

О.Ю. Добржанський, Ю.М. Кондрацький, І.В. Разумейко, О.А. Супруненко, А.А. Шудрак, А.В. Колесник, М.О. Пепенін, Є.А. Шудрак

Непереносимість лікування, обумовлена токсичним впливом хіміопрепаратів, у пацієнтів з резектабельним раком шлунка, які отримували періопераційну хіміотерапію в режимах FLOT та XELOX: рандомізоване дослідження в умовах поточної клінічної практики (PECORINO)

Національний інститут раку, Київ, Україна

Одержано 10.07.2022

Прийнято до друку 20.07.2022

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.45-1.28909

Вступ. Рак шлунка залишається однією з провідних причин смертності внаслідок онкопатології. Це вимагає поєднання хіміотерапевтичного та хірургічного лікування для досягнення якнайдовшої загальної та безрецидивної виживаності. Однак схеми хіміотерапії характеризуються значним рівнем токсичності, що не дозволяє пацієнтам завершити весь курс лікування. **Матеріали та методи.** це проспективне рандомізоване клінічне дослідження, спрямоване на оцінку непереносимості лікування, пов'язаного з хіміотерапією, у пацієнтів з резектабельним раком шлунка, які отримували періопераційну хіміотерапію за схемами XELOX і FLOT. Первинна кінцева точка — кількість пацієнтів, які завершили лікування за протоколом без будь-яких відхилень. Вторинними кінцевими точками є оцінка патогістологічної відповіді пухлини, профіль токсичності хіміотерапії, тривалість безрецидивної та загальної виживаності. **Результати.** Результати клінічного дослідження демонструють частку пацієнтів, які здатні завершити лікування за протоколом без будь-яких відхилень у реальних умовах, і його вплив на загальну виживаність і виживаність без прогресії. **Висновки.** Дотримання протоколу є одним з основних факторів успішного лікування пацієнтів з раком шлунка. Якщо відповідність режиму хіміотерапії з потенційно нижчою токсичністю має більший вплив, ніж застосування схеми з трьома препаратами, це може відігравати значну роль у лікуванні відповідної когорти пацієнтів. Реєстрація дослідження: первинний реєстр та ідентифікаційний номер дослідження: [Clinicaltrials.gov NCT03009227](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03009227). Дата взяття на облік в первинному реєстрі — 24.06.2021 р.

Ключові слова: рак шлунка; резектабельна пухлина; дотримання протоколу; періопераційна хіміотерапія.

12

ВСТУП

Рак шлунка залишається однією з основних причин смертності внаслідок онкопатології. За даними GLOBOCAN Cancer Network, захворюваність на рак шлунка в Україні у 2020 р. становила 5,6–8,2 серед жінок та $\geq 16,4$ серед чоловіків на 100 тис. населення [1]. За даними Канцер-реєстру України, у 2018 р. на облік з цієї онкопатологією перебувало 26 536 пацієнтів [2]. Захворюваність на рак шлунка неухильно знижується в усьому світі протягом останніх 50 років. Цій тенденції передували успішне зниження поширеності інфекції *H. pylori* і, ймовірно, зміни в способах зберігання їжі, такі як зменшення маринування овочів і копчення та обробки м'яса. Зниження захворюваності також було обумовлене більшою доступністю свіжих фруктів і овочів [3]. Однак віддалені результати лікування навіть за умови впливу вищевказаних факторів та після застосування комбінованої терапії залишаються незадовільними.

На сьогодні основним методом лікування при резектабельному раку шлунка є хірургічне втручання [4, 5]. Однак лише операція не дозволяє досягти оптимальних результатів терапії, тому необхідно поєднувати хірургічне лікування з хіміотерапією або променевою терапією. Періопераційна хіміотерапія є методом вибору в рекомендаціях Національної загальної онкологічної мережі (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) та Європейського товариства клінічної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO). Схему лікування необхідно обирати з урахуванням функціонального стану хворого, супутніх захворювань і профілю токсичності хіміотерапії [4, 5]. Тому важливим є баланс між ефективністю та побічними ефектами. Її проводять із застосуванням досить токсичних сполук, які часто не дозволяють завершити призначений курс лікування.

Пацієнтам з резектабельним раком шлунка $\geq$ ІВ стадії рекомендовані як дво-, так і трикомпонентні схеми хіміотерапії, і наразі немає доказів, які б свідчили про суттєву різницю в ефективності між ними.

Дослідження MAGIC стало доказовою базою для призначення періопераційної хіміотерапії пацієнтам з резектабельним місцево-поширеним раком шлунка, оскільки такий підхід підвищує 5-річну виживаність до 40% [6]. Однак лише 91% хворих, які брали участь у цьому дослідженні, завершили неoad'ювантну хіміотерапію за схемою ECF/ECX, та лише 37% пацієнтів отримали 3 курси ад'ювантної хіміотерапії.

В іншому рандомізованому проспективному дослідженні TOPGEAR, у якому вивчали використання періопераційної хіміотерапії ECF та передопераційної хіміопроменевої терапії, не всі пацієнти завершили повний курс лікування у двох когортах [7]. Частка хворих, які отримали два запланованих цикли передопераційної ECF, становила 98% у групі, яка отримувала хіміопроменевою терапією, та 93% у групі, які отримували лише хіміотерапію (3 цикли). При цьому частка пацієнтів, які отримали не менше 80% від запланованого обсягу лікування, становила 98% у групі хіміопроменевої терапії та 92% у групі хіміотерапії. Серед хворих, які перенесли операцію, 53% пацієнтів у групі хіміопроменевої терапії та 65% у групі хіміотерапії завершили післяопераційний протокол ECF.

Дослідження ST03 також продемонструвало, що хіміотерапія за схемою ECX має виражені побічні ефекти [8]. 472 (89%) із 529 пацієнтів, які були рандомізовані в групу хіміотерапії, отримали всі три передопераційні цикли. 457 (86%) із 533 у групі хіміотерапії

отримали хірургічне лікування. Лише 215 пацієнтів у групі хіміотерапії отримали всі три післяопераційні цикли хіміотерапії.

За даними іншого дослідження, у більшості кількості хворих, які отримували лікування за схемою FOLFOX, відмічали метастатичне ураження лімфатичних вузлів (67,8%) після неoad'ювантної хіміотерапії на відміну від тих, хто отримував EOX (57,7%) [9]. У групах FOLFOX і EOX зафіксовано 4 (4,6%) і 3 (11,5%) випадки повної регресії пухлини відповідно. Натомість усі пацієнти отримали приблизно 4 курси неoad'ювантної хіміотерапії без вказівок щодо зниження дози та графіка відстрочки. Тому це дослідження не може вважатися якісним.

Дослідження NEO-CLASSIC було проведено з метою підтвердження ефективності та безпеки схеми XELOX у періопераційному режимі [10]. Токсичність 3–4-го ступеня зареєстровано у 8,5% пацієнтів. Основними видами токсичності були нейтропенія та лейкопенія, а про смертельні випадки, пов'язані з токсичністю, не повідомлялося. 62% пацієнтів завершили протокол лікування.

Якщо більш уважно проаналізувати рекомендації NCCN, то можна виявити, що основою для застосування цієї схеми в періопераційному режимі стало дослідження, проведене в Південній Кореї [11]. У випробуванні дослідники порівнювали XELOX зі схемою SOX. XELOX продемонструвала аналогічний профіль токсичності та такий самий час до прогресування захворювання, як і SOX [10]. Середня кількість циклів для групи XELOX становила 8 (діапазон 1–28 циклів). Зниження дози та відстрочку лікування зафіксовано у 33 (51,6%) пацієнтів, а у 41 (64,1%) особи лікування було відкладено більше ніж на 7 днів.

За даними рандомізованого дослідження CLASSIC, у якому XELOX використовували як ад'ювантний метод після радикальної операції, 3-річна безрецидивна виживаність становила 74% порівняно з пацієнтами, яким було проведено лише хірургічне втручання (59%) [11]. Що стосується хіміотерапії, то 346 (67%) осіб, рандомізованих у групу хіміотерапії, отримали 8 циклів згідно з протоколом. 167 пацієнтам було проведено редукцію дози капецитабіну, 147 — зупинка циклу, 369 осіб потребували відстрочки проведення хіміотерапії, а для 163 було проведено редукцію дози оксалиплатину.

У дослідженні II фази FLOT-AIO порівнювали схеми хіміотерапії FLOT (4 передопераційні та 4 післяопераційні цикли) та комбінацію епірубіцину, цисплатину та фторурацилу [12]. Відповідно до дизайну дослідження було залучено 300 пацієнтів з раком шлунка або стравохідно-шлункового переходу. Схема FLOT асоціювалася з більшою кількістю випадків повної патогістологічної відповіді на хіміотерапію (16 і 8% відповідно). 91% пацієнтів у групі ECF та 90% пацієнтів з групи FLOT завершили протокол лікування в повному обсязі. З різних причин 63% хворих групи ECF та 54% групи FLOT не завершили лікування. Токсичність хіміотерапії спричинила припинення лікування у 13% пацієнтів у групі ECF і 10% у групі FLOT. Токсичність 3–4-го ступеня розвинулася у 16% пацієнтів у групі ECF і до 7% учасників групи FLOT, при цьому нейтропенія та інфекційні ускладнення частіше виникали в групі, що отримувала FLOT (9 проти 18% і 39 проти 51% відповідно). Кількість летальних випадків внаслідок ускладнень не відрізнялася і становила менше 1% в обох групах. Крім того, прогресування захворювання, смерть або втрата ефективності призвели до припинення хіміотерапії у 21% пацієнтів групи ECF і 13% учасників групи FLOT. Найпоширенішими ускладненнями, за даними дослідження, були нейтропенія — 52 (38%) із 137 пацієнтів у групі ECF/ECX порівняно з 67 (52%) із 128 пацієнтів у групі FLOT, лейкопенія — 28 (20%) проти 36 (28%), нудота — 23 (17%) проти 12 (9%), інфекційні ускладнення — 16 (12%) проти 15 (12%), нудота та блювання — 13 (10%) проти 4 (3%).

Режим хіміотерапії S-1, який широко використовується в країнах Азії, також показав виражені побічні ефекти, які іноді роблять продовження хіміотерапії неможливим. Дослідження POST включало 153 пацієнти, яких було рандомізовано для отримання ад'ювантної хіміотерапії S-1 + доцетаксел (DS) або S-1 + цисплатин (SP) [13]. Середня кількість циклів лікування

в кожній групі становила 8. Кількість пацієнтів, яким не вдалося завершити повні вісім циклів хіміотерапії, становила 24 (32,0%) у групі DS та 26 (33,3%) у групі SP. Припинення лікування зафіксовано для 24 пацієнтів у групі DS та 26 осіб з групи SP. Основною причиною припинення лікування була загальна токсичність — у 12 (50,0%) пацієнтів у групі DS та 13 (50,0%) у групі SP.

Інше дослідження KDOG1001, проведене в Японії, включало пацієнтів, які отримували хіміотерапію DCS з наступною операцією та лімфодисекцією D2 [14]. Хіміотерапію S-1 було призначено на термін 1 рік після операції. 32 (80%) із 40 хворих розпочали післяопераційну хіміотерапію згідно з протоколом. З 32 пацієнтів лише 25 (78,1%) завершили післяопераційну хіміотерапію S-1 протягом 1 року. Загалом лише 62,5% (25/40) хворих отримали лікування за протоколом (DCS якості неoad'ювантної терапії, хірургічне лікування та післяопераційна хіміотерапія S1).

Основними причинами цього дослідження є:

- відсутність будь-яких рандомізованих клінічних досліджень для визначення періопераційного режиму лікування пацієнтів з раком шлунка серед населення України;
- необхідність визначення рівнів ускладнень та відхилень від протоколу лікування;
- значна популярність схеми XELOX, щодо якої немає доказових підстав для застосування, та режим FLOT, який за вищої токсичності може призвести до зниження дози та парадоксального погіршення якості лікування та прогнозу.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою дослідження є визначення, чи всі пацієнти, які отримують хіміотерапію за схемою XELOX, завершать протокол лікування порівняно з особами, які отримують хіміотерапію за схемою FLOT. У хворих, які отримують схему хіміотерапії FLOT, відмічають нижчий рівень комплаєнсу порівняно з пацієнтами, які отримують лікування за схемою XELOX.

Первинна кінцева точка: частка пацієнтів, які завершили протокол лікування за періопераційними схемами FLOT і XELOX.

Вторинні кінцеві точки: рівні патогістологічної регресії пухлини, профіль токсичності хімотерапевтичних схем, частота хірургічних ускладнень, загальна виживаність і безрецидивна виживаність, та медіана загальної виживаності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Це проспективне рандомізоване дослідження II фази, метою якого є дослідження переносимості періопераційної хіміотерапії за схемами XELOX та FLOT.

Пацієнти, які відповідають критеріям включення, будуть включені в дослідження після ознайомлення та підписання інформованої згоди. Рандомізація проводитиметься у співвідношенні 1:1 з розподілом хворих в одну з двох груп дослідження. Пацієнти, які будуть рандомізовані до першої (контрольної) групи, отримуватимуть періопераційне лікування за схемою XELOX. Хворі, що ввійдуть до другої (досліджуваної) групи, отримуватимуть періопераційну хіміотерапію за схемою FLOT.

Оцінка патоморфологічної відповіді проводитиметься за критеріями Беккера [15]. Усіх пацієнтів буде залучено до 5-річного періоду спостереження після завершення лікування.

Алгоритм рекстації та включення пацієнтів у дослідження.

Облік хворих проводять лікарі. Вони пояснюють пацієнтам мету та шлях проведення клінічного дослідження. Інформована згода підтверджується підписом. Після її підписання кожному пацієнту буде присвоєно унікальний номер, який буде внесено до паперової форми та продубльовано в електронній базі. Паперова форма та електронна база повністю дублюють одна одну. Електронна та паперова форми будуть заповнені дослідником, щойно пацієнт підпише інформовану згоду на участь у дослідженні. Електронна форма створюється на базі даних REDCap [16].

Рандомізація. Процес рандомізації буде виконуватися модулем Randomization програмного забезпечення REDCap [16]. Модуль рандомізує пацієнта в одну з двох груп (група FLOT і група XELOX). Далі пацієнти отримають 4 цикли хіміотерапії до операції та 4 цикли після операції.

Критерії включення:

- cT1b–cT4b (крім інвазії загальної печінкової артерії, власної печінкової артерії, черевного стовбур, проксимальної частини селезінкової артерії);
- cN0–cN3;
- M0;
- вік: 18–80 років;
- стать: чоловіки та жінки;
- оцінка за Шкалою функціонального стану Східної об'єднаної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG): 0–1;
- гістологічний тип пухлини: папілярна аденокарцинома; тубулярна аденокарцинома — високодиференційована або помірно диференційована; аденокарцинома низького ступеня злоякісності; муциозна аденокарцинома; плоскоклітинна аденокарцинома; залозистий плоскоклітинний рак;
- ступінь диференціації: G0–G4;
- локалізація пухлини: кардіо-езофагеальний перехід (Siewert 2, 3), кардіальний відділ шлунка, тіло шлунка, антральний відділ шлунка, пілоричний відділ шлунка;
- поширення пухлини: стравохід, діафрагма, печінка, підшлункова залоза, селезінка, передня черевна стінка, тонкий і товстий кишечник, дистальна селезінкова артерія, селезінка);
- відсутність раку в анамнезі за останні 5 років;
- відсутність попередньої хіміотерапії, операції або променевої терапії з приводу онкологічного захворювання;
- відсутність клінічно вагомої супутньої патології.

Критерії виключення:

- M1 (віддалені метастази);
- ECOG: 2–4;
- вік: понад 80 і до 18 років;
- наявність клінічно значущої супутньої патології;
- відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Аналіз. Планується модифікований аналіз первинної точки.

Він забезпечує вивчення даних лише тих пацієнтів, у яких пухлину буде видалено під час операції, за винятком осіб, у яких операцію не буде виконано через прогресування або у зв'язку з іншими факторами (наприклад серцево-судинні події на початку операції). Різниця в кількості пацієнтів, які добре переносять режим хіміотерапії, буде перевірятися за допомогою однобічного критерію Пірсона, для значень менше 5 — за допомогою точного критерію Фішера. Для аналізу кореляції між частотою гістопатологічної відповіді та безрецидивною виживаністю буде використано логістичну регресію.

Для аналізу ускладнень, пов'язаних з лікуванням, буде використано однофакторний аналіз для кожного клінічного фактора та його зв'язку з розвитком основних типів ускладнень. Безперервні дані аналізуватимуться за допомогою непарного *t*-критерію. Порівняння токсичного профілю між двома групами буде виконано з використанням двостороннього критерію згоди Пірсона, зі значеннями менше 5 — точного критерію Фішера. Багатоваріантний аналіз для визначення кореляції між клінічними змінними та ускладненнями буде виконано за допомогою моделі логістичної регресії. Якість життя буде проаналізовано за допомогою методу ANOVA.

Виживаність без прогресії та загальна виживаність як вторинні кінцеві точки розраховуватимуться від дати рандомізації до появи клінічних або рентгенологічних ознак рецидиву або смерті, залежно від того, що станеться раніше. Для аналізу буде використано процедуру Каплана — Мейєра.

Патоморфологічний протокол. Гістологічне дослідження проводиться згідно з адаптованим патогістологічним протоколом College of American Pathologists: Gastric Cancer v4.0.0.0 2017 [17]. Схеми хіміотерапії не є засліпленими при визначенні pCR. Маркування груп лімфатичних вузлів не є обов'язковим у цьому дослідженні.

Діагностична лапароскопія. Діагностична лапароскопія є обов'язковим етапом перед рандомізацією. Вона проводиться

для оцінки наявності пухлинної інвазії та карциноматозу очеревини. Під час процедури виконується біопсія парієтальної очеревини та великого сальника для виключення віддалених метастазів. Також виконується перитонеальний лаваж для виключення cyt+ статусу.

Периопераційна хіміотерапія. У цьому дослідженні використовуються схеми хіміотерапії FLOT і XELOX. Схема FLOT включає доцетаксел 50 мг/м² у 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м² у 1-й день, лейковорин 200 мг/м² у 1-й день та безперервну інфузію фторурацилу 2600 мг/м² у 1-й та на 2-й день циклу протягом 24 год; цикл повторюється кожні 14 днів. Схема XELOX включає оксалиплатин 130 мг/м² у 1-й день і капецитабін 1000 мг/м² 2 рази на добу у 1–14-й дні; цикл повторюється кожен 21 день. Пацієнти отримують 4 передопераційні цикли та 4 післяопераційні цикли.

Передопераційний огляд. Пацієнти із супутніми захворюваннями лікуються відповідно до національних або локальних рекомендацій перед початком терапії. Перед початком хіміотерапії та операцією хворим необхідно пройти консультації відповідних суміжних спеціалістів. Перед проведенням передопераційної хіміотерапії у пацієнта має бути гістологічно підтверджено рак шлунка, слід виконати комп'ютерну томографію органів грудної клітки, черевної порожнини та малого таза з внутрішньовенним контрастуванням і гастроскопію.

Хірургія. Хірургічне втручання проводиться під загальним наркозом з додаванням спінальної або епідуральної анагезії. Реєструють дату операції, час її початку та закінчення, крововтрату, переливання крові. Інтраопераційні дані, основні етапи та тип операції реєструють в операційних записах та в електронній формі (eCRF). У разі мультівісцеральних резекцій обсяг і деталі резекцій інших органів документуються.

Контроль якості хірургічного втручання

До і після видалення препарату обов'язковою є фотофіксація операційного поля. Фіксуються такі етапи:

- шлунок з пухлиною до початку мобілізації шлунка;
- операційне поле після видалення шлунка та лімфовузлів;
- видалений шлунок у поздовжньому розрізі; видалені лімфатичні вузли.

Післяопераційний догляд. Післяопераційне лікування проводиться відповідно до локальних клінічних рекомендацій. Основні параметри післяопераційного періоду реєструються в eCRF пацієнта: дата надходження та дата виписки (якщо виписка відкладається з соціальних причин — документується дата, коли пацієнт був придатний до виписки за станом здоров'я), день видалення дренажу з черевної порожнини, початок прийому рідини, рухова активність хворого, переливання крові. Хірургічні ускладнення реєструють за класифікацією Клав'єна — Діндо. Лікування ускладнень проводиться відповідно до локальних рекомендацій. Дані про початок, тривалість і усунення ускладнень документують у eCRF.

Спостереження. Спостереження після завершення лікування включає комп'ютерну томографію органів грудної клітки та черевної порожнини, ендоскопію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту через 4; 8 та 12 міс у перший рік після завершення лікування, 2 рази на 2-й рік після завершення лікування, потім щорічно протягом 5-річного періоду спостереження. Реєструються ускладнення, додаткове лікування та рецидиви. Рецидив реєструють у разі виявлення як місцевого рецидиву, так і віддалених метастазів під час обстеження (ендоскопія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія). Якість життя буде оцінено за допомогою валідованих опитувальників EORTC QLQ-C30 та EORTC QLQ-C25. Пацієнти, які відмовляються від хірургічного втручання після рандомізації, або хворі, які отримують лікування, відмінне від групи рандомізації, будуть проаналізовані в групах первинної рандомізації. Особам, які відмовляються від лікування, пропонується подальше спостереження та збір даних без проведення терапії.

РЕЗУЛЬТАТИ

Результати випробування продемонструють частку пацієнтів, які можуть завершити лікування згідно з протоколом без будь-яких відхилень у реальних умовах, його вплив на частоту патологічної регресії, загальну виживаність та виживаність без прогресування такої групи хворих.

ОБГОВОРЕННЯ

Незважаючи на використання нових протоколів і значне покращення показників безрецидивної та загальної виживаності пацієнтів з раком шлунка, періопераційна хіміотерапія залишається лікуванням з високим рівнем токсичності і впливає на переносимість лікування і дотримання протоколу [6, 8, 12].

Відбір пацієнтів, стадія захворювання, періопераційна терапія та хірургічна техніка мали великий вплив на лікування хворих на рак шлунка. Крім того, мультидисциплінарні протоколи терапії стали доступними для використання в різних країнах. З моменту публікації досліджень MAGIC, CLASSIC, FLOT-4 і NEO-CLASSIC ці протоколи широко застосовувалися в клінічній практиці в усьому світі та були включені в національні та міжнародні рекомендації з лікування пацієнтів з місцеві-поширеною аденокарциномою шлунка [6, 10, 12, 18, 19]. Однак різні режими хіміотерапії демонструють значний рівень побічних ефектів, що призводить до порушення толерантності до такого лікування та дотримання протоколу.

У цьому дослідженні порівнюються два режими періопераційної хіміотерапії — XELOX і FLOT. Схема XELOX є поширеною протоколом лікування хворих на рак шлунка в Україні у зв'язку з відносно комфортним шляхом введення. У нашій країні не проводили жодних клінічних досліджень щодо вивчення будь-якої схеми хіміотерапії при лікуванні пацієнтів з раком шлунка.

Режим FLOT добре відомий європейським лікарям після публікації остаточних результатів клінічного дослідження FLOT-4 [12]. Схема FLOT дає можливість досягти більшої кількості R0-резекцій і кращого контролю віддалених результатів. Однак він демонструє вищий рівень побічних ефектів і нижчий комплаєнс протоколу порівняно зі схемою XELOX.

ВИСНОВКИ

Дослідження PECORINO — це проспективне рандомізоване клінічне дослідження, спрямоване на оцінку непереносимості хіміотерапії, пов'язаної з побічними ефектами, у пацієнтів з резектабельним раком шлунка, які отримують періопераційні схеми XELOX і FLOT. Існує гіпотеза, що у більшості кількості хворих, які отримують післяопераційну хіміотерапію XELOX, відмічають тенденцію до завершення повного протоколу лікування порівняно з пацієнтами, які отримують терапію за схемою FLOT.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. World Health Organization (2020). *Stomach — GLOBOCAN 2020*. Retrieved from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf>.
2. Федоренко, З. П., Гулак, Л. О., Михайлович, Ю. Й., Горох, С. Л., Рижов, А. Ю., Сумкіна, О. В., & Куценко, Л. Б. (2021). Рак в Україні, 2019–2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*, 22, 101.
3. Balakrishnan, M., George, R., Sharma, A., & Graham, D. Y. (2017). Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World. *Current Gastroenterology*, 19(8), 36. doi: 10.1007/s11894-017-0575-8.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2021). *Gastric Cancer*. Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
5. Smyth, E. C., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A., & Arnold, D. (2016). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 27(suppl 5), v38–v49. doi: 10.1093/annonc/mdw350.
6. Cunningham, D., Allum, W. H., Stenning, S. P., Thompson, J. N., Van de Velde, C. J., Nicolson, M., ... Chua, Y. J. (2006). Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 355(1), 11–20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.
7. Leong, T., Smithers, B. M., Haustermans, K., Michael, M., GebSKI, V., Miller, D., ... Wong, R. (2017). 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. *Annals of Surgical Oncology*, 24(8), 2252–2258. doi: 10.1245/s10434-017-5830-6.
8. Cunningham, D., Stenning, S. P., Smyth, E. C., Okines, A. F., Allum, W. H., Rowley, S., ... Langley, R. E. (2017). Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2–3 trial. *The Lancet Oncology*, 18(3), 357–370. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30043-8.

9. Chen, W., Shen, J., Pan, T., Hu, W., Jiang, Z., Yuan, X., & Wang, L. (2014). FOLFOX versus EOX as a neoadjuvant chemotherapy regimen for patients with advanced gastric cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 7(2), 461–467. doi: 10.3892/etm.2013.1449.
10. Yu, Y., Fang, Y., Shen, Z., Wang, Y., Yan, M., Cao, H., ... Liu, T. (2019). Oxaliplatin plus Capecitabine in the Perioperative Treatment of Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma in Combination with D2 Gastrectomy: NEO-CLASSIC Study. *Oncologist*, 24(10), 1311–e989. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0416.
11. Kim, G. M., Jeung, H. C., Rha, S. Y., Kim, H. S., Jung, I., Nam, B. H., ... Chung, H. C. (2012). A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer. *European Journal of Cancer*, 48(4), 518–526. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.017.
12. Al-Batran, S. E., Hofheinz, R. D., Pauligk, C., Kopp, H. G., Haag, G. M., Luley, K. B., ... Tannapfel, A. (2016). 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. *The Lancet Oncology*, 17(12), 1697–1708. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30531-9.
13. Lee, C. K., Jung, M., Kim, H. S., Jung, I., Shin, D. B., Kang, S. Y., ... Rha, S. Y. (2019). S-1 Based Doublet as an Adjuvant Chemotherapy for Curatively Resected Stage III Gastric Cancer: Results from the Randomized Phase III POST Trial. *Cancer Research & Treatment*, 51(1), 1–11. doi: 10.4143/crt.2018.028.
14. Hosoda, K., Azuma, M., Katada, C., Moriya, H., Mieno, H., Ishido, K., ... Yamashita, K. (2019). A phase II study of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1, followed by gastrectomy with D2 lymph node dissection for high-risk advanced gastric cancer: results of the KDOG1001 trial. *Journal of gastric cancer*, 22(3), 598–606. doi: 10.1007/s10120-018-0884-0.
15. Thies, S., & Langer, R. (2013). Tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant treatment. *Frontiers in Oncology*, 3, 262. doi: 10.3389/fonc.2013.00262.
16. REDCap (Research Electronic Data Capture). August 2004. Retrieved from <https://projectredcap.org/>.
17. Cancer Protocol Templates (2017). Retrieved from <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>.
18. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). (2017). (Version 5.0). U.S. Department of health and human services. Retrieved from https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
19. Bang, Y. J., Kim, Y. W., Yang, H. K., Chung, H. C., Park, Y. K., Lee, K. H., ... Noh, S. H. (2012). Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 379(9813), 315–321. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4.

Treatment intolerance related to perioperative chemotherapy in patients with gastric cancer, prospective randomized clinical trial

O. Dobrzanskiy, Y. Kondratskiy, I. Razumeiko, O. Suprunenko, A. Shudrak, A. Kolesnik, M. Pepenin, E. Shudrak

National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Abstract. Introduction. Gastric cancer still shows high rates of morbidity and mortality among different sites of oncological neoplasms. Talking about Ukrainian population there are no any randomized clinical trials which aimed to assess efficacy and safety of different treatment modalities. **Methods.** We have been conducting a prospective randomized clinical trial on assessment of intolerance of chemotherapy-related adverse effects in patients with resectable gastric cancer receiving perioperative XELOX and FLOT regimen. The primary endpoint is protocol compliance. Secondary endpoints are pathological regression rate, chemotherapy toxicity profile, disease-free survival rate and overall survival rate. **Results.** The results of the trial will demonstrate the proportion of patients who are able to complete protocol treatment without any deviations and its impact on overall survival and disease-free survival rates among Ukrainians. **Conclusion.** Completing treatment protocol without any deviation may play a pivotal role in treatment of gastric cancer. In case the compliance of chemotherapy regimen with potentially lower toxicity has bigger impact than usage of three-drug combination it may change an approach in treatment of such cohort of patients. Primary registry and trial identifying number: Clinicaltrials.gov NCT03009227. Date of registration in the primary registry: 24.06.2021.

Key words: gastric cancer; resectable tumor; protocol compliance; perioperative chemotherapy.

Адреса для листування:

Добрянський Олексій Юрійович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: aleksejdobrzanskiy@gmail.com

Correspondence:

Oleksii Dobrzanskiy
33/43 Lomonosova Str., Kyiv, 03022
National Cancer Institute
E-mail: aleksejdobrzanskiy@gmail.com