

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-4-5-13

**Цитирование:** Авдюхин И. Г., Перегородиев И. Н., Калинин А. Е., Неред С. Н., Бесова Н. С., Трякин А. А. и соавт. Периоперационная химиотерапия в режиме FLOT у больных операбельной аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеального перехода (I–III тип по классификации SIEWERT). Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Злокачественные опухоли 2022 ; 12 (4) : 5–13.

## ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В РЕЖИМЕ FLOT У БОЛЬНЫХ ОПЕРАБЕЛЬНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЖЕЛУДКА И КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РАКОМ (I–III ТИП ПО КЛАССИФИКАЦИИ SIEWERT). ОПЫТ НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА

И.Г. Авдюхин<sup>1</sup>, И.Н. Перегородиев<sup>1</sup>, А.Е. Калинин<sup>1</sup>, С.Н. Неред<sup>1</sup>, Н.С. Бесова<sup>1</sup>, А.А. Трякин<sup>1</sup>, Е.В. Артамонова<sup>1</sup>, Т.А. Титова<sup>1</sup>, Е.С. Обаревич<sup>1</sup>, Е.О. Игнатова<sup>1</sup>, Н.А. Козлов<sup>1</sup>, О.В. Россомакина<sup>3</sup>, Н.А. Шишкина<sup>1</sup>, Е.С. Колобанова<sup>1</sup>, О.А. Малихова<sup>1</sup>, М.Г. Абгарян<sup>1</sup>, М.П. Никулин<sup>1</sup>, П.П. Архири<sup>1</sup>, Л.А. Вашакмадзе<sup>1</sup>, Сунь Хэньян<sup>2</sup>, Э.А. Сулейманов<sup>4</sup>, И.С. Стилиди<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Луганск, Луганская Народная Республика

<sup>4</sup> Министерство здравоохранения Чеченской республики, Грозный, Россия

На сегодняшний день прогноз больных раком желудка остаётся неблагоприятным. Для улучшения результатов терапии рака желудка активно изучается комбинированное лечение [2–6]. На сегодняшний день в Европе общепринятым подходом к лечению больных операбельным раком желудка является проведение периоперационной химиотерапии по схеме FLOT. В рандомизированном исследовании FLOT4-AIO было показано, что назначение режима FLOT в сравнении с ECF/ECX позволяет значимо увеличить медиану общей выживаемости с 35 до 50 месяцев, безрецидивной выживаемости с 18 до 30 месяцев и частоту достижения R0 резекций.

В данной работе мы, используя проспективную базу данных пациентов, получивших терапию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, провели анализ эффективности и токсичности химиотерапии по схеме FLOT в периоперационном режиме у больных операбельным раком желудка и кардиоэзофагеальным раком I–III типа T2N0M0, TN+M0.

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

### МЕТОДЫ

#### Дизайн исследования и условия включения

В анализ включены пациенты из проспективной базы данных больных операбельным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода I–III типа, которым проводилось комбинированное лечение, в том числе периоперационная химиотерапия в режиме FLOT, с 2019 по 2021 гг.

Периоперационную химиотерапию получали пациенты с гистологически-подтверждённой аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода I–III типа по классификации Siewert J.R., стадией заболевания cT4aN0M0 или cT1–4N1–3M0 (7 издание классификации TNM), и ECOG статусом 0–1. Обследование больных

включало: СКТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с двойным контрастированием или ПЭТ-КТ, гастроскопию с эндосонографией и биопсией опухоли, диагностическую лапароскопию с цитологическим исследованием смывов с брюшины. Метастатический характер лимфатических узлов оценивался по данным КТ (критерии ESMO) и эндосонографии (округлая или неправильная форма, наличие зоны некроза, гипоехогенность с нарушением структуры центральной части л/у, асимметричность или усиленный фрагментированный кровотоки в л/у). В анализ также включены пациенты, получившие периоперационную химиотерапию по схеме FLOT в других клиниках, но оперированные в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

## Собственные исследования

В качестве периоперационной химиотерапии использовали режим FLOT: доцетаксел 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в день 1, оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в день 1, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в день 1 и фторурацил 2600 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой внутривенной инфузии начиная с 1 дня. Продолжительность курса — две недели. Перед началом каждого курса лечения производилась оценка состояния пациента с учётом его общего состояния, статуса ECOG, показателей анализов крови и токсичности химиотерапии. До операции проводилось четыре курса с последующим рентгенологическим и эндоскопическим контролем для исключения прогрессирования заболевания. В случае увеличения опухоли и/или регионарных лимфатических узлов, повторно выполнялась диагностическая лапароскопия, и при отсутствии отдалённых метастазов выполняли хирургическое вмешательство. Колониестимулирующие факторы применялись в качестве вторичной профилактики нейтропении, то есть в случае регистрации снижения уровня нейтрофилов ниже  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , начиная со следующего курса терапии.

Операция выполнялась через 4–6 недель после окончания химиотерапии. Объём хирургического вмешательства определялся локализацией и степенью распространённости опухолевого процесса. Если опухолевое поражение ограничивалось желудком выполнялась гастрэктомия, либо дистальная субтотальная резекция желудка, либо проксимальная субтотальная резекция. В случае опухолевой инфильтрации абдоминального или диафрагмального сегментов пищевода вмешательство выполняли как из трансиатального, так и из комбинированного торакотомного и лапаротомного доступов с гистологическим экспресс-исследованием проксимального края резекции, при более высоком поражении пищевода — только из комбинированного доступа. Лимфодиссекцию выполняли в объёме D2. Протокол патологоанатомического исследования включал определение гистогенеза опухоли, степени лечебного патоморфоза по Mandard, глубины инвазии, типа по Lauren, оценку краёв резекции, исследование слизистой оболочки желудка вне опухоли, внутриорганных лимфогенной, перинеуральной инвазии, поражения лимфатических узлов (исследовалось не менее 16 лимфоузлов). Химиотерапию возобновляли через 6–12 недель после хирургического вмешательства в количестве четырёх курсов. Побочные эффекты лекарственного лечения оценивали согласно 5 версии классификации осложнений, возникающих в результате использования противоопухолевых средств (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events — CTCAE) [7].

## Оцениваемые результаты

В работе проведён анализ непосредственных и отдалённых результатов: послеоперационная стадия урTNM, частота выполнения R1/R2 операций, токсичность терапии, послеоперационная летальность были проанализированы в выборке оперированных пациентов. Общую выжива-

емость рассчитывали от начала лечения до последнего контакта с больным или его смерти от любой причины, безрецидивную выживаемость — от начала лечения до выявления локального или системного рецидива заболевания, смерти больного от любой причины или последнего контакта с пациентом; оценивали число полных патоморфологических ответов первичной опухоли — соотношение числа пациентов со степенью лечебного патоморфоза по Mandard TRG-1 к общему числу пациентов; корреляцию между полным патоморфологическим ответом первичной опухоли и общей, а также безрецидивной выживаемостью; токсичность лекарственной терапии.

## Статистический анализ

TNM-стадирование, побочные явления и 30-дневная смертность были проанализированы у всех пациентов, вошедших в работу. Оценка объёмов хирургического вмешательства, радикальности операции была проведена после окончания набора данных. Данные были проанализированы с помощью компьютерной программы IBM SPSS Statistics 24. Значения *p* были рассчитаны с использованием точного критерия Фишера, если не указано иное, и все представленные значения *p* являются двусторонними, если не указано иное. Анализ актуальной выживаемости, построение кривых выживаемости проводили методом Каплана-Майера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В проспективную базу данных больных операбельным раком желудка абдоминального отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2019 года включено 480 пациентов, из них получили периоперационное/предоперационное лечение 279 больных, 99 пациентам проведена периоперационная химиотерапия по схеме FLOT. Восемь пациентов исключены из анализа: пятерым пациентам хирургическое вмешательство выполнено не в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (неизвестен объём операции и результаты морфологического исследования), одна пациентка исключена из анализа (по результатам гистологического исследования операционного материала — метастаз рака молочной железы в желудке), двое пациентов отказались от продолжения лечения на этапе предоперационной терапии.

Десять из девяносто девяти пациентов досрочно прекратили проведение предоперационной химиотерапии. Медиана числа полученных предоперационных курсов составила четыре (1–4). Восемьдесят три (84%) пациента получили все 4 рекомендованных курса полихимиотерапии. Восемь из 83 пациентов, получивших 4 курса FLOT, не прооперированы в виду отказа от операции, прогрессирования заболевания на фоне проводимого лекарственного лечения, выявленной тяжелой сопутствующей патологии, смерти, 71 (78%) пациент из 91 был прооперирован. Пятидесяти четырёх (59%) из 91 пациента начато про-

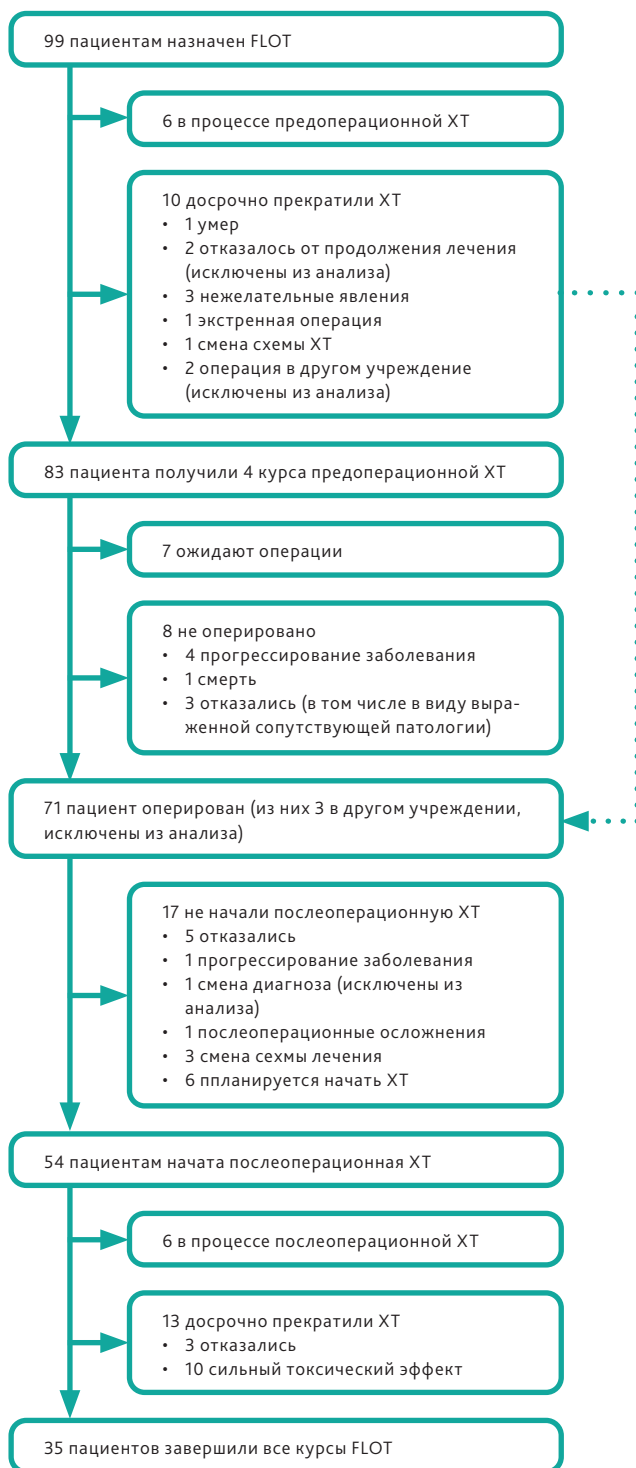
ведение послеоперационной химиотерапии, а 35 (38%) пациентов из 91 полностью завершили запланированное лечение (в том числе 2 больных с хирургическим лечением в объеме R1). Причины, по которым послеоперационная химиотерапия не начата или прервана, отражены в схеме 1. Клинико-морфологические характеристики пациентов, включённых в анализ, отражены в табл. 1. 71% пациентов имели диагноз рак желудка, у 29% был диагностирован кардиоэзофагеальный рак. Тип хирургического вмешательства, объём лимфодиссекции, а также результаты патоморфологического исследования операционного материала представлены в табл. 2.

В рамках послеоперационного стадирования произведена оценка патоморфологической стадии у 70 прооперированных пациентов: < урТ3 были выявлены у 30 (42%) пациентов, < урN2 у 49 (69%) пациентов. Степень регрессии по Mandard оценена в 49 случаях (70% от оперированных пациентов). У 11 пациентов (22% в группе с оценкой лечебного патоморфоза) отмечена I степень регрессии

опухоли (полная регрессия) по Mandard. В группе больных, получивших полный объём предоперационной химиотерапии — у 10 (22% из 46 пациентов, получивших как предоперационное лечение в полном объёме и операцию, так и оценку уровня лечебного патоморфоза). В группе пациентов, которым было выполнено хирургическое вмешательство, R0 резекции достигнуты в 68 случаях (96%).

**Таблица 1. Характеристика пациентов.**

|   | FLOT (n = 99) |
|---|---------------|
| <b>Возраст (лет)</b>                          |               |
| < 60  | 53 (54%)      |
| 60–70   | 43 (43%)      |
| > 70  | 3 (3%)        |
| <b>Пол</b>                                    |               |
| Мужчины                                       | 60 (61%)      |
| Женщины                                       | 39 (39%)      |
| <b>ЕСОГ</b>                                   |               |
| 0   | 24 (24%)      |
| 1   | 75 (76%)      |
| <b>Локализация опухоли</b>                    |               |
| Желудок                                       | 70 (71%)      |
| Siewert I                                     | 3 (3%)        |
| Siewert II                                    | 8 (8%)        |
| Siewert III                                   | 18 (18%)      |
| <b>Клинический индекс T</b>                   |               |
| cT1/T2  | 23 (23%)      |
| cT3/T4  | 73 (74%)      |
| cTx   | 3 (3%)        |
| <b>Клинический индекс N</b>                   |               |
| cN –  | 12 (12%)      |
| cN +  | 87 (88%)      |
| <b>Гистологический тип по Lauren</b>          |               |
| Кишечный                                      | 47 (48%)      |
| Диффузный                                     | 41 (41%)      |
| Смешанный                                     | 7 (7%)        |
| Неклассифицируемый                            | 4 (4%)        |
| <b>Наличие перстневидных клеток в опухоли</b> |               |
| Есть  | 34 (34%)      |
| отсутствуют                                   | 65 (66%)      |



**Схема 1. Схема исследования.**

**Собственные исследования**

В 2 случаях (3%) резекции выполнены в объёме R1. В 1 случае (1%) край резекции не оценивался.

В работе исследован тип опухоли по классификации Lauren: до операции были классифицированы все 99 случаев, из них кишечный тип выявлен в 47 случаях (47%), диффузный — в 41 (41%), смешанный — в 7 (7%), не удалось чётко отнести опухоль к тому или иному типу у 4 больных (4%). Тип по Lauren в послеоперационном материале оценен в 70 случаях: кишечный тип выявлен в 23 случаях

**Таблица 2.** Характеристика проведенного хирургического лечения.

|  | n/N/% |        |
|--|-------|--------|
| <b>Вид операции</b>                              |       |        |
| <b>Чрезбрюшинный доступ</b>                      |       |        |
| Гастрэктомия                                     | 48/71 | (68%)  |
| Дистальная субтотальная резекция                 | 10/71 | (14%)  |
| Проксимальная субтотальная резекция              | 3/71  | (4%)   |
| Другие   | 1/71  | (1%)   |
| <b>Комбинированный доступ</b>                    |       |        |
| Операция типа Люиса                              | 5/71  | (7%)   |
| Проксимальная резекция                           | 4/71  | (6%)   |
| <b>Лимфаденэктомия</b>                           |       |        |
| D2   | 71/71 | (100%) |
| <b>Количество удалённых лимфоузлов (медиана)</b> |       |        |
|  | 21    |        |
| <b>R</b>   |       |        |
| R0 резекция                                      | 68/71 | (96%)  |
| R1 резекция                                      | 2/71  | (3%)   |
| Нет данных                                       | 1/71  | (1%)   |
| <b>урT</b>                                       |       |        |
| урT0   | 10/70 | (14%)  |
| урTis  | 3/70  | (4%)   |
| урT1   | 7/70  | (10%)  |
| урT2   | 10/70 | (14%)  |
| урT3   | 28/70 | (41%)  |
| урT4   | 12/70 | (17%)  |
| урT0/урT1/урT2                                   | 30/70 | (42%)  |
| урT3/урT4  | 41/70 | (58%)  |
| <b>урN</b>                                       |       |        |
| урN0   | 36/70 | (51%)  |
| урN1   | 12/70 | (17%)  |
| урN2   | 15/70 | (22%)  |
| урN3   | 7/70  | (10%)  |
| урN0/N1  | 49/70 | (70%)  |
| урN2/N3  | 22/70 | (30%)  |
| <b>Лечебный патоморфоз (Mandard)</b>             |       |        |
| TRG-1  | 11/49 | (22%)  |
| TRG-2  | 9/49  | (18%)  |
| TRG-3  | 10/49 | (20%)  |
| TRG-4  | 16/49 | (34%)  |
| TRG-5  | 3/49  | (6%)   |

(33%), диффузный — в 24 (34%), смешанный — в 6 (9%), не удалось чётко отнести опухоль к тому или иному типу в 17 случаях (24%).

В работе исследован уровень патоморфоза в зависимости от типа опухоли по классификации Lauren. TRG 1 по Mandard выявлялся у пациентов с опухолями кишечного типа по Lauren (в 8 из 11 случаев), в 2 случаях полная патоморфологическая регрессия была достигнута в группе диффузного типа и в 1 — в группе смешанного типа по Lauren. Полный морфологический ответ был достигнут у 9 пациентов из 50 (18%) с диагнозом рак желудка и у 2 пациентов из 21 (10%) с диагнозом кардиоэзофагеальный рак. В целом, R0 резекции и полный патоморфологический ответ достигнут у 11 из 49 прооперированных пациентов с оцененным патоморфологическим ответом (22%).

Тридцатидневная летальность была проанализирована в выборке оперированных пациентов и составила 0%. При медиане наблюдения в 15 месяцев медианы общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования не достигнуты. Рассчитанная 18-месячная общая выживаемость составила 86% (рис. 1), 18-месячная выживаемость без прогрессирования — 89% (рис. 2). Выполнена оценка корреляции между полным патоморфологическим ответом первичной опухоли желудка и общей выживаемостью. Восемнадцатимесячная общая выживаемость в группе пациентов с уровнем ответа Mandard I составила 100%, в группе Mandard II–V — 78%. (p = 0,284, рис. 3). Восем-

**Таблица 3.** Токсичность химиотерапии.

|   | FLOT (n = 99) |           |            |
|---|---------------|-----------|------------|
|   | Степень 1–2   | Степень 3 | Степень 4  |
| <b>Желудочно-кишечные расстройства</b>              |               |           |            |
| Тошнота   | 37 (37%)      | 0         | 0          |
| Рвота   | 11 (11%)      | 0         | 0          |
| Стоматит  | 4 (4%)        | 1 (1%)    | 0          |
| Диарея  | 27 (28%)      | 1 (1%)    | 2 (2%)     |
| <b>Нарушения в крови и лимфатической системе</b>    |               |           |            |
| Анемия  | 10 (10%)      | 0         | 0          |
| Лейкопения  | 1 (1%)        | 1 (1%)    | 0          |
| Нейтропения   | 10 (10%)      | 22 (22%)  | 21 (21.2%) |
| Тромбоцитопения                                     | 4 (4%)        | 0         | 0          |
| Фебрильная нейтропения                              | 1 (1%)        | 0         | 1 (1%)     |
| <b>Сердечные, легочные и тромботические события</b> |               |           |            |
| ТЭЛА (один летальный исход)                         |               |           |            |
| Стенокардия   | 1 (1%)        | 0         | 0          |
| <b>Общие и другие расстройства</b>                  |               |           |            |
| Астения   | 55 (56%)      | 2 (2%)    | 0          |
| Алопеция  | 14 (14%)      | 0         | 0          |
| Ладонно-подошвенный синдром                         | 4 (4%)        | 0         | 0          |
| Полинейропатия                                      | 21 (21%)      | 0         | 1 (1%)     |
| Гепатотоксичность                                   | 8 (8%)        | 1 (1%)    | 0          |

Собственные исследования

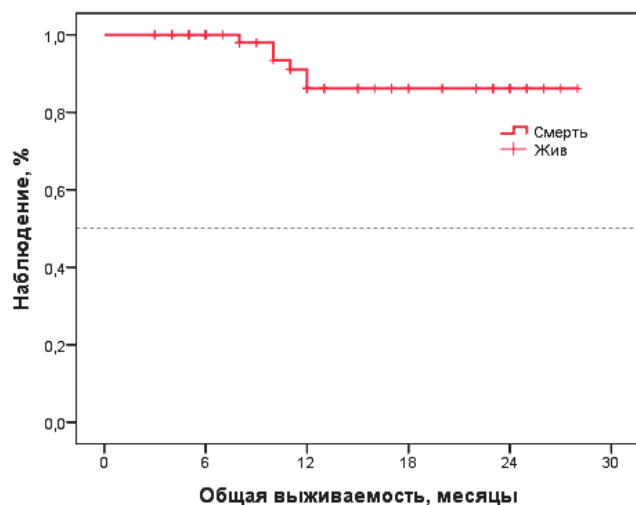


Рисунок 1. ОВ больных РЖ в общей группе.

надцатимесячная безрецидивная выживаемость в группе пациентов с уровнем ответа Mandard I составила 100%, в группе Mandard II–V — 73% ( $p = 0,187$ , рис. 4).

Нежелательные явления, связанные с химиотерапией, оценивались у всех вошедших в исследование пациентов (табл. 3). Уровень токсичности был приемлемым, ожидаемым и поддавался коррекции. Преимущественно зарегистрированные нежелательные явления не превышали 1–2 степени и были представлены астенией (56%), тошнотой (37%), диареей (28%) и полинейропатией (21%). Нейтропения любой степени выявлена у 54% пациентов, IV степени — у 21%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное исследование в российской популяции больных раком желудка демонстрирует эффективность и токсичность комбинированного лечения с использованием режима FLOT. В пределах одного лечебного учреждения была собрана группа пациентов с последующей оценкой радикальности хирургического вмешательства, патоморфологического ответа опухоли на проводимое лечение, переносимости пациентами, а также оценкой отдаленных результатов — общей и безрецидивной выживаемости. Полученные результаты подтверждают данные зарубежной литературы о эффективности данного подхода к терапии пациентов с диагнозом рак желудка и кардиоэзофагеального перехода. В частности, общая и безрецидивная 18-месячная выживаемость составила 86% и 89% соответственно, что сопоставимо с данными, публикуемыми исследователями из других стран. Частота полного патоморфологического ответа, полученная по результатам нашего исследования, составила 22%, что выше, чем в исследовании, проведенном группой профессора Al-Batran (16% — TRG I).

В целом, можно с уверенностью говорить, что режим периоперационного лечения FLOT обладает приемлемым

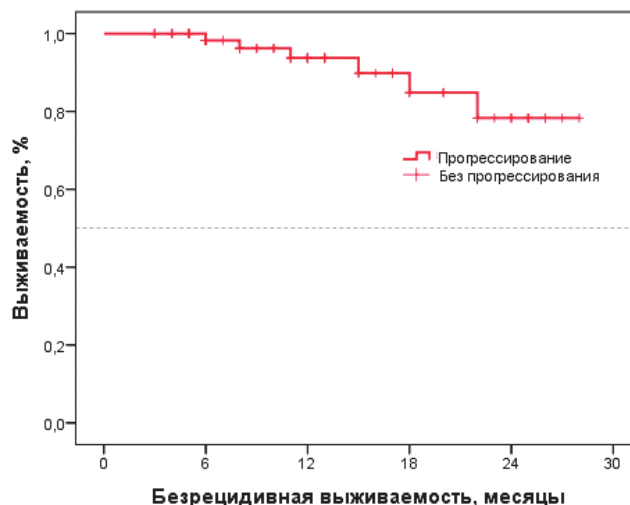


Рисунок 2. ВБП больных РЖ в общей группе.

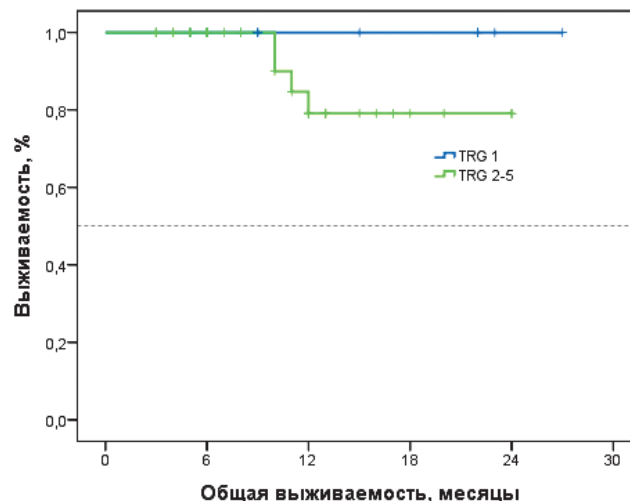


Рисунок 3. ОВ больных РЖ в зависимости от ответа по Mandard.

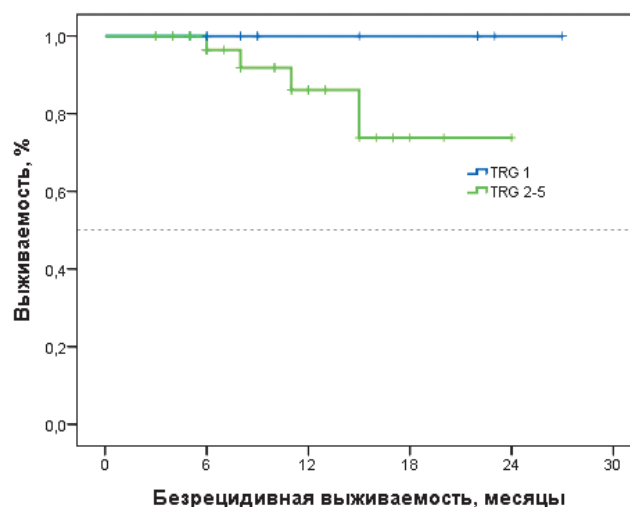


Рисунок 4. ВБП больных РЖ в зависимости от ответа по Mandard.

### Собственные исследования

и контролируемым спектром токсичности, что отражает как процент пациентов, полностью завершивших все запланированные курсы терапии (38%), так и количество и степень нежелательных явлений: они преимущественно не превышали 1–2 степени (56%).

Однако по результатам проведенного анализа остаются вопросы, в частности, является ли уровень патоморфологической регрессии маркером продолжительной выживаемости пациентов с диагнозом рак желудка

и пищеводно-желудочного перехода, есть ли связь между исходной стадией заболевания и частотой полного патоморфологического ответа. Проводимое исследование в дальнейшем, вероятно, даст ответ на этот вопрос [8–11].

В завершение хотелось бы отметить, что применение в периоперационном режиме триплета FLOT позволяет достигнуть высокого процента полных патоморфологических ответов и увеличить медианы общей и безрецидивной выживаемости при приемлемом спектре токсичности.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

**Сунь Хэнянь**, аспирант, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

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

**Сергей Н. Неред**, д. 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 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, 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

**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. Россомахина**, 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

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

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-4-5-13

For citation: Avdyukhin I. G., Peregorodiev I. N., Kalinin A. E., Nered S. N., Besova N. S., Tryakin A. A. et al. Perioperative chemotherapy with FLOT regimen in patients with resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (SIEWERT type I–III). Experience of the N. N. Blokhin russian cancer research center. *Malignant Tumors*. 2022 ; 12 (4) : 5–13 (In Russ.).

## PERIOPERATIVE CHEMOTHERAPY WITH FLOT REGIMEN IN PATIENTS WITH RESECTABLE GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA (SIEWERT TYPE I–III). EXPERIENCE OF THE N. N. BLOKHIN RUSSIAN CANCER RESEARCH CENTER

I. G. Avdyukhin<sup>1</sup>, I. N. Peregorodiev<sup>1</sup>, A. E. Kalinin<sup>1</sup>, S. N. Nered<sup>1</sup>, N. S. Besova<sup>1</sup>, A. A. Tryakin<sup>1</sup>, E. V. Arta-monova<sup>1</sup>, T. A. Titova<sup>1</sup>, E. S. Obarevich<sup>1</sup>, E. O. Ignatova<sup>1</sup>, N. A. Kozlov<sup>1</sup>, O. V. Rossomakhina<sup>3</sup>, N. A. Shishki-na<sup>1</sup>, E. S. Kolobanova<sup>1</sup>, O. A. Malikhova<sup>1</sup>, M. G. Abgaryan<sup>1</sup>, M. P. Nikulin<sup>1</sup>, P. P. Arkhiri<sup>1</sup>, L. A. Vashakmadze<sup>1</sup>, S. Hengyan<sup>2</sup>, E. A. Suleimanov<sup>4</sup>, I. S. Stilidi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic

<sup>4</sup> Ministry of Health of the Chechen Republic, Grozny, Russia

To date, gastric cancer patients still have a poor prognosis. Current endoscopic or surgical treatment modalities are radical only for early gastric cancer (T1). Curability dramatically declines as tumor invasion progresses and lymph node metastases appear. In Europe and North America, the 5-year overall survival rate of patients with stage T2–4 cancer is 20% [1]. Combination therapy for gastric cancer is being extensively studied to improve the treatment outcomes [2–6]. Currently, perioperative chemotherapy with FLOT regimen is the mainstay of resectable gastric cancer treatment in Europe. FLOT4-AIO randomized study has shown that the FLOT regimen was associated with significant increase in the median overall survival (50 versus 35 months), disease-free survival (18 versus 30 months) and R0 resection rate compared to ECF/ECX regimen.

In this work we evaluated the efficacy and toxicity of perioperative FLOT regimen in patients with gastric cancer and gastroesophageal junction cancer type I–III cT4aN0M0, cT1–4N + M0, using a prospective database of patients treated at the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center.

**Key words:** gastric adenocarcinoma, gastroesophageal junction adenocarcinoma, perioperative chemotherapy, FLOT regimen.

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

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

Sun Hengyan, postgraduate student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

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

**Собственные исследования**

**Alexey A. Tryakin**, MD, PhD, DSc, Deputy Director for Research, N. N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, 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

**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

**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. Reim D, Loos M, Vogl F, et al. Prognostic implications of the seventh edition of the International Union Against Cancer classification for patients with gastric cancer: the Western experience of patients treated in a single-center European institution. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 263–71.
2. 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.
3. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1715–21.
4. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 2074–84.
5. Ronellenfitch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. Preoperative chemo (radio) therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer* 2013 ; 49 : 3149–58.
6. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 5210–18.
7. 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.



8. Becker K, Langer R, Reim D, et al. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. *Ann Surg* 2011 ; 253 : 934–39.
9. Alderson D, Langley RE, Nankivell MG, et al. Neoadjuvant chemotherapy for resectable oesophageal and junctional adenocarcinoma: results from the UK Medical Research Council randomised OEO5 trial (ISRCTN 01852072). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2015 ; 33 (suppl) : 4002 (abstr).
10. Cunningham D, Smyth E, Stenning S, et al. Peri-operative chemotherapy ± bevacizumab for resectable gastro-oesophageal adenocarcinoma: results from the UK Medical Research Council randomised ST03 trial (ISRCTN 46020948). *Eur J Cancer* 2015 ; 51 (suppl 3) : S400.
11. Donohoe CL, O'Farrell NJ, Grant T, et al. Classification of pathologic response to neoadjuvant therapy in esophageal and junctional cancer: assessment of existing measures and proposal of a novel 3-point standard. *Ann Surg* 2013 ; 258 : 784–92.