

Для цитирования: Миронова Д.Ю., Скоропад В.Ю., Колобаев И.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Оценка безопасности и воспроизводимости неоадьювантного (2 цикла химиотерапии по схеме FLOT + химиолучевая терапия) и хирургического этапов лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 45–52. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-45-52

For citation: Mironova D. Yu., Skoropad V. Yu., Kolobaev I. V., Ivanov S. A., Kaprin A. D. Assessment of the safety and feasibility of neoadjuvant chemotherapy (2 cycles of FLOT chemotherapy + chemoradiotherapy) followed by surgery in the treatment of locally advanced gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 45–52. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-45-52

## ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОГО (2 ЦИКЛА ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ FLOT + ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ) И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЭТАПОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Д.Ю. Миронова<sup>1</sup>, В.Ю. Скоропад<sup>1</sup>, И.В. Колобаев<sup>1</sup>, С.А. Иванов<sup>1,2</sup>,  
А.Д. Каприн<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ  
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России  
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России  
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

<sup>4</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ  
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России  
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

### Аннотация

**Цель исследования** – изучение воспроизводимости и безопасности комплексного лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка, включавшего неоадьювантную терапию в составе 2 циклов полихимиотерапии по схеме FLOT с последующей химиолучевой терапией и радикальной операцией.

**Материал и методы.** С 2018 по 2021 г. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба проходило исследование II фазы, которое включало 47 пациентов с морфологически верифицированным местнораспространенным раком желудка, стадированных по классификации cTNM как cT3/T4a–b – 26/21; cN0/N1–3 – 20/27. Верхняя треть желудка была поражена у 19 больных (у 9 с распространением на пищевод), средняя треть – у 13, нижняя треть – у 14, тотальное поражение – у 1 пациента. Аденокарцинома G3 диагностирована у 23, G2 – у 13, G1 – у 7, перстневидно клеточный рак – у 4 больных. Программа лечения заключалась в проведении 2 циклов индукционной химиотерапии по схеме FLOT (оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> + кальция фолиат 200 мг/м<sup>2</sup> + доцетаксел 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + фторурацил 2600 мг/м<sup>2</sup> 24-часовая инфузия с 1-го дня; 1 раз в 2 нед). В последующем проводили курс 3D-конформной дистанционной лучевой терапии (РОД 2 Гр, до СОД 46 Гр) на фоне химиотерапии капецитабином и оксалиплатином. Далее выполнялось контрольное обследование пациента с целью исключения прогрессирования опухоли и планировался хирургический этап лечения. Оценка послеоперационных осложнений проводилась согласно классификации Clavien–Dindo. **Результаты.** Неоадьювантная химиолучевая терапия после индукционных циклов сопровождается удовлетворительной переносимостью. К хирургическому этапу лечения в срок приступило 45 (95,7 %) больных, радикальные операции которым были выполнены в 97,7 % случаев. Послеоперационные осложнения отмечены у 11 (23,4 %) пациентов, при этом осложнения III степени и выше – в 3 (6,4 %) случаях. Послеоперационная летальность имела низкие показатели и составила 2,2 % (n=1). **Заключение.** Предложенная методика индукционной полихимиотерапии по схеме FLOT с химиолучевым компонентом комбинированного лечения удовлетворительно переносится больными, воспроизводима в полном объеме у абсолютного большинства пациентов, не уменьшает частоты R0-резекций и не увеличивает частоту послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** рак желудка, неоадьювантная химиотерапия, неоадьювантная химиолучевая терапия, токсичность, хирургическое лечение, послеоперационные осложнения.

# ASSESSMENT OF THE SAFETY AND FEASIBILITY OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY (2 CYCLES OF FLOT CHEMOTHERAPY + CHEMORADIOOTHERAPY) FOLLOWED BY SURGERY IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

D.Yu. Mironova<sup>1</sup>, V.Yu. Skoropad<sup>1</sup>, I.V. Kolobaev<sup>1</sup>, S.A. Ivanov<sup>1,2</sup>, A.D. Kaprin<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia

10, Marshala Zhukova St., Obninsk, 249031, Russia

<sup>2</sup>RUDN University

6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

<sup>3</sup>National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia

4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

<sup>4</sup>P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia

3, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia

## Abstract

**The aim of the study** was to analyze of the safety and feasibility of neoadjuvant chemotherapy (2 cycles of FLOT chemotherapy + chemoradiotherapy) followed by surgery in the treatment of locally advanced gastric cancer. **Material and Methods.** The phase II clinical trial included 47 patients with histologically verified locally advanced gastric cancer (cT3/T4a-b: 26/21 and cN0/N1–3: 20/27) treated at the A.F. Tsyba MRRC from 2018 to 2021. Lesion location was: upper third in 19 patients (esophageal invasion in 9 patients), middle third in 13 patients, lower third in 14 patients, and entire stomach in 1 patient. The tumor grade was G3 in 23 patients, G2 in 13 patients and G1 in 7 patients. Signet ring cell carcinoma was revealed in 4 patients. The patients received 2 cycles of induction chemotherapy with FLOT regimen (85 mg/m<sup>2</sup> oxaliplatin + 200 mg/m<sup>2</sup> calcium folinate + 50 mg/m<sup>2</sup> docetaxel on day 1 + 2600 mg/m<sup>2</sup> fluorouracil as 24-hour infusion from day 1; every 2 weeks) followed by 3D-conformal external beam radiotherapy (46 Gy in daily fractions of 2 Gy) combined with chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin). The patients then underwent follow-up examination to exclude disease progression and to plan surgery. Postoperative complications were analyzed using the Clavien-Dindo classification. **Results.** Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy was well tolerated. Forty-five (95.7 %) patients underwent surgery, 97.7 % of them underwent radical surgery. Postoperative complications were observed in 11 (23.4 %) patients. Grade III and more severe complications were observed in 3 (6.4 %) patients. It should be noted that postoperative mortality rate was low, amounting to 2.2 % (1 patient). **Conclusion.** Induction FLOT polychemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy was shown to be safe, feasible, and tolerable. Moreover, this treatment regimen did not reduce the frequency of R0 surgeries and did not increase incidence and severity of postoperative complications.

**Key words:** gastric cancer, neoadjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemoradiotherapy, toxicity, surgical treatment, postoperative complications.

## Введение

Рак желудка является пятым по распространенности злокачественным новообразованием в мире [1]. В России в структуре онкологической смертности рак желудка занимает 2-е место; летальность в течение первого года после установления диагноза составляет около 50 % [2]. Пятилетняя выживаемость при местнораспространенном РЖ составляет 45 % [3].

С 2017 г. в качестве стандартной схемы лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка рассматривается периоперационная полихимиотерапия по схеме FLOT 4 + 4. Данные рекомендации базируются на исследовании FLOT4-AIO, в котором показано, что схема FLOT

по сравнению со схемой ECF достоверно увеличивает число радикальных резекций – до 86 % vs 77 % (p=0,011). Также авторами отмечено, что при применении схемы FLOT частота полных патоморфологических ответов опухоли значимо выше, составляя 16 % против 6 % в группе ECF (p=0,02). Показано увеличение медианы общей выживаемости до 50 мес против 35 мес в контрольной группе (p=0,012) [4]. Следует отметить, что одним из недостатков этого исследования является плохая переносимость и низкий уровень завершенности послеоперационного компонента лечения.

Эффективность неoadъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) при местнораспространенном операбельном раке пищевода и кардиоэзофагеальной

зоны продемонстрирована в исследовании CROSS [5], что привело к внедрению данного метода в стандарты лечения в нашей стране и за рубежом. В 2017 г. опубликованы предварительные результаты многоцентрового рандомизированного исследования TOPGEAR, посвященного сравнению безопасности и эффективности проведения на неоадьювантном этапе химиотерапии по схеме ECF и химиотерапии с последующей ХЛТ, продемонстрированы удовлетворительная переносимость данной комбинации и достаточно низкая частота послеоперационных осложнений (22 %) при отсутствии послеоперационной летальности [6].

Ряд опубликованных в последние годы метаанализов показал большую эффективность неоадьювантной ХЛТ по сравнению с химиотерапией в плане достижения полного и выраженного ответа опухоли, частоты выполнения R0 резекций и улучшения отдаленных результатов лечения [7, 8]. С учетом того, что после окончания неоадьювантного компонента комбинированного лечения и перерыва в последующем больному выполняется радикальное хирургическое вмешательство, важнейшее значение приобретают воспроизводимость метода и его безопасность.

**Целью исследования** явилось изучение воспроизводимости и безопасности комплексного лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка, включавшего неоадьювантную терапию в составе 2 циклов полихимиотерапии по схеме FLOT с последующей химиолучевой терапией и радикальной операцией.

### Материал и методы

С 2018 по 2021 г. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба проведено клиническое исследование II фазы, в котором изучалась эффективность индукционной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FLOT с последующей химиолучевой терапией и радикальной операцией у больных местнораспространенным раком желудка. Критериями включения являлись: рак желудка (сT3/T4a и/или N+, M0); отсутствие противопоказаний к запланированной терапии (тяжелая соматическая патология, urgentные осложнения первичной опухоли); адекватная функция основных органов и систем.

На первом этапе всем пациентам проводилось комплексное обследование (гастроскопия с биопсией, СКТ органов грудной и брюшной полостей, УЗИ малого таза и надключичных лимфатических узлов, диагностическая лапароскопия). При соответствии критериям включения больным проводилось 2 цикла ПХТ по схеме FLOT (оксалиплатин  $85 \text{ мг/м}^2$  + кальция фолинат  $200 \text{ мг/м}^2$  + доцетаксел  $50 \text{ мг/м}^2$  в 1-й день + Фторурацил  $2600 \text{ мг/м}^2$  24-часовая инфузия с 1-го дня; цикл 1 раз в 14 дней). Всем пациентам рекомендовалось введение г-КСФ через 48 ч после окончания внутривенной инфузии. На втором этапе проводилась химиолучевая

терапия (ПОД 2 Гр 5 раз в нед – 23 сеанса; СОД 46 Гр; в течение всего курса лучевой терапии осуществлялся прием капецитабина в дозе  $1850 \text{ мг/м}^2$  за 2 приема per os и введение оксалиплатина в дозе  $85 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно, в 1-й и 22-й дни). Контрольное обследование проводилось через 5–6 нед после окончания неоадьювантной терапии. При отсутствии данных о прогрессировании заболевания выполнялся хирургический этап лечения в объеме гастрэктомии или субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией D2. В случае прогрессирования опухоли или неприемлемой токсичности пациенту планировалось хирургического вмешательства (по решению консилиума в соответствии с принятой локальной практикой). Токсичность неоадьювантной химиотерапии и химиолучевой терапии оценивали с применением шкалы токсичности NCI CTC (версия 5.0); для оценки послеоперационных осложнений использовалась шкала Clavien–Dindo.

### Результаты

Исследуемую группу составили 47 пациентов, соответствовавших критериям включения. Мужчин – 26 (55,3 %); возраст пациентов варьировал от 40 до 76 лет (медиана – 60 лет). Наиболее часто опухоль располагалась в верхней (19 (34 %) пациентов) и нижней (14 (30 %) пациентов) третях желудка. Среди гистологических вариантов преобладали аденокарцинома низкой степени дифференцировки и перстневидноклеточный рак (57,4 %). По результатам клинического обследования II стадия была установлена у 18 пациентов, III – у 27 и IVA стадия – в 2 случаях.

На первом этапе 2 цикла ПХТ получили все 47 пациентов, редукция дозы на 25 % после 1-го цикла потребовалась в 2 (4,2 %) случаях в связи с гематологической токсичностью. Один (2,1 %) пациент после 2-го цикла ПХТ отказался от продолжения запланированного лечения в рамках протокола ввиду развития неприемлемой для него токсичности (гематологическая токсичность III степени и гастроинтестинальная токсичность II степени) и прооперирован в радикальном объеме (рис. 1).

К химиолучевому компоненту лечения приступило 46 (97,9 %) больных. В запланированном объеме лечение завершили 30 (65,2 %) пациентов. Из 16 больных только в 1 (2,2 %) случае лучевая терапия была завершена на СОД 28 Гр – в связи с развитием выраженных токсических реакций. В 16 случаях потребовалась отмена или редукция дозы капецитабина в заключительные 3–5 дней. В 4 (8,7 %) случаях было отменено второе введение оксалиплатина, при этом курс лучевой терапии успешно завершен. Наиболее частой причиной этого являлись гематологическая токсичность III степени и/или гастроинтестинальная токсичность II–III степени (рис. 1).

Таблица 1/Table 1

Характеристика послеоперационных осложнений  
Characteristics of surgical complications

| Степень послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo / Grade of surgical complications, Clavien–Dindo | Количество пациентов/ Number of patients |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| I                                                                                                                    | 3 (6,7 %)                                |
| II                                                                                                                   | 5 (11,0 %)                               |
| III                                                                                                                  | 2 (4,4 %)                                |
| IV                                                                                                                   | –                                        |
| V                                                                                                                    | 1 (2,2 %)                                |

Примечание: таблица составлена авторами.  
Note: created by the authors.

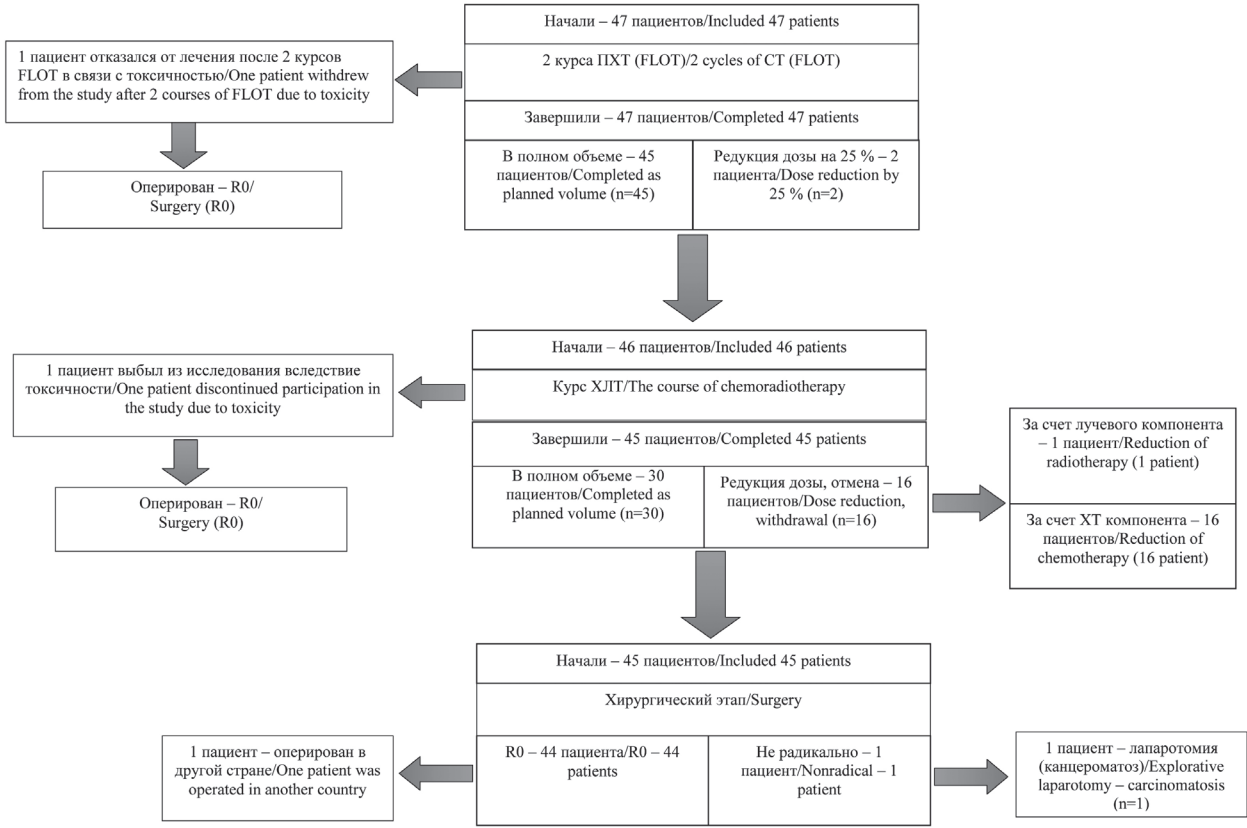


Рис. 1. Схема реализации протокола исследования «Неоадьювантная индукционная полихимиотерапия и химиолучевая терапия (2FLOT и ХЛТ) с последующей гастрэктомией D2 у больных местнораспространенным раком желудка».  
Примечания: ПХТ – полихимиотерапия; ХЛТ – химиолучевая терапия; рисунок выполнен авторами  
Fig. 1. Design of the study protocol “Neoadjuvant induction chemotherapy and chemoradiotherapy (2FLOT and CRT) followed by D2 gastrectomy in patients with locally advanced gastric cancer”.  
Notes: CT – chemotherapy; CRT – chemoradiotherapy; created by the authors

Таким образом, неоадьювантный этап завершили 45 (95,7 %) пациентов. Двое пациентов были из лечебной программы исследования по причине токсичности и были оперированы в радикальном объеме (R0). Один пациент отказался от дальнейшего лечения в нашей клинике, ему была выполнена радикальная операция по месту жительства (другая страна) в объеме гастрэктомии с лимфодиссекцией D2.

Прооперировано 45 пациентов, из них 44 – в объеме R0. В 31 (68,9 %) случае выполнена гастрэктомия с лимфодиссекцией D2, у 9 больных она сопровождалась резекцией абдоминального сегмента пищевода. Субтотальная резекция желудка выполнена в 13 (28,8 %) случаях: дистальная – в 9, проксимальная – в 4 наблюдениях. У 1 (2,3 %) пациента объем операции был ограничен эксплоративной лапаротомией в связи с интраоперационной

Таблица 2/Table 2

**Сравнительный анализ непосредственных результатов лечения текущего исследования и исследований TOPGEAR и FLOT4-AIO**

**Comparative analysis of the short-term results of the current study and the TOPGEAR and FLOT4-AIO studies**

| Параметры/Parameteres                                                    | TOPGEAR<br>(n=60)  | FLOT4-AIO<br>(n=356) | Наши данные (n=47)/<br>Our data (n=47) |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|----------------------------------------|
| Завершили неoadъювантную ПХТ/<br>Completed neoadjuvant chemotherapy      | 59 (98 %)          | 320 (90 %)           | 47 (100 %)                             |
| Завершили неoadъювантную ХЛТ/<br>Completed neoadjuvant chemoradiotherapy | 55 (92 %)          | –                    | 45 (95,7 %)                            |
| Оперированы/Operated                                                     | 51 (85 %)          | 345 (97 %)           | 45 (95,7 %)                            |
| Оперированы в объеме R0/<br>Radical surgery (R0)                         | 46 (90,2 %)        | 301 (87,2 %)         | 44 (97 %)                              |
| Количество осложнений/<br>Number of complications                        | 11 (22 %)*         | 175 (51 %)           | 11 (24,4 %)                            |
| Повторные операции/Repeated surgery                                      | Нет данных/No data | 34 (10 %)            | 3 (6,6 %)                              |
| Количество койко-дней/Bed-day                                            | 12                 | 15                   | 9                                      |
| Летальность/Mortality                                                    | 0                  | 6 (2 %)              | 1 (2,2 %)                              |

Примечания: \* – послеоперационные осложнения III степени и выше по классификации Clavien–Dindo; таблица составлена авторами.

Notes: \* – postoperative complications of grade III and higher, Clavien–Dindo; created by the authors.

диагностикой канцероматоза брюшины. Резекция окружающих органов выполнена в 7 (15,5 %) случаях: холецистэктомия – у 3 больных, резекция поджелудочной железы – у 2, спленэктомия и резекция забрюшинной клетчатки – по 1 пациенту. Медиана продолжительности операции составила 195 мин, в диапазоне 180–400 мин. Медиана интраоперационной кровопотери – 100 (50–800) мл. Медиана пребывания пациентов в отделении ОРИТ – 1 день; медиана послеоперационного койко-дня – 9 (6–21) сут.

Послеоперационные осложнения возникли у 11 (23,4 %) пациентов, в том числе осложнения, потребовавшие повторных хирургических вмешательств (степень III и выше по Clavien–Dindo), диагностированы в 3 (6,4 %) случаях. Послеоперационная летальность 2,2 %, умер 1 больной; причиной смерти стало массивное внутрибрюшное кровотечение, которое было купировано при релапаротомии, однако в последующем манифестировала несостоятельность пищеводно-кишечного анастомоза с развитием септического шока (табл. 1). Остальные осложнения были успешно купированы, и пациенты выписаны из стационара.

### Обсуждение

Ведущей причиной смерти больных раком желудка, даже после радикальной операции, является развитие локо-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов. В ряде зарубежных публикаций, включая рандомизированные исследования, приводятся данные о более высоких показателях выживаемости у больных, получивших неoadъювантное химиолучевое лечение. Так, по данным X.T. Zhang et al. [9],

медиана выживаемости больных раком желудка, получивших комбинированное лечение, составила 27,5 против 22,5 мес; а в рандомизированном исследовании M. Stahl et al. – 30,8 против 21,1 мес [10]. При этом авторами не выявлено существенных различий в частоте нежелательных явлений на этапе неoadъювантного компонента лечения (по сравнению с химиотерапией), а также в частоте и степени тяжести послеоперационных осложнений. В настоящем исследовании хирургический этап лечения после неoadъювантной терапии успешно выполнен у 46 из 47 включенных в исследование больных (в том числе у 43 – в рамках запланированного курса лечения). Частота радикальных R0-резекций составила 97,7 %. Повторные операции по поводу послеоперационных осложнений выполнены в 3 (6,4 %) случаях, послеоперационная летальность составила 2,2 % (1 пациент).

Нами проведен сравнительный анализ полученных результатов с исследованиями TOPGEAR (сравнительный анализ результатов применения неoadъювантной химиотерапии с последующей химиолучевой терапией и неoadъювантной химиотерапии) [6] и FLOT4-AIO [11] (сравнительный анализ результатов применения различных схем периоперационной химиотерапии) (табл. 2). При сравнении наших данных с результатами сходного по дизайну исследования TOPGEAR стоит обратить внимание на то, что к хирургическому этапу лечения приступило 85 % пациентов против 95,7 % в нашем исследовании и 97 % – в исследовании FLOT4-AIO. Непосредственные результаты лечения в настоящем исследовании (частота послеоперационных осложнений, повторных операций,

послеоперационная летальность) сопоставимы с данными крупных международных рандомизированных исследований [6, 11]. В исследовании TOPGEAR отмечается, что между группами пациентов, получавших химиотерапию и ХЛТ, не было различий в отношении частоты послеоперационных осложнений; у 22 % пациентов в обеих группах наблюдались хирургические осложнения III степени или выше. У 4 (7,8 %) пациентов, получавших ХЛТ, авторы отметили развитие несостоятельности эзофагоанастомоза, которая в нашем исследовании возникла в 1 (2,2 %) случае.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. 288 с. [*Malignant tumors in Russia in 2011 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2013. 288 p. (in Russian)].
3. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., Thompson J.N., Van de Velde C.J., Nicolson M., Scarffe J.H., Lofts F.J., Falk S.J., Iveson T.J., Smith D.B., Langley R.E., Verma M., Weeden S., Chua Y.J., MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(1): 11–20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.
4. Al-Batran S.E. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. Abs. ASCO 2017 #4004. *J Clin Oncol.* NCT01216644.
5. van Hagen P., Hulshof M.C., van Lanschot J.J., Steyerberg E.W., van Berge Henegouwen M.L., Wijnhoven B.P., Richel D.J., Nieuwenhuijzen G.A., Hospers G.A., Bonenkamp J.J., Cuesta M.A., Blaisse R.J., Busch O.R., ten Kate F.J., Creemers G.J., Punt C.J., Plukker J.T., Verheul H.M., Spillenaar Bilgen E.J., van Dekken H., van der Sangen M.J., Rozema T., Biermann K., Beukema J.C., Piet A.H., van Rij C.M., Reinders J.G., Tilanus H.W., van der Gaast A.; CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(22): 2074–84. doi: 10.1056/NEJMoa1112088.
6. Leong T., Smithers B.M., Haustermans K., Michael M., Gebbski V., Miller D., Zalberg J., Boussiouas A., Findlay M., O'Connell R.L., Verghis J., Willis D., Kron T., Crain M., Murray W.K., Lordick F., Swallow C., Darling G., Simes J., Wong R. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(8): 2252–8. doi: 10.1245/s10434-017-5830-6.

## Заклучение

Полученные в настоящем исследовании непосредственные результаты неoadъювантного и хирургического этапов лечения в целом соответствуют данным мировой литературы, в том числе крупных рандомизированных исследований. Проведение неoadъювантной химиотерапии и химиолучевой терапии не противоречит выполнению последующего хирургического вмешательства в радикальном объеме, сопровождается удовлетворительным профилем безопасности и не увеличивает частоту послеоперационных осложнений и летальность.

7. Ronellenfisch U., Schwarzbach M., Hofheinz R., Kienle P., Kieser M., Slinger T.E., Burmeister B., Kelsen D., Niedzwiecki D., Schuhmacher C., Urba S., van de Velde C., Walsh T.N., Ychou M., Jensen K. 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(15): 3149–58. doi: 10.1016/j.ejca.2013.05.029.
8. Zhu Y., Chen J., Sun X., Lou Y., Fang M., Zhou F., Zhang L., Xin Y. Survival and complications after neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2023; 13. doi: 10.3389/fonc.2023.1177557.
9. Zhang X.T., Zhang Z., Liu L., Xin Y.N., Xuan S.Y. Comparative study of neoadjuvant therapy for locally advanced gastric cancer. *Chin J Cancer Prev Treat.* 2016; 23(11): 739–43. doi: 10.1007/s00432-006-0126-4.
10. Stahl M., Walz M.K., Riera-Knorrenschild J., Stuschke M., Sandermann A., Bitzer M., Wilke H., Budach W. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer.* 2017; 81: 183–90. doi: 10.1016/j.ejca.2017.04.027.
11. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., Goetze T.O., Meiler J., Kasper S., Kopp H.G., Mayer F., Haag G.M., Luley K., Lindig U., Schmiegel W., Pohl M., Stoecklacher J., Folprecht G., Probst S., Prasnikar N., Fischbach W., Mahlberg R., Trojan J., Koenigsmann M., Martens U.M., Thuss-Patience P., Egger M., Block A., Heinemann V., Illerhaus G., Moehler M., Schenk M., Kullmann F., Behringer D.M., Heike M., Pink D., Teschendorf C., Lohr C., Bernhard H., Schuch G., Rethwisch V., von Weikersthal L.F., Hartmann J.T., Kneba M., Däum S., Schulmann K., Weniger J., Belle S., Gaiser T., Oduncu F.S., Güntner M., Hozaeel W., Reichart A., Jäger E., Kraus T., Mönig S., Bechstein W.O., Schuler M., Schmalenberg H., Hofheinz R.D., on behalf of the FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10184): 1948–57. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.

Поступила/Received 21.12.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 14.02.2024

Принята к публикации/Accepted 19.02.2024

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Миронова Диана Юрьевна**, аспирант торакального отделения, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: dimir09@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6665-5355.

**Скоропад Виталий Юрьевич**, доктор медицинских наук, заведующий отделом торак-абдоминальной онкологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2283-1111. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

**Колобаев Илья Владимирович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1382-5529. ORCID: 0000-0002-3573-6996.

**Иванов Сергей Анатольевич**, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); профессор кафедры онкологии и рентгенорадиологии им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4264-5167. Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

**Каприн Андрей Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, главный онколог РФ, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Миронова Диана Юрьевна**: сбор материала, поиск и анализ полученных результатов, написание статьи, подлежащей публикации.

**Скоропад Виталий Юрьевич**: планирование научной работы и ее структуризация, анализ полученных результатов, окончательное редактирование версии статьи, подлежащей публикации.

**Колобаев Илья Владимирович**: клиническая часть работы, участие в анализе полученных данных.

**Иванов Сергей Анатольевич**: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Каприн Андрей Дмитриевич**: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

#### Финансирование

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### Конфликт интересов

Автор Каприн А.Д. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

#### Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба (Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10), протокол № 310 от 30.08.2018.

#### Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

#### ABOUT THE AUTHORS

**Diana Yu. Mironova**, MD, Postgraduate, Thoracic Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). E-mail: dimir09@yandex.ru. ORCID 0000-0002-6665-5355.

**Vitaliy Yu. Skoropad**, MD, DSc, Head of the Department of Thoracic and Abdominal Oncology, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

**Ilya V. Kolobaev**, MD, PhD, Head of the Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3573-6996.

**Sergey A. Ivanov**, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia); Professor of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

**Andrey D. Kaprin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Oncologist of the Russian Federation, Head of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University; Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia); Director General, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Diana Yu. Mironova**: data collection and analysis, search and analysis of the medical literature, drafting of the manuscript.

**Vitaliy Yu. Skoropad**: research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content, final approval of the version to be published.

**Ilya V. Kolobaev**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Sergey A. Ivanov**: critical revision with the introduction of a valuable intellectual content.

**Andrey D. Kaprin**: critical revision with the introduction of a valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

### **Funding**

*This study required no funding.*

### **Conflict of interests**

*Prof. Kaprin A.D. is the member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.*

### **Compliance with Ethical Standards**

*The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (10, Marshala Zhukova St., Obninsk, 249031, Russia), protocol No. 310 dated August 30, 2018.*

### **Voluntary informed consent**

*Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.*