

Периоперационная химиотерапия рака желудка: состояние проблемы

В.К.Лядов^{✉1,2}, О.А.Пардабекова², М.А.Лядова²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а;

²Клиническая больница №1 МЕДСИ. 143442, Россия, Московская обл., Красногорский р-н, Пятницкое ш., 6-й км
✉vlyadov@gmail.com

Рак желудка занимает одну из лидирующих позиций в мире по распространенности и смертности среди злокачественных новообразований. Результаты хирургического лечения местно-распространенного рака желудка неудовлетворительны в связи с высокой частотой прогрессирования после операции. В настоящее время периоперационная (до- и послеоперационная) химиотерапия в сочетании с радикальным оперативным вмешательством рекомендована пациентам, страдающим раком желудка IB–III стадии. Мы провели анализ исследований, посвященных проблеме выбора оптимального режима периоперационной химиотерапии при местно-распространенном и олигометастатическом раке желудка. Наибольшая эффективность отмечена у таксансодержащего режима FLOT, применение которого в рамках рандомизированного многоцентрового исследования III фазы позволило увеличить медиану общей выживаемости пациентов до 50 мес. Применение периоперационной химиотерапии в сочетании с анти-Her2-терапией, иммунотерапией или любым другим биологически направленным препаратом возможно лишь в рамках клинических исследований.

Ключевые слова: рак желудка, периоперационная химиотерапия, таксаны.

Для цитирования: Лядов В.К., Пардабекова О.А., Лядова М.А. Периоперационная химиотерапия рака желудка: состояние проблемы. Современная Онкология. 2018; 20 (2): 56–60. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.2.56-60

Review

Perioperative chemotherapy for gastric cancer: the current state

V.K.Lyadov^{✉1,2}, O.A.Pardabekova², M.A.Lyadova²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a;

²Clinical Hospital №1 MEDSI. 143442, Russian Federation, Moskovskaia obl., Krasnogorskii r-n, Piatnitskoe sh., 6-i km
✉vlyadov@gmail.com

Abstract

Gastric cancer has one of the leading positions in the world in the prevalence and mortality among malignant tumors. The results of surgical treatment of locally advanced gastric cancer remain generally poor due to the high rate of relapse after surgery. Currently, perioperative (pre- and postoperative) chemotherapy in combination with surgery is recommended for patients with stage \geq IB resectable gastric cancer. We analyzed the studies devoted to the problem of choosing the optimal regimen of perioperative chemotherapy in locally advanced and oligometastatic gastric cancer. The highest efficacy was observed in the taxan-containing regimen FLOT which allowed to increase the median overall survival up to 50 months in a randomized controlled phase III trial. The use of perioperative chemotherapy with anti-Her2 therapy, immunotherapy or any other biologic drug remains investigational.

Key words: gastric cancer, perioperative chemotherapy, taxanes.

For citation: Lyadov V.K., Pardabekova O.A., Lyadova M.A. Perioperative chemotherapy for gastric cancer: the current state. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (2): 56–60. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.2.56-60

Введение

Рак желудка занимает одно из ведущих мест в мире по распространенности и находится на третьем месте по смертности после рака легкого и печени [1]. В России ежегодно выявляют более 37 тыс. заболевших раком желудка, при этом более 30 тыс. погибают от этого заболевания [2]. У подавляющего большинства пациентов заболевание диагностируют на этапе местно-распространенного или метастатического процесса, что приводит к показателю однодневной летальности 49,2% [3].

Недостаточная эффективность хирургического лечения при местно-распространенном и метастатическом раке желудка привела к активному изучению и развитию комбинированных подходов к лечению. Задачами периоперационной или неoadъювантной химиотерапии (ХТ) при раке желудка являются уменьшение размеров первичной опухоли и метастазов, увеличение количества R0-резекций, раннее воздействие на микрометастазы, селекция пациентов с наиболее благоприятным прогнозом, улучшение показателей безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ). В настоящее время Европейское общество медицинской

онкологии (ESMO) рекомендует всем пациентам с раком желудка, начиная со стадии IB, проводить хирургическое лечение в сочетании с периоперационной ХТ [4].

В то же время эффективность и профиль безопасности предложенных для этой цели режимов, включающих наряду с фторопиримидинами препараты платины, антрациклинового ряда, таксаны, заметно различаются. Кроме того, активно изучается возможность добавления к стандартным схемам лечения таргетных препаратов, в том числе ингибиторов иммунных контрольных точек [5]. Нами проведен анализ исследований, посвященных проблеме выбора оптимального режима периоперационной ХТ при местно-распространенном и олигометастатическом раке желудка.

Терапия на основе препаратов платины и антрациклинов

Одним из первых крупных рандомизированных исследований III фазы, посвященных периоперационной лекарственной терапии рака желудка и аденокарциномы пищевода, стало английское исследование MAGIC [6]. Авторами было показано увеличение 5-летней ОВ с 23 до 36% в группе паци-

ентов, получивших периоперационную (3 цикла до и 3 цикла после операции) ХТ по схеме ECF (эпирубицин 50 мг/м² + цисплатин 60 мг/м² + 5-фторурацил 200 мг/м²). Из 237 пациентов, которые начали неoadъювантную ХТ, 215 завершили полностью 3 цикла (91%). Адъювантный этап лечения начали лишь 137 из 209 (66%) оперированных пациентов, а завершить 3 цикла послеоперационной терапии смогли только 104 (50%) пациента. При этом проведение периоперационной терапии позволило увеличить частоту R0-резекций с 70 до 79% ($p=0,03$). Было также показано, что размер первичной опухоли был статистически значимо меньше (3 см) в группе ХТ по сравнению с группой контроля (5 см, $p<0,001$).

В дальнейшем накопленный по ходу исследования MAGIC клинический материал послужил основой для нескольких аналитических работ, имеющих важное прикладное значение. В частности, в исследовании E.Smyth и соавт. [7] были изучены патоморфологические предикторы выживаемости пациентов. Для этой цели 2 независимых патологоанатома, не имеющих информации о проведенном лечении, провели оценку степени ответа опухоли на лечение у 159 пациентов, прошедших комбинированное лечение. Использовали шкалу опухолевого ответа Mandard, при которой степени 1 и 2 – полная (фиброз без опухолевых клеток) и выраженная регрессия (единичные клетки опухоли рассеянные на фоне полей фиброза), а степени 3–5 – неполный ответ либо его отсутствие. Для удобства анализа объединили степени 1 и 2 в группу «ответчиков» и 3–5 – в группу «неответчиков». Медиана ОВ в группе «ответчиков» не было достигнуто, в группе «неответчиков» составила 20 мес, 5-летняя выживаемость составила 59% против 29% соответственно ($p=0,02$).

Проведенный по ходу этого исследования многофакторный анализ показал, что независимым предиктором неблагоприятного исхода лечения у перенесших ХТ пациентов служит наличие метастазов в удаленных лимфатических узлах (ypN+), но не степень патоморфологического ответа 3–5. Показатель 5-летней выживаемости составил при статусе ypN0 66% при хорошем (степень 1–2) ответе и 72% при плохом (степень 3–5), а при статусе ypN+ достиг лишь 50% при хорошем ответе первичной опухоли и 16% – при плохом. Медиана ОВ составила у ypN+ пациентов лишь 17 мес при степени ответа 1–2 и 15,5 мес при степени ответа 3–5, что приблизительно соответствовало медиане ОВ в группе rN+ пациентов, не получавших ХТ (19 мес). Наличие мутаций в генах KRAS, BRAF, PIK3CA, TP53, а также различия в экспрессии PTEN и HER2 не влияли на вероятность статуса ypN+.

Также большое клиническое значение имеют представленные в 2017 г. результаты анализа исследования MAGIC в отношении влияния микросателлитной нестабильности (MSI) и дефицита генов репарации ДНК (MMR) на выживаемость пациентов [8]. Была изучена продолжительность жизни 303 пациентов (283 с низким показателем MSI и 20 – с наличием микросателлитной нестабильности). У 254 пациентов также имелись сведения о состоянии генов MMR. Микросателлитная нестабильность отмечалась лишь среди пациентов с опухолями, расположенными в желудке (8,5%), но не в пищеводе или на уровне пищеводно-желудочного перехода. В группе пациентов с микросателлитной нестабильностью или дефицитом MMR, не получавших периоперационную ХТ, медиана ОВ не была достигнута (при низком показателе MSI медиана ОВ в этой группе больных составила 20,5 мес). Напротив, медиана выживаемости в группе получавших ХТ пациентов с микросателлитной нестабильностью или дефицитом MMR составила 9,6 мес против 19,5 мес в группе пациентов с низким показателем MSI или нормальным состоянием генов MMR ($p=0,03$). Ни у одного из пациентов с микросателлитной нестабильностью не было отмечено значимого (степени 1 и 2 по шкале Mandard) патоморфологического ответа опухоли на ХТ.

Во французском исследовании III фазы FNCLCC-FFCD приняли участие 224 пациента с аденокарциномой нижней трети пищевода, пищеводно-желудочного перехода или желудка. Осуществлялась рандомизация в группы хирургии ($n=111$) и периоперационной ХТ ($n=113$), которая включала 1–3 цикла неoadъювантной ХТ и 3–4 цикла адъювантной ХТ по схеме 5-фторурацил 800 мг/м² (инфузия в течение

120 ч) + цисплатин 100 мг/м². Частота R0-резекций в группе периоперационной ХТ составила 84%, в хирургической группе – 74%. Только 54 пациента из 109 (50%) оперированных получили послеоперационный компонент терапии. В группе периоперационной ХТ были отмечены более высокие уровни БРВ ($p=0,003$) и ОВ ($p=0,02$): 34% против 19% и 38% против 24% соответственно [9].

Наконец, интерес вызывают представленные в 2017 г. результаты английского исследования III фазы MRC OE05 [10], посвященного сравнению результатов неoadъювантной ХТ при местно-распространенной аденокарциноме пищевода и пищеводно-желудочного перехода, поскольку у 165 пациентов (18% от их общего числа) отмечены опухоли 2-го типа по классификации Зиверта (Siewert). Сравнивали эффективность и безопасность 4 циклов неoadъювантной терапии по схеме ECX и 2 циклов по схеме CF. Медиана выживаемости практически не отличалась (26 мес против 23 мес, $p=0,19$), также не было различий по числу послеоперационных осложнений (62% против 56%, $p=0,089$), в связи с чем авторами исследований сделан вывод об отсутствии преимуществ у более длительной и сложной схемы ECX в данной группе пациентов.

Необходимо отметить, что все три указанных исследования включали большое число пациентов с аденокарциномой пищевода или пищеводно-желудочного перехода, что отражает особенности заболеваемости раком пищевода и желудка в странах Западной Европы, однако не в полной мере соответствует характерному для нашей страны преобладанию дистально расположенных опухолей желудка. Кроме того, значительным недостатком двух первых исследований является отсутствие единого диагностического алгоритма с включением лапароскопии и перитонеальных смывов, а также систематического подхода к проведению операции, в результате чего менее чем у 1/2 пациентов с опухолями желудка была проведена адекватная по объему D₂-лимфаденэктомия.

Роль таксанов в периоперационной ХТ рака желудка

Учитывая данные об эффективности препаратов таксанового ряда при лечении метастатического рака желудка, был проведен ряд исследований, посвященных применению различных таксаносодержащих комбинаций в периоперационном режиме. Первые данные были получены в ходе небольших когортных исследований.

Так, в исследовании L.Ferri и соавт. 2011 г. [11] были включены 43 пациента с местно-распространенной аденокарциномой пищевода (11), гастроэзофагеального перехода (25) и желудка (7). Периоперационная ХТ состояла из 3 дооперационных и 3 послеоперационных циклов по схеме DCF (доцетаксел 75 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² + 5-фторурацил 750 мг/м² в течение 120 ч). Полностью предоперационный этап лекарственного лечения смогли получить 37 пациентов (87%), все 6 циклов завершили 56% пациентов. У 41 оперированного пациента успешно выполнено хирургическое вмешательство в объеме R0. Полный патоморфологический ответ (отсутствие видимых опухолевых клеток) был достигнут у 10% пациентов, выраженный частичный ответ (регрессия опухоли более чем на 50%) – 39%. Показатель 3-летней ОВ составил 60%.

Результаты схожего по дизайну исследования II фазы с применением схемы DCX (замена 5-фторурацила на капецитабин) были опубликованы P.Thuss-Ratience и соавт. в 2012 г. [12]. Всего 3 цикла предоперационной терапии успешно завершили 94% из 51 пациента с морфологически доказанной аденокарциномой желудка (29,4%), гастроэзофагеального перехода (60,8%) либо нижней трети пищевода (6,8%). Полностью 6 курсов лечения смогли завершить 53% пациентов. Количество R0-резекций составило 90%, полный патоморфологический ответ на лечение был зарегистрирован у 7 из 49 (13,7%) оперированных пациентов, в том числе у 3 больных с диффузным типом опухоли. Необходимо отметить, что в данном исследовании отсутствие первичной профилактики нейтропении с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора привело к

резкому возрастанию числа пациентов с нейтропенией 3–4-й степени и фебрильной нейтропенией по сравнению с работой L.Ferri и соавт. (76,5% против 14% и 21,5% против 2% соответственно).

Небольшое рандомизированное исследование по сравнению переносимости и эффективности режима TCF (доцетаксел 75 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² + 5-фторурацил 300 мг/м² суточная инфузия) в неоадьювантном (34 пациента) и адьювантном (35 пациентов) режимах представлено R.Biffi и соавт. [13]. В группе неоадьювантного лечения ХТ в полном объеме получили 74% пациентов против 34% при проведении адьювантного лечения. Статистически значимых различий по частоте серьезных побочных эффектов, а также послеоперационных осложнений и летальности не выявлено.

Некоторые исследователи рассматривают возможность использования менее токсичного таксаносодержащего режима FLOT. Так, в исследовании NeoFLOT C.Schulz и соавт. [14] изучена эффективность 6 курсов ХТ FLOT (5-фторурацил 2600 мг/м² инфузия 24 ч + лейковорин 200 мг/м² + оксалиплатин 85 мг/м² + доцетаксел 50 мг/м², интервал между циклами 14 дней) в неоадьювантном режиме. Число R0-резекций составило 86%. Полный патоморфологический ответ (ст. 1a по классификации Becker) достигнут у 20% оперированных пациентов (10/50), еще у 20% определялось менее 10% интактных опухолевых клеток (ст. 1b). Среди этих двух групп пациентов («ответчиков») у 85% выявлен кишечный тип опухоли, у 10% (2/20) – диффузный тип и у 5% (1/20) – смешанный вариант. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 33 мес. Медиана ОВ за время наблюдения не достигнута. Подгрупповой анализ показал, что у пациентов с патоморфологическим ответом по Becker ст. 1a/1b показатель ОВ выше, чем у пациентов с патоморфозом ст. 2–3. Редукция доз цитостатиков произведена у 25 (43%) пациентов. Наиболее часто отмечались следующие осложнения 3–4-й ст.: нейтропения (29%), лейкопения (24%), в том числе фебрильная нейтропения у 1 (1,7%) пациента, диарея (12%), мукозит (7%), тошнота (5%), нейросенсорная токсичность (5%).

S.Lorenzen и соавт. [15] провели сравнение режимов периоперационной ХТ 5-фторурацил + лейковорин + оксалиплатин с включением доцетаксела (FLOT) и без него (FLO) у пациентов старше 65 лет с аденокарциномой желудка или гастроэзофагеального перехода. Из 43 пациентов, начавших предоперационную ХТ, 38 завершили все 4 цикла [FLO, 20 из 22 (90%); FLOT, 18 из 21 (85%)], 32 подверглись дальнейшему хирургическому лечению. Из 43 пациентов начать адьювантный 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%). У пациентов, получающих FLOT, отмечена тенденция к увеличению медианы БРВ (21 мес) по сравнению с FLO (12 мес).

Наконец, S.Al-Batran и соавт. [16] представили результаты крупного многоцентрового исследования II/III фазы. В рамках II фазы данного исследования 300 пациентов были 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, в том числе хирургические осложнения, были отмечены у 40% пациентов в контрольной группе и 25% в группе FLOT. Полный патоморфологический ответ опухоли на лечение был диагностирован у 16% пациентов в группе FLOT и 6% пациентов в контрольной группе. В рамках III фазы исследования были рандомизированы 714 пациентов, при этом медиана ОВ составила 50 мес в группе FLOT против 35 мес в группе ECF/ECX, медиана БРВ – 30 мес против 18 мес, соответственно, различия значимы [17].

S.Lorenzen и соавт. [18] провели сравнение БРВ у пациентов, получавших ХТ с включением доцетаксела, в зависимости от степени патоморфологического ответа. Были проанализированы 120 пациентов из 3 многоцентровых исследований II фазы. Полный ответ (pCR) был достигнут у 18 (15%) пациентов. Локализация опухоли в области гастроэзофагеального перехода была определена как единственный значимый предиктор pCR ($p=0,019$). Медиана БРВ в группе pCR не была достигнута, у остальных пациентов составила 21 мес (отношение рисков 0,38; 95% доверительный интервал 0,16–0,87; 3-летняя выживаемость без прогрессирования 71,8%±10,7% и 37,7%±5,1% соответственно, $p=0,018$).

Роль таргетных препаратов в периоперационной терапии

В настоящее время проводится ряд исследований II/III фазы, посвященных изучению эффективности таргетных препаратов в периоперационном режиме. В частности, исследование FLOT-6 должно ответить на вопрос, влияет ли добавление трастузумаба и пертузумаба к режиму FLOT на выраженность патоморфологического ответа и выживаемость пациентов с HER2-позитивным местно-распространенным раком желудка [19]. Концепция данного исследования основана на результатах исследования ToGA, показавшего значимое увеличение ОВ при добавлении трастузумаба к терапии HER2-позитивного метастатического рака желудка [20]. Также в настоящее время проводится исследование II фазы в группе пациентов с HER2-позитивным местно-распространенным раком желудка, посвященное сравнению эффективности неоадьювантного режима цисплатин/5-фторурацил с добавлением только трастузумаба или трастузумаба и пертузумаба [21].

Также изучаются возможности антиангиогенной терапии. В ходе британского исследования MRC ST03 было показано, что добавление бевацизумаба к периоперационной ХТ не только не улучшает результаты, но и приводит к увеличению числа раневых осложнений у пациентов [22]. Исследование II фазы FLOT-7 (RAMSES) направлено на оценку эффективности рамуцирумаба (моноклонального антитела к VEGFR-2) в сочетании с FLOT [23].

Наконец, проводится включение пациентов в исследование II фазы, оценивающие добавление ингибитора PD-1 пембролизумаба к периоперационной ХТ [24, 25].

Периоперационная терапия и хирургия при олигометастатическом поражении

Палиативные резекции желудка без предшествующей ХТ у пациентов с отдаленными метастазами на сегодняшний день не могут быть рекомендованы при отсутствии жизненных показаний к такому вмешательству. Проведенное в Азии крупное исследование REGATTA убедительно продемонстрировало, что продолжительность жизни пациентов, получивших только лекарственное лечение, значимо выше, чем у оперированных на желудке (без удаления метастатических очагов) больных: 17 мес против 14 мес соответственно [26]. В то же время необходимо отметить, что в рамках данного исследования у нескольких пациентов в группе палиативной ХТ был отмечен полный клинический ответ метастазов на лечение, что позволило провести резекцию желудка.

В целом на сегодняшний день не существует убедительных данных, свидетельствующих в пользу отказа от операции у пациентов с ограниченным (олигометастатическим) процессом при условии благоприятного ответа на лекарственное лечение. Наиболее крупным исследованием II фазы, посвященным поиску решения этой проблемы, стало немецкое исследование FLOT-3, в рамках которого у 60 пациентов была зарегистрирована олигометастатическая форма заболевания [27]. При этом у 27 пациентов отмечались метастазы в забрюшинные лимфатические узлы, 11 – единичные метастазы в печень, 10 – в легкие, у остальных 11 пациентов было отмечено ограниченное поражение брюшины либо иных органов. Из 60 пациентов полная клиническая регрессия опухолевого процесса после 4 циклов FLOT была отмечена у 6 (10%), частичная – у 30 (50%). Операция была выполнена у 36 пациентов, в том числе у 17 больных наряду

с первичной опухолью выполнялась метастазэктомия в объеме лимфаденэктомии D3 либо резекции пораженных метастазами органов. Медиана ОВ у 36 оперированных пациентов составила 31 мес при 16 мес у 24 неоперированных пациентов. Эти результаты стали основанием для исследования III фазы FLOT5, набор пациентов в которое начался в 2018 г. [28].

Заключение

Периоперационная ХТ является основным вариантом лечения местно-распространенного рака желудка и пище-

водно-желудочного перехода в европейских странах. Наибольшая эффективность отмечена у таксаносодержащего режима FLOT, применение которого позволило увеличить медиану ОВ до 50 мес. Роль таргетных препаратов и хирургии при олигометастатическом поражении в настоящее время активно изучается. Важным вопросом для дальнейших исследований представляется оценка переносимости и клинической необходимости адъювантного этапа периоперационной терапии, в том числе в зависимости от выраженности патоморфологического ответа на лечение и поражения лимфатических узлов.

Литература/References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2014.
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. / Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. [in Russian]
3. Давыдов МИ, Аксель ЕМ. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 г. М., 2015. / Davydov MI, Aksel EM. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2013 g. M., 2015. [in Russian]
4. Smyth EC, Verbeij M, Allum W et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (5): v38–v49.
5. Cartwright E, Cunningham D. The Role of Systemic Therapy in Resectable Gastric and Gastro-oesophageal Junction Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2017; 18: 69.
6. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.
7. Smyth EC, Fassan M, Cunningham D et al. Effect of pathologic tumor response and nodal status on survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy trial. *J Clin Oncol* 2016; 34 (23): 2721–7.
8. Smyth EC, 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.
9. Ycbou M, Boige V, Pignon JP et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715–21.
10. Alderson D, Cunningham D, Nankivell M et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18 (9): 1249–60.
11. Ferri LE, Ades S, Alcindor 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.
12. Thuss-Patience PC, Hofheinz RD, Arnold D et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and capecitabine (DCX) in gastro-oesophageal adenocarcinoma: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft internistische onkologie (AIO) {dagger}. *Ann Oncol* 2012; 23: 2827–34.
13. 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: 868–74.
14. Schulz C, Kullmann F, Kunzmann V. NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma-Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. *Int J Cancer* 2015; 137 (3): 678–85.
15. Lorenzen S, Pauligk C, Homann N. 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.
16. 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.
17. Al-Batran SE, Homann N, Schmalenberg H et al. Peri-operative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastro-oesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): a multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl. 15): 4004.
18. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Al-Batran SE et al. Impact of pathologic complete response on disease-free survival in patients with esophagogastric adenocarcinoma receiving preoperative docetaxel-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013; 24 (8): 2068–73.
19. Al-Batran S-E, zur Hausen G, NCT02581462 – FLOT vs. FLOT/berceptin/pertuzumab for perioperative therapy of adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction expressing HER-2. A phase II/III trial of the AIO. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02581462>
20. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 376 (9742): 687–97.
21. Wagner AD. NCT02205047 – neoadjuvant study using trastuzumab or trastuzumab with pertuzumab in gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (INNOVATION). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02205047>
22. Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2–3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 357–70.
23. Al-Batran S-E, Bankstahl US. NCT02661971 – perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma – RAMSES – a phase II/III trial of the AIO. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02661971>
24. Sun W. NCT02943603 – a study of perioperative mFOLFOX6 plus pembrolizumab in patients with potentially resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction (GEJ) and stomach. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02943603>
25. Otap D, Shab M, Oberstein P. NCT02918162 – perioperative chemo and pembrolizumab in gastric cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02918162>
26. Fujitani K, Yang H-K, Mizusawa J et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 309–18.
27. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: the AIO-FLOT3 trial. *JAMA Oncol* 2017.

28. Al-Batran SE, Goetze TO, Mueller DW et al. The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with li-

mited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction – a phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGL. *BMC Cancer* 2017; 17 (1): 893.

Сведения об авторах

Лядов Владимир Константинович – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, хирург отд-ния торакоабдоминальной онкологии и маммологии КБ №1 МЕДСИ. E-mail: vlyadov@gmail.com

Пардабекова Олеся Анатольевна – врач-онколог отд-ния онкологии (химиотерапии) КБ №1 МЕДСИ. E-mail: Olesya.pardabekova@mail.ru

Лядова Марина Александровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием онкологии (химиотерапии) КБ №1 МЕДСИ. E-mail: m.skrypnikova@mail.ru