

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-7-17

Цитирование: Калинин А. Е., Авдюхин И. Г., Неред С. Н., Бесова Н. С., Трякин А. А., Артамонова Е. В. и соавт. Предварительные результаты исследования по оценке эффективности периоперационной химиотерапии в режиме FOLFIRINOX в сравнении с режимом FLOT у больных операбельной аденокарциномой желудка или кардиоэзофагеального перехода (II–III тип по классификации SIEWERT) cT4aN0M0, T1–4cN+cM0. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #4, стр. 7–17.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ FOLFIRINOX В СРАВНЕНИИ С РЕЖИМОМ FLOT У БОЛЬНЫХ ОПЕРАБЕЛЬНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЖЕЛУДКА ИЛИ КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА (II–III ТИП ПО КЛАССИФИКАЦИИ SIEWERT) cT4aN0M0, T1–4cN+cM0

А.Е. Калинин¹, И.Г. Авдюхин¹, С.Н. Неред¹, Н.С. Бесова¹, А.А. Трякин¹, Е.В. Артамонова¹, Т.А. Титова¹, Е.С. Обаревич¹, Е.О. Игнатова¹, Н.А. Козлов¹, О.В. Россомахина², Н.А. Шишкина¹, Е.С. Колобанова¹, О.А. Малихова¹, М.Г. Абгарян¹, М.П. Никулин¹, П.П. Архири¹, Л.А. Вашакмадзе¹, И.Н. Перегородиев¹, Э.А. Сулейманов³, И.С. Стилиди¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святого Луки», Луганск, Луганская Народная Республика

³ Министерство здравоохранения Чеченской Республики, Грозный, Россия

Введение: В настоящий момент основным подходом к лечению больных операбельным раком желудка (РЖ) и кардио-эзофагеального перехода (КЭП) является проведение периоперационной химиотерапии в режиме FLOT. Режим mFOLFIRINOX показал свою эффективность и безопасность при диссеминированной аденокарциноме желудка и КЭП. В данной статье представлены предварительные результаты оценки эффективности и безопасности периоперационной химиотерапии в режиме FOLFIRINOX у больных операбельным РЖ и пищеводно-желудочного перехода.

Материалы и методы: Исследование FOLFIRINOX/FLOT — открытое рандомизированное исследование 2/3 фазы. Набор пациентов в работу открыт в январе 2019 года и продолжается в настоящий момент. Критериями включения больных являются: гистологически подтвержденная резектабельная аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного перехода II–III типа по классификации Siewert с клинической стадией cT4aN0M0, cT1–4N1–3M0 или cT2–4N0–3M0 с тотальным или субтотальным поражением желудка. В качестве схем периоперационной химиотерапии использовали режимы FLOT: доцетаксел 50 мг/м² в день 1, оксалиплатин 85 мг/м² в день 1, лейковорин 200 мг/м² в день 1, 5-фторурацил (5ФУ) 2600 мг/м² за 24 часа, начиная с 1 дня, или режим mFOLFIRINOX: иринотекан 180 мг/м² в день 1, оксалиплатин 85 мг/м² в день 1, лейковорин 200 мг/м² в день 1, 5ФУ 250 мг/м² струйно в 1 день и далее 2200 мг/м² за 48 часов, начиная с 1 дня. Первичной конечной точкой исследования является 5-летняя общая выживаемость.

Результаты: Все запланированные предоперационные курсы химиотерапии в группе FLOT (n = 29) проведены 25 (86%) больным, в группе FOLFIRINOX (n = 24) — 22 пациентам (92%). Досрочно прекратили лечение 4 (12%) и 2 (8%) пациента в группах FLOT и FOLFIRINOX соответственно. Хирургический этап выполнен 48 пациентам (91%) (25 [86%] в группе FLOT и 23 [96%] в группе FOLFIRINOX). Полный регресс опухолевого процесса (Mandard 1) достигнут у 4 пациентов (2 [7%] в группе FLOT и 2 [8%] в группе FOLFIRINOX). Послеоперационные осложнения выявлены у 2 больных (8%) в группе FLOT и у 4 (17%) в группе FOLFIRINOX. Тридцать три пациента (62%) получили все запланированные курсы лечения после операции: FLOT — у 19 (66%) и FOLFIRINOX — у 14 (58%) соответственно.

Выводы: Предварительные результаты исследования FOLFIRINOX/FLOT показывают сопоставимую переносимость режимов и частоту полных патоморфологических регрессов опухоли. Однако отмечается более высокая частота послеоперационных осложнений среди больных, получивших режим FOLFIRINOX, в сравнении с группой больных, получивших режим FLOT.

Ключевые слова: Периоперационная химиотерапия, аденокарцинома желудка, аденокарцинома кардиоэзофагеального перехода, FLOT, FOLFIRINOX

ВВЕДЕНИЕ

Результаты лечения больных операбельным раком желудка и пищеводно-желудочного перехода остаются неудовлетворительными. В настоящий момент комбинированный подход является наиболее эффективным методом терапии для этой категории пациентов. Проведение периоперационной химиотерапии в режиме FLOT в настоящий момент является стандартом для больных операбельным раком желудка (РЖ), начиная со стадии T2N0, и позволяет достигнуть 5-летней общей выживаемости (ОВ) в 45% в европейской популяции больных. Однако такие результаты нельзя назвать удовлетворительными, в связи с чем, продолжается поиск новых подходов к лечению.

В НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина для больных диссеминированным РЖ и кардиоэзофагеального перехода (КЭП) разработан и внедрен в рутинную клиническую практику режим mFOLFIRINOX. На основании наших данных объективный ответ на фоне терапии зарегистрирован у 56,6% пациентов при контроле роста опухоли в 84,6%. При медиане наблюдения в 7 мес. медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) составила 8,7 мес., а медиана ОВ не достигнута.

Представленные данные послужили поводом к исследованию эффективности данного режима у больных операбельным раком желудка.

МЕТОДЫ

Исследование FOLFIRINOX/FLOT — открытое рандомизированное исследование II/III фазы. Набор пациентов в исследование открыт в январе 2019 года и продолжается в настоящий момент. Критериями включения больных в исследование являются: гистологически подтвержденная резектабельная аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного перехода II–III типа по классификации Siewert cT4aN0M0, cT1–4N1–3M0 или cT2–4N0–3M0 с тотальным или субтотальным поражением желудка (субтотальное поражение подразумевает, что свободной от опухоли остается менее половины одного отдела желудка — проксимального, тела или антрального отдела), возраст пациента 18–70 лет, статус ECOG 0–2, абсолютное число нейтрофилов $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина $\geq 9 \text{ г/дл}$, АСТ $\leq 3,0 \times \text{ВГН}$ (верхняя граница нормы) ($< 101 \text{ Е/л}$), АЛТ $\leq 3,0 \times \text{ВГН}$ ($< 120 \text{ Е/л}$), общ. билирубин $\leq 1,5 \times \text{ВГН}$ ($< 30 \text{ мкмоль/л}$), альбумин $> 29 \text{ г/л}$, сохраненная функция почек.

Критерии исключения: осложненное течение рака желудка (кровотечение, перфорация, суб- и декомпенсированный стеноз выходного отдела желудка), требующие выполнения хирургического или иного вмешательства, наличие отдаленных метастазов, первично-множественный характер онкологического заболевания, кроме рака шейки матки in situ и базальноклеточного рака кожи после радикального лечения, проведенная ранее химиотерапия,

лучевая терапия по поводу рака желудка, диарея ≥ 2 ст. по критериям NCIC–CTCAE версия 4.1; хроническая диарея или синдром короткой кишки, тяжелые сопутствующие заболевания (неконтролируемая артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсульт давностью менее 6 месяцев, психические расстройства, другие опухоли и прочие), периферическая полинейропатия ≥ 2 ст. по критериям NCIC–CTCAE версия 4.1, клинически значимая болезнь коронарных артерий (III/IV по NYHA функциональной классификации стенокардии), застойная сердечная недостаточность (NYHA III/IV), клинически значимая кардиомиопатия, наличие инфаркта миокарда в течение последних 6 месяцев или высокий риск неконтролируемой аритмии, гепатит В или С в активной стадии, ВИЧ-инфицирование, серьезные сопутствующие соматические и психические заболевания/отклонения, территориальные причины, которые могут воспрепятствовать участию больного в протоколе.

Обследование больных было стандартным и включало: компьютерную томографию грудной клетки (КТ), брюшной полости и малого таза с двойным контрастированием или ПЭТ-КТ (в случае умеренно- или высокодифференцированной гистологической структуры опухоли), гастроскопию с эндосонографией, диагностическую лапароскопию с цитологическим исследованием смывов с брюшины.

Информированное согласие было утверждено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России и комитетами онкологических центров, участвующих в работе. Исследование проводится в соответствии с Хельсинской декларацией и рекомендациями по проведению клинических исследований, утвержденными на международной конференции по гармонизации (International Conference on Harmonization). Координация, сбор и анализ данных исследования проводился в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

ХИМИОТЕРАПИЯ И ОПЕРАЦИЯ

В качестве режима периоперационной химиотерапии использовали режимы FLOT: доцетаксел 50 мг/м^2 в день 1, оксалиплатин 85 мг/м^2 в день 1, лейковорин 200 мг/м^2 в день 1, 5ФУ $2600 \text{ мг/м}^2 \times 24$ часа, начиная с 1 дня, или режим mFOLFIRINOX: иринотекан 180 мг/м^2 в день 1, оксалиплатин 85 мг/м^2 в день 1, лейковорин 200 мг/м^2 в день 1, 5ФУ 250 мг/м^2 струйно в 1 день и далее $2200 \text{ мг/м}^2 \times 48$ часов, начиная с 1 дня. Колоние-стимулирующие факторы вводились согласно рутинной клинической практике, принятой в центре. Химиотерапия проводилась каждые 2 недели, всего 4 курса до операции и 4 курса после. Врач опрашивал и осматривал пациента перед началом каждого курса химиотерапии, оценивал статус пациента в соответствии с классификацией ECOG, оценивал побочные эффекты химиотерапии, дополнительно измеряли вес больного и выполняли общий и биохимический анализ крови.

Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

Рестадирование производилось на основании данных эндоскопии и компьютерной томографии (допустимо было выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) или ПЭТ-КТ в зависимости от исследования, проведенного до начала лечения). В случае увеличения опухоли

и/или регионарных лимфоузлов в размерах, повторно выполняли диагностическую лапароскопию с забором смывов с брюшины.

Операцию планировали через 4–6 недель после окончания последнего курса химиотерапии. В случае опухолевой

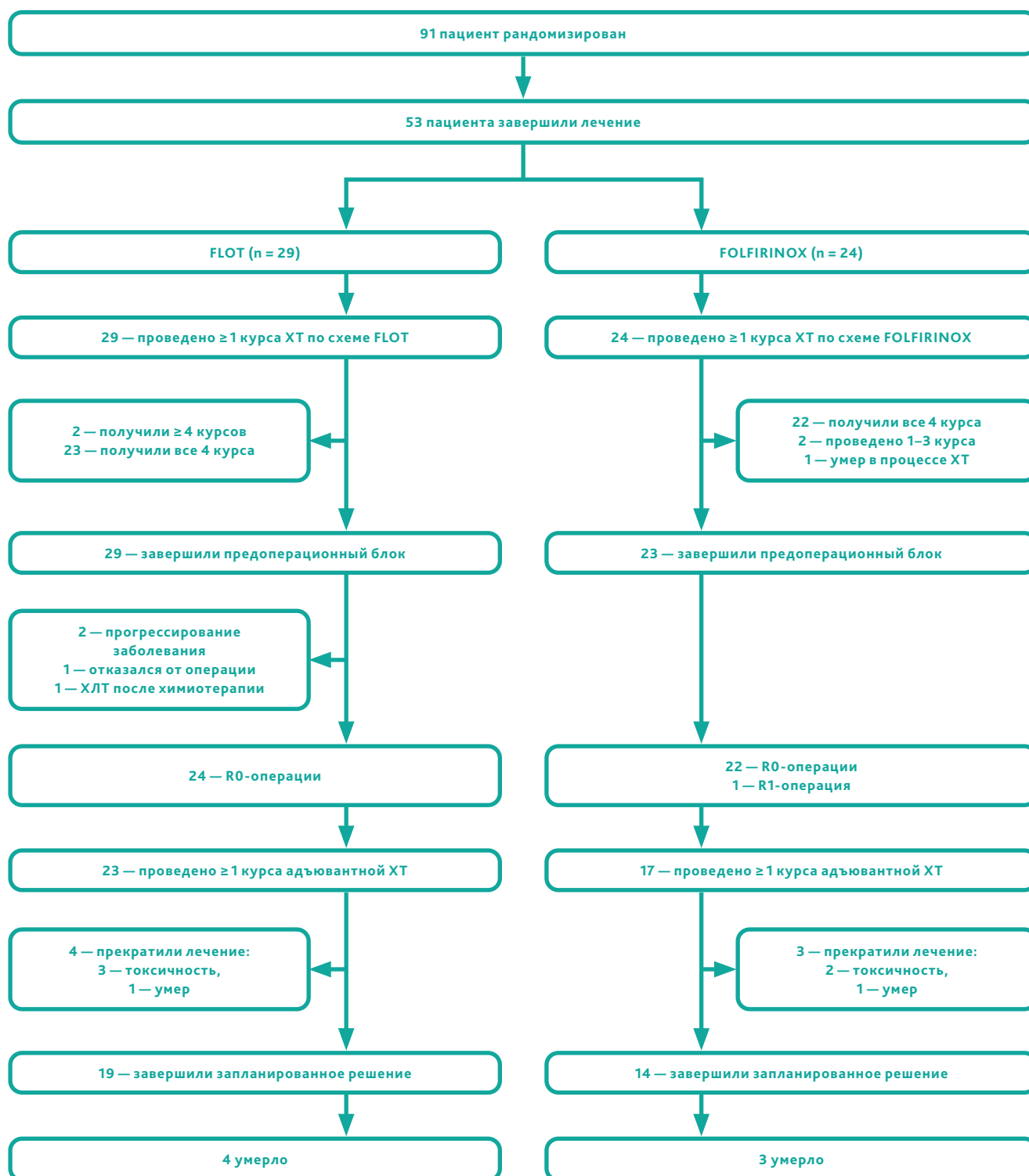


Рисунок 1.

Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

инфильтрации абдоминального сегмента пищевода, выполнение операции было возможным как из трансназального, так и из комбинированного торакотомного и лапаротомного доступов с экспресс-исследованием проксимального края резекции, при более высоком поражении пищевода — только из комбинированного доступа. Лимфодиссекцию выполняли в объеме D2.

Морфологическое исследование операционного материала производилось группой патологов в соответствии с национальными рекомендациями по лечению больных раком желудка, утвержденные Министерством здравоохранения России в 2020 году. При необходимости дополнительно выполняли иммуногистохимическое исследование операционного материала. Степень патоморфоза оценивали на основании исследования операционного материала в инвазивном компоненте остаточной опухоли в соответствии с классификацией Mandard A.M.: TRG1-отсутствие жизнеспособных клеток опухоли, TRG2-наличие рассеянных среди участков фиброза и «озер» слизи единичных комплексов клеток рака, TRG3-наличие жизнеспособной опухоли с преобладанием фиброза над опухолью, TRG4-наличие жизнеспособной опухоли с преобладанием опухоли над фиброзом, TRG5-опухоль без признаков регрессии [4].

Рестадирувание после операции было основано на результатах исследования глубины инвазии опухоли, количества пораженных лимфоузлов, состояния краев резекции (R0, R1, R2) в соответствии с 7 классификацией TNM [11].

Побочные эффекты химиотерапии оценивали согласно 4.1 версии классификации осложнений, возникающих в результате использования противоопухолевых средств (CTCAE) [3].

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивали в соответствии с классификацией Clavien–Dindo [6].

Динамическое наблюдение пациентов после завершения лечения включало компьютерную томографию или ПЭТ-КТ или МРТ каждые 4 месяца в течение 2 лет после операции, каждые 6 месяцев в течение последующих 3 лет.

КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичной конечной точкой исследования является 5-летняя ОВ, вторичными конечными точками — 5-летняя БРВ, частота достижения полного патоморфоза, R0 резекций. Общую выживаемость рассчитывали от даты рандомизации до последнего контакта с больным или смерти пациента, безрецидивную выживаемость — от даты рандомизации до выявления локального или системного рецидива заболевания, или смерти больного от любой причины.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА

В исследовании FLOT4 было показано, что проведение больным локализованным РЖ периоперационной химиотерапии в режиме FLOT позволяет достигнуть 5-летнюю

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование.

Пациенты	FLOT		FOLFIRINOX		P
	n = 29	%	n = 24	%	
Возраст					0,59
< 60 лет	16	55	11	46	
60–70	13	45	13	54	
Пол					1,00
муж.	22	76	18	75	
жен.	7	24	6	25	
Локализация опухоли					0,63
КЭП II тип	6	21	3	12	
КЭП III тип	6	21	4	17	
желудок	17	58	17	71	
Индекс Т					0,34
T1	0	17	0	4	
T2	5	38	1	54	
T3	11	42	13	38	
T4	12	3	9	4	
неясно	1		1		
Индекс cN					0,49
N0	2	7	0	0	
N1–3	27	93	24	100	
Тип по классификации Лаурен					0,23
диффузный	11	38	12	50	
кишечный	15	52	12	50	
смешанный	2	7	0	0	
нет данных	1	3	0	0	
Наличие перстневидных клеток в опухоли					0,76
есть	7	24	7	29	
нет	22	76	17	71	

ОВ в 45%. Учитывая высокую эффективность режима mFOLFIRINOX у пациентов с диссеминированным РЖ, мы предположили, что его применение позволит увеличить 5-летнюю ОВ до 57%. Было проведено определение размера выборки: при $\alpha = 0,05$, мощности 80%, двустороннем уровне значимости 0,05 и рандомизации в соотношении 1:1 с учетом потери 10% данных в исследование необходимо включить 538 пациентов, по 269 участников в группы периоперационной химиотерапии в режиме FLOT или mFOLFIRINOX. Рандомизация — блоковая (размер блока = 4), производилась централизованно по телефону со стратификацией в зависимости от локализации опухоли (желудок и кардиоэзофагеальный переход), типа опухоли по классификации Лаурен (кишечный, диффузный, смешанный), медицинскому центру. После рандомизации пациенту присваивался уникальный идентификационный номер. Исследование является открытым и результат рандомизации известен и пациенту, и врачу.

Статистический анализ выполнен с использованием программной среды IBM SPSS Statistics 26, R. Для описания качественных переменных использовались такие характеристики, как абсолютные значения и проценты. Для сравнения качественных данных использовали точный

Таблица 2. Результаты хирургических вмешательств и патоморфологического исследования после операции.

Пациенты	FLOT		FOLFIRINOX		P
	n = 29	%	n = 24	%	
Выполнено хирургическое вмешательство	25	86	23	96	0,36
Не оперированы	4	14	1	4	
Гастрэктомия/резекция желудка с резекцией пищевода торакотомным и лапаротомным доступами	4	14	1	4	0,58
Гастрэктомия/резекция желудка с резекцией пищевода трансхиатальным доступом	0	0	4	17	
Гастрэктомия	15	52	15	63	
Проксимальная резекция желудка	3	10	0	0	
Дистальная резекция желудка	3	10	3	12	
Не оперированы	4	14	1	4	
Среднее количество исследованных лимфоузлов	28		27		
R0 операция	25	86	22	92	0,68
R1 операция	0	0	1	4	
Не оперированы	4	14	1	4	
ypT0	2	7	2	8	0,87
ypT0N0M0	2	7	2	8	
ypN0	11	38%	7	30%	
cN+ypN0*	9	31%	7	30%	
Не оперированы	4	14	1	4	
П/о осложнения	2	8	4	17	0,34
Clavien Dindo ≥ 3	2	8	3	12	
Релапаротомии	0	0	1	4	
Летальность	0	0	1	4	
Не оперированы	4	14	1	4	

* Рассчитывали исходя из 23 оперированных пациентов cN0 в группе FLOT и 23 в группе FOLFIRINOX.

критерии Фишера, хи-квадрат Пирсона. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования болезни оценены методом Каплана–Майера в ИТТ популяции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С января 2019 по декабрь 2020 периоперационную химиотерапию по схеме FLOT получил 91 пациент. Медиана наблюдения составила 11 месяцев. Завершили лечение 53 пациента (рис. 1). Данные о больных, завершивших лечение, приведены в таблице 1.

Предоперационный блок химиотерапии был начат у 91 пациента.

В группе FLOT (n = 29) все запланированные предоперационные курсы химиотерапии проведены 25 (86%) больным, при этом в 2 случаях (6,8%) перед операцией, вне соответствия протоколу исследования, выполнено 7 и 8 курсов лечения. Четыре пациента (13,7%) досрочно завершили лечение, причинами прекращения терапии были перфорация желудка — у 1 (3,4%), инфекционные осложнения (пневмония) — у 1 (3,4%) и в 2 случаях (6,8%) — решение больного.

В группе FOLFIRINOX (n = 24) 22 пациентам (92%) завершён полный блок предоперационной терапии. Досрочно прекратили лечение 2 больных (8%) по причине токсичности у 1 пациента (4%) и летального исхода в 1 случае (4%) (шигеллез) (рис. 1).

Хирургический этап выполнен 48 пациентам (91%): в группе FLOT 25 из 29 больных (86%), в группе FOLFIRINOX

23 из 24 (96%). Среди больных группы FLOT причинами отказа от вмешательства были прогрессирование заболевания (2 случая, 7%), отказ пациента (1 случай, 3%), изменение плана лечения — проведение химиолучевого лечения после химиотерапии у больного раком пищевода (1 случай, 3%). В группе FOLFIRINOX 1 пациент (4%) умер в процессе химиотерапии от кишечной инфекции (табл. 2).

В группе FLOT R0 операция выполнена всем 25 оперированным пациентам (86%), частота полного регресса опухолевого процесса (Mandard 1) отмечена у 7% (n = 2), среднее количество исследованных лимфоузлов — 28, санация пораженных опухолевым процессом регионарных лимфоузлов отмечена в 9 случаях (31%). В группе FOLFIRINOX R0 операция проведена 22 пациентам (92%), частота полного регресса опухолевого процесса (Mandard 1) — у 8% (n = 2), среднее количество исследованных лимфоузлов — 27, санация пораженных опухолевым процессом регионарных лимфоузлов выявлена в 7 случаях (30%).

Послеоперационные осложнения выявлены у 2 больных (8%) в группе FLOT и у 4 (17%) в группе FOLFIRINOX. От послеоперационных осложнений умер 1 больной (4%), получивший химиотерапию по схеме FOLFIRINOX, оперированный симультанно в объеме аортокоронарного шунтирования и гастрэктомии в связи с выявлением критического стеноза коронарных сосудов.

Сорок пациентов (76%) начали проходить послеоперационный блок химиотерапии: 23 (79%) по схеме FLOT и 17 (71%) в режиме FOLFIRINOX; 33 пациента (62%) получили все запланированные курсы лечения после операции (FLOT n = 19, 66%, и FOLFIRINOX n = 14, 58%, соответствен-

Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

Таблица 3. Токсичность химиотерапии.

Осложнения	FLOT (n = 29)		FOLFIRINOX (n = 24)	
	I–II ст.	III–IV ст.	I–II ст.	III–IV ст.
Тошнота	12	1	11	1
Рвота		1	2	2
Диарея	10	2	8	1
Стоматиты, мукозиты	2	0	1	0
Нейтропения	7	14	3	10
Тромбоцитопения	1	0	1	0
Периферическая нейропатия	7	0	7	0
Инфекционные осложнения	2	0	0	0
Гепатотоксичность	0	0	0	0
Алоpecia	29		24	
Летальность	1		2	

но). Причинами досрочного прекращения химиотерапии в группе FLOT и FOLFIRINOX стали непереносимая токсичность (3 пациента, 10%, и 2 пациента, 8%) и смерть (по 1 пациенту, 3% и 4% соответственно) (рис. 1).

Медиана общей и безрецидивной выживаемости не достигнута (рис. 2,3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании мы постарались оценить эффективность режима FOLFIRINOX у больных операбельным раком желудка в сравнении с режимом FLOT. На сегодняшний день мы можем представить предварительные результаты лечения 91 пациента, из которых 53 завершили весь блок лечения. Частота полных регрессов опухоли по данным морфологического исследования удаленного препарата, R0 резекций, п/о осложнений, летальности в обеих группах исследования, а также количество пациентов, получивших все запланированное лечение, были сопоставимы среди больных, получивших химиотерапию по схеме FOLFIRINOX и FLOT.

Частота послеоперационных осложнений среди больных, получивших режим FOLFIRINOX, была выше, чем у пациентов, которым проведены курсы химиотерапии по схеме FLOT (17% и 8%), при этом частота осложнений 3 и более степени в соответствии с классификацией Clavien–Dindo составила 12% и 8%, частота релапаротомий — 4% и 0%, летальность — 4% и 0%, соответственно. В группе FOLFIRINOX умер один больной от панкреонекроза и аррозивного кровотечения, пациенту по жизненным показаниям выполнена симультанная операция: гастрэктомия и аортокоронарное шунтирование на работающем сердце в связи с высоким риском кровотечения из язвенного компонента опухоли и критическим стенозом коронарных сосудов. В немецком исследовании частота осложнений и повторных операций составила 55% и 10%

соответственно, что было выше показателей в нашем исследовании. Летальность в стационаре составила 2%, что соответствует нашим предварительным результатам.

ПРОФИЛЬ ТОКСИЧНОСТИ

Нежелательные явления, связанные с химиотерапией, оценивались у всех включенных в исследование пациентов (табл. 3).

Токсичность была приемлемой, ожидаемой и управляемой. Наиболее частым НЯ была гематологическая токсичность в обеих группах, в частности нейтропения, что требовало назначения Г-КСФ и удлинению межкурсовых интервалов.

В обеих группах НЯ 1–2 степени были сопоставимы по частоте встречаемости и преимущественно представлены тошнотой (41% в группе FLOT, 45% в группе FOLFIRINOX), диареей (34% в группе FLOT, 33% в группе FOLFIRINOX) и полинейропатией (24% в группе FLOT, 29% в группе FOLFIRINOX). Нейтропения 1–2 степени выявлена у 24% пациентов в группе FLOT и 12% в группе FOLFIRINOX, 3–4 степени — у 48% и 41% в группах FLOT и FOLFIRINOX соответственно.

Медиана общей и безрецидивной выживаемости не достигнута. Двухлетняя ОБ в группе FLOT составила 78%, тогда как в исследовании FLOT-AIO4 в группе FLOT — 68%; 2-летняя БРВ составила 88% и 53% соответственно.

В контрольной группе больных, получивших химиотерапию по схеме FLOT, частота R0 резекций составила 86%, что сопоставимо с результатами немецкого исследования (85%), однако частота полного патоморфологического регресса опухолевого процесса оказалась ниже, чем в исследовании FLOT-AIO4 (7% и 16%). Эту разницу мы объясняем исходно большей распространенностью опухолевого процесса у больных в нашем исследовании: в исследование FOLFIRINOX/FLOT включены больные раком желудка T4aN0M0, T1–4N1–3M0. В то же время в немецкое исследование включали больных раком желудка, кардиоэзофагальным раком и стадией заболевания T2N0M0 или T1–4N1–3M0.

Основными ограничениями исследования является малое количество пациентов (n = 53), малый срок наблюдения, что не дает возможности полноценно оценить эффективность режима FOLFIRINOX у больных операбельным раком желудка в сравнении с режимом FLOT. Однако предварительные результаты дают представление о сопоставимой переносимости.

Ряд непосредственных результатов лечения больных, получивших режим FLOT в нашем исследовании, в сравнении с результатами немецкого исследования оказались хуже, что скорее связано с более распространенным опухолевым процессом у пациентов, включенных в наше исследование.

Интерес вызывают предварительные результаты исследования PETRARCA немецкой группы по изучению рака желудка. У больных операбельным раком желудка с гиперэкспрессией HER2/неу, получивших периоперационную

химиотерапию по схеме FLOT + трастузумаб + пертузумаб, частота полного регресса опухоли (Mandard 1) составила 35% и 12% в группе FLOT без таргетной терапии. Медиана общей и безрецидивной выживаемости не достигнута. После публикации окончательных результатов критерии включения и исключения больных в исследование будут изменены. На сегодняшний день анти-HER2 терапия в неоадъювантных режимах лечения рака желудка не является стандартом.

ВЫВОДЫ

Предварительные результаты исследования FOLFIRINOX/FLOT показывают сопоставимую переносимость режимов и частоту полных патоморфологических регрессов опухоли. Однако отмечается более высокая частота послеоперационных осложнений среди больных, получивших режим FOLFIRINOX, в сравнении с группой больных, получивших режим FLOT.

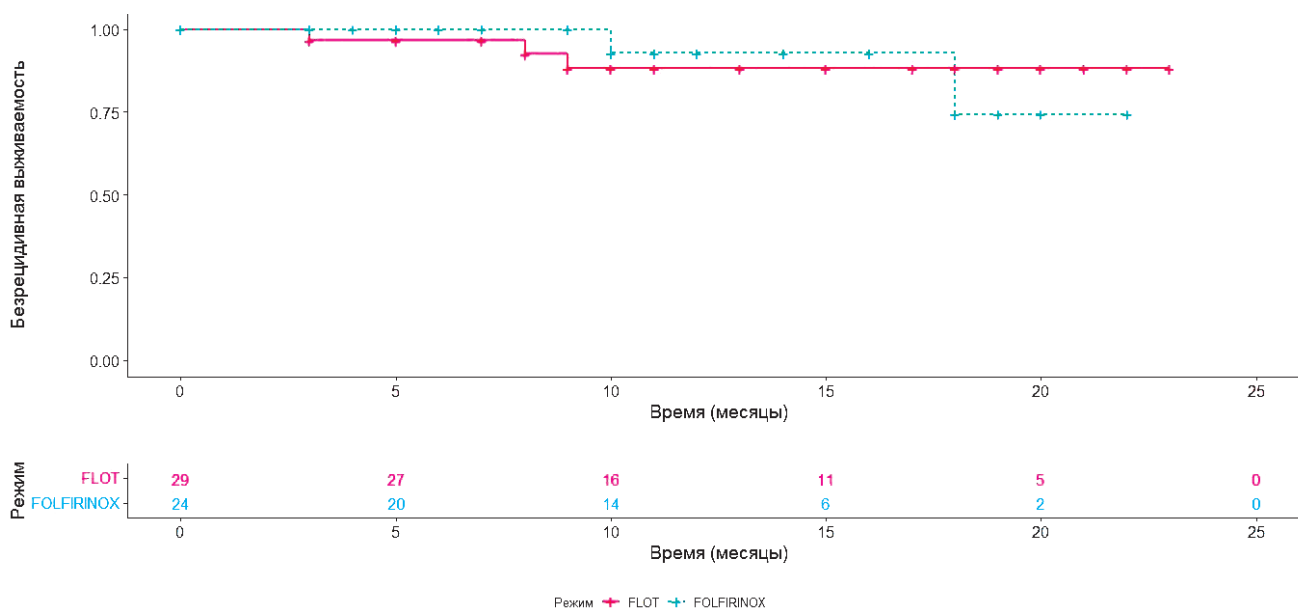


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость больных, получивших периоперационные курсы химиотерапии по схеме FLOT/FOLFIRINOX.

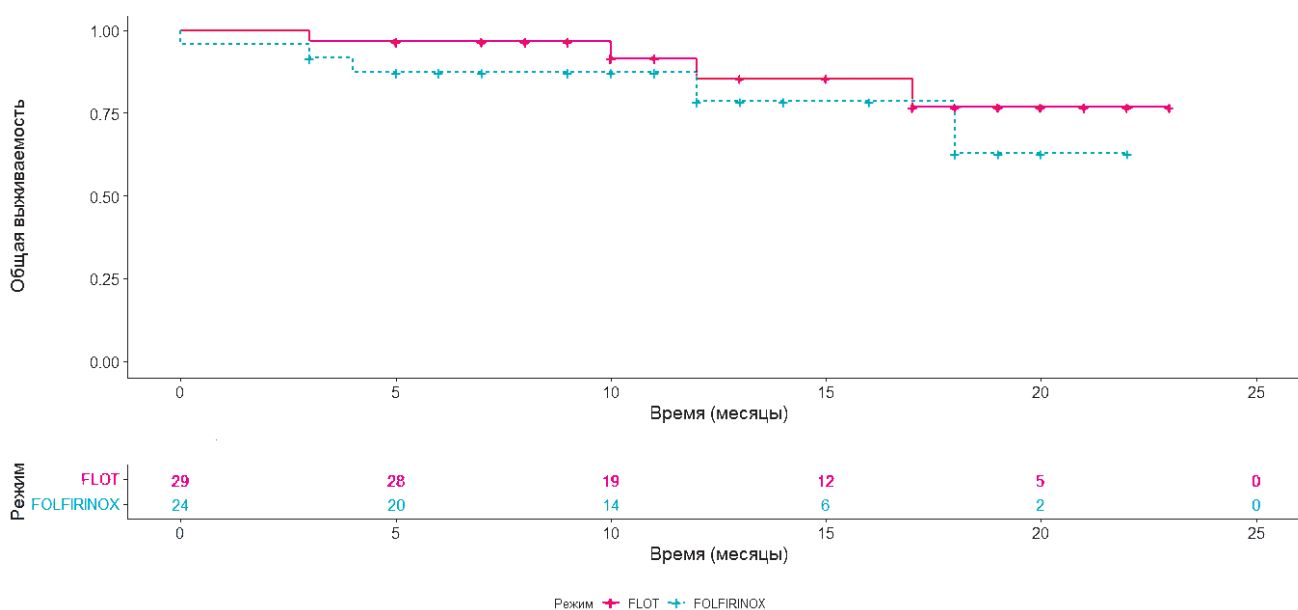


Рисунок 3. Общая выживаемость больных, получивших периоперационные курсы химиотерапии по схеме FLOT/FOLFIRINOX.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Алексей Е. Калинин, к. м. н., старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Иван Г. Авдюхин, аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: ivan.avdyukhin@yandex.ru

Сергей Н. Неред, д. м. н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Наталья С. Бесова, к. м. н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Алексей А. Трякин, д. м. н., заместитель директора по научной работе, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Елена В. Артамонова, д. м. н., заведующий отделением, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Татьяна А. Титова, к. м. н., врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Екатерина С. Обаревич, врач отделения химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Екатерина О. Игнатова, к. м. н., научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Николай А. Козлов, к. м. н., врач-патологоанатом, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Олеся М. Россомехина, магистр, старший преподаватель, ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Луганск, Луганская Народная Республика

Нина А. Шишкина, врач-рентгенолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Евгения С. Колобанова, научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Ольга А. Малихова, д. м. н., заведующий отделением, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Микаэл Г. Абгарян, к. м. н., старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Максим П. Никулин, к. м. н., старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Петр П. Архири, к. м. н., врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Леван А. Вашакмадзе, д. м. н., профессор, главный научный консультант, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Иван Н. Перегородиев, к. м. н., врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Эльхан А. Сулейманов, к. м. н., министр здравоохранения Чеченской Республики, Грозный, Россия

Иван С. Стилиди, акад. РАН, профессор, д. м. н., директор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-7-17

For citation: Kalinin A. E., Avdyukhin I. G., Nered S. N., Besova N. S., Tryakin A. A., Artamonova E. V. et al. Efficacy of perioperative FOLFIRINOX chemotherapy versus FLOT chemotherapy in patients with resectable adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction (SIEWERT types II–III, cT4aN0M0, T1–4cN+cM0): preliminary results of the study. *Malignant Tumors*, 2023 (vol. 13), # 4, p. 7–17 (In Russ.).

EFFICACY OF PERIOPERATIVE FOLFIRINOX CHEMOTHERAPY VERSUS FLOT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH RESECTABLE ADENOCARCINOMA OF THE STOMACH OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION (SIEWERT TYPES II–III, cT4aN0M0, T1–4cN+cM0): PRELIMINARY RESULTS OF THE STUDY

A. E. Kalinin¹, I. G. Avdyukhin¹, S. N. Nered¹, N. S. Besova¹, A. A. Tryakin¹, E. V. Artamonova¹, T. A. Titova¹, E. S. Obarevich¹, E. O. Ignatova¹, N. A. Kozlov¹, O. V. Rossomakhina², N. A. Shishkina¹, E. S. Kolobanova¹, O. A. Malikhova¹, M. G. Abgaryan¹, M. P. Nikulin¹, P. P. Arkhiri¹, L. A. Vashakmadze¹, I. N. Peregorodiev¹, E. A. Suleimanov³, I. S. Stilidi¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic

³ Ministry of Health of the Chechen Republic, Grozny, Russia

Introduction: The main current approach to the treatment of patients with resectable cancer of the stomach and gastroesophageal junction (GEJ) is perioperative FLOT chemotherapy. The mFOLFIRINOX regimen has been shown to be effective and safe in disseminated adenocarcinoma of the stomach and GEJ. This article presents preliminary results of the efficacy and safety assessment of perioperative FOLFIRINOX chemotherapy in patients with resectable cancer of the stomach and gastroesophageal junction.

Materials and Methods: The FOLFIRINOX/FLOT study is a phase 2/3 open-label, randomized trial. Study enrollment was started in January 2019 and is currently ongoing. The inclusion criteria are: histologically confirmed resectable adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction, Siewert types II–III, clinical stage cT4aN0M0, cT1–4N1–3M0 or cT2–4N0–3M0, with total or subtotal involvement of the stomach. The following regimens were used for perioperative chemotherapy: FLOT — docetaxel 50 mg/m² on day 1, oxaliplatin 85 mg/m² on day 1, leucovorin 200 mg/2 on day 1, 5FU 2600 mg/m² × 24 hours starting on day 1, or mFOLFIRINOX — irinotecan 180 mg/m² on day 1, oxaliplatin 85 mg/2 on day 1, leucovorin 200 mg/m² on day 1, 5FU 250 mg/m² bolus on day 1 and then 2200 mg/m² × 48 hours on day 1. The primary endpoint was 5-year overall survival.

Results: All planned preoperative courses of chemotherapy had been administered to 25 (86%) patients in the FLOT group (n = 29) and 22 (92%) patients in the FOLFIRINOX group (n = 24). Four (12%) and 2 (8%) patients in the FLOT and FOLFIRINOX groups, respectively, discontinued the treatment. The surgical staging was used in 48 patients (91%) (25 [86%] in the FLOT group and 23 [96%] in the FOLFIRINOX group). Complete tumor regression (Mandard grade 1) had been achieved in 4 patients (2 [7%] in the FLOT group and 2 [8%] in the FOLFIRINOX group). Postoperative complications were detected in 2 patients (8%) in the FLOT group and 4 (17%) in the FOLFIRINOX group. Thirty-three patients (62%) received all scheduled postoperative treatment courses (n = 19, 66% for FLOT and n = 14, 58% for FOLFIRINOX).

Conclusions: The preliminary results of the FOLFIRINOX/FLOT study showed comparable tolerability of the regimens and comparable complete pathological response rates. However, there was a higher incidence of postoperative complications detected among patients who received the FOLFIRINOX regimen compared to the FLOT group.

Key words: perioperative chemotherapy, gastric adenocarcinoma, gastroesophageal junction adenocarcinoma, FLOT, FOLFIRINOX

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Alexey E. Kalinin, MD, PhD, Senior Researcher, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

Ivan G. Avdyukhin, postgraduate student, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: ivan.avdyukhin@yandex.ru

Sergei N. Nered, MD, PhD, DSc, Senior Research Scientist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Natalia S. Besova, MD, PhD, Senior Research Scientist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Alexey A. Tryakin, MD, PhD, DSc, Deputy Director for Research, Head of Medical Oncology (Chemotherapy) Department No. 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Elena V. Artamonova, MD, PhD, DSc, Head of the Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Tatiana A. Titova, MD, PhD, oncologist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Ekaterina S. Obarevich, oncologist, Chemotherapy Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Ekaterina O. Ignatova, MD, PhD, Researcher, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Nikolay A. Kozlov, MD, PhD, pathologist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Olesya M. Rossomahina, Senior Lecturer, St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic

Nina A. Shishkina, radiologist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Evgeniya S. Kolobanova, Researcher, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Olga A. Malikhova, MD, PhD, DSc, Head of the Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Mikael G. Abgaryan, MD, PhD, Senior Researcher, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Maksim P. Nikulin, MD, PhD, Senior Researcher, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Petr P. Arkhiri, MD, PhD, oncologist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Levan A. Vashakmadze, MD, PhD, DSc, Professor, Senior Research Advisor, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Ivan N. Peregorodiev, MD, PhD, oncologist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Elkhan A. Suleimanov, MD, PhD, Minister of Health of the Chechen Republic, Grozny, Russia

Ivan S. Stilidi, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Professor, Director, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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 May 11 ; 393 (10179) : 1948–1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30982686.
2. 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 Dec ; 17 (12) : 1697–1708. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30531-9. Epub 2016 Oct 22. PMID: 27776843.
3. Stark AP, Ikoma N, Chiang YJ et al. Characteristics and Survival of Gastric Cancer Patients with Pathologic Complete Response to Preoperative Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2019 Oct ; 26 (11) : 3602–3610. doi: 10.1245/s10434-019-07638-8. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31350645.

4. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994 ; 73 : 2680–6.
5. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma : diff use and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965 ; 64 : 31–49.
6. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications : a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004 ; 240 (2) : 205–213.
7. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M. et al. Cancer incidence and mortality worldwide : sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 ; 136 : E359–86).
8. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 11–20.
9. Ychou, M., Boige, V., Pignon, J-P, Conroy T, et al. Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma : An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* 29 : 1715–1721).
10. Трусилова, Е. Эффективность и токсичность химиотерапии по схеме FOLFIRINOX у больных диссеминированным раком желудка. Предварительные результаты / Е.В. Трусилова, Н.С. Бесова, В.А. Горбунова и др. // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология, радиология .– 2013 .– Т. 46 (4) .– С. 6–13.
11. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 7th ed. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch., eds. New York : Wiley-Blackwell ; 2009.