

УДК 615.28:616.33-006.6

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.6.2.2023.92>Гіпп О.І.¹, Гриньків А.М.¹, Ярема Р.Р.², Шпарик Я.В.¹¹Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», м. Львів, Україна²Львівський національний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Неоад'ювантна хіміотерапія раку шлунка (огляд літератури)

Резюме. З'ясування ще у 1980-х рр. певних позитивних результатів передопераційної (неоад'ювантної) хіміотерапії (НХТ) при раку грудної залози (принаймні можливості зменшити розміри пухлини) стимулювало дослідження ролі такого лікування і при інших типах пухлин, зокрема при раку шлунка. У цьому огляді літератури ми зосередимось на таких питаннях: 1) потенційні переваги та ризики неоад'ювантної терапії раку шлунка; 2) етапи дослідження цієї проблеми; 3) показання до НХТ при раку шлунка; 4) кількість циклів НХТ; 5) оптимальний час між НХТ і операцією; 6) роль лімфаденектомії після НХТ; 7) предиктивні маркери; 8) практичні поради щодо застосування схеми FLOT.

Ключові слова: неоад'ювантна хіміотерапія; FLOT; оксаліплатин; рак шлунка

З'ясування ще у 1980-х рр. певних позитивних результатів передопераційної (неоад'ювантної*) хіміотерапії (НХТ) при раку грудної залози (принаймні можливості зменшити розміри пухлини) стимулювало дослідження ролі такого лікування і при інших типах пухлин, зокрема при раку шлунка. У цьому огляді літератури ми зупинимось на основних, найвагоміших з точки зору доказової медицини клінічних дослідженнях цієї проблеми, а також важливих, на нашу думку, аспектах застосування цього методу в щоденній практиці. Перш за все зазначимо, що НХТ при раку шлунка може мати як позитивні, так і негативні впливи (табл. 1).

У 1993 році онкологи Нідерландів (Dutch Gastric Cancer Group) провели невелике (всього 59 пацієнтів) рандомізоване контрольоване клінічне дослідження щодо НХТ для раку шлунка, щоб перевірити, чи здатний передопераційний режим хіміотерапії FAMTX (5-FU + доксорубіцин + метотрексат у високій дозі 1500 мг/м²) підвищити частоту резекції R0. Однак

з'ясувалося, що пацієнти не отримали користі від застосування цієї схеми [2].

Під час подальшого довгострокового спостереження з'ясували, що цей передопераційний режим хіміотерапії не подовжує середнього часу виживання та не поліпшує показник 5-річної виживаності, і було встановлено, що висока токсичність (мабуть, через дозу метотрексату) і низька ефективність цього режиму були основними причинами невтішного результату [3]. Тому в наступних дослідженнях більша увага приділялася токсичності та ефективності схем НХТ, а також їх переносимості пацієнтами. У 2006 році онкологи Великобританії (UK Medical Research Council) опублікували результати клінічного дослідження III фази НХТ для раку шлунка MAGIC (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy). Порівняно з групою лише хірургічного втручання група періопераційної хіміотерапії (ХТ), у якій застосовували комбінацію ECF (епірубіцин + цисплатин + 5-FU), продемонструвала значно вищу частоту резекції R0 (79,3 проти 70,3 %, $P = 0,03$) і 5-річну виживаність (36,3 проти 23,0 %, $P = 0,009$) [4]. Незважаючи на певні гематологічні побічні ефекти, як-от гранулоцитопенія, лімфоцитопенія, лейкопенія та тромбоцитопенія, а також певні негематологічні побічні ефекти, як-от нудо-

*Неоад'ювантна терапія — це лікування, яке проводиться як перший крок до зменшення пухлини перед основним лікуванням, яким зазвичай є хірургічне втручання. Приклади неоад'ювантної терапії: хіміотерапія, променева та гормональна терапія. Це різновид індукційної терапії.

© «Практична онкологія» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Гіпп Орест Ігорович, хірург, Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», м. Львів, Україна; e-mail: oresthipp@gmail.com

For correspondence: Orest Hipp, surgeon of communal non-commercial enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Oncology Regional Treatment and Diagnostic Center", Lviv, Ukraine; e-mail: oresthipp@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

та, блювання та стоматит, дослідження MAGIC стало віхою в розвитку НХТ для раку шлунка, а схема ECF була відразу прийнята як рекомендована (з вірогідністю категорії 1) у NCCN і стала стандартною схемою ХТ для періопераційної терапії раку шлунка.

Протягом наступних кількох років лише невелика кількість схем дозволила досягти результатів, порівнянних із результатами дослідження MAGIC. Незважаючи на те, що Європейська організація з дослідження та лікування раку (EORTC) у 2010 році опублікувала результати дослідження EORTC 40954, у якому застосування передопераційної ХТ за схемою PFL (цисплатин + 5-FU + лейковорин) підвищило частоту резекції R0 (81,9 проти 66,7 %, $P = 0,036$), це не стало основою для суттєвого подовження медіани часу виживаності пацієнтів (64,6 проти 54,5 місяця, $P = 0,466$) [5].

Ця ситуація змінилася в 2011 році, коли були опубліковані результати відносно великого (224 пацієнти) багатоцентрового клінічного дослідження III фази FNCLCC/FFCD 9703. З'ясувалося, що періопераційна схема FC (5-FU + цисплатин) значно підвищила частоту резекції R0 (84 проти 74 %, $P = 0,04$) та 5-річну виживаність (38 проти 24 %, $P = 0,02$). Вказаний режим НХТ не тільки сприяв поліпшенню виживаності пацієнтів, але й мав меншу токсичність (токсичність 3–4-го ступеня, головним чином нейтропенія, виникала у 38 % пацієнтів) порівняно зі схемою ECF у дослідженні MAGIC, і згодом також був прийнятий як рекомендована схема (з вірогідністю категорії 1) у NCCN [6, 7]. Ці результати сприяли широкому використанню НХТ для лікування раку шлунка в Європі. Однак, як і для випробування MAGIC, обмеження випробування FNCLCC/FFCD 9703 полягало в тому, що у нього включали пацієнтів з гастроезофагеальною аденокарциномою та аденокарциномою нижнього відділу стравоходу, у яких частота резекції D2 була низь-

кою, і оцінка ефективності НХТ вплинула на це певною мірою. Зазначимо, що принципи неoad'ювантної терапії раку нижнього відділу стравоходу (а також значною мірою гастроезофагеальних аденокарцином) відрізняються від НХТ раку шлунка. Перш за все тим, що обов'язковим компонентом такого лікування є опромінення. З цього приводу проведено чимало великих рандомізованих досліджень. Ця проблема тут нами не розглядається. Після розробки НХТ для лікування раку шлунка дослідники працювали над подальшим підвищенням її ефективності.

Певною несподіванкою була тривала (понад 20 років) відсутність результатів досліджень із застосуванням схем з оксаліплатином (запроваджений у медичну практику у 1996 році) та доцетаксолом (запроваджений у медичну практику у 1995 році), які довели свою ефективність у паліативній ХТ раку шлунка. Ситуація змінилася, коли повідомили результати німецького дослідження FLOT4, у якому порівнювали ефективність періопераційної схеми FLOT (5-FU + лейковорин + оксаліплатин + доцетаксел) і схеми ECF/ECX (епірубіцин + цисплатин + 5-FU або капецитабін). Результати дослідження фази II свідчать про те, що режим FLOT досягає вищої частоти резекцій R0 (85 проти 74 %, $P = 0,02$) і частоти зменшення розмірів пухлини ($\leq$ уT2, 44 проти 27 %, $P = 0,01$) порівняно з режимом ECF/ECX, але частота нейтропенії 3–4-го ступеня, діареї та нейротоксичних ефектів також була вищою [8]. Успіх фази II підтверджено і розвинено німецькими онкологами в рандомізованому дослідженні фази III. Зокрема, частота резекцій R0 становила 85 проти 78 % ($P = 0,016$), зниження стадії до уT1 — 25 проти 15 % ($P = 0,001$), 3-річна загальна виживаність — 57 проти 48 % при її медіані 50 проти 35 місяців ($P = 0,012$) на користь режиму FLOT [9].

Ці результати суттєво вплинули на реальну практику лікування хворих на рак шлунка, принаймні у Європі (зокрема, в Україні). Із накопиченням даних, пов'язаних з ефективністю та безпекою НХТ, і збільшенням кількості повідомлень про віддалені побічні реакції від застосування антрациклінів схему ECF/ECX було поступово вилучено з настанов NCCN та прийнято схему FLOT, якій слід віддати перевагу. Разом з тим для хворих, яким не можна застосувати цю схему, рекомендують комбінацію фторпіримідину з оксаліплатином. Слід зазначити, що цю методологію критикують, бо критерії в дослідженнях FLOT включали і гастроезофагеальну карциному, яка має частоту лімфаденектомії D2 лише в межах 50 % [10].

Відомо, що підходи до радикального лікування раку шлунка відрізняються в різних частинах світу — у Європі віддають перевагу періопераційній ХТ на відміну від ад'ювантної ХТ в Азії (зокрема, із застосуванням фторпіримідину S1; торгова назва, під якою препарат зареєстровано в Європі, — Teysuno®) та ад'ювантної хіміопроменевої терапії в Північній Америці. В Азії, особливо в Східній Азії, де спостерігається висока захворюваність на рак шлунка, проведено кілька досліджень НХТ. На відміну від проаналізованих раніше європейських досліджень в Азії віддавалася перева-

Таблиця 1. Потенційні переваги і ризики НХТ [1]

Потенційні переваги	Потенційні ризики
Зменшення розмірів і стадії первинної пухлини	Відстрочена остаточно операція
Поліпшення можливості подальшої резекції R0	Погіршення загального стану
Усунення системних мікрометастазів	Перитуморальний фіброз, пов'язаний з хіміотерапією
Оцінка чутливості до хіміотерапії, що може визначати доцільність ад'ювантної хіміотерапії	Періопераційні ускладнення
Більш ефективне проведення ад'ювантної хіміотерапії завдяки попередньому хірургічному руйнуванню судинної мережі	Прогресування захворювання (призводить до неоперабельного захворювання)
Краща переносимість, ніж післяопераційної хіміотерапії	

га комбінації фторпіримідину S1 з цисплатином або оксаліплатином і не застосовувався доцетаксел. Дослідження RESOLVE, проведене Пекінським університетом, було найбільшим (1094 хворі) клінічним дослідженням III фази для порівняння НХТ з ад'ювантною ХТ раку шлунка. У ньому показано, що періопераційна схема SOX (S1 + оксаліплатин) значно поліпшила 3-річну виживаність без захворювань порівняно з післяопераційною схемою XELOX (59,4 проти 51,1 %, $P = 0,028$), а післяопераційний режим SOX не поступався XELOX [11].

Логічним продовженням досліджень щодо ефективного режиму FLOT у періопераційному режимі є його комбінація з імунотерапією та таргетною терапією. Вже повідомлено результати кількох досліджень фази II у цьому напрямку. У дослідженні DANTE (295 пацієнтів) оцінювали вплив додавання імунотерапії атезоліумабом (PD-L1 інгібітор) до схеми FLOT. Доопераційні цикли FLOT були завершені у 93 % пацієнтів, а післяопераційні цикли — у 43 % пацієнтів, без різниці між групами. Хірургічна захворюваність і смертність (загалом 2,5 %) були порівнянними між групами, як і показники резекції R0 (група A: FLOT + імунотерапія — 92 % проти групи B: FLOT — 91 %). Зниження стадії захворювання сприятливіше у групі A ($pT0$ — 23 проти 15 %; $pN0$ — 68 проти 54 %). Спостерігалася тенденція до більш вираженого ефекту імунотерапії при вищій експресії PD-L1 [12].

Періопераційна ХТ за схемою FLOT із трастузумабом у пацієнтів з HER-2-позитивною місцево-поширеною стравохідно-шлунковою аденокарциномою дала можливість досягнути медіани безрецидивної виживаності 42,5 місяця, а 3-річний показник загальної виживаності становив 82,1 %. Повну морфологічну регресію (pCR) було виявлено у 12 пацієнтів (21,4 %), а ще 14 пацієнтів (25,0 %) мали майже повну відповідь, завдяки чому досягли первинної кінцевої точки, якою була $pCR > 20$ % [13]. Відомо, що при HER-2-позитивному раку грудної залози ефект лікування поліпшується комбінацією трастузумабу з пертузумабом. Повідомлено початкові результати порівняння комбінації FLOT з вказаною таргетною терапією проти лише FLOT при HER-2-позитивному раку шлунка. Частота pCR була значно вищою при лікуванні трастузумабом/пертузумабом (35 проти 12 %; $P = 0,02$). Подібним чином частота впливу на лімфатичні вузли (досягнення $pN0$) була вищою при застосуванні трастузумабу/пертузумабу (68 проти 39 %), тоді як частота резекції R0 (93 проти 90 %) та хірургічна захворюваність (43 проти 44 %) були порівнянними. Однак вказане дослідження було закрито достроково, без переходу до III фази після оприлюднення результатів дослідження JACOV (де не було виявлено переваг комбінованої таргетної терапії проти трастузумабу) [14].

На конференції ESMO-2023 було подано результати ще двох досліджень, у яких вивчалася роль імунотерапії в періопераційному режимі. Дані дослідження KEYNOTE-585 (загалом 1007 пацієнтів) показали підвищення частоти pCR (первинна кінцева точка) при застосуванні інгібітора PD-1 пембролізумабу по-

рівняно з плацебо, доданого до неoad'ювантної та ад'ювантної хіміотерапії (у більшості пацієнтів застосовували режим фторурацил + цисплатин і лише у 20 % — FLOT), — 13,0 проти 2,4 % (тобто на 10,6 % ліпше). Проте дивно, що поліпшення pCR, яке спостерігалось в KEYNOTE-585, не призвело до подовження виживання, оскільки ми знаємо, що під час досліджень ХТ режими, пов'язані з вищими показниками pCR, як правило, поліпшують виживання. З іншого боку, ми знаємо, що імунотерапія при раку шлунка ефективніша у пацієнтів із PD-L1+ захворюванням, а пацієнти в цьому дослідженні не обирались за біомаркерами. Для пацієнтів з пухлинами, які експресують високі рівні PD-L1 ($CPS \geq 10$), різниця у виживанні без подій (EFS) для тих, хто отримував пембролізумаб, була значущою. Іншим фактором, який слід брати до уваги, є те, що більшість пацієнтів отримували ХТ на основі цисплатину, а не стандартний режим FLOT, оксаліплатиновий елемент якої вважається активнішим у комбінації з імунотерапією, ніж цисплатин [15].

У дослідженні MATTERHORN (948 пацієнтів) вивчали роль у періопераційній терапії інгібітора PD-L1 дурвалумабу в комбінації з режимом FLOT. Зауважимо, що на відміну від KEYNOTE-585 первинною кінцевою точкою випробування було виживання без подій, а pCR (за центральною оцінкою) та загальне виживання були вторинними кінцевими точками. У групі дурвалумабу частота pCR становила 19 % порівняно з 7 % серед пацієнтів у групі плацебо. Відбулося чітке зниження стадії при використанні дурвалумабу, оскільки частота стадії $pT0$ становила 23 % у пацієнтів, які отримували імунотерапію, порівняно з 11 % у тих, хто отримував комбінацію FLOT разом з плацебо [16]. Проте, незважаючи на багатообіцяючі результати, потрібні дані принаймні EFS, перш ніж можна буде припустити будь-який вплив імунотерапії в періопераційному режимі на клінічну практику радикального лікування раку шлунка.

Грунтуючись на прогресі дослідження НХТ при раку шлунка, можна дійти висновку, що різні режими НХТ можуть різною мірою поліпшити частоту резекції R0 і прогноз пацієнтів із раком шлунка. Однак через відмінності між регіонами та показниками завершення післяопераційної ХТ і хірургічної резекції ще не було розроблено схеми НХТ з чіткими перевагами та придатністю для всіх пацієнтів. Завдяки накопиченню даних із клінічних випробувань, як-от класичне дослідження MAGIC, дослідження FNCLCC/FFCD9703 і дослідження FLOT4, режим із двома або кількома препаратами на основі 5-фторурацилу та платини продемонстрував свої переваги та досягнув високої ефективності в клінічних дослідженнях.

Зупинимось на деяких практичних проблемах.

Показання до НХТ при раку шлунка. Головною метою НХТ є підвищення частоти резекції R0 та поліпшення прогнозу пацієнтів щодо безрецидивної і загальної виживаності (БРВ і ЗВ). Більшість європейських клінічних досліджень НХТ при раку шлунка включали потенційно операбельних пацієнтів із поширеним раком шлунка ($\geq cT2$ $N03$ $M0$), через що саме

при таких стадіях раку шлунка рекомендують НХТ в Європі. Аналогічні рекомендації в США (NCCN).

Натомість Китайське товариство клінічної онкології (CSCO) включило пацієнтів із нестравохідно-шлунковим раком, клінічна стадія якого була T3-4aN1-3M0, оскільки відповідну популяцію для НХТ за схемою SOX було прийнято як рекомендовану. Однак японські настанови щодо лікування раку шлунка (JGCA) просто рекомендували НХТ із низькою оцінкою доказів для пацієнтів із пізньою стадією або поганим прогнозом, а не застосовувати НХТ як рутинний терапевтичний режим. Тобто немає єдиного стандарту для показань до НХТ при раку шлунка. Необхідні подальші дослідження, щоб поєднати обґрунтовані показання з точним передопераційним визначенням стадії та забезпечити персоналізоване й оптимальне лікування [17, 18].

Кількість циклів НХТ. Більшість клінічних досліджень у Японії рекомендували 2 цикли НХТ при раку шлунка. У класичному дослідженні MAGIC і дослідженні FNCLCC/FFCD9703 застосовували 3 цикли НХТ, а у дослідженні RESOLVE — 3 цикли режиму SOX перед операцією, тоді як у дослідженні FLOT4 було рекомендовано 4 цикли режиму FLOT. Таким чином, на сьогодні не існує єдиного стандарту кількості циклів НХТ для раку шлунка. Визначення оптимальної тривалості НХТ вимагає вищого рівня доказів. Крім того, своєчасне та точне клінічне визначення стадії та її оцінка після НХТ є особливо необхідними. Вибір кількості циклів НХТ вимагає збалансованості між забезпеченням ефективності передопераційної ХТ та визначенням найкращого часу для операції.

Оптимальний час між НХТ і операцією. У клінічних дослідженнях найчастіше використовувався інтервал 4–6 тижнів. Проте на сьогодні оптимальний інтервал ще не визначено. У метааналізі п'яти досліджень з НХТ місцево-поширеного раку шлунка (включали 1171 пацієнта) виділено три групи щодо тривалості часу від НХТ до операції: коротший (< 4 тижнів, 411 пацієнтів), середній (4–6 тижнів, 507 пацієнтів) і довший (> 6 тижнів, 253 пацієнти). Результати метааналізу показали, що немає істотної різниці між цими трьома групами. PCR, частота резекцій R0, частота серйозних післяопераційних ускладнень, 3-річна БРВ та ЗВ були подібними між трьома групами. Тобто не підтверджено, що інтервал між НХТ і операцією є фактором ризику, що впливає на результат [19].

Роль лімфаденектомії після НХТ. Лімфаденектомія D2 є загальноприйнятим стандартом лікування операбельного раку шлунка в більшості поточних рекомендацій. Незважаючи на це твердження, визначення оптимального підходу до лімфаденектомії у пацієнтів з раком шлунка все ще дискутується. Хірурги повинні бути навчені виконувати більш розширену лімфаденектомію на пізніх стадіях з високим ризиком метастазів у віддалені вузли. У пацієнтів із ураженням вузлів кількість зібраних лімфатичних вузлів є незалежним предиктивним фактором виживаності та пов'язана з кількістю метастазів у лімфатичних вузлах. Пацієнти з клінічно позитивними метастазами в парааортальні

вузли повинні пройти НХТ з наступною терапевтичною дисекцією парааортальних лімфатичних вузлів (PAND). У будь-якому випадку профілактичну дисекцію PAND і задніх вузлів після неoad'ювантної терапії можна проводити у пацієнтів із високим ризиком метастазів PAN, як-от позитивні об'ємні вузли в перигастральних вузлах другого рівня або дифузний гістотип. Останнім часом досліджується роль профілактичного D2 plus порівняно зі стандартним D2 у пацієнтів із місцево-поширеним раком шлунка, які отримували НХТ. Перефразовуючи Оскара Уайльда, що «у наші дні люди всьому знають ціну, але нічого не вміють цінувати», L. Mağano та співавтори зазначають, що сучасні хірурги повинні збалансувати можливу онкологічну цінність лімфаденектомії D2 plus з ціною післяопераційних ускладнень і ризиком смертності [20].

Предиктивні маркери. Актуальною клінічною проблемою є більш точне визначення показань до НХТ. Тобто чи можливо вже на етапі діагностики виділити тих хворих, яким НХТ надасть користь, і відкинути тих, у яких передбачається відсутність ефекту НХТ. Цього можна досягти за допомогою стратифікованої щодо ризику стратегії. С. Fong та співавтори вказують на необхідність переходу від узагальненого підходу до мультимодального лікування, тобто до стратегії, яка ґрунтується на індивідуальних клінічних особливостях пацієнта та профілях біомаркерів, щоб поліпшити переносимість і результати для пацієнтів незалежно від географічних відмінностей у клінічній практиці. Хоча докази, що підтверджують молекулярні особливості, як-от мікросателітна нестабільність і предиктивні панелі генів з використанням методів NGS, є обнадійливими, необхідна проспективна перевірка, перш ніж їх можна буде впевнено використовувати для прийняття клінічних рішень [21]. Крім того, запровадження методів рідинної біопсії уможливить мінімально інвазивний та відтворюваний передопераційний забір, що призведе до відповідного вибору та модифікації схем лікування на основі прогностичного ризику та стійких до лікування біомаркерів, таким чином дозволяючи НХТ стати більш обґрунтованою стратегією лікування.

Практичні поради щодо застосування схеми FLOT

Вторинна профілактика за допомогою G-CSF рекомендована пацієнтам, у яких була фебрильна нейтропенія або відкладення чергового циклу через нейтропенію чи лейкопенію. Польські онкологи рекомендують первинну профілактику за допомогою G-CSF усім пацієнтам [22]. При застосуванні доцетакселу обов'язкова премедикація для запобігання реакції гіперчутливості. Застосовують дексаметазон 8 мг перорально двічі на день протягом 3 днів, починаючи за день до кожного введення доцетакселу, якщо немає протипоказань. Пацієнт повинен отримати мінімум 3 дози перед введенням доцетакселу. На розсуд лікаря можна розглянути можливість застосування одноразової дози дексаметазону 20 мг внутрішньовенно безпосередньо перед ХТ, якщо пацієнти пропустили пероральний прийом дексаметазону для премедикації. Для дози доцетакселу

Таблиця 2. Схема FLOT

Черговість введення	Препарат	Доза (мг/м²)	Розчинник, спосіб і тривалість інфузії
1	Доцетаксел	50	250 мл 0,9% фізіологічного розчину внутрішньовенно 60 хвилин
2	Оксаліплатин	85	500 мл 5% глюкози внутрішньовенно 120 хвилин
3	Кальцію фолінат (лейковорин)	200	250 мл 5% глюкози внутрішньовенно 120 хвилин
4	Фторурацил (5-FU)	2600	0,9% фізіологічний розчин; 24-годинна інфузія внутрішньовенно безперервно інфузійною помпою

Примітка. Цикли повторюють що два тижні. Проводиться 4 цикли до операції і 4 після.

75–185 мг використовується об’єм інфузії 250 мл. Для доз > 185 мг — 500 мл. Оксаліплатин несумісний з 0,9% фізіологічним розчином хлориду натрію, тому не слід промивати лінії фізіологічним розчином. Для доз оксаліплатину ≤ 104 мг використовується 250 мл 5% глюкози. Введення оксаліплатину завжди має передувати введенню 5-FU. Оксаліплатин можна вводити одночасно з лейковорином за допомогою Y-коннектора. У разі алергічної реакції (ларингофарингеальної дизестезії) слід збільшити час інфузії оксаліплатину до 4–6 годин. Лейковорин необхідно вводити перед 5-FU. Він посилює дію 5-FU шляхом посилення зв’язування 5-FU з цільовим ферментом тимідилатсинтетазою. Для тривалої інфузії 5-FU оптимальним є встановлення центрального венозного порту. Слід призупинити або назавжди припинити прийом 5-FU у пацієнтів із ознаками гострого раннього початку або надзвичайно тяжкої токсичності, що може свідчити про майже повну або повну відсутність активності дипіримідиндегідрогенази (DPD). Жодна доза 5-FU не була доведена безпечною для пацієнтів з відсутньою активністю DPD. Модифікація доз цитостатиків при порушенні лабораторних показників і розвитку побічних ефектів здійснюється за загальними правилами.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Гінн О.І., Гриньків А.М., Ярема Р.Р., Шпарик Я.В. — пошук літератури, написання статті, форматування та редагування тексту, оформлення публікації.

Список літератури

1. Sato Y., Okamoto K., Kawaguchi T., Nakamura F., Miyamoto H., Takayama T. Treatment Response Predictors of Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Gastric Cancer: Current Status and Future Perspectives. *Biomedicines*. 2022. 10(7). 1614. doi: 10.3390/biomedicines10071614.

2. Songun I., Keizer H.J., Hermans J., et al. Chemotherapy for operable gastric cancer: results of the Dutch randomised FAMTX trial. The Dutch Gastric Cancer Group (DGCG). *Eur. J. Cancer*. 1999. 35(4). 558-562. doi: 10.1016/s0959-8049(98)00429-8.

3. Hartgrink H.H., van de Velde C.J., Putter H., et al. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2004. 30(6). 643-649. doi: 10.1016/j.ejso.2004.04.013.

4. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med*. 2006. 355(1). 11-20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.

5. 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(35). 5210-5218. doi: 10.1200/JCO.2009.26.6114.

6. Alderson D., Cunningham D., Nankivell M., et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017. 18(9). 1249-1260. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30447-3.

7. Ychou M., Boige V., Pignon J.P., et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J. Clin. Oncol*. 2011. 29(13). 1715-1721. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597.

8. Al-Batran S.E., Hofheinz R.D., Pauligk C., et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016. 17(12). 1697-1708. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30531-9.

9. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019. 393(10184). 1948-1957. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1.

10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Gastric cancer (version 2.2022). www.nccn.org. Accessed February 11, 2023.

11. Zhang X., Liang H., Li Z., et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021. 22(8). 1081-1092. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00297-7.

12. Al-Batran S.-E., Lorenzen S., Thuss-Patience P.C. et al. Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in

patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophago-gastric adenocarcinoma: Interim results from DANTE, a randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK. *J. Clin. Oncol.* 2022. 40 (16 suppl.). 4003. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4003.

13. Hofheinz R.D., Hegewisch-Becker S., Kunzmann V., et al. Trastuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel as perioperative treatment for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Gastric Cancer Study Group. *Int. J. Cancer.* 2021. 149(6). 1322-1331. doi: 10.1002/ijc.33696.

14. Shitara K., Rha S.Y., Wyrwicz L.S. Pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy as neoadjuvant and adjuvant therapy in locally-advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: The phase III KEYNOTE-585 study. *Ann. Oncol.* 2023. 34. Iss. S2. S1316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.075>.

15. Janjigian Y., Al-Batran S.-E., Wainberg Z.A. Pathological complete response (pCR) to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): interim results of the global, phase 3 MATTERHORN study. *Ann. Oncol.* 2023. 34. Iss. S2. S1315. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.074>.

16. Hofheinz R.D., Merx K., Haag G.M., et al. FLOT Versus FLOT/Trastuzumab/Pertuzumab Perioperative Therapy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Resectable Esophago-gastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Trial of the AIO

EGA Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2022. 40(32). 3750-3761. doi: 10.1200/JCO.22.00380.

17. Wang F.H., Zhang X.T., Li Y.F., et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021. *Cancer Commun. (Lond).* 2021. 41(8). 747-795. doi: 10.1002/cac2.12193.

18. Tokunaga M., Sato Y., Nakagawa M., et al. Perioperative chemotherapy for locally advanced gastric cancer in Japan: current and future perspectives. *Surg. Today.* 2020. 50(1). 30-37. doi: 10.1007/s00595-019-01896-5.

19. Zhai Y., Zheng Z., Deng W., et al. Interval time between neoadjuvant chemotherapy and surgery in advanced gastric cancer doesn't affect outcome: A meta analysis. *Front. Surg.* 2023. 9. 1047456. doi: 10.3389/fsurg.2022.1047456.

20. Marano L., Carbone L., Poto G.E., et al. Extended Lymphadenectomy for Gastric Cancer in the Neoadjuvant Era: Current Status, Clinical Implications and Contentious Issues. *Curr. Oncol.* 2023. 30(1). 875-896. doi: 10.3390/curroncol30010067.

21. Fong C., Johnston E., Starling N. Neoadjuvant and Adjuvant Therapy Approaches to Gastric Cancer. *Curr. Treat Options Oncol.* 2022. 23(9). 1247-1268. doi: 10.1007/s11864-022-01004-9.

22. Marcisz-Grzanka K., Winiarek M., Palucki J., et al. Safety and efficacy of the FLOT regimen in the Polish population — an analysis of the prospective trial. *Neoplasma.* 2022. 69(6). 1445-1450. doi: 10.4149/neo_2022_220720N734.

Отримано/Received 17.10.2023

Рецензовано/Revised 01.12.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.12.2023 ■

Information about authors

Orest Hipp, surgeon of Communal non-commercial enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Oncology Regional Treatment and Diagnostic Center", Lviv, Ukraine
A.M. Hrynkiv, medical oncologist, Communal non-commercial enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Oncology Regional Treatment and Diagnostic Center", Lviv, Ukraine
Roman Yarema, MD, PhD Associate Professor Department of Oncology and Radiology, Danylo Halytsky Lviv Medical University, Lviv, Ukraine
Yaroslav Shparyk, MD, PhD Associate Professor, head of the division of the chemotherapy of the communal non-commercial enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Oncology Regional Treatment and Diagnostic Center", Lviv, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. O.I. Hipp, A.M. Hrynkiv, R.R. Yarema, Ya.V. Shparyk — literature search, article writing, text formatting and editing, publication design.

O.I. Hipp¹, A.M. Hrynkiv¹, R.R. Yarema², Ya.V. Shparyk¹

¹Communal Non-Commercial Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Cancer Regional Treatment and Diagnostic Center", Lviv, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv Medical University, Lviv, Ukraine

Neoadjuvant chemotherapy of gastric cancer (literature review)

Abstract. As early as the 1980s, the discovery of certain positive outcomes of preoperative (neoadjuvant) chemotherapy (NCT) in breast cancer (at least the possibility of reducing the tumor size) stimulated the study on the role of such treatment in other types of tumors, particularly, in gastric cancer. In this literature review, we will focus on the following questions: 1) the potential benefits and risks of neoadjuvant therapy for gastric cancer; 2) stages of

research of this problem; 3) indications for NCT in gastric cancer; 4) number of NCT cycles; 5) optimal time between NCT and surgery; 6) the role of lymphadenectomy after NCT; 7) predictive markers; 8) practical advices on the application of the FLOT scheme.

Keywords: neoadjuvant chemotherapy; FLOT; oxaliplatin; stomach cancer