, Bolotina LV, Gamaiunov SV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka zheludka. *Malignant Tumors: Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO.* 2022;12(3s2-1):382–400 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-382-400
- Al-Batran SE, Homann N, Paulig C, et al.; 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
- Августиневич А.В., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., и др. Непосредственная эффективность и токсичность тотальной неоадьювантной химиотерапии резектабельного рака желудка. *Сибирский онкологический журнал.* 2022;21(1):11–9 [Avgustinovich AV, Afanasyev SG, Dobrodeev AY, et al. Short-term efficacy and toxicity of total neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2022;21(1):11–9 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-19
- Gockel I, Lordick F. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Frequent overtreatment or meaningful concept? *Chirurg.* 2020;91(5):384–90 (in German). DOI:10.1007/s00104-020-01141-7
- Riva F, Bidard FC, Houy A, et al. Patient-Specific Circulating Tumor DNA Detection during Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Chem.* 2017;63(3):691–9. DOI:10.1373/clinchem.2016.262337
- Yang L, Wang Y, Shen L, et al. Predicting treatment outcome of rectal cancer patients underwent neoadjuvant chemoradiotherapy by ctDNA: the potential use of ctDNA monitoring as organ-sparing approach. *J Clin Oncol.* 2018;36(Suppl. 15):3608. DOI:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3608
- Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(10):1005–20. DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.004
- Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(2):167–92. DOI:10.6004/jnccn.2022.0008
- Tu RH, Lin JX, Xie JW, et al. Assessment of the short-term outcomes of laparoscopic gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: A prospective single-armed clinical trial. *Surgery.* 2022;172(1):160–8. DOI:10.1016/j.surg.2022.01.015
- Gao Y, Jiang J, Xiao D, et al. Robotic-assisted thoracic surgery following neoadjuvant chemoimmunotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer: A real-world prospective cohort study. *Front Oncol.* 2022;12:969545. DOI:10.3389/fonc.2022.969545
- Yang H, Zhang WH, Ge R, et al. Application of Gross Tissue Response System in Gastric Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy: A Primary Report of a Prospective Cohort Study. *Front Oncol.* 2021;11:585006. DOI:10.3389/fonc.2021.585006
- Marano L, Carbone L, Poto GE, et al. Extended Lymphadenectomy for Gastric Cancer in the Neoadjuvant Era: Current Status, Clinical Implications and Contentious Issues. *Curr Oncol.* 2023;30(1):875–96. DOI:10.3390/curroncol30010067
- Yu JH, Wang ZZ, Fan YC, et al. Comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery vs. surgery alone for locally advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(14):1669–80. DOI:10.1097/CM9.0000000000001603
- Авдюхин И.Г., Перегородиев И.Н., Калинин А.Е., и др. Периперационная химиотерапия в режиме FLOT у больных операбельной аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеальным раком (I–III тип по классификации SIEWERT). Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. *Злокачественные опухоли.* 2022;12(4):5–13 [Avdyukhin IG, Peregorodiev IN, Kalinin AE, et al. Perioperative chemotherapy with FLOT regimen in patients with resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (SIEWERT type I–III). Experience of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. *Malignant Tumors.* 2022;12(4):5–13 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-4-5-13
- Bozkurt H, Sert OZ, Uzun O, et al. Effect of preoperative neoadjuvant chemotherapy on postoperative complications in patients with gastric cancer. *Int J Clin Exp Med.* 2020;13(10):7903–9. Режим доступа: <https://e-century.us/files/ijcem/13/10/ijcem0113726.pdf>. Ссылка активна на 30.03.2024.
- Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Соколов П.В., др. Особенности хирургического лечения рака желудка и пищеводно-желудочного перехода после неоадьювантной терапии: опыт МРНЦ и обзор литературы. *Сибирский онкологический журнал.* 2023;22(1):101–9 [Skoropad VYu, Kudryatsev DD, Sokolov PV, et al. 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):101–9 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2023-22-1-101-109
- Kang YK, Cho H. Perioperative FLOT: new standard for gastric cancer? *Lancet.* 2019;393(10184):1914–6. DOI:10.1016/S0140-6736(18)33189-1

Статья поступила в редакцию /

The article received: 30.03.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU