

Переносимость периоперационной химиотерапии при раке желудка в реальной клинической практике: проспективное исследование

Д.С. Федоринов^{1,2}, М.А. Лядова^{1,3}, В.К. Лядов¹⁻³

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия

Аннотация

Обоснование. Выбор оптимальной схемы периоперационной химиотерапии местно-распространенного рака желудка является актуальной проблемой в реальной клинической практике.

Цель. Проанализировать переносимость терапии в этой когорте пациентов.

Материалы и методы. В отделении химиотерапии №1 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» с января 2021 по февраль 2024 г. периоперационная терапия рака желудка проведена 90 пациентам.

Результаты. Частота развития тяжелых осложнений на дооперационном этапе составила 41,9% для схемы FOLFOX и 40,7% – для схемы FLOT, на адъювантном этапе – 17,4 и 43,2% соответственно. Оперативное лечение успешно выполнено у 79 (87,8%) пациентов, а полный объем комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка завершили 59 (65%) пациентов; 80,8% патоморфологических ответов в группе FOLFOX и 67,9% в группе FLOT приходились на TRG3-4, полный ответ отмечен только у 1 пациента.

Заключение. Высокие показатели токсичности у пожилых и коморбидных пациентов на схеме FOLFOX требуют разработки индивидуального подхода к лечению данной группы пациентов.

Ключевые слова: рак желудка, периоперационная химиотерапия, токсичность

Для цитирования: Федоринов Д.С., Лядова М.А., Лядов В.К. Переносимость периоперационной химиотерапии при раке желудка в реальной клинической практике: проспективное исследование. Современная Онкология. 2024;26(3):291–295. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202954

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

В России в 2022 г. выявлено более 33 тыс. заболевших раком желудка, при этом более 20 тыс. пациентов погибли от этого заболевания [1]. У 57,5% пациентов заболевание диагностируют в III или IV стадии, что приводит к показателю одногодичной летальности 41,9% [1]. Недостаточная эффективность хирургического лечения при местно-распространенном раке желудка привела к активному изучению и развитию комбинированных подходов к лечению. В настоящее время Ассоциация онкологов России рекомендует проведение периоперационной химиотерапии (ХТ) при клинической стадии T≥2/Нлюбое/M0, при этом оптимальной комбинацией препаратов с точки зрения отдаленной выживаемости пациентов указана таксан-содержащая схема FLOT. При наличии противопоказаний к применению режима FLOT (возраст, ослабленное состояние) возможно применение режимов mFOLFOX6 или XELOX (CAPOX) [2].

Комбинация FLOT стремительно вошла в клиническую практику после публикации выдающихся результатов

крупного многоцентрового исследования II/III фазы S. Al-Batran и соавт. [3, 4]. В рамках II фазы данного исследования 300 пациентов рандомизированы на группы, получавшие в качестве периоперационной ХТ FLOT либо ECF/ECX. Первичной конечной точкой стало число пациентов с полным патоморфологическим ответом опухоли на лечение по результатам операции. Все запланированные дооперационные циклы ХТ получили 119 (93%) из 128 пациентов в группе FLOT и 126 (92%) из 137 группы ECF/ECX. Серьезные нежелательные явления, включая хирургические осложнения, отмечены у 40% пациентов в контрольной группе и 25% – в группе FLOT. Полный патоморфологический ответ опухоли на лечение диагностирован у 16% пациентов в группе FLOT и 6% пациентов в контрольной группе. В рамках III фазы исследования рандомизированы 714 пациентов, при этом медиана общей выживаемости (ОВ) составила 50 мес в группе FLOT против 35 мес в группе ECF/ECX, медиана выживаемости без прогрессирования – 30 мес против 18 мес соответственно, различия значимы.

Информация об авторах / Information about the authors

Федоринов Денис Сергеевич – врач-онколог отд-ния химиотерапии №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», ст. лаборант каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: deni_fe@mail.ru; SPIN-код: 1079-8460

Лядова Марина Александровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», ассистент каф. онкологии Новокузнецкого ГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 8220-2854

Лядов Владимир Константинович – д-р мед. наук, проф., зав. 4-м онкологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. каф. онкологии Новокузнецкого ГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 5385-7889

Denis S. Fedorinov – Oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: deni_fe@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5516-7367

Marina A. Lyadova – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education». ORCID: 0000-0002-9558-5579

Vladimir K. Lyadov – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education». ORCID: 0000-0002-7281-3591

Tolerability of perioperative chemotherapy for gastric cancer in real clinical practice

Denis S. Fedorinov^{1,2}, Marina A. Lyadova^{1,3}, Vladimir K. Lyadov¹⁻³

¹Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novokuznetsk, Russia

Abstract

Background. The choice of the optimal scheme of perioperative chemotherapy of locally advanced gastric cancer is an urgent problem in real clinical practice.

Aim. To analyze therapy tolerability in this cohort of patients.

Materials and methods. Perioperative chemotherapy of gastric cancer was performed in 90 patients in the Chemotherapy Department of the Oncology Center №1 of the Yudin City Clinical Hospital from January 2021 to February 2024.

Results. The incidence of severe complications at the preoperative stage was 41.9% for the FOLFOX regimen and 40.7% for the FLOT regimen, at the adjuvant stage – 17.4 and 43.2%, respectively. Operative treatment was successfully performed in 79 (87.8%) patients, and the full scope of combined treatment of locally advanced gastric cancer was completed in 59 (65%) patients. 80.8% of pathomorphologic responses in the FOLFOX group and 67.9% in the FLOT group were TRG3–4, with complete response noted in only one patient.

Conclusion. High toxicity rates in elderly and comorbid patients on the FOLFOX regimen require the development of an individualized approach to the treatment of this group of patients.

Keywords: gastric cancer, perioperative chemotherapy, toxicity

For citation: Fedorinov DS, Lyadova MA, Lyadov VK. Tolerability of perioperative chemotherapy for gastric cancer in real clinical practice. Journal of Modern Oncology. 2024;26(3):291–295. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202954

Несмотря на блестящие результаты приведенного исследования, в отечественной клинической практике остаются недостаточно изученными как клиническая эффективность, так и прежде всего переносимость комбинации FLOT. В рамках реализации гранта Российского научного фонда №20-75-10158 «Фармакогенетические и фармакокинетические подходы к химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта на основе анализа состава тела» нами в 2021–2024 гг. накоплен проспективный опыт проведения периоперационной ХТ у 90 пациентов с метастазно-распространенным раком желудка. Анализ переносимости терапии в этой когорте пациентов является целью настоящего исследования.

Материалы и методы

В отделении ХТ №1 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» с января 2021 по февраль 2024 г. периоперационная терапия рака желудка проведена 90 пациентам. Проведение исследования одобрено независимым локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №9 от 07.07.2020). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

Основные клинико-эпидемиологические характеристики указанной группы пациентов представлены в табл. 1.

Лечение пациентов проводилось в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по лечению рака желудка Минздрава России. Всем пациентам на I этапе после выполнения диагностической лапароскопии и исключения отдаленных метастазов планировалось проведение 4 курсов периоперационной ХТ 1 раз в 14 дней по схеме FLOT [доцетаксел – 50 мг/м², оксалиплатин – 85 мг/м², кальция фолинат – 200 мг/м², 5-фторурацил (5-ФУ) – 2600 мг/м² инфузия 24 ч] или FOLFOX (оксалиплатин – 85 мг/м², кальция фолинат – 400 мг/м², 5-ФУ – 400 мг/м² в/в струйно, 5-ФУ – 2400 мг/м² инфузия 46 ч).

При оценке изученной группы пациентов обращает на себя внимание, что периоперационное лечение проводилось у 17 пациентов старческого возраста (75 лет и старше), при этом у 5 пациентов применяли схему FLOT, у остальных – FOLFOX.

Результаты

Периоперационная ХТ

При анализе выбора схемы периоперационной ХТ установлены статистически значимые различия. Схема FLOT в 2,7 раза

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы пациентов Table 1. Characteristics of the studied group of patients	
Показатель	Значение
Пол (мужчины/женщины), абс. (%)	52 (58)/38 (42)
Средний возраст, лет ± степень отклонения (мин – макс)	67,5±10 (36–82)
Клиническая стадия, абс. (%)	
I	5 (5,6)
II	32 (35,6)
III	51 (56,6)
IVA	2 (2,2)
Дифференцировка опухоли, абс. (%)	
высокая/умеренная	29 (32,2)
низкодифференцированная	56 (62,2)
неизвестно	5 (5,6)
Статус ECOG (0/1/2), абс. (%)	29 (32,2)/57 (63,3)/4 (4,5)
Кахексия (потеря ≥5% массы тела за последние 3 мес), абс. (%)	55 (61)
Вероятная саркопения (динамометрия), абс. (%)	10 (14,7)
Курение на момент лечения, абс. (%)	38 (42)
Сопутствующие заболевания, абс. (%)	73 (81,1)
Артериальная гипертензия, абс. (%)	63 (70)
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)	19 (21,1)
Нарушение ритма сердца, абс. (%)	9 (10)
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	19 (21,1)
Схема лечения (FLOT/FOLFOX), абс. (%)	59 (65,6)/31 (34,4)

реже назначалась женщинам (отношение шансов – ОШ 0,370; 95% доверительный интервал – ДИ 0,151–0,906; $p=0,027$). Кроме того, медиана возраста пациентов в группе FLOT составила 65 лет, в группе FOLFOX – 73 года ($p<0,001$). Всем 4 (12,9%) пациентам в статусе ECOG-2 назначалась схема FOLFOX ($p=0,017$). Клинически значимая сопутствующая патология выявлена у 29 (93,5%) пациентов в группе FOLFOX и у 44 (74,6%) – в группе FLOT. Шансы назначения схемы FLOT у таких пациентов оказались ниже в 4,943 раза (ОШ 0,202; 95% ДИ 0,043–0,951; $p=0,029$). Не отмечено статистически значимых различий по показателям: дефицит мышечной силы, кахексия, дифференцировка опухоли и стадия заболевания.

Таким образом, трехкомпонентная схема ХТ FLOT статистически значимо чаще использовалась у более молодых пациентов в удовлетворительном общем состоянии с неотягощенной сопутствующей патологией, что соответствует клиническим рекомендациям и общепринятым стандартам лечения данной группы пациентов.

Дозоинтенсивность периперационной ХТ

При анализе дозоинтенсивности предоперационного этапа установлено, что у пациентов на схеме FOLFOX статистически значимо чаще требовалась исходная редукция дозы – 9 (29,0%) по сравнению с пациентами на схеме FLOT – 4 (6,8%). Шансы снижения дозоинтенсивности в группе FLOT оказались ниже в 5,625 раза по сравнению с группой FOLFOX (ОШ 0,178; 95% ДИ 0,050–0,638; $p=0,009$). Результаты представлены в табл. 2. При этом следует отметить, что задержка лечения чаще всего развивалась после 2-го курса ХТ, а медиана длительности задержки лечения являлась одинаковой для обеих схем лечения и составила 7 дней.

Токсичность периперационной ХТ

При анализе токсичности периперационной ХТ в зависимости от схемы лечения не получено статистически значимых различий. Результаты представлены в табл. 3.

При поиске факторов, ассоциированных с развитием токсичности, статистическую значимость продемонстрировал ECOG-статус пациента. Среди 37 пациентов, у которых отмечено развитие тяжелой токсичности, 6 (16,2%) имели статус ECOG-0, 30 (81,1%) – ECOG-1, 1 (2,7%) – ECOG-2; $p=0,014$. Кроме того, 86% случаев тяжелой нейтропении приходилось на пациентов со статусом ECOG-1.

Оперативное лечение

Среди 90 пациентов, начавших периперационную ХТ, оперативное лечение успешно выполнено у 79 (87,8%). Операция не выполнена у 5 (16,1%) на схеме FOLFOX и у 6 (10,2%) – на схеме FLOT ($p=0,502$). При анализе причин незавершенности лечения установлено, что 1 пациент погиб после 1 курса ХТ по схеме FOLFOX в связи кровотечением из опухоли, 1 пациенту после 4 курсов ХТ по схеме FOLFOX не выполнена операция в связи с декомпенсацией сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, остальные 9 пациентов отказались от выполнения оперативного этапа лечения по причинам, не связанным с токсичностью проведенной ХТ.

У 8 (15,1%) пациентов отмечен осложненный послеоперационный период, при этом все пациенты получили периперационную ХТ по схеме FLOT ($p=0,048$).

При анализе эффективности проведенного предоперационного лечения отмечен 1 полный ответ на лечение у пациента после 4 курсов ХТ по схеме FLOT. Статистически значимых различий по уровню TRG в зависимости от используемой схемы ХТ не получено ($p=0,423$). Результаты представлены в табл. 4.

По результатам дополнительного анализа не удалось выделить отдельные факторы, оказавшие статистически значимое влияние на регрессию опухоли.

Адьювантная ХТ

Среди 79 пациентов, прошедших оперативное лечение, адьювантная ХТ проведена 67 (84,8%). Среди причин незавершенности адьювантного этапа можно выделить отказ пациента от проведения ХТ и несвоевременную явку для продолжения лечения с упущением оптимального срока начала послеоперационного этапа лечения. У 8 (11,9%) пациентов запланированные 4 курса ХТ не завершены в связи с развитием непереносимой токсичности в виде ладонно-подошвенного синдрома 3-й степени (1 пациент) и стойкой астенизации с потерей массы тела (7 пациентов). Отмечен 1 случай летального исхода у пациентки в связи развитием инфаркта миокарда 2-го типа на фоне 46-часовой инфузии 5-ФУ при проведении 3-го курса послеоперационной ХТ по схеме FOLFOX. Таким образом, только 59 (65%) пациентов завершили полный объем комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка.

Таблица 2. Дозоинтенсивность периперационной ХТ Table 2. Dose-intensity of perioperative chemotherapy			
Категории	Схема ХТ, абс. (%)		p
	FOLFOX	FLOT	
Задержка лечения	9 (29,0)	13 (22,0)	0,463
Исходная редукция дозы	9 (29,0)	4 (6,8)	0,009*
Последующая редукция дозы	6 (19,4)	4 (6,8)	0,087
Примечание. Здесь и далее в табл. 5 $p<0,05$			

Таблица 3. Токсичность периперационной ХТ в зависимости от схемы лечения Table 3. Toxicity of perioperative chemotherapy depending on the treatment regimen				
Показатели	Категории	Схема ХТ, абс. (%)		p
		FOLFOX	FLOT	
НАПХТ – тяжелая токсичность	Развитие тяжелой токсичности	13 (41,9)	24 (40,7)	0,908
НАПХТ – тромбоцитопения	Отсутствие тромбоцитопении	26 (83,9)	54 (91,5)	0,420
	Тромбоцитопения 1-й степени	3 (9,7)	4 (6,8)	
	Тромбоцитопения 2-й степени	2 (6,5)	1 (1,7)	
НАПХТ – нейтропения	Отсутствие нейтропении	19 (61,3)	29 (49,2)	0,770
	Нейтропения 1-й степени	2 (6,5)	6 (10,2)	
	Нейтропения 2-й степени	2 (6,5)	8 (13,6)	
	Нейтропения 3-й степени	4 (12,9)	8 (13,6)	
	Нейтропения 4-й степени	4 (12,9)	8 (13,6)	
НАПХТ – тяжелая нейтропения	Отсутствие тяжелой нейтропении	23 (74,2)	43 (72,9)	0,894
	Развитие тяжелой нейтропении	8 (25,8)	16 (27,1)	
НАПХТ – гепатотоксичность	Отсутствие гепатотоксичности	21 (67,7)	38 (64,4)	0,750
	Гепатотоксичность 1-й степени	10 (32,3)	20 (33,9)	
	Гепатотоксичность 3-й степени	0 (0,0)	1 (1,7)	
НАПХТ – эметогенная токсичность	Отсутствие эметогенной токсичности	13 (41,9)	28 (47,5)	0,295
	Эметогенная токсичность 1-й степени	12 (38,7)	16 (27,1)	
	Эметогенная токсичность 2-й степени	5 (16,1)	15 (25,4)	
	Эметогенная токсичность 3-й степени	1 (3,2)	0 (0,0)	
НАПХТ – мукозиты	Отсутствие мукозитов	21 (67,7)	30 (50,8)	0,096
	Мукозиты 1-й степени	8 (25,8)	19 (32,2)	
	Мукозиты 2-й степени	1 (3,2)	10 (16,9)	
	Мукозиты 3-й степени	1 (3,2)	0 (0,0)	
НАПХТ – астения	Отсутствие астении	7 (22,6)	8 (13,6)	0,150
	Астения 1-й степени	11 (35,5)	36 (61,0)	
	Астения 2-й степени	12 (38,7)	14 (23,7)	
	Астения 3-й степени	1 (3,2)	1 (1,7)	
Примечание. НАПХТ – неадыювантная полихимиотерапия.				

Таблица 4. Оценка регрессии опухоли по Мандарду в зависимости от схемы ХТ
Table 4. Mandard evaluation of tumor regression according to chemotherapy regimen

Категории	Схема ХТ, абс. (%)		p
	FOLFOX	FLOT	
TRG0	0 (0,0)	1 (1,9)	0,423
TRG1	4 (15,4)	5 (9,4)	
TRG2	1 (3,8)	9 (17,0)	
TRG3	10 (38,5)	19 (35,8)	
TRG4	11 (42,3)	17 (32,1)	
TRG5	0 (0,0)	2 (3,8)	

Таблица 5. Токсичность адъювантной ХТ в зависимости от схемы лечения
Table 5. Toxicity of adjuvant chemotherapy depending on the treatment regimen

Показатели	Категории	Схема ХТ, абс. (%)		p
		FOLFOX	FLOT	
АПХТ – тяжелая токсичность	Развитие тяжелой токсичности	4 (17,4)	19 (43,2)	0,035*
АПХТ – тромбоцитопения	Отсутствие тромбоцитопении	19 (82,6)	41 (93,2)	0,393
	Тромбоцитопения 1-й степени	3 (13,0)	2 (4,5)	
	Тромбоцитопения 2-й степени	1 (4,3)	1 (2,3)	
АПХТ – нейтропения	Отсутствие нейтропии	14 (60,9)	18 (40,9)	0,349
	Нейтропения 1-й степени	5 (21,7)	8 (18,2)	
	Нейтропения 2-й степени	2 (8,7)	6 (13,6)	
	Нейтропения 3-й степени	1 (4,3)	9 (20,5)	
	Нейтропения 4-й степени	1 (4,3)	3 (6,8)	
АПХТ – тяжелая нейтропения	Отсутствие тяжелой нейтропии	21 (91,3)	32 (72,7)	0,114
	Развитие тяжелой нейтропии	2 (8,7)	12 (27,3)	
АПХТ – гепатотоксичность	Отсутствие гепатотоксичности	15 (65,2)	33 (75,0)	0,399
	Гепатотоксичность 1-й степени	8 (34,8)	11 (25,0)	
АПХТ – эметогенная токсичность	Отсутствие эметогенной токсичности	13 (56,5)	26 (59,1)	0,739
	Эметогенная токсичность 1-й степени	5 (21,7)	8 (18,2)	
	Эметогенная токсичность 2-й степени	5 (21,7)	8 (18,2)	
	Эметогенная токсичность 3-й степени	0 (0,0)	2 (4,5)	
АПХТ – мукозиты	Отсутствие мукозитов	13 (56,5)	23 (52,3)	0,428
	Мукозиты 1-й степени	4 (17,4)	11 (25,0)	
	Мукозиты 2-й степени	6 (26,1)	6 (13,6)	
	Мукозиты 3-й степени	0 (0,0)	3 (6,8)	
АПХТ – астения	Отсутствие астении	4 (17,4)	5 (11,4)	0,740
	Астения 1-й степени	11 (47,8)	21 (47,7)	
	Астения 2-й степени	8 (34,8)	15 (34,1)	
	Астения 3-й степени	0 (0,0)	2 (4,5)	
	Астения 4-й степени	0 (0,0)	1 (2,3)	

Примечание. АПХТ – адъювантная полихимиотерапия.

При анализе токсичности адъювантной ХТ в зависимости от схемы лечения получены статистически значимые различия. Результаты представлены в табл. 5.

В отличие от периоперационного этапа ХТ адъювантная ХТ по схеме FOLFOX характеризовалась меньшей токсичностью. Шансы развития тяжелой токсичности в группе FLOT оказались выше в 3,610 раза, различия шансов являлись статистически значимыми (95% ДИ 1,053–12,378; $p=0,035$). При этом остальные факторы, включая ECOG-статус пациента, не оказали статистически значимого влияния на развитие токсичности.

Обсуждение

Выбор оптимальной схемы периоперационной ХТ местно-распространенного рака желудка является актуальной проблемой в реальной клинической практике. Сами по себе возраст и сопутствующая патология пациента не всегда отражают функциональный резерв организма пациента. Предиктивные шкалы по оценке токсичности, такие как CARG и G8, не являются достаточным основанием для выбора схемы ХТ [5]. Часть отклонений клиничко-лабораторных параметров в этих шкалах являются следствием течения опухолевого процесса и могут нормализоваться уже после 1-го курса лечения.

Интенсификация режима ХТ с целью улучшения результатов лечения пациента сопровождается повышением токсичности. Согласно полученным нами данным тяжелая токсичность на дооперационном этапе оказалась одинаковой: 41,9% для схемы FOLFOX и 40,7% – для схемы FLOT. Учитывая изначально более тяжелую группу пациентов, получавших двухкомпонентный режим, следует принять во внимание довольно высокий показатель тяжелой токсичности, сопоставимый с трехкомпонентной ХТ.

Согласно данным исследования операция не выполнена у 5 (16,1%) на схеме FOLFOX и у 6 (10,2%) – на схеме FLOT ($p=0,502$). У 8 (15,1%) пациентов отмечен осложненный послеоперационный период, при этом все больные получили периоперационную ХТ по схеме FLOT ($p=0,048$).

Для сравнения в исследовании S. Al-Batran и соавт. все запланированные дооперационные циклы ХТ получили 119 (93%) из 128 пациентов в группе FLOT и 126 (92%) из 137 – группы ECF/ECX. Серьезные нежелательные явления, в том числе хирургические осложнения, отмечены у 40% пациентов в контрольной группе и 25% – в группе FLOT [4]. В исследовании R. Biffi и соавт. по сравнению переносимости и эффективности режима TCF (доцетаксел 75 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² + 5-ФУ 300 мг/м² суточная инфузия) в группе неoadъювантного лечения (34 пациента) ХТ в полном объеме получили 74% пациентов против 34% при проведении адъювантного лечения (35 пациентов) [6]. Статистически значимых различий по частоте серьезных побочных эффектов, а также послеоперационных осложнений и летальности не выявлено.

Обращает на себя внимание, что в нашем исследовании 80,8% патоморфологических ответов в группе FOLFOX и 67,9% в группе FLOT приходились на TRG3-4, полный ответ отмечен только у одного пациента. При этом в исследовании L. Ferri и соавт. 2011 г., где пациенты получили 3 дооперационных и 3 послеоперационных цикла по схеме DCF (доцетаксел 75 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² + 5-ФУ 750 мг/м² в течение 120 ч), полностью предоперационный этап лекарственного лечения смогли получить 37 (87%) пациентов, все 6 циклов завершили 56% пациентов, а полный патоморфологический ответ достигнут у 10% пациентов, выраженный частичный ответ – у 39% [7].

Среди 79 пациентов в нашем исследовании, прошедших оперативное лечение, адъювантная ХТ проведена 67 (84,8%) пациентам, и только 59 (65%) пациентов завершили полный объем комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка. Низкий процент тяжелой токсичности на адъювантном этапе лечения (17,4% в группе FOLFOX против 43,2% в группе FLOT) может объясняться тем, что данный этап лечения смогли получить именно сохраненные пациенты из 1-й группы. При этом процент токсичности в группе FLOT аналогичен проценту на дооперационном этапе (40,7%).

Для сравнения в исследовании S. Lorenzen и соавт. у пациентов старше 65 лет с аденокарциномой желудка или

гастроэзофагеального перехода 20 (90%) из 22 в группе FLO (без доцетаксела) и 18 (85%) из 21 в группе FLOT завершили все 4 цикла ХТ [8]. Из 43 пациентов начать адъювантный этап лечения смогли 20 (FLO, 11; FLOT, 9) и 11 закончили все 4 цикла. Редукция доз цитостатиков в связи с токсичностью чаще встречалась в группе FLOT (47,6% против 13,6%; $p=0,023$). Однако в группе FLOT отмечено большее количество полных и частичных ответов опухоли на лечение: 59% по сравнению с 18% при использовании режима FLO; $p=0,012$. Послеоперационные осложнения чаще встречались в группе FLOT (60% против 35%).

Эффективность и токсичность периоперационной ХТ по схеме FOLFOX оценена в исследовании, опубликованном в 2022 г. J. Yu и соавт. [9]. В многоцентровое рандомизированное исследование III фазы включены 583 пациента с местно-распространенным раком желудка, рандомизированных на получение ХТ по схеме FOLFOX или комбинации оксалиплатина 130 мг/м² в 1-й день и от 80 до 120 мг/сут S-1 перорально ежедневно в течение 2 нед (SOX); 283 пациента в группе FOLFOX получили предоперационную ХТ. Медиана возраста пациентов составила 62 года [от 24 до 80 лет], 73,9% – мужчины. После предоперационной ХТ 251 (88,7%) из 283 пациентов в группе FOLFOX приступил к операции. После операции 207 (73,1%) из 283 пациентов в группе FOLFOX получили послеоперационную ХТ. Наконец 168 (59,4%) из 283 пациентов в группе FOLFOX завершили все 6 циклов периоперационной ХТ. Наиболее распространенным гематологическим осложнением 3 или 4-й степени стала нейтропения – 69 (24,3%) из 283 пациентов в группе FOLFOX. Наиболее распространенным негематологическим осложнением 3 или 4-й степени в группе FOLFOX оказалась рвота – 28 (9,9%) из 283 пациентов, за которой следовала тошнота – 18 (6,4%) из 283 пациентов.

К ограничениям данного исследования можно отнести малый объем выборки и незрелые данные по ОВ и выживаемости без прогрессирования, не позволившие провести комплексный многофакторный анализ эффективности и безопасности периоперационной ХТ местно-распространенного рака желудка.

Заключение

По результатам проведенного проспективного одноцентрового исследования частота развития тяжелых осложнений на дооперационном этапе составила 41,9% для схемы FOLFOX и 40,7% для схемы FLOT, на адъювантном этапе – 17,4 и 43,2% соответственно. Высокие показатели токсичности у пожилых и коморбидных пациентов на схеме FOLFOX сопровождаются большим процентом незавершенности всех этапов

комплексного лечения местно-распространенного рака желудка и требуют разработки индивидуального подхода к лечению данной группы пациентов.

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. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №9 от 07.07.2020). 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 Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (protocol №9 dated 07.07.2020). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Источник финансирования. Работа проводилась при поддержке гранта Российского научного фонда №20-75-10158 «Фармакогенетические и фармакокинетические подходы к химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта на основе анализа состава тела».

Funding source. The study was supported by the Russian Science Foundation grant №20-75-10158 “Pharmacogenetic and pharmacokinetic approaches to chemotherapy of gastrointestinal tumors based on body composition analysis”.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии Минздрава России», 2022 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2022 godu. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. Moscow: MNI OI im. P. A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii Minzdrava Rossii”, 2022 (in Russian)].
2. Рак желудка. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574_1. Ссылка активна на 12.06.2024 [Gastric cancer. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation: approved at a meeting of the scientific and practical council of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574_1. Accessed: 12.06.2024 (in Russian)].
3. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, 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. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1697-708. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30531-9
4. Al-Batran SE, 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 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
5. Mariano C, Brennenstuhl S, Alibhai S, et al. Predictors and effects of toxicity experienced by older adults with cancer receiving systemic therapy in a randomized clinical trial of geriatric assessment. *J Geriatr Oncol.* 2023;14(7):101584. DOI:10.1016/j.jgo.2023.101584
6. Biffi R, Fazio N, Luca F, et al. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2010;16(7):868-74. DOI:10.3748/wjg.v16.i7.868
7. Ferri LE, Ades S, Alcindoe T, et al. Perioperative docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) for locally advanced esophageal and gastric adenocarcinoma: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol.* 2012;23(6):1512-7. DOI:10.1093/annonc/mdr465
8. Lorenzen S, Pauligk C, Homann N, et al. Feasibility of perioperative chemotherapy with infusional 5-FU, leucovorin, and oxaliplatin with (FLOT) or without (FLO) docetaxel in elderly patients with locally advanced esophagogastric cancer. *Br J Cancer.* 2013;108(3):519-26. DOI:10.1038/bjc.2012.588
9. Yu J, Gao J, Chen L, et al. Effect of S-1 Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil, Leucovorin Plus Oxaliplatin as Perioperative Chemotherapy for Locally Advanced, Resectable Gastric Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022;5(2):e220426. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.0426

Статья поступила в редакцию /

The article received: 28.08.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU