

**АВДЮХИН ИВАН ГЕННАДЬЕВИЧ**

**ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ РЕЖИМАМИ  
FLOT И FOLFIRINOX У ПАЦИЕНТОВ С ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА ИЛИ  
КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Трякин Алексей Александрович**

**Официальные оппоненты:**

**Лядов Владимир Константинович**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий онкологическим отделением №4 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы».

**Беляк Наталья Петровна**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапевтическим) №10 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер».

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы.

Защита состоится «21» мая 2026 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru).

Автореферат разослан «.....» ..... 2026 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук

**Гордеев Сергей Сергеевич**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы и степень ее разработанности**

Рак желудка (РЖ) по данным мировых канцер-регистров удерживает лидирующие позиции в статистике заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, занимая пятое место. Сегодня результаты лечения и прогноз больных РЖ остаются неудовлетворительными, что находит отражение в показателях отдалённых результатов.

Основным фактором, ограничивающим эффективность современных режимов периоперационной химиотерапии, является биологическая гетерогенность аденокарциномы желудка. Благодаря реализации в практике современных методов секвенирования нуклеотидных оснований стала возможной разработка новых молекулярно-ориентированных лечебных стратегий у определенной группы больных. Тем не менее, не у всех пациентов присутствуют необходимые биологические мишени в опухоли для реализации ожидаемого результата.

Эффективность клинически одобренных периоперационных режимов лимитирована, а отсутствие альтернативных протоколов дополнительно ограничивает терапевтические опции из-за профиля токсичности. В связи с этим продолжается поиск эффективных терапевтических комбинаций, направленных на преодоление механизмов химиорезистентности и улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Несмотря на кажущееся многообразие новых исследуемых комбинаций химиопрепаратов, весь арсенал терапии, по сути, сводится к стандартному триплету FLOT или комбинации режимов с включением доцетаксела. Применение доцетаксела сопряжено с рядом ограничений, которые определяются фармакологическим профилем препарата и спектром его токсичности.

Перспективным в этом отношении является ингибитор топоизомеразы-I иринотекан, а в частности, иринотекан-содержащий триплет FOLFIRINOX, продемонстрировавший свою эффективность не только при других солидных опухолях желудочно-кишечного тракта, но и сопоставимые результаты с триплетом FLOT в 1-й линии диссеминированного рака желудка.

Таким образом, изучение эффективности и безопасности режима FOLFIRINOX в рамках периоперационной химиотерапии местно-распространенного рака желудка является актуальной задачей для практического здравоохранения.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов комбинированного лечения больных с операбельным раком желудка или пищеводно-желудочного перехода за счет оптимизации применения периоперационной химиотерапии.

### **Задачи исследования**

1. Изучить и сравнить непосредственную эффективность и переносимость режимов FLOT и FOLFIRINOX в периоперационной химиотерапии операбельного рака желудка или пищеводно-желудочного перехода в рамках рандомизированного исследования.
2. Изучить частоту послеоперационных осложнений режимов FLOT и FOLFIRINOX в периоперационной химиотерапии операбельного рака желудка или пищеводно-желудочного перехода.
3. Изучить факторы, ассоциированные с достижением полной патоморфологической регрессии опухоли при применении режимов FLOT и FOLFIRINOX в периоперационной химиотерапии операбельного рака желудка или пищеводно-желудочного перехода.
4. Сравнить отдаленные результаты применения режимов FLOT и FOLFIRINOX в периоперационной химиотерапии операбельного рака желудка или пищеводно-желудочного перехода.

### **Методология и методы исследования**

Для демонстрации преимущества назначения периоперационной химиотерапии в режиме FOLFIRINOX при комбинированном лечении местно-распространенного рака желудка (повышение 2-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) с 55% до 70%) с мощностью исследования 80%, при  $\alpha = 0.05$ , двустороннем уровне значимости 0.05 и рандомизации в соотношении 1:1 с учетом потери 10% данных в исследование необходимо включить в каждую исследуемую группу по 125 пациентов.

Первичной конечной точкой исследования является 2-летняя безрецидивная выживаемость. Вторичные конечные точки исследования: 2-летняя общая выживаемость, частота достижения полного патоморфологического ответа, частота R0-резекций. Дополнительный анализ включает оценку профиля токсичности и переносимости исследуемых режимов.

Оценка степени распространенности опухолевого процесса основывалась на данных эзофагогастродуоденоскопии с эндосонографией, компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, диагностической лапароскопии с забором перитонеальных смывов.

Объем оперативного вмешательства определялся локализацией и размерами опухоли. Объем лимфодиссекции D2 являлся стандартным для всех видов оперативного вмешательства.

Оценка степени лечебного патоморфоза проводилась при морфологическом анализе операционного материала с характеристикой инвазивного компонента резидуальной опухоли и градацией изменений в соответствии с классификацией Mandard.

Отдаленные результаты эффективности терапии представлены в формате актуальной выживаемости, рассчитанной методом Каплана-Майера. Для определения и оценки прогностической значимости исследуемых клинико-морфологических факторов применялась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса.

### **Научная новизна**

Впервые в Российской Федерации в рамках рандомизированного проспективного клинического исследования на большом клиническом материале популяции больных местно-распространенным раком желудка выполнен сравнительный анализ параметров эффективности и безопасности комбинированного лечения с использованием режимов периоперационной химиотерапии FLOT и FOLFIRINOX.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Изучены непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным РЖ и кардиоэзофагеального перехода II-III типа по классификации Siewert в зависимости от режима периоперационной химиотерапии.

### **Личный вклад**

Автор самостоятельно провел анализ и систематизацию научной литературы, изучил степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Автор самостоятельно осуществлял сбор и статистический анализ данных. Обработка, анализ и оценка результатов всех исследований, указанных в диссертации, проведены лично автором. Автором подготовлены полученные результаты к публикации.

### **Соответствие паспорту специальности**

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований п. 10. «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

### **Положения, выносимые на защиту**

Проведение периоперационного режима FOLFIRINOX в рамках комбинированного лечения резектабельного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода позволяет достичь сопоставимых непосредственных и отдаленных результатов лечения в сравнении со стандартным режимом FLOT. Режим FOLFIRINOX продемонстрировал достоверно худшую переносимость, а также ассоциирован с большей частотой значимых послеоперационных

осложнений, что не позволяет рассматривать его как стандарт терапии резектабельного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода в рутинной клинической практике. Периоперационный режим FOLFIRINOX может рассматриваться в качестве альтернативной опции трехкомпонентной терапии местно-распространенного рака желудка при наличии противопоказаний к назначению доцетаксела.

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные результаты исследования апробированы и используются в клинической практике отделении абдоминальной онкологии №1 НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (акт о внедрении результатов кандидатской диссертационной работы от 27 января 2025 года).

### **Апробация**

Апробация диссертации состоялась 18 марта 2025 года на совместной научной конференции отделения абдоминальной онкологии №1, отделения абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), отделения абдоминальной онкологии №3 (колопроктологии), отделения абдоминальной онкологии №4 (эндокринной хирургии), отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 отдела лекарственного лечения научно-исследовательского института клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Публикации**

Основные результаты исследования представлены в 2 научных статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для размещения материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 8 рисунками. Список литературы содержит 139 источников, среди которых 13 отечественных и 126 зарубежных.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Исследование FLOT/FOLFIRINOX – открытое рандомизированное исследование 2/3 фазы. В обработку включены пациенты из проспективной базы данных больных с местнораспространённой формой рака желудка или кардиоэзофагеального перехода II-III типа по классификации Siewert, которым было запланировано комбинированное лечение в рамках протокола рандомизированного исследования в период с февраля 2019 по май 2024 гг.

### Объем обследования

Обследование больных было стандартным и включало в себя как оценку степени распространённости опухоли, так и комплексный взгляд на функциональный статус и наличие сопутствующей патологии. Пациентам выполнялась эзофагогастродуоденоскопия с эндосонографией (при технической её возможности) и биопсией, компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. Обязательным было выполнение всем пациентам стадирующей диагностической лапароскопии с забором перитонеальных смывов для цитологического исследования. Биопсия брюшины при диагностической лапароскопии рутинно не применялась и имела место только при наличии очагов, подозрительных на метастатические. Перед планированием хирургического вмешательства выполнялось контрольное обследование. В случае увеличения опухоли и / или регионарных лимфоузлов в размерах, повторно выполняли диагностическую лапароскопию с забором перитонеальных смывов. Динамическое наблюдение пациентов после завершения лечения проводилось каждые 4 месяца в течение 2 лет после операции, каждые 6 месяцев в течение последующих 3 лет.

### Исследуемые режимы лекарственной терапии

В качестве режима периоперационной химиотерапии использовали режим FLOT: доцетаксел 50 мг/м<sup>2</sup> в день 1, оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в день 1, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup> в день 1, 5-фторурацил 2600 мг/м<sup>2</sup> × 24 часа, начиная с 1 дня, или режим FOLFIRINOX: иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup> в день 1, оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в день 1, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup> в день 1, 5-фторурацил 250 мг/м<sup>2</sup> струйно в день 1 и далее 2200 мг/м<sup>2</sup> × 46 часов, начиная с 1 дня.

Все пациенты получали стандартную премедикацию перед введением доцетаксела и иринотекана, соответственно. Межкурсовой интервал составлял 14 дней. Объем лекарственной терапии: 4 курса перед операцией и 4 курса после. Послеоперационный блок планировался через 4-6 недель от даты операции.

Оценка переносимости и безопасности режимов периоперационной химиотерапии включала в себя анализ профиля нежелательных явлений и параметры дозовой интенсивности.

Нежелательные эффекты химиотерапии оценивали согласно классификации осложнений, возникающих в результате использования противоопухолевых средств (NCI–CTCAE версия 4.1). Первичная профилактика колониестимулирующими факторами (КСФ) не проводилась. КСФ вводились согласно рутинной клинической практике, принятой в центре.

Относительная дозовая интенсивность (ОДИ) химиотерапии определялась как процентное отношение фактической дозоинтенсивности к запланированному значению. Пороговым уровнем показателя ОДИ, влияющим на отдаленные результаты терапии, было принято значение равное 80%.

### **Хирургический этап лечения**

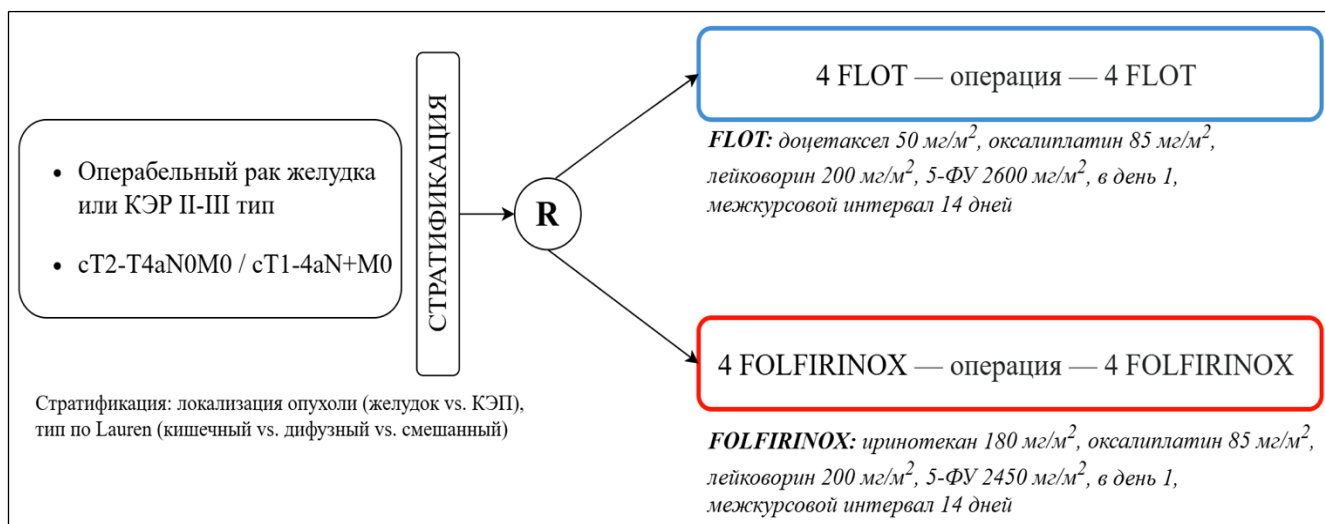
Операция планировалась через 4-6 недель после окончания последнего курса химиотерапии. Объем оперативного вмешательства определялся локализацией и размерами опухоли. Все хирургические вмешательства были выполнены по единым методологическим принципам, объем лимфодиссекции D2 являлся стандартным. Тяжесть послеоперационных осложнений оценивалась в соответствии с классификацией Clavien–Dindo.

### **Гистологическое исследование операционного материала**

Морфологическое исследование операционного материала производилось в соответствии с национальными рекомендациями по лечению больных раком желудка, утвержденными Министерством здравоохранения России в 2020 году. Степень патоморфоза оценивали на основании исследования операционного материала в инвазивном компоненте остаточной опухоли в соответствии с классификацией Mandard A.M.

### **Дизайн исследования**

По результатам первичного обследования, при соответствии критериям включения, пациенту предлагалось участие в исследовании. Подписывалось информированное согласие. Стратификация выполнялась в зависимости от локализации опухоли (желудок и кардиоэзофагеальный переход), типа опухоли по классификации Lauren (кишечный, диффузный, смешанный). Первичной конечной точкой исследования является 2-летняя БРВ. Вторичные конечные точки: 2-летняя ОВ, частота достижения полного патоморфологического ответа, частота R0-резекций. Дополнительный анализ включает оценку профиля токсичности и переносимости исследуемых режимов. Схематично дизайн исследования представлен на рисунке 1.



**Рисунок 1** – Дизайн рандомизированного исследования

### Результаты исследования

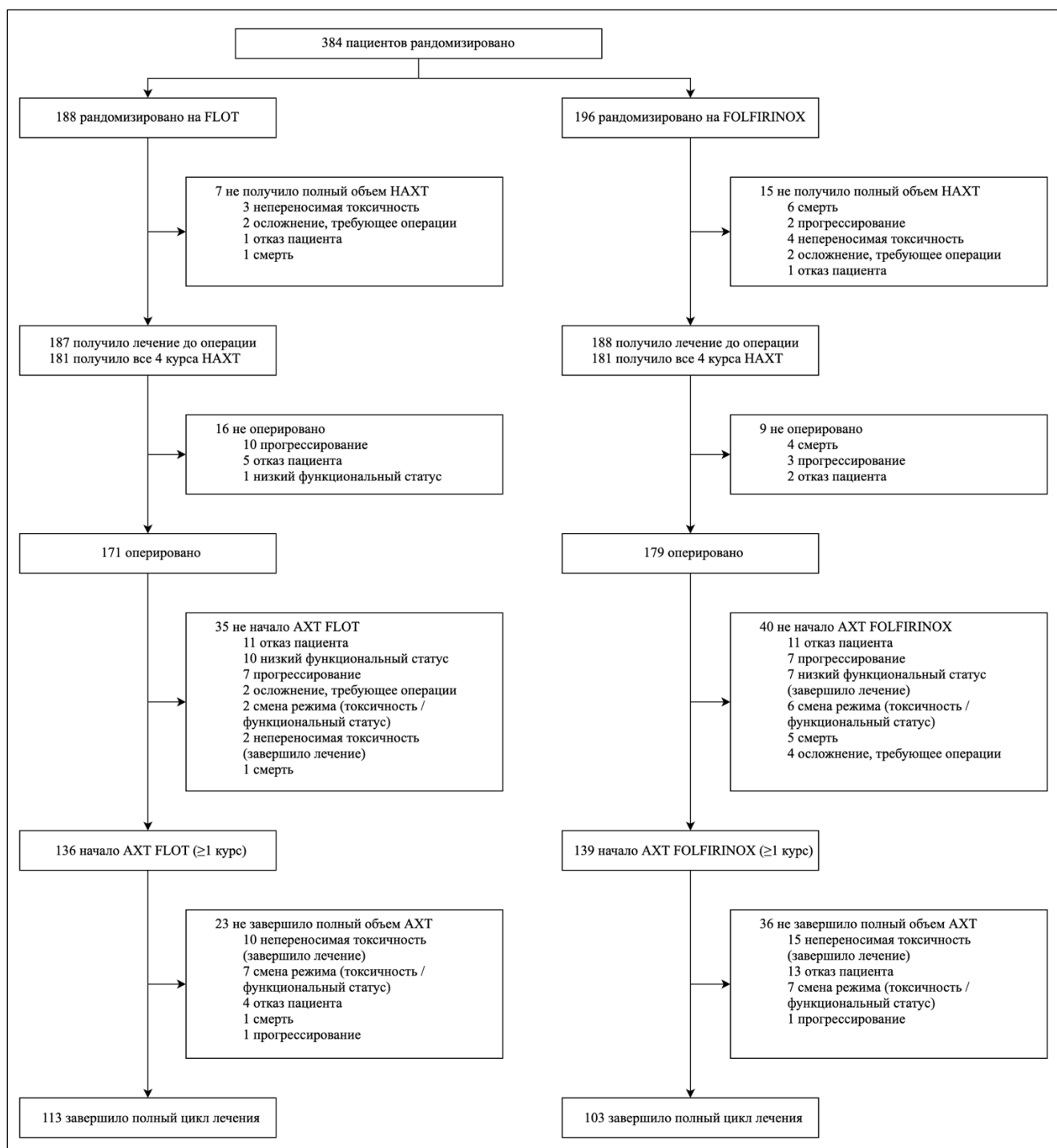
В период с 15 февраля 2019 года по 22 мая 2024 года в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было рандомизировано в рамках протокола клинического исследования 384 пациента. Последний пациент завершил лечение 27 ноября 2024 года.

188 пациентов начали лечение в группе периоперационной химиотерапии в режиме FLOT (группа FLOT), 196 в группе периоперационной химиотерапии в режиме FOLFIRINOX (группа FOLFIRINOX). 181 (96,3%) из 188 пациентов в группе FLOT и 181 (92,4%) из 196 пациентов в группе FOLFIRINOX завершили все запланированные предоперационные курсы химиотерапии. 136 (72,3%) из 188 пациентов в группе FLOT и 139 (70,9%) из 196 пациентов в группе FOLFIRINOX начали послеоперационный блок химиотерапии. Завершило полный цикл лечения 113 (60,1%) пациентов в группе FLOT и 103 (52,5%) пациентов в группе FOLFIRINOX.

Наиболее распространенной причиной прекращения запланированных режимов химиотерапии была непереносимая токсичность у 22 (12,8%) из 188 пациентов в группе FLOT и 36 (18,4%) из 196 пациентов в группе FOLFIRINOX, а также отказ пациентов от дальнейшего лечения (у 16 [8,5%] в группе FLOT и 25 [12,8%] в группе FOLFIRINOX) и прогрессирование заболевания или смерть (11 [5,9%] и 21 [10,7%] пациентов, соответственно). Сопоставимое число пациентов прооперировано в каждой из групп (171 [91%] из 188 в группе FLOT и 179 [91,3%] из 196 в группе FOLFIRINOX).

Медиана времени между началом предоперационной химиотерапии и хирургическим вмешательством была равна в обеих группах и составила 15 недель. Медиана времени между операцией и началом послеоперационного блока химиотерапии составила 7,3 и 7,7 недель в группах FLOT и FOLFIRINOX соответственно.

Общий ход исследования наглядно представлен на рисунке 2.



НАХТ – неоадьювантная химиотерапия; АХТ – адьювантная химиотерапия

**Рисунок 2** – Диаграмма общего хода исследования

В таблице 1 отображены результаты узловых этапов рандомизированного исследования.

**Таблица 1** – Результаты этапов исследования

	FLOT (n=188)	FOLFIRINOX (n=196)
Получили лечение до операции, n (%)	187 (99,5%)	188 (95,9%)

Получили все курсы НАХТ, n (%)	181 (96,3%)	181 (92,4%)
Оперировано, n (%)	171 (91%)	179 (91,3%)
Начало АХТ ( $\geq 1$ курс), n (%)	136 (72,3%)	139 (70,9%)
Завершило все курсы АХТ, n (%)	113 (60,1%)	103 (52,5%)

### Характеристика исследуемых групп

Медиана возраста в группах FLOT и FOLFIRINOX составила 61 год (диапазон [18-75] и [27-74] лет соответственно). Сформированные группы были сбалансированы по основным клинико-морфологическим показателям. Преимущественно в исследование были включены пациенты моложе 70 лет (мужчины в 1,4 раза чаще, чем женщины), с локализацией опухоли в желудке, глубиной инвазии до субсерозного или серозного слоя, в преобладающем большинстве случаев с поражением регионарных лимфоузлов. Большей частью опухоль представлена аденокарциномой низкой степени дифференцировки, имеющей кишечный или диффузный тип по Lauren. Сбалансированным было и соотношение пациентов в группах по клиническим стадиям.

### Функциональный статус пациентов

Исследуемые группы больных были сопоставимы по показателям степени анестезиологического риска. Наиболее распространенным сопутствующим диагнозом была гипертоническая болезнь у 105 (55,8%) пациентов в группе FLOT и 123 (62,8%) пациентов в группе FOLFIRINOX, а также ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность (31 [16,5%] и 43 [21,9%] пациентов соответственно). Исследуемые группы были сбалансированы в отношении коморбидного статуса, однако среди пациентов в группе FOLFIRINOX отмечается большее количество сердечно-сосудистых операций в анамнезе ( $p=0.082$ ).

### Хирургический этап исследования

Операция была выполнена сравнительно равному числу пациентов в каждой группе (171 [91,0%] в группе FLOT против 179 [91,3%] в группе FOLFIRINOX) (Таблица 2). Однако, в группе FLOT значительно большее количество пациентов получило предоперационное лечение ( $\geq 1$  курса), чем в группе FOLFIRINOX (187 [99,5%] и 188 [95,9%] пациента;  $p=0.021$ ). Причинами невыполнения оперативного вмешательства были прогрессирование болезни у 13 пациентов, смерть у 4 пациентов, отказалось от дальнейшего лечения 5 больных, и 1 пациенту назначена химиолучевая терапия в связи с функциональной непереносимостью объема операции.

**Таблица 2** – Характеристика проведенного хирургического лечения в исследуемых группах

Показатель	FLOT (n=188)	FOLFIRINOX (n=196)	Значимость (p-value)
Получило лечение до операции, n (%)	187 (99,5%)	188 (95,9%)	0.021
Оперировано, n (%)	171 (91%)	179 (91,3%)	0.898
Не оперировано, n (%)	17 (9,0%)	17 (8,7%)	
Вид хирургического вмешательства, n (%)			
Дистальная резекция желудка	29 (15,4%)	39 (19,9%)	
Гастрэктомия	103 (54,8%)	101 (51,5%)	
Гастрэктомия с резекцией пищевода транسخиатальным доступом	16 (8,5%)	14 (7,1%)	
Проксимальная резекция желудка с резекцией пищевода транسخиатальным доступом	6 (3,2%)	6 (3,1%)	
Проксимальная резекция желудка	2 (1,1%)	4 (2,0%)	
Проксимальная резекция желудка с резекцией пищевода комбинированным доступом	6 (3,2%)	7 (3,6%)	
Гастрэктомия с резекцией пищевода и пластикой толстой кишкой комбинированным доступом	0	1 (0,5%)	
Экстирпация культи желудка	2 (1,1%)	1 (0,5%)	
Эксплоративная лапаротомия	2 (1,1%)	6 (3,1%)	
Паллиативная гастрэктомия	5 (2,6%)	0	
Комбинированные резекции, n (%)	25 (13,3%)	18 (9,2%)	0.201
Симультанные сердечно-сосудистые вмешательства, n (%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0.976

В половине случаев в каждой из групп была выполнена гастрэктомия из лапаротомного доступа (103 [54,8%] пациентов в группе FLOT и 101 [51,5%] пациентов в группе FOLFIRINOX), реже дистальная резекция желудка (29 [15,4%] и 39 [19,9%] пациентов соответственно). Сопоставимое число больных оперировано в объеме проксимальной резекции желудка из лапаротомного и комбинированного доступов (14 [7,5%] в группе FLOT и 17 [8,7%] в группе FOLFIRINOX). Дополнительные комбинированные резекции в связи с местно-

распространенным характером опухолевого процесса получили 25 пациентов в группе FLOT и 18 пациентов в группе FOLFIRINOX ( $p=0.201$ ). Статистически значимых различий в объемах выполненных комбинированных вмешательств не выявлено ( $p=0.184$ ). По 1 пациенту в каждой из групп выполнена симультанная сердечно сосудистая операция: 1 каротидная эндартерэктомия в группе FLOT и 1 аортокоронарное шунтирование в группе FOLFIRINOX.

Абсолютное количество эксплоративных лапаротомий было выше в группе FOLFIRINOX (2 [1,1%] и 6 [3,1%] пациентов), однако различия статистически не достоверны ( $p=0.170$ ). У 5 (2,6%) пациентов в группе FLOT была выполнена паллиативная гастрэктомия (при интраоперационном морфологическом подтверждении прогрессирования) по причине высокого риска желудочного кровотечения ( $n=3$ ) и угрозы перфорации опухоли ( $n=2$ ).

### Характеристика послеоперационных осложнений

У 15 (8,0%) пациентов в группе FLOT и 32 (16,3%) пациентов в группе FOLFIRINOX зарегистрировано хотя бы одно серьезное послеоперационное осложнение ( $p=0.012$ ) (Таблица 3). Статистически значимыми также были различия в числе осложнений III-V степени по классификации Clavien-Dindo (9 [4,8%] в группе FLOT и 20 [10,2%] пациентов в группе FOLFIRINOX;  $p=0.045$ ).

Показатель 30-дневной летальности составил 0,5% ( $n=1$ ) в группе FLOT и 2% ( $n=4$ ) в группе FOLFIRINOX. Смерть по причине сердечно-сосудистых осложнений зарегистрирована у 2 (1,1%) пациентов в группе FOLFIRINOX (1 случай ТЭЛА и 1 случай острого коронарного синдрома). 90-дневная летальность составила 1,1% ( $n=2$ ) и 2,5% ( $n=5$ ) в группе FLOT и FOLFIRINOX соответственно. Медиана длительности госпитализации была равной в обеих группах и составила 14 койко-дней.

**Таблица 3** – Частота послеоперационных осложнений в исследуемых группах

Показатель	FLOT ( $n=188$ )	FOLFIRINOX ( $n=196$ )	Значимость ( $p$ -value)
Оперировано, $n$ (%)	171 (91%)	179 (91,3%)	0.898
Послеоперационные осложнения, $n$ (%)	15 (8,0%)	32 (16,3%)	0.012
Clavien-Dindo I-II, $n$ (%)	6 (3,2%)	12 (6,1%)	0.174
Clavien-Dindo III-V, $n$ (%)	9 (4,8%)	20 (10,2%)	0.045
Послеоперационная летальность, $n$ (%)	2 (1,1%)	5 (2,6%)	0.276

При подробном анализе структуры послеоперационных осложнений выявлена статистически значимая разница в числе терапевтических осложнений между группами (14

[7,5%] в группе FLOT и 26 [13,3%] в группе FOLFIRINOX;  $p=0.062$ ). Характер и число случаев осложнений хирургического профиля не продемонстрировали значимых различий ( $p=0.142$ ).

#### Результаты патоморфологического исследования

У 337/350 (96,3%) оперированных пациентов проанализированы данные патоморфологического исследования (166/171 [97,1%] в группе FLOT и 171/179 [95,5%] в группе FOLFIRINOX) (Таблица 4). Причиной отсутствия материала для исследования послужило не предоставление операционных образцов в патологоанатомическое отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина пациентами, прооперированными по месту жительства (3/5 пациентов в группе FLOT и 2/8 пациентов в группе FOLFIRINOX), а 8 больным были выполнены эксплоративные вмешательства. Не удалось оценить степень патоморфологического регресса опухоли у 14 пациентов (3,6% всех рандомизированных больных). Причинами послужили: не предоставление образцов с места жительства (5/14 пациентов), утрата материала или его непригодность к анализу (4/14 пациентов в группе FLOT и 5/14 пациентов в группе FOLFIRINOX).

**Таблица 4** – Основные данные патоморфологического исследования у оперированных пациентов

Показатель	FLOT (n=188)	FOLFIRINOX (n=196)	Значимость (p-value)
Оперировано, n (%)	171 (91%)	179 (91,3%)	0.898
Край резекции, n (%)			
R0	163 (86,7%)	166 (84,7%)	0.759
R1	3 (1,6%)	5 (2,6%)	
Объем лимфодиссекции			
Медиана исследованных лимфоузлов, количество (диапазон)	24 (2-77)	25 (3-77)	0.293
Удалено $\geq 16$ лимфоузлов, n (%)	141 (75%)	146 (74,5%)	0.908
Стадия (ypT), n (%)			
ypT0	21 (11,2%)	27 (13,8%)	0.666
ypT1	24 (12,8%)	23 (11,7%)	
ypT2	37 (19,7%)	37 (18,9%)	
ypT3	59 (31,4%)	68 (34,7%)	
ypT4	25 (13,3%)	16 (8,2%)	
Не применимо*	22 (11,7%)	25 (12,7%)	

Стадия (ypN), n (%)			
ypN0	99 (52,6%)	95 (48,5%)	0.448**
ypN1	30 (16,0%)	32 (16,3%)	
ypN2	16 (8,5%)	25 (12,8%)	
ypN3	21 (11,2%)	19 (9,7%)	
Не применимо*	22 (11,7%)	25 (12,7%)	
Стадия (ypTNM), n (%)			
0	21 (11,2%)	27 (13,8%)	0.937
I	49 (26,1%)	45 (22,9%)	
II	53 (28,2%)	52 (26,5%)	
III	34 (18,1%)	42 (21,4%)	
IV	11 (5,9%)	11 (5,6%)	
Снижение стадии после лечения, n (%)			
Индекс T	95 (50,5%)	115 (58,7%)	0.109
Индекс N	76 (40,4%)	74 (37,8%)	0.592
Стадия TNM	95 (50,5%)	101 (51,5%)	0.845
cN+ до ypN0	68 (36,2%)	68 (34,7%)	0.762

\*- не оперированные (в том числе эксплоративные операции) и оперированные по месту жительства без данных патологоанатомического исследования; \*\*- сравнение ypN0 с ypN+

Частота достижения R0-резекций в обеих группах была сопоставима и не имела статистически значимой разницы (163 [86,7%] пациентов в группе FLOT и 166 [84,7%] в группе FOLFIRINOX;  $p=0.759$ ). Адекватный объем лимфодиссекции ( $\geq 16$  лимфоузлов) выполнен у сравнительно равного числа больных (141 [75%] и 146 [74,5%] пациентов;  $p=0.908$ ). Патоморфологические показатели уровня глубины инвазии опухоли, статуса парагастральных лимфатических узлов и стадии опухолевого процесса после проведенного лекарственного лечения не продемонстрировали значимых различий между исследуемыми группами. Оценка частоты достижения снижения стадии по вышеописанным показателям также была сопоставима (Таблица 4).

Частота достижения полного патоморфологического регресса опухоли между группами FLOT и FOLFIRINOX не продемонстрировала статистически значимой разницы (21 [11,2%] и 27 [13,8%] пациентов соответственно;  $p=0.440$ ) (Таблица 5). Режим периоперационной химиотерапии FLOT имел тенденцию к статистически значимому влиянию на достижение уровня патоморфологической регрессии TRG-2 по шкале Mandard ( $p=0.058$ ), однако при оценке

«большого патоморфологического ответа» (TRG-1,2) между группами также не получено достоверных различий (49 [26,1%] случаев в группе FLOT и 44 [22,4%] в группе FOLFIRINOX;  $p=0.557$ ).

**Таблица 5** – Степень патоморфологического регресса в исследуемых группах согласно классификации Mandard A. M.

	FLOT (n=188)	FOLFIRINOX (n=196)	Значимость (p-value)
TRG-1 (pCR)	21 (11,2%)	27 (13,8%)	0.440
TRG-2	28 (14,9%)	17 (8,7%)	0.058
TRG-1,2	49 (26,1%)	44 (22,4%)	0.557
TRG-3	40 (21,3%)	47 (23,9%)	0.527
TRG-4	60 (31,9%)	50 (25,5%)	0.165
TRG-5	13 (6,9%)	25 (12,8%)	0.055
Не применимо*	26 (13,8%)	30 (15,3%)	0.681

\*- не оперированные (в том числе эксплоративные операции) и оперированные по месту жительства без данных патологоанатомического исследования

#### **Анализ факторов, ассоциированных с достижением патоморфологической регрессии опухоли**

С целью оценки влияния клиничко-морфологических факторов на достижение регрессии опухоли (TRG-1 по шкале Mandard) был проведен однофакторный анализ. По результатам однофакторного анализа достоверно значимыми прогностическими факторами оказались пол пациента, распространение опухоли на пищевод, глубина инвазии опухоли и наличие перстневидных клеток в биоптате.

На следующем этапе был выполнен многофакторный анализ, в который включили клиничко-морфологические характеристики, показавшие тенденцию к статистической значимости при однофакторной оценке ( $p<0.1$ ) (Таблица 6).

**Таблица 6** – Оценка влияния клинических и морфологических факторов на достижение регрессии опухоли TRG-1 по Mandard (многофакторный анализ)

Фактор	p-value	Отношение рисков (95% ДИ)
Пол		
Мужской	1	1
Женский	0.100	0.55 (0.27-1.12)

Распространение опухоли на пищевод		
Нет	1	1
Да	0.065	2.56 (0.94-6.6)
Глубина инвазии		
cT1b/cT2	1	1
cT3/cT4a	0.097	1.82 (0.90-3.7)
Наличие перстневидных клеток в биоптате		
Нет	1	1
Да	0.151	1.69 (0.82-3.57)

95% ДИ - 95% доверительный интервал

В ходе многофакторного регрессионного анализа нам не удалось выявить факторы, оказывающие статистически значимое влияние на достижение полной регрессии опухоли (TRG-1 по Mandard).

Дополнительно мы провели анализ оценки влияния клиничко-морфологических факторов на достижение «большого патоморфологического ответа» (TRG-1,2 по Mandard). При однофакторном регрессионном анализе выявлены следующие факторы, имеющие достоверное прогностическое значение: возраст пациента, распространение опухоли на пищевод, степень дифференцировки опухоли и наличие перстневидных клеток в биоптате.

Следующим этапом выполнен многофакторный анализ для оценки прогностической значимости клиничко-морфологических параметров, имеющих при однофакторном анализе степень значимости  $p < 0.1$  (Таблица 7).

**Таблица 7** – Влияние клинических и морфологических факторов на достижение регрессии опухоли TRG-1,2 по Mandard (многофакторный анализ)

Фактор	p-value	Отношение рисков (95% ДИ)
Возраст, лет		
<60	1	1
60-69	0.038*	1.77 (1.03-3.02)
$\geq 70$	0.573	1.29 (0.54-3.10)
Распространение опухоли на пищевод		
Нет	1	1
Да	0.013*	2.44 (1.20-4.76)

\*- различия статически значимы ( $p < 0.05$ ); 95% ДИ- 95% доверительный интервал

Степень дифференцировки		
Высокая	1	1
Низкая	0.492	1.26 (0.66-2.44)
Наличие перстневидных клеток в биоптате		
Нет	1	1
Да	0.298	1.45 (0.73-2.86)

При многофакторном анализе выявлено, что возраст пациента в диапазоне от 60 до 69 лет и отсутствие распространения опухоли на пищевод ассоциировались с большим шансом достижения степени регрессии опухоли TRG-1,2 по Mandard.

#### Профиль токсичности исследуемых режимов

В 366/384 (95,3%) случаев в обеих группах отмечены нежелательные явления, ассоциированные с химиотерапией (180/188 [95,7%] пациентов в группе FLOT и 186/196 [94,5%] пациентов в группе FOLFIRINOX;  $p=0.694$ ). Назначение вторичной профилактики КСФ за весь период лечения потребовалось 158/384 (41,1%) пациентам (82/188 [43,6%] пациентам в группе FLOT и 76/196 [38,8%] пациентам в группе FOLFIRINOX;  $p=0.335$ ).

На этапе предоперационной химиотерапии досрочно завершили лечение по причинам, не связанным со смертью или прогрессированием 6/188 (3,2%) пациентов в группе FLOT и 7/196 (3,6%) пациентов в группе FOLFIRINOX ( $p=0.836$ ). У 4/384 (1%) пациентов возникло осложнение IV степени, требующее экстренного хирургического вмешательства. Зарегистрировано по 1 случаю перфорации желудка в каждой из групп. В группе FLOT отмечен 1 эпизод желудочного кровотечения, а в группе FOLFIRINOX зарегистрирован 1 случай артериального тромбоза экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. Досрочно прекращен предоперационный блок ХТ в связи с непереносимой токсичностью у 7/384 (1,8%) пациентов (3 [1,6%] пациентов в группе FLOT и 4 [2%] в группе FOLFIRINOX;  $p=0.744$ ). По 1 случаю отказа от продолжения лекарственной терапии зафиксировано в каждой из исследуемых групп. Вторичная профилактика КСФ на предоперационном этапе назначена 61 (32,4%) в группе FLOT и 55 (28,1%) пациентам в группе FOLFIRINOX ( $p=0.349$ ). При сравнительном анализе профиль и частота возникновения нежелательных явлений I-II и III-IV степеней между группами были сопоставимы. Обращает на себя внимание достоверно значимое увеличение летальности в группе FOLFIRINOX ( $n=10$ ) в сравнении с группой FLOT ( $n=1$ ) ( $p=0.007$ ). 1 пациент в группе FLOT умер из-за развившегося острого коронарного синдрома (ОКС). В группе FOLFIRINOX причинами смерти были: 1 – коронавирусная инфекция; 1 – желудочно-кишечное кровотечение; 1 – инсульт; 3 – ОКС; 4 – причина не известна.

В процессе послеоперационной химиотерапии досрочно завершили лечение по причинам, не связанным со смертью или прогрессированием 14/136 (10,3%) пациентов в группе FLOT и 28/139 (20,1%) пациентов в группе FOLFIRINOX ( $p=0.023$ ). Досрочно прекращен послеоперационный блок ХТ в связи с непереносимой токсичностью у 25/275 (9,1%) пациентов (10 [7,4%] пациентов в группе FLOT и 15 [10,8%] в группе FOLFIRINOX;  $p=0.321$ ). Самостоятельное прекращение терапии пациентами зарегистрировано в 17 (6,2%) случаев (4 [2,9%] пациентов в группе FLOT и 13 [9,4%] в группе FOLFIRINOX;  $p=0.027$ ). У 7 пациентов в каждой из групп потребовалась смена режима химиотерапии. Вторичная профилактика КСФ в послеоперационном блоке назначена 45 (33,1%) в группе FLOT и 44 (31,7%) пациентам в группе FOLFIRINOX ( $p=0.799$ ). Частота явлений гастроинтестинальной токсичности была значимо выше в группе FOLFIRINOX за счет рвоты I-II степени ( $p=0.024$ ) и эпизодов диареи I-II степени ( $p=0.037$ ). Профиль гематологической токсичности между группами был сопоставим. Частота возникновения периферической полинейропатии I-II степени была достоверно выше в группе FLOT ( $p=0.046$ ).

При совокупном анализе профилей нежелательных явлений исследуемых режимов за весь период лечения не выявлено статистически значимых различий в профиле гематологической и гастроинтестинальной токсичности. При этом отмечена тенденция к более частому возникновению диареи III-IV степени при назначении режима FOLFIRINOX, тем не менее полученные различия статистически не достоверны ( $p=0.078$ ). Периферическая полинейропатия I-II степени достоверно чаще возникала у пациентов в группе FLOT ( $p=0.008$ ), как и ладонно-подошвенный синдром ( $p=0.046$ ). Уровень летальности в период прохождения блоков лекарственной терапии был значимо выше в группе FOLFIRINOX ( $p=0.022$ ).

#### **Дозовая интенсивность режимов лекарственной терапии**

Редукция доз препаратов в связи с проявлением токсичности лекарственной терапии за весь период лечения потребовалась большему количеству пациентов в группе FOLFIRINOX (55 [29,3%] в группе FLOT и 92 [46,9%] в группе FOLFIRINOX;  $p=0.0003$ ). Значимой была также разница в числе редукций дозы исследуемых режимов как на предоперационном блоке (19 [10,1%] и 49 [25%] пациентов соответственно;  $p=0.0001$ ), так и на послеоперационном этапе лечения (45 [32,6%] и 74 [51,7%] пациентов, соответственно;  $p=0.001$ ).

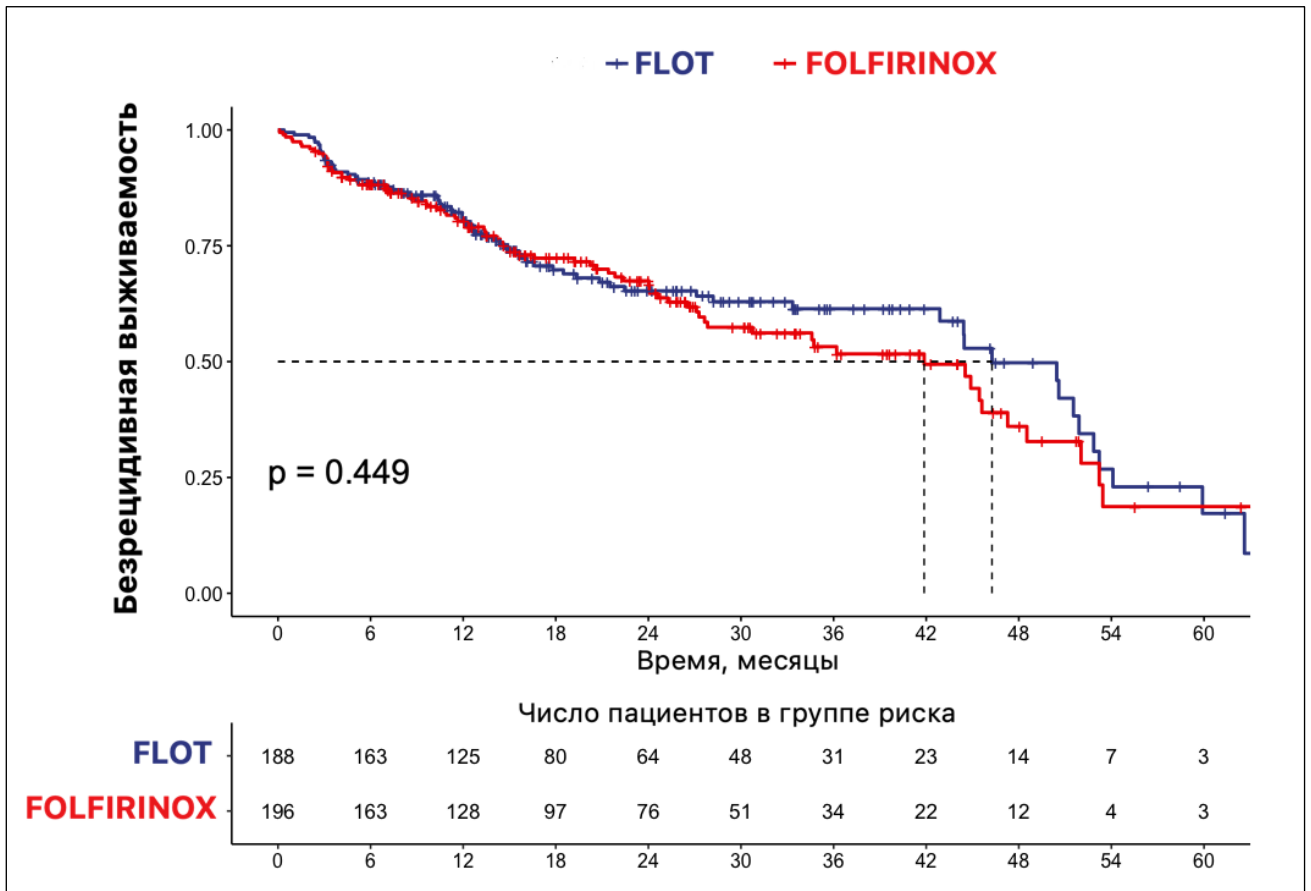
На предоперационном этапе редукция дозы доцетаксела выполнена 7/188 (3,7%) пациентам в группе FLOT, иринотекана – 39/196 (19,9%) пациентам в группе FOLFIRINOX ( $p<0.0001$ ). Редукция дозы оксалиплатина потребовалась равному количеству больных в обеих группах (10 [5,3%] и 10 [5,1%] пациентов соответственно;  $p=0.924$ ). Также достоверно чаще требовалась редукция дозы 5-фторурацила в группе FOLFIRINOX за счет болюсного

компонента препарата ( $p=0.001$ ). Медиана длительности предоперационной химиотерапии составила 7 недель в группе FLOT и 7,1 неделю в группе FOLFIRINOX ( $p=0.384$ ).

При проведении послеоперационного блока лекарственной терапии также достоверно чаще выполнялась редукция иринотекана в сравнении с эпизодами редукции доцетаксела (28/138 [20,3%] пациентов в группе FLOT и 63/143 [44,1%] пациентов в группе FOLFIRINOX;  $p<0.0001$ ). Редукция дозы 5-фторурацила выполнена 32 пациентам в группе FLOT и 65 пациентам в группе FOLFIRINOX ( $p<0.0001$ ). Редукция дозы оксалиплатина выполнена 35 и 37 пациентам соответственно ( $p=0.922$ ). Медиана длительности послеоперационной химиотерапии составила 6,6 недель в группе FLOT и 6,9 недель в группе FOLFIRINOX ( $p=0.478$ ).

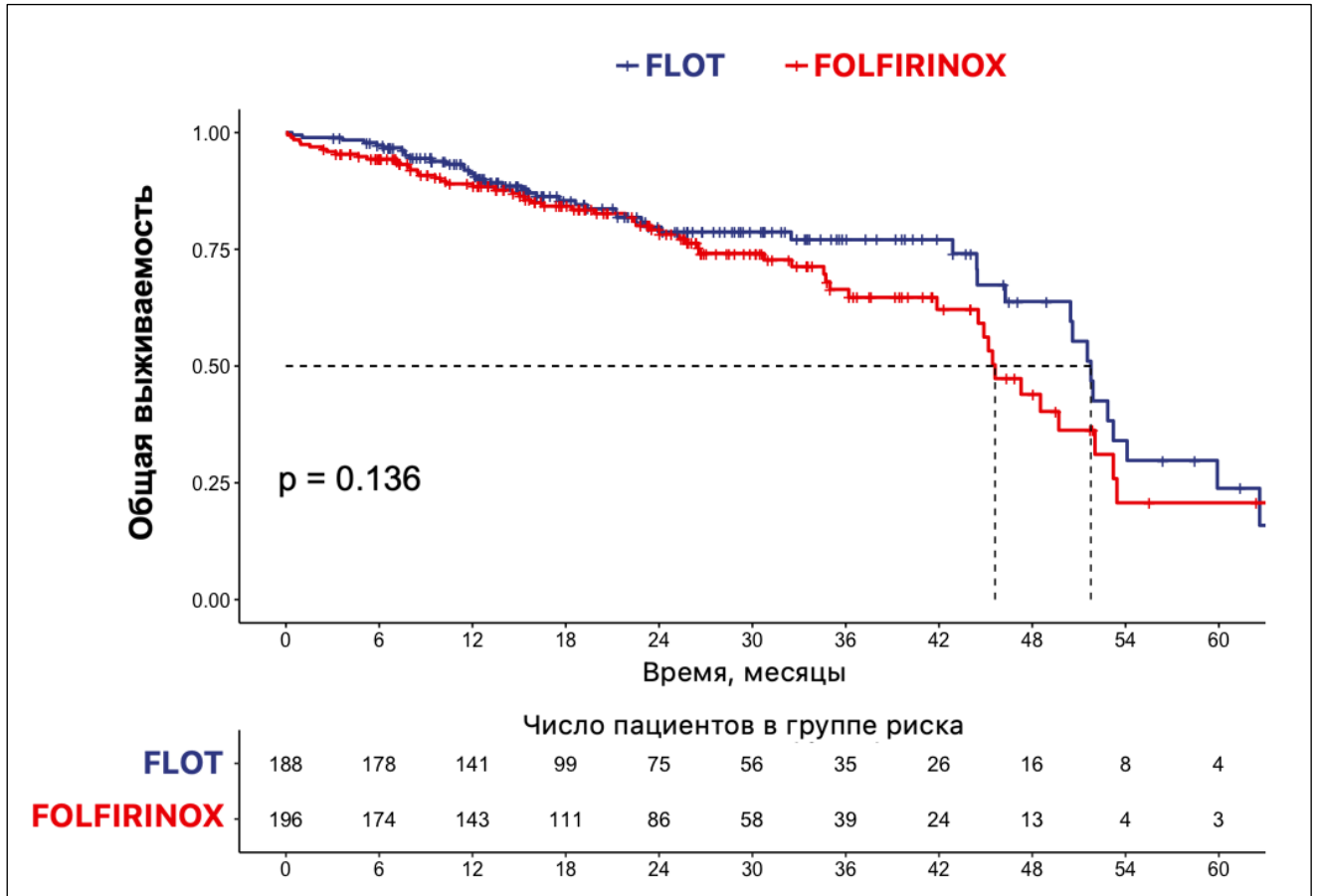
### Отдаленные результаты лечения

Медиана наблюдения за пациентами составила 20,4 месяцев. В группе FLOT медиана БРВ составила 46,2 месяца (95% ДИ=40.68-51.85), а в группе FOLFIRINOX медиана БРВ равна 41,8 месяца (95% ДИ=30.12-53.6) (ОР=1.13; 95% ДИ=0.82-1.56) (Рисунок 3). 2-летняя безрецидивная выживаемость в группе FLOT составила 65,3%, в группе FOLFIRINOX – 67,1%. Различия статистически не достоверны ( $\chi^2=0.574$ ,  $p=0.449$ ).



**Рисунок 3** – Безрецидивная выживаемость у больных операбельным РЖ и КЭП в зависимости от режима периоперационной химиотерапии

Медиана общей выживаемости достигнута в каждой из групп наблюдения и составила 51,7 месяцев в группе FLOT (95% ДИ=49.99-53.55) и 45,6 месяцев в группе FOLFIRINOX (95% ДИ=42.90-48.31) (ОР=1.35; 95% ДИ=0.91-1.99) (Рисунок 4). 2-летняя ОБ в группе FLOT составила 79,8%, в группе FOLFIRINOX – 78,8%. Различия статистически не достоверны ( $\chi^2=2.226$ ,  $p=0.136$ ).



**Рисунок 4** – Общая выживаемость у больных операбельным РЖ и КЭП в зависимости от режима периоперационной химиотерапии

## ВЫВОДЫ

1. Частота достижения полного патоморфологического регресса опухоли в группе FLOT составила 11,2%, в группе FOLFIRINOX – 13,8%. Исследуемые режимы сопоставимы по непосредственной эффективности в периоперационной химиотерапии резектабельного рака желудка или пищеводно-желудочного перехода ( $p=0.440$ ).

2. Режим FOLFIRINOX продемонстрировал худшую переносимость: необходимость редукции доз препаратов потребовалась большему количеству пациентов в группе FOLFIRINOX, чем в группе FLOT (46,9% и 29,3%;  $p=0.0003$  соответственно); показатель летальности в период прохождения блоков лекарственной терапии был достоверно выше в

группе FOLFIRINOX, чем в группе FLOT (5,1% и 1,1%;  $p=0.022$ ); режим FOLFIRINOX ассоциирован с большей частотой послеоперационных осложнений ( $p=0.012$ ), а именно осложнений III-V степени, связанных с декомпенсацией сопутствующей кардиальной патологии. Оба режима сопоставимы по частоте хирургических осложнений ( $p=0.142$ ).

3. При многофакторном регрессионном анализе не было выявлено факторов, достоверно оказывающих влияние на достижение регрессии опухоли TRG-1 по Mandard.

4. При многофакторном анализе выявлено, что возраст пациента старше 60 лет и отсутствие распространения опухоли на пищевод ассоциировались с большим шансом достижения степени регрессии опухоли TRG-1,2 по Mandard.

5. Безрецидивная выживаемость у больных в группе FOLFIRINOX не хуже, чем у больных в группе FLOT (2-летняя БРВ 67,1% против 65,3%;  $p=0.449$ ). Показатели общей выживаемости также не имели достоверных различий ( $p=0.136$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Периоперационная ХТ режимом FLOT остается предпочтительным вариантом для пациентов с резектабельным раком желудка.

2. Проведение периоперационной ХТ в режиме FOLFIRINOX в рамках комбинированного лечения резектабельного рака желудка и кардиоэзофагального перехода позволяет достичь сопоставимых непосредственных и отдаленных результатов лечения в сравнении со стандартным режимом FLOT.

3. Периоперационный режим FOLFIRINOX продемонстрировал худшую переносимость и частоту послеоперационных осложнений в сравнении с режимом FLOT, что не позволяет рассматривать его как стандарт терапии резектабельного рака желудка и кардиоэзофагального перехода в рутинной клинической практике.

4. Периоперационный режим FOLFIRINOX может рассматриваться в качестве альтернативной опции назначения трехкомпонентной лекарственной терапии местно-распространенного рака желудка при наличии противопоказаний к назначению доцетаксела.

5. Периоперационный режим FOLFIRINOX может рассматриваться в качестве терапии выбора при наличии у больного резектабельным раком желудка синхронного злокачественного новообразования желудочного-кишечного тракта.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Комбинированный подход к лечению местно-распространенного рака желудка и кардиоэзофагального перехода остаётся одной из приоритетных задач современной онкологии, требующей дальнейшего научного осмысления и глубокого анализа. Полученные результаты

формируют основу для последующих исследований и обозначают ключевые направления совершенствования терапевтических стратегий, направленных на повышение эффективности лечения:

- изучение молекулярных подтипов рака желудка, поиск эффективных точек приложения лекарственной терапии;
- внедрение в повседневную практику молекулярно-генетических панелей на этапе первичного обследования;
- стратификация пациентов в зависимости от потенциального эффекта противоопухолевой терапии;
- оптимизация дозового режима FOLFIRINOX с целью лучшей переносимости: отмена болюсного введения 5-фторурацила с пропорциональным увеличением дозы его продленной 46-часовой инфузии.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. 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 / **И. Г. Авдюхин**, И. Н. Перегородиев, А. Е. Калинин [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12. – № 4. – С. 5-13.

2. 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. Калинин, **И. Г. Авдюхин**, С. Н. Неред [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13. – № 4. – С. 7–17.