

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**Авдюхин Иван Геннадьевич**

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Трякин Алексей Александрович**

Москва – 2026 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>10</b>
1.1 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ЖЕЛУДКА .....	10
1.2 ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА .....	11
1.2.1 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАК СТАНДАРТ .....	11
1.2.2 РОЛЬ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ .....	12
1.2.3 АДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ .....	12
1.2.4 ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ .....	15
1.2.5 ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ .....	18
1.2.6 ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ .....	21
1.2.6.1 ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ .....	22
1.2.6.2 ХИМИОИММУНОТЕРАПИЯ .....	25
1.3 ОГРАНИЧЕНИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ .....	31
1.4 МЕСТО РЕЖИМА FOLFIRINOX В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА .....	35
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>37</b>
2.1 КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ И НЕВКЛЮЧЕНИЯ .....	37
2.2 ОБЪЕМ ОБСЛЕДОВАНИЯ .....	39
2.3 ИССЛЕДУЕМЫЕ РЕЖИМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ .....	40
2.4 ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ .....	42
2.5 ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОПЕРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА .....	43
2.6 СТАТИСТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА 2 ФАЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	44
2.7 СТАТИСТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА 3 ФАЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	44
2.8 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ .....	45
2.9 МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ .....	46
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>48</b>
3.1 ОБЩИЙ ХОД ИССЛЕДОВАНИЯ .....	48

3.2 ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП .....	50
3.2.1 ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ .....	50
3.2.2 ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ .....	53
3.3 ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
3.3.1 ОБЪЕМЫ ПРОВЕДЕННОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ...	54
3.3.2 ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ .....	57
3.4 РЕЗУЛЬТАТЫ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	59
3.5 ПРОФИЛЬ ТОКСИЧНОСТИ ИССЛЕДУЕМЫХ РЕЖИМОВ .....	65
3.6 ДОЗОВАЯ ИНТЕНСИВНОСТЬ РЕЖИМОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ	71
3.7 ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ .....	73
3.8 АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ДОСТИЖЕНИЕМ РЕГРЕССИИ ОПУХОЛИ.....	76
3.9 АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ВЛИЯНИЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ .....	83
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>90</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>96</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>97</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>98</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>100</b>

## ВВЕДЕНИЕ

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

Рак желудка (РЖ) по данным мировых канцер-регистров удерживает лидирующие позиции в статистике заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, занимая пятое место [122,130]. Сегодня результаты лечения и прогноз больных РЖ остаются неудовлетворительными, что находит отражение в показателях отдалённых результатов. Так, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) не превышает 36%, а медиана ОВ у больных с IV стадией заболевания, как правило, не достигает 12 месяцев [122].

Периоперационная химиотерапия является ключевым компонентом комплексного подхода к лечению местно-распространенного рака желудка. Однако у значительной доли пациентов (35-40%) отсутствует ответ опухоли на проводимое предоперационное лечение.

Основным фактором, ограничивающим эффективность современных режимов периоперационной химиотерапии, является биологическая гетерогенность аденокарциномы желудка. Благодаря реализации в практике современных методов секвенирования нуклеотидных оснований стала возможной разработка новых молекулярно-ориентированных лечебных стратегий у определенной группы больных. Тем не менее, не у всех пациентов присутствуют необходимые биологические мишени в опухоли для реализации ожидаемого результата [35,80]. Эффективность клинически одобренных периоперационных режимов лимитирована, а отсутствие альтернативных протоколов дополнительно ограничивает терапевтические опции из-за профиля токсичности [39]. В связи с этим продолжается поиск эффективных терапевтических комбинаций, направленных на преодоление механизмов химиорезистентности и улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения [34,85,101,114].

Несмотря на кажущееся многообразие новых исследуемых комбинаций химиопрепаратов, весь арсенал терапии, по сути, сводится к стандартному

триплету FLOT или комбинации режимов с включением доцетаксела. Применение доцетаксела сопряжено с рядом ограничений, которые определяются фармакологическим профилем препарата и спектром его токсичности [126,138].

Перспективным в этом отношении является ингибитор топоизомеразы-I иринотекан, а в частности, иринотекан-содержащий триплет FOLFIRINOX, продемонстрировавший свою эффективность не только при других солидных опухолях желудочно-кишечного тракта, но и сопоставимые результаты с триплетом FLOT в 1-й линии диссеминированного рака желудка [55,108].

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

### **Цель исследования**

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

### **Задачи исследования**

1. Изучить и сравнить непосредственную эффективность и переносимость режимов FLOT и FOLFIRINOX в периоперационной химиотерапии операбельного рака желудка или пищеводно-желудочного перехода в рамках рандомизированного исследования.

2. Изучить частоту послеоперационных осложнений режимов FLOT и FOLFIRINOX в периоперационной химиотерапии операбельного рака желудка или пищеводно-желудочного перехода.

3. Изучить факторы, ассоциированные с достижением регрессии опухоли при применении режимов FLOT и FOLFIRINOX в периоперационной химиотерапии операбельного рака желудка или пищеводно-желудочного перехода.

4. Сравнить отдаленные результаты применения режимов FLOT и FOLFIRINOX в периоперационной химиотерапии операбельного рака желудка или пищеводно-желудочного перехода.

### **Научная новизна**

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

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

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

### **Методология и методы исследования**

Для демонстрации преимущества назначения периоперационной химиотерапии в режиме FOLFIRINOX при комбинированном лечении местно-распространенного рака желудка (повышение 2-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) с 55% до 70%) с мощностью исследования 80%, при  $\alpha = 0.05$ , двустороннем уровне значимости 0.05 и рандомизации в соотношении 1:1 с

учетом потери 10% данных в исследование необходимо включить в каждую исследуемую группу по 125 пациентов.

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

В исследование включено 384 пациента с резектабельным раком желудка или кардиоэзофагеального перехода II-III типа по классификации Siewert, которым согласно рандомизации проведена периоперационная химиотерапия в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с февраля 2019г. по май 2024г.

Оценка степени распространенности опухолевого процесса основывалась на данных эзофагогастродуоденоскопии с эндосонографией, компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, диагностической лапароскопии с забором перитонеальных смывов. Объем оперативного вмешательства определялся локализацией и размерами опухоли. Объем лимфодиссекции D2 являлся стандартным для всех видов оперативного вмешательства. Оценка степени лечебного патоморфоза проводилась при морфологическом анализе операционного материала с характеристикой инвазивного компонента резидуальной опухоли и градацией изменений в соответствии с классификацией Mandard.

Статистическая обработка данных и графическая визуализация полученных результатов осуществлялись с использованием программных лицензионных пакетов Microsoft Excel, RStudio (Version 2023.09.0+463, Posit Software, PBC) и IBM SPSS v.27. Отдаленные результаты эффективности терапии представлены в формате актуриальной выживаемости, рассчитанной методом Каплана-Майера. Для определения и оценки прогностической значимости исследуемых клинико-морфологических факторов применялась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса.

## **Положения, выносимые на защиту**

Проведение периоперационного режима FOLFIRINOX в рамках комбинированного лечения резектабельного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода позволяет достичь сопоставимых непосредственных и отдаленных результатов лечения в сравнении со стандартным режимом FLOT. Режим FOLFIRINOX продемонстрировал достоверно худшую переносимость, а также ассоциирован с большей частотой значимых послеоперационных осложнений, что не позволяет рассматривать его как стандарт терапии резектабельного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода в рутинной клинической практике. Периоперационный режим FOLFIRINOX может рассматриваться в качестве альтернативной опции трехкомпонентной терапии местно-распространенного рака желудка при наличии противопоказаний к назначению доцетаксела.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность представленных результатов обеспечивается достаточным объемом выборки пациентов, применением современных методов статистического анализа данных, а также использованием актуальных клинико-прогностических шкал для оценки эффективности проводимого лечения.

Материалы диссертационного исследования были представлены на научных конференциях: XXVI Российском онкологическом конгрессе (г. Москва, 2022) и международном форуме «Инновационная онкология» (г. Москва, 2024).

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

### **Публикации по теме диссертации**

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

### **Структура и объем диссертации**

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

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология рака желудка

Рак желудка по данным мировых канцер-регистров удерживает лидирующие позиции в статистике заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, занимая пятое место [122,130]. По состоянию на 2022 год показатель новых случаев РЖ равен 968,350 (4,9% всех новых случаев злокачественных новообразований), а количество смертей составило 659,853 (6,8% от общего числа) [63]. Средний возраст на момент установления диагноза составляет 70 лет, примерно в 10% случаев диагноз РЖ встречается среди молодого населения (до 45 лет) [40,59].

В Российской Федерации ежегодно регистрируется 33 тыс. новых случаев РЖ, и 22,2 тыс. пациентов умирает от этой патологии [2]. Мужчины заболевают в 1,4 раза чаще женщин. Средний возраст заболевших составляет 68,0 лет: мужчин – 67,1 лет, женщин – 69,2 года. В структуре онкологической заболеваемости РЖ занимает 5 место у мужчин (6,3%), у женщин – 9 место (3,9%). При первичной диагностике частота РЖ I-II стадии составила 43,2%, III стадии – в 18,8%, IV стадии – 35,6%, летальность в течение первого года после выявления болезни – 40,0% [2].

Отмечается тенденция к снижению уровня заболеваемости, что, вероятно, связано с общемировой практикой профилактики факторов риска [58,65]. Вместе с тем возрастает доля больных РЖ в возрастной группе от 20 до 59 лет, с проксимальной локализацией процесса, низким уровнем клеточной дифференцировки и инфильтративной формой роста [63,116].

Сегодня результаты лечения и прогноз больных РЖ остаются неудовлетворительными, что находит отражение в показателях отдалённых результатов. Так, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) не превышает 36%, а медиана ОВ у больных с IV стадией заболевания, как правило, не достигает 12 месяцев [122].

## 1.2 Эволюция подхода к лечению местно-распространенного рака желудка

### 1.2.1 Хирургическое лечение как стандарт

В течение длительного исторического периода хирургический метод лечения местно-распространенного РЖ являлся основной и единственной опцией, однако результаты такого подхода оставались неудовлетворительными. Накопленные клинические и научные данные указывали на значительные недостатки и ограничения, основными из которых:

#### 1. Частота локорегионарных рецидивов

*Исследование Martin и соавт. (1955г.) продемонстрировало, что пятилетняя выживаемость пациентов после радикальной резекции не превышала 20%. Основными причинами были высокая частота локорегионарных рецидивов (до 50%) и появления отдаленных метастазов (30-40%) в течение первых 2-х лет [77].*

#### 2. Ранняя системная диссеминация опухоли

*Биологические особенности РЖ, включая склонность к гематогенному и лимфогенному метастазированию, обуславливают наличие микрометастазов у 30-40% пациентов на момент установления диагноза. Располагаясь вне зоны хирургического вмешательства, микрометастазы способствуют прогрессированию заболевания даже после адекватно выполненной радикальной операции [29].*

#### 3. Расхождение хирургических стандартов

*Длительное время D1-лимфодиссекция оставалась стандартным объемом при хирургических вмешательствах в странах Европы и США, в то время как в странах Азии (в частности Японии и Южной Корее) традиционным подходом являлась D2-диссекция [48,125,131]. Для западных стран, где риск осложнений был выше в связи с низким уровнем хирургической техники, внедрение этого стандарта потребовало времени [49,50,92,111]. Современные рекомендации профессиональных сообществ поддерживают*

*D2-лимфодиссекцию как предпочтительный объем хирургического лечения [3,7,60,67,74].*

Неудовлетворительные результаты хирургического лечения РЖ в моноварианте, такие как высокая частота рецидивов и ограниченный контроль над микрометастазами, подчеркнули необходимость пересмотра существующих подходов к терапии. Это стимулировало интеграцию системного лекарственного воздействия, а также усовершенствование диагностических методов.

### **1.2.2 Роль комплексной диагностики**

Современная диагностика РЖ является базовой позицией в разработке лечебных стратегий, способствующих значительному улучшению отдаленных результатов. Своевременное выявление заболевания позволяет снизить долю запущенных стадий и число осложненных форм РЖ, что позволяет не только прибегнуть к малоинвазивным радикальным вмешательствам, но и дает клиницистам возможность провести периоперационное лечение в полном объеме.

Страны Восточной Азии продемонстрировали высокую эффективность скрининговых программ, ориентированных на раннее выявление заболевания, существенно изменив эпидемиологическую картину РЖ [45].

Тем не менее, повсеместно в мире сохранялась проблема позднего обращения за медицинской помощью: примерно у 35% пациентов при первичной диагностике устанавливалась III стадия заболевания [63]. Ключевым этапом в лечении данной группы больных стало внедрение адьювантной химиотерапии (АХТ) в рутинную клиническую практику.

### **1.2.3 Адьювантная химиотерапия**

Включение адьювантной химиотерапии в стандарты лечения стало возможным благодаря проведению крупных многоцентровых рандомизированных исследований, подтвердивших её эффективность.

В 2007 году группа японских исследователей представила результаты изучения эффективности АХТ с использованием препарата S-1 после операции с D2-лимфодиссекцией у пациентов с операбельным раком желудка (II и III стадии). 5-летняя общая выживаемость (ОВ) в группе S-1 составила 71,7% по сравнению с 61,1% в группе хирургии (ОР=0.68; 95% ДИ=0,52-0,87;  $p=0.003$ ) [25]. 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) была также значимо выше в группе адьювантной химиотерапии (65,4% против 53,1%; ОР=0.62; 95% ДИ=0.50-0.77;  $p<0.001$ ). Наиболее выраженный эффект терапии наблюдался у пациентов со II стадией: 5-летняя ОВ увеличилась до 80% по сравнению с 70% в контрольной группе (ОР=0.56; 95% ДИ=0.41-0.76;  $p<0.001$ ). У пожилых пациентов ( $\geq 70$  лет) терапия продемонстрировала меньшую эффективность из-за токсичности, в частности нежелательных явлений гастроинтестинального и гематологического профиля. Тем не менее, снижение риска смерти оставалось значимым с тенденцией к улучшению (ОР=0.82; 95% ДИ=0,65-1,04;  $p=0.087$ ).

Рандомизированное многоцентровое исследование CLASSIC (2012) стало важным этапом в подтверждении эффективности адьювантной химиотерапии при лечении операбельного рака желудка. Основной целью работы было изучение влияния комбинации капецитабина и оксалиплатина (XELOX, 6 циклов) на безрецидивную и общую выживаемость пациентов, перенесших радикальную D2-лимфодиссекцию с макроскопически полным удалением опухоли. В группе АХТ 5-летняя БРВ составила 68%, что существенно превышало показатели контрольной группы (53%) (ОР=0.58; 95% ДИ=0.47–0.72;  $p<0.0001$ ). 5-летняя ОВ в группе химиотерапии составила 78% против 69% в контрольной группе (ОР=0.66; 95% ДИ=0.51-0.85;  $p=0.0015$ ) [23,24]. Частота серьезных нежелательных явлений была выше у пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией исследования и составила около 63%. Уровень завершения полного курса химиотерапии у пожилых пациентов был ниже, чем у более молодых, и составил около 75%, что напрямую связано с увеличением частоты токсических реакций.

Метаанализ Paoletti и соавт., проведенный в 2010 году, объединил данные 17 рандомизированных клинических исследований (3838 пациентов, медиана наблюдения более 7 лет), с целью оценки эффективности адъювантной химиотерапии на основе фторурацила в сравнении с хирургическим лечением без последующей терапии. Результаты показали снижение риска смерти на 18% (OR=0.82;  $p<0.001$ ) и увеличение абсолютной 5-летней выживаемости на 5,7% (с 49,6% до 55,3%), а 10-летней – на 7,4% (с 37,5% до 44,9%) [28]. Также наблюдалось улучшение выживаемости без прогрессирования (OR=0.82;  $p<0.001$ ) с 5-летним абсолютным приростом на 5,3% (с 48,7% до 54,0%). Наибольшая эффективность отмечена для схем с использованием фторурацила, включая пероральные формы (S-1), и их комбинаций с митомицином С и антрациклинами, что позволило добиться значимого увеличения ОВ и БРВ (OR=0.82 и OR=0.80 соответственно). Гетерогенность между исследованиями и регионами (Азия, Европа, США) отсутствовала, что подтверждает универсальность полученных результатов.

Несмотря на достижения адъювантной химиотерапии, данный подход характеризуется рядом ограничений. Первоочередно это высокая токсичность химиопрепаратов, что особенно выражено у пожилых пациентов и лиц с сопутствующими заболеваниями. Это нередко приводит к снижению приверженности лечению, нарушению дозового режима и преждевременному прекращению терапии, что снижает её потенциальную эффективность. Кроме того, проведение адъювантной химиотерапии только после выполнения радикальной резекции приводит к отсрочке системного воздействия на микрометастазы и остаточные опухолевые клетки, способствуя прогрессированию заболевания в раннем послеоперационном периоде. Также адъювантная химиотерапия практически не позволяет оценить чувствительность опухоли к препаратам, что затрудняет оптимизацию терапевтической тактики.

Вышеуказанные ограничения стали стимулом для изучения и внедрения периоперационного подхода, который включает проведение лекарственной терапии до и после хирургического вмешательства. Адъювантная химиотерапия

исторически остается стандартным компонентом комбинированного подхода в лечении резектабельного рака желудка в Азиатском регионе. Это обусловлено в первую очередь лучшими программами скрининга и выявлением заболевания на более ранних стадиях. В связи с этим работы по оптимизации послеоперационных режимов продолжают параллельно с изучением новых подходов [20,52].

#### **1.2.4 Периоперационная химиотерапия**

Периоперационная химиотерапия (ПХТ) – один из ключевых компонентов комплексного подхода к лечению местно-распространенного РЖ. Неоадьювантный этап направлен на регресс первичной опухоли, что способствует увеличению частоты радикальных R0-резекций. Кроме того, уменьшение объема опухолевой массы позволяет снизить объем хирургического вмешательства, тем самым улучшая его переносимость и снижая риск операционных осложнений. Одним из важнейших преимуществ неоадьювантной химиотерапии является ее системное воздействие: элиминация микрометастазов и циркулирующих опухолевых клеток позволяет снизить риск прогрессирования заболевания. Адьювантный этап направлен на максимальную элиминацию остаточных опухолевых клеток, что обеспечивает эффективный контроль над резидуальной болезнью. Данный подход не только снижает частоту локорегионарных рецидивов, но и минимизирует риск формирования отдаленных метастазов.

Важнейшую роль в развитии ПХТ при местно-распространённом раке РЖ сыграло внедрение комбинированных схем на основе эпирубина и цисплатина. Исследование III фазы MAGIC (2006), включившее 503 пациента с местно-распространённым РЖ или опухолями гастроэзофагеального перехода, стало поворотным моментом в лечении. Пациенты были рандомизированы следующим образом: одна группа получала исключительно хирургическое лечение, тогда как вторая проходила периоперационную химиотерапию по схеме ECF (эпирубин, цисплатин, 5-фторурацил), включавшую три цикла до и после хирургического вмешательства. Результаты исследования показали, что применение ПХТ

существенно улучшило выживаемость: в группе ПХТ 5-летняя ОВ увеличилась с 23 до 36 месяцев по сравнению с группой хирургического лечения (ОР=0.75; 95% ДИ=0.60-0.93;  $p=0.009$ ) [97]. Также удалось достичь увеличение частоты R0-резекций с 70% до 79% ( $p=0.04$ ). Кроме того, применение схемы ECF позволило снизить риск прогрессирования заболевания на 25%. Исследователи также отметили положительное влияние ПХТ на качество жизни пациентов: системное лечение снижало выраженность симптомов заболевания, таких как боль и дисфагия, что способствовало улучшению общего состояния. Однако лечение сопровождалось побочными эффектами, включая нейтропению (35%), тошноту и рвоту (25%), астению (20%) ( $p<0.05$ ). Эти данные подчеркнули необходимость тщательного мониторинга и индивидуального подхода к терапии для достижения оптимального баланса между эффективностью лечения и его переносимостью.

Многоцентровое рандомизированное исследование III фазы, проведенное FNCLCC и FFCO в 2011 году (Ychou и соавт.), дополнительно внесло вклад в доказательную базу эффективности периоперационной химиотерапии РЖ и КЭП. В исследование было включено 224 пациента, которых рандомизировали в две когорты: одна получала только хирургическое вмешательство, вторая – периоперационную химиотерапию по схеме CF (цисплатин и 5-фторурацил) в объеме по три курса до и после операции. В группе CF зафиксировано статистически значимое преимущество как по ОВ, так и по БРВ в сравнении с изолированным хирургическим лечением (5-летняя ОВ 38% против 24% соответственно; ОР=0.69; 95% ДИ=0.50-0.95;  $p=0.02$ ) (5-летняя БРВ 34% против 19% соответственно; ОР=0.65; 95% ДИ=0.48-0.89;  $p=0.003$ ) [96]. Проведение ПХТ также увеличило частоту R0-резекций с 73% до 84% ( $p=0.04$ ). Поданализ выявил ключевые подгруппы пациентов, у которых ПХТ продемонстрировала наибольшую эффективность. В подгруппе пациентов с глубиной инвазии опухоли T3–T4 периоперационная химиотерапия обеспечила увеличение частоты радикальных R0-резекций на 15% ( $p<0.05$ ). Также у пациентов с опухолями размером  $\geq 6$  см наблюдался наиболее выраженный эффект в плане уменьшения объема опухоли, что облегчало выполнение радикальной операции ( $p=0.02$ ).

Пациенты с частичным регрессом опухоли на фоне неoadъювантной химиотерапии показали улучшение показателей безрецидивной выживаемости ( $p < 0.01$ ). Вышеописанные результаты углубили понимание механизмов действия ПХТ и позволили уточнить подходы к индивидуализации лечения, оценке ответа на терапию для прогнозирования дальнейших исходов.

Дальнейшие исследования сосредоточились на разработке более эффективных и одновременно лучше переносимых режимов периоперационной химиотерапии.

В 2016 году Mary и соавт. в ретроспективном многоцентровом исследовании AGEO оценили эффективность и безопасность использования режима FOLFOX (оксалиплатин, 5-фторурацил, кальция фолинат) у пациентов с резектабельной аденокарциномой желудка и кардиоэзофагального перехода. В рамках исследования проведен анализ данных 109 пациентов, получавших не менее трех циклов FOLFOX перед операцией в период с 2007 по 2012 годы. Медиана общей выживаемости составила 41.9 месяца, а 3-летние показатели ОБ и выживаемости без прогрессирования достигли 58.2% (95% ДИ= 49.0%-69.1%) и 54% (95% ДИ=44.0%-66.2%) соответственно [99]. R0-резекция была достигнута у 95,2% пациентов. Нежелательные явления, ассоциированные с химиотерапией, отмечены у небольшой части больных: нейтропения 3–4 степени развилась у 10% пациентов, тогда как анемия, диарея и полинейропатия были зафиксированы у менее чем 2%. Летальных исходов, связанных с токсичностью, не наблюдалось. Авторы пришли к выводу, что режим FOLFOX может рассматриваться как эффективная альтернатива цисплатин-содержащим схемам в реальной клинической практике. Схожие данные предоставили Wang и соавт. во II фазе исследования по оценке эффективности и безопасности модифицированного режима FOLFOX6 (mFOLFOX6), где удалось достичь R0-резекций у 91,8% пациентов при приемлемом профиле токсичности [15].

Исследование FLOT4 (Al-Batran и соавт., 2019) установило новый стандарт периоперационной химиотерапии местно-распространенного рака желудка. В работе оценивалась эффективность и безопасность рутинной на тот момент схемы

ECF/ECX (эпирубицин, цисплатин, фторурацил или капецитабин) и экспериментального режима FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, фторурацил, кальция фолиат). Комбинация FLOT показала достоверное преимущество перед режимом ECF/ECX, улучшив 5-летнюю ОВ с 36% до 45% (ОР=0.77; 95% ДИ=0.63-0.94;  $p=0.012$ ) [98]. Экспериментальный режим также продемонстрировал более высокую частоту полной патологической регрессии опухоли (16% против 6% в группе ECF/ECX;  $p=0.02$ ) и достижения R0-резекций (85% против 78% в группе ECF/ECX;  $p=0.02$ ) [68]. Эффективность FLOT сохранялась независимо от возрастной группы. Отмечено снижение частоты таких побочных эффектов, как тяжелая тошнота, рвота, благодаря замене цисплатина на оксалиплатин. Частота серьезных нежелательных явлений была сопоставимой в обеих группах (27%), однако в группе FLOT чаще фиксировалась нейтропения III–IV степени (51% против 39%), что потребовало коррекции доз или применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов. Подгрупповой анализ исследования показал, что режим FLOT демонстрирует достоверно более высокую эффективность в сравнении с ECF/ECX вне зависимости от гистологического подтипа опухоли, в том числе при перстневидноклеточном раке желудка. На сегодняшний день режим FLOT является стандартом периоперационной терапии и в нашей клинической практике, показывая сопоставимые результаты [6].

### 1.2.5 Химиолучевая терапия

Научные изыскания на предмет эффективного применения метода лучевой терапии (ЛТ) при местно-распространенном раке желудка прошли несколько этапов развития.

В начале 2000-х годов исследователи рассматривали эффективность метода в неoadьювантном режиме с целью повышения резектабельности процесса. В своем систематическом обзоре, посвященном неoadьювантной химио- и химиолучевой терапии, Biondi и соавт. продемонстрировали результаты

некоторых ключевых исследований по применению предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) с целью увеличения R0-резекций [81]. Несмотря на положительные результаты применения предоперационной ХЛТ в приведенных в обзоре исследованиях, остались открытыми вопросы по переносимости метода в связи с его токсичностью и влиянием на техническую возможность выполнения хирургического этапа (наличие постлучевого рубцово-спаечного процесса). Авторы также выявили значительные различия в ответе на терапию, что поднимало вопросы о необходимости более точного отбора пациентов, которые получают максимальную пользу от такой комбинации.

Дополнительно предпринимались попытки рассмотреть лучевую терапию в адьювантном режиме. В рандомизированном исследовании Intergroup 0116 (2001) изучалась эффективность ХЛТ в адьювантном режиме. В рамках работы 556 пациентов после хирургического лечения были рандомизированы на группу ХЛТ (суммарная доза 45 Гр с приемом 5-фторурацила) и группу контроля (динамического наблюдения). Медиана общей выживаемости в исследуемой группе составила 36 месяцев против 27 месяцев в группе контроля (ОР=1.35; 95% ДИ=1.09-1.66;  $p=0.005$ ). Частота локорегионарных рецидивов в группе ХЛТ снизилась до 19%, тогда как в группе наблюдения составила 29% (ОР=1.52; 95% ДИ=1.23-1.86;  $p<0.001$ ). Несмотря на значительные преимущества адьювантной ХЛТ в повышении ОВ и снижении частоты рецидивов, у 41% пациентов в исследуемой группе наблюдались нежелательные явления 3-4 степени [31].

Mansouri и соавт. также оценили эффективность адьювантной ХЛТ с применением 5-фторурацила. В группе ХЛТ 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 60,9% против 36% в группе контроля (ОР=1.35; 95% ДИ=1.03-1.78;  $p=0.029$ ). Вместе с тем, проведение ХЛТ было ассоциировано с высокой частотой нежелательных явлений, что снижало переносимость метода. Токсичность 3-4 степени в группе ХЛТ в 50% случаев была причиной прерывания терапии [32].

На вопрос целесообразности назначения адьювантной химиолучевой терапии пациентам, которым выполнено радикальное хирургическое

вмешательство, попытались дать ответ коллеги из Южной Кореи в своем исследовании ARTIST-1 [109]. После выполнения гастрэктомии с D2-лимфодиссекцией 458 больных было рандомизировано на 2 группы: адьювантная химиотерапия в режиме XP, либо химиолучевая терапия, которая проводилась после двух курсов XP в дозе 1.8 Гр 5 дней в неделю 5 недель до суммарной дозы 45 Гр на фоне приема капецитабина с последующим проведением еще 2 курсов в режиме XP. Медиана наблюдения составила 7 лет. Показатели 5-летней БРВ в обеих группах достоверно не отличались (HR=0.74, p=0.92). Показатели 5-летней общей выживаемости составили 73% и 75% для группы АХТ и адьювантной ХЛТ соответственно (p=0.523). Однако, при проведении подгруппового анализа было обнаружено, что проведение адьювантной ХЛТ достоверно уменьшает риск прогрессирования у больных с наличием метастазов в удаленных лимфоузлах (p=0.04). Авторы делают вывод, что проведение адьювантной ХЛТ формально обладает равной эффективностью с АХТ и может быть полезно для больных с наличием метастазов в регионарных лимфоузлах.

В дальнейшем результаты рандомизированного исследования III фазы ARTIST-2 внесли ясность в значимость этапа адьювантной ХЛТ у больных с выявленным поражением регионарных лимфатических узлов после проведенного радикального хирургического вмешательства [17]. В исследовании в соотношении 1:1:1 сравнивались три схемы адьювантной терапии: монотерапия S-1, классический режим SOX и режим SOX с химиолучевым этапом в дозе 45 Гр (SOXRT). Первичной конечной точкой была 3-летняя безрецидивная выживаемость. Показатели 3-летней БРВ составили 64,8%, 74,3% и 72,8% в группах S-1, SOX и SOXRT соответственно. Адьювантная терапия режимами SOX и SOXRT была эффективнее монотерапии S-1: S-1 против SOX (OR=0.692; p=0.042) и S-1 против SOXRT (OR=0.724; p=0.074). Различий в достижении показателя 3-летней БРВ между группами SOX и SOXRT авторами выявлено не было (OR=0.971; p=0.879).

Вопрос о целесообразности применения метода ХЛТ для местно-распространенного рака желудка, вероятно, решен по результатам

представленного в 2024 году исследования III фазы TOPGEAR [113]. Пациенты с резектабельным раком желудка были рандомизированы в две группы: в первой пациенты получали 3 курса ECF или 4 курса FLOT, а во второй – те же режимы, но на 1 курс меньше, и ХЛТ в СД 45 Гр за 25 фракций с инфузией 5-фторурацила до хирургического лечения. После оперативного вмешательства больные получали 4 курса адъювантной ХТ в аналогичном режиме в обеих группах. Первичная конечная точка – ОВ, вторичные точки – ВБП, частота полного патоморфологического ответа, профиль токсичности. В группе ХЛТ частота полного патоморфологического ответа составила 16,8% по сравнению с 8,0% в группе только ХТ ( $p < 0.0001$ ). Частота достижения R0-резекций статистически значимо не отличалась (87,7% в группе ХТ и 92,4% в группе ХЛТ;  $p = 0.09$ ). При этом, добавление ХЛТ к периоперационной ХТ не улучшило показатели ОВ и ВБП. Медиана ОВ в группе ХЛТ составила 46,4 месяцев против 49,4 месяцев в группе ХТ ( $OR = 1.05$ ;  $p = 0.70$ ). Медиана ВБП существенно не различалась между группами (31,8 и 31,4 месяцев для групп ХТ и ХЛТ соответственно).

Таким образом, исследование TOPGEAR подтвердило отсутствие эффекта от ХЛТ при резектабельном раке желудка, определяя место метода ЛТ исключительно с гемостатической либо паллиативной целями.

### 1.2.6 Перспективные направления развития

Традиционно в повседневной клинической практике и для стратификации в научных исследованиях аденокарциному желудка классифицируют по морфологическим подтипам. Стандартом является классификация Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ), в рамках которой выделяют основные гистологические подтипы: тубулярный, папиллярный и муцинозный [127]. В 1965 году P. Lauren предложил дополнительную классификацию, в которой выделил два клинко-гистологических подтипа рака желудка: кишечный и диффузный [76]. Впоследствии классификация была дополнена смешанным и неклассифицируемым подтипами [26]. Данные подгрупповых анализов таких

крупных исследований, как MAGIC и FLOT4, не продемонстрировали различий в доказанной эффективности терапии при различных подтипах рака желудка. Доля пациентов с отсутствием ответа опухоли на проводимое предоперационное лечение остается значительной – около 40%. Нередки случаи прогрессирования на фоне периоперационной химиотерапии.

Вышеуказанные данные подтолкнули исследователей к активному поиску новых критериев стратификации аденокарциномы желудка, в частности на основе молекулярных характеристик. Интеграция в клиническую практику таких высокотехнологичных методов, как секвенирование нового поколения (NGS), исследование эпигенетического ландшафта посредством анализа метилирования ДНК, а также оценка вариаций числа копий генома (CNV), сделала возможной разработку новых молекулярных классификаций рака желудка. Современные данные обеспечивают более глубокое понимание биологических особенностей опухолевого процесса, превосходя по информативности традиционные гистологические подходы [112]. Крупными работами по разработке классификаций рака желудка на основе молекулярных подтипов стали исследования The Cancer Genome Atlas (TCGA) и Asian Cancer Research Group (ACRG) в 2014-2015 годах [35,80]. Данные результаты обозначили ключевые векторы развития периоперационной терапии резектабельного рака желудка, учитывая также опыт использования следующих стратегий в лечении метастатического РЖ:

1. Таргетная терапия анти-HER2 и анти-VEGF-A препаратами;
2. Химиоиммунотерапия опухолей с микросателлитным нестабильным типом (MSI-статусом);
3. Химиоиммунотерапия опухолей с гиперэкспрессией PD-L1.

#### **1.2.6.1 Таргетная терапия**

Гиперэкспрессия HER2/neu наблюдается в 9-23% случаев аденокарциномы желудка [27]. В 2010 году первым исследованием III фазы, показавшим

эффективность и безопасность комбинации анти-HER2 препарата трастузумаба и химиотерапии в первой линии метастатического РЖ, была работа ToGA [137]. В последствии Okines и соавт. (2013) в рамках исследования MAGIC ретроспективно оценили прогностическое значение гиперэкспрессии HER2/neu на эффективность периоперационной химиотерапии. Анализ показал, что HER2-статус не связан с различиями в эффективности ПХТ ( $p=0.7$ ), что требует иного лечебного подхода у данной группы пациентов [41].

В многоцентровом исследовании II фазы NEOX изучались результаты лечения пациентов, которые получали периоперационный режим XELOX в комбинации с трастузумабом (3 курса до и 3 курса после операции) [103]. Среди 31 прооперированных пациентов у 3 (9,6%) была достигнута полная патоморфологическая регрессия, в 28 (90%) случаях удалось выполнить R0-резекцию. 5-летняя ОВ составила 58% (95% ДИ=40-73%).

В исследовании HER-FLOT группа немецких авторов исследовала комбинацию стандартного режима FLOT в комбинации с трастузумабом (препарат суммарно вводился до 12 месяцев) [136]. Результаты исследования были сопоставлены с данными работы FLOT4. Полный патоморфологический ответ наблюдался у 21,4% пациентов (95% ДИ=12-34%), тогда как в FLOT4 этот показатель составил 16% (95% ДИ=10-23%). При оценке отдаленных результатов добавление трастузумаба к стандартной химиотерапии обеспечило показатель 3-летней выживаемости на уровне 82% по сравнению с 57% у пациентов, получавших исключительно химиотерапию.

Дальнейшие работы сосредоточились на усилении эффекта таргетной терапии с помощью применения двойной блокады рецептора HER2/neu (трастузумаб+пертузумаб). Во II фазе исследования PETRARCA комбинация стандартного режима FLOT с двойной анти-HER2 блокадой (трастузумаб+пертузумаб) изучалась в сравнении со стандартным режимом FLOT [53]. У 14/40 (35%) пациентов был достигнут полный патоморфологический ответ в сравнении 5/41 (12%) пациентами в контрольной группе ( $p=0.019$ ). 2-летняя ОВ составила 84% против 77%, а 2-летняя БРВ 70% и 54% соответственно. Однако

набор пациентов и переход к III фазе исследования был досрочно прекращен в связи с негативными результатами исследования JACOB по изучению эффективности комбинации трастузумаба и пертузумаба с химиотерапией у пациентов с метастатическим раком желудка и пищеводно-желудочного перехода [105].

В январе 2025 года были представлены окончательные результаты рандомизированного исследования 2 фазы INNOVATION – сравнения эффективности комбинации химиотерапии (CP, FLOT, FOLFOX или XELOX) и трастузумаба с или без пертузумаба и одной лишь химиотерапии при резектабельном раке желудка [46]. Таргетная терапия была продолжена после операции суммарно до 17 курсов (1 раз в 3 недели). Применение двойной блокады HER2/neu определяло большую частоту нежелательных явлений и отсутствие различий в частоте достижения значимого патоморфологического ответа (mpRR = 37,9%). Напротив, в группе трастузумаба частота mpRR составила 53,3% против 33,3% в группе химиотерапии. Тем не менее, показатели ВБП (OR=0.88; 90% ДИ=0.51-1.53) и ОВ (OR=0.89; 95% ДИ=0.42-1.88) значимо не различались между группами химиотерапии и комбинации химиотерапии с трастузумабом.

Из результатов исследований применения комбинации химиотерапии с анти-HER2/neu препаратами мы можем наблюдать статистически недостоверное повышение показателя выживаемости в группах с трастузумабом. С другой стороны, отсутствие клинически значимой токсичности, доступность и большая частота pCR позволяет рассмотреть возможность применения трастузумаба у пациентов с большей распространенностью процесса.

Эффективность ингибитора VEGFR2 рамуцирумаба в комбинации с режимом FLOT изучена в исследовании RAMSES/FLOT7 [100]. Дизайн исследования предусматривал рандомизацию пациентов с резектабельным HER2-негативным раком желудка на две когорты: в экспериментальной группе к стандартному FLOT добавляли рамуцирумаб в дозе 8 мг/кг с последующими 16 циклами монотерапии рамуцирумабом (FLOT-RAM), а контрольная группа получала стандартный периоперационный FLOT. Частота значимых

патоморфологических регрессий (TRG-1,2) была сопоставимой в обеих группах (29% для FLOT и 26% для FLOT-RAM). Медиана ВВП статистически незначимо выше у пациентов в группе FLOT-RAM (32 против 21 месяца;  $p=0.218$ ). Медиана ОВ сопоставима в обеих группах (45 и 46 месяцев соответственно;  $p=0.803$ ).

Продолжается ряд исследований по оценке роли периоперационных режимов таргетной терапии при местно-распространенном РЖ (GATSBY study – clinical trial NCT01641939, EPOC2003 study – clinical trial NCT05034887) [135].

### 1.2.6.2 Химиоиммунотерапия

Основными биомаркерами иммунных контрольных точек с целью отбора пациентов для изучения эффективности иммунотерапии рака желудка являются уровень экспрессии PD-L1 и наличие дефекта системы репарации неспаренных оснований (dMMR), обуславливающего феномен микросателлитной нестабильности (MSI-H) [9].

Опция иммунотерапии антагонистами сигнального пути PD-1/PD-L1, в частности пембролизумабом, показала свою эффективность при лечении PD-L1-положительного метастатического рака желудка [43,44,120]. Однако, на сегодняшний день данная опция не зарегистрирована для периоперационного режима. Опубликован ряд работ, посвященных эффективности комбинации стандартных периоперационных режимов с ингибиторами иммунных контрольных точек.

В 2022 году Manji и соавт. представили результаты своего исследования NCT02918162 [33]. На этапе предоперационной терапии пациенты получали 3 цикла химиотерапии (дуплет из капецитабина и оксалиплатин с возможным добавлением эпирубина) в сочетании с пембролизумабом, после чего проводился дополнительный 1 цикл пембролизумаба. После хирургического этапа пациенты получали 3 цикла ранее предписанного режима химиотерапии с пембролизумабом, а затем 14 введений пембролизумаба в поддерживающем режиме. Первичной конечной точкой было достижение полного

патоморфологического ответа. У 7/34 (20,6%) пациентов был достигнут полный патоморфологический ответ, у 6 (17,6%) достигнут ответ TRG-2 по шкале Mandard, а у 7 (20,6%) не был зарегистрирован патоморфологический ответ или он был минимальным. Результаты превзошли целевой уровень pCR в 15%, и, таким образом, исследование достигло своей основной конечной точки. При медиане наблюдения 21,4 мес. медиана ВВП не была достигнута. Двухлетняя ВВП составила 60% (95% ДИ=43-84%).

В декабре 2023 года были представлены предварительные результаты исследования III фазы KEYNOTE-585, посвященного целесообразности добавления пембролизумаба к периоперационным режимам PF (цисплатин+5-фторурацил) и FLOT. [82] 804 пациента были распределены в отношении 1:1 в группы для получения пембролизумаба в дозе 200 мг или плацебо (каждые 3 недели в сочетании с 3 курсами химиотерапии PF или FLOT). После хирургического лечения пациенты получали адъювантную терапию, начиная с 4–10 недели после операции в течение 14 курсов (3 курса комбинированной терапии, затем 11 введений пембролизумаба или плацебо в монорежиме). Первичные конечные точки работы: частота достижения полного патоморфологического ответа, медианы бессобытийной и общей выживаемости. При медиане наблюдения в 47,7 месяцев добавление пембролизумаба к химиотерапии позволило увеличить частоту достижения pCR с 2,0% до 12,9% ( $p < 0.0001$ ). Медиана бессобытийной выживаемости была выше в группе с пембролизумабом (25,3 месяца против 44,4 месяцев), однако статистической достоверности различия не достигли ( $p = 0.0198$ ). Добавление иммунотерапии также не позволило значимо увеличить 24- и 36-месячную ОВ в экспериментальных группах.

В январе 2024 года были доложены промежуточные результаты исследования III фазы MATTERHORN, в котором изучается эффективность периоперационной комбинации дурвалумаба с режимом FLOT [91]. 474 пациента рандомизированы на 2 группы: дурвалумаб (1500 мг каждые 4 недели) или плацебо в комбинации с периоперационным FLOT, после операции участники

получали дурвалумаб или плацебо в течение 10 циклов. Авторы продемонстрировали достоверное повышение частоты полных патоморфологических ответов в исследуемой группе (19% в группе дурвалумаба + FLOT против 7% в группе плацебо + FLOT;  $p < 0.00001$ ). Частота значимых патоморфологических ответов была также выше в экспериментальной группе (27% против 14% соответственно). Профиль токсичности комбинации дурвалумаба и FLOT был приемлем и сопоставим со стандартным периоперационным режимом. В настоящее время работа продолжается, ожидаются результаты по первичной конечной точке исследования – бессобытийной выживаемости.

Активно изучаются также комбинации новых анти-PD-1 препаратов, но на данный момент результаты представлены исследованиями II фазы, выполненными на небольших группах больных.

В 2023 году были доложены результаты исследования II фазы GASPAR, направленного на оценку эффективности и безопасности периоперационной комбинации анти-PD-1 антитела спартализумаба с режимом FLOT [104]. 68 пациентов получали стандартный режим FLOT (4 курса до и после операции) в сочетании с 2 введениями спартализумаба до и после хирургического вмешательства (400 мг каждые 4 недели). Первичная конечная точка – частота pCR (по критериям Беккера). Вторичные конечные точки: частота R0-резекций и значимого патоморфологического ответа. Полный патоморфологический ответ достигнут у 31% пациентов, частота значимого патоморфологического ответа составила 50%. R0-резекцию удалось выполнить в 95% случаев. Не наблюдалось нежелательных явлений 3-4 степени и летальных исходов, ассоциированных со спартализумабом.

Li и соавт. в своей работе изучили периоперационную комбинацию ингибитора контрольной точки PD-1 синтилимаба с режимом FLOT у пациентов с местно-распространенным HER2-негативным раком желудка или кардиоэзофагеального перехода [42]. Пациенты ( $n=32$ ) получали 3 курса синтилимаба (200 мг каждые 3 недели) и 4 курса FLOT до операции, после

операции назначались 4 курса FLOT. Частота pCR составила 17,2%, а частота значимого патоморфологического ответа достигла 55,2%. Показатели 3-летней БРВ и ОВ составили 78,8% и 70,9%. соответственно.

В исследовании NEOSUMMIT-01 изучалось добавление торипалимаба к периоперационной схеме SOX/XELOX [102]. Пациенты с резектабельным РЖ были рандомизированы в соотношении 1:1 на две группы: торипалимаб в сочетании с SOX/XELOX (3 цикла до операции и 5 циклов после), а затем торипалимаб в монорежиме в течение 6 месяцев или стандартный режим химиотерапии SOX/XELOX. Первичной конечной точкой заявлена частота значимого патоморфологического ответа (TRG 0/1). Доля пациентов с TRG 0/1 была значительно выше в группе торипалимаба + химиотерапии (24 [44,4%] против 11 [20,4%] в группе химиотерапии;  $p=0.009$ ), Частота pCR была также значимо выше в экспериментальной группе (22.2% против 7.4% соответственно;  $p=0.030$ ). Частота хирургических осложнений и нежелательных явлений 3-4 степени между группами была сопоставимой.

Данные комбинации продемонстрировали обнадеживающую эффективность вышеуказанных режимов при управляемом профиле токсичности, однако, требуются крупные рандомизированные исследования для подтверждения полученных результатов. Перспективным для изучения в рамках периоперационной терапии является также анти-PD-1 агент ниволумаб, продемонстрировавший благоприятные клинические исходы в первой линии метастатического РЖ по данным исследования CheckMate 649 [51].

Интерес для исследователей представляет и изучение тройной комбинации периоперационных режимов с иммунотаргетной терапией. В данный момент опубликованы предварительные результаты многоцентрового исследования III фазы DRAGON IV/CAP 05, направленное на оценку роли низких доз ривоцераниба (ингибитор VEGFR-2) и камрелизумаба (антитело к PD-1) в сочетании с химиотерапией в режиме SOX [90]. Основной целью исследования является оценка уровня pCR и бессобытийной выживаемости. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы SOXRC (SOX + ривоцераниб и

камрелизумаб) и SOX. Уровень pCR в группе SOXRC достиг 18,3%, что значительно превышает 5,0% в группе SOX ( $p < 0.0001$ ). Кроме того, значимое повышение частоты достижения pCR наблюдалось во всех подгруппах, включая пациентов с низким уровнем PD-L1 ( $CPS < 1$ ) и EBV-отрицательным статусом. Частота R0-резекций составила 99% в группе SOXRC и 94% в группе SOX. Нежелательные явления 3-4 степени в группе SOXRC регистрировались в 2 раза чаще, чем в группе SOX (34% против 17% соответственно). Стоит отметить, что исследование проводилось на популяции пациентов из Китая, что может ограничивать применимость результатов для других регионов. Также дизайн работы не включал отдельную группу для оценки влияния только ривоцераниба или только камрелизумаба, что затрудняет анализ вклада каждого компонента терапии. Тем не менее, достигнутые показатели свидетельствуют о потенциале комбинации иммунотерапии и таргетной терапии в улучшении исходов у данной категории пациентов. Окончательные выводы будут сделаны после публикации данных по общей и бессобытийной выживаемости.

В настоящий момент опубликован протокол исследования II фазы PHERFLOT, изучающего комбинацию пембролизумаба, трастузумаба и режима FLOT в периоперационном лечении HER2-положительного местно-распространенного РЖ и КЭП. Исследователи ожидают, что частота pCR для данной комбинации составит  $\geq 30\%$ , а 2-летняя БРВ составит  $\geq 70\%$  по сравнению с 50% для стандартной терапии [133].

Возрастает также интерес к опциям иммунотерапии в периоперационных режимах при резектабельном РЖ с MSI-статусом [4,78,93].

В IIb фазе исследования DANTE, выполненном Al-Batran и соавт., продемонстрировано, что включение атезолизумаба в периоперационный режим FLOT позволило достичь полного патоморфологического ответа в 6 из 10 (60%) случаев у пациентов с MSI-положительным статусом рака желудка [124].

Возможность применения одной лишь комбинированной иммунотерапии анти-PD-1 и анти-CTLA-4 препаратами (ниволумаб и ипилимумаб) и полного отказа от цитостатических агентов была продемонстрирована в исследовании II

фазы NEONIPIGA [84]. Схема периоперационной терапии включала неоадьювантное введение ниволумаба в дозе 240 мг один раз каждые две недели (6 введений) и ипилимумаба в дозе 1 мг/кг один раз каждые 6 недель (2 введения) с последующим хирургическим лечением и адьювантной монотерапией ниволумабом в дозе 480 мг один раз каждые четыре недели (9 введений). Полная патоморфологическая регрессия отмечена в 58,6% наблюдений (17 пациентов), при этом прогрессирование заболевания в процессе терапии зарегистрировано только в одном случае (3%).

Схожие показатели pCR были получены в исследовании II фазы INFINITY, где оценивалась эффективность применения комбинированной иммунотерапии тремелимумабом с дурвалумабом в течение 12 недель [71]. Полная патоморфологическая регрессия зарегистрирована в 60% случаев (9/15 больных), а у 12 (80%) пациентов получена значительная патоморфологическая регрессия (TRG-1 и TRG-2). Тем не менее, остается открытым вопрос, коррелирует ли частота достижения pCR при добавлении иммунотерапии с показателями выживаемости у данной группы больных.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина также изучено прогностическое значение наличия в опухоли микросателлитной нестабильности у больных резектабельным раком желудка [9,10]. Установлено, что частота MSI-положительного статуса в российской популяции больных РЖ составляет 8,5%. Применение предоперационной химиоиммунотерапии позволило достичь полной морфологической регрессии опухоли у 50% пациентов с резектабельным РЖ с MSI-статусом. Среди MSI-положительных пациентов, получавших периоперационно стандартные режимы химиотерапии, не зарегистрировано ни одного случая «большого патоморфологического ответа» (TRG-1,2 по Mandard). Вместе с тем, показатель безрецидивной выживаемости у больных с MSI-статусом после стандартной периоперационной химиотерапии достоверно хуже, чем у пациентов с MSS-статусом (36 месяцев против медиана БРВ не достигнута;  $p=0.027$ ) [11].

Все вышеизложенные данные указывают на необходимость дальнейшего проведения специализированных иммунотерапевтических исследований с целью персонализации терапии и улучшения как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения.

### **1.3 Ограничения периоперационной химиотерапии**

Основным фактором, ограничивающим эффективность современных режимов периоперационной химиотерапии является биологическая гетерогенность аденокарциномы желудка. Несмотря на разработку вышеизложенных молекулярно-ориентированных стратегий лечения, у значительной доли пациентов не обнаруживаются необходимых биологических мишеней в опухоли для реализации ожидаемого результата [35,80]. Эффективность клинически одобренных периоперационных режимов, таких как FLOT и FOLFOX лимитирована, а отсутствие альтернативных протоколов дополнительно ограничивает терапевтические опции в связи с профилем токсичности [39]. В связи с этим продолжается поиск эффективных терапевтических комбинаций, направленных на преодоление механизмов химиорезистентности и улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения.

В многоцентровом исследовании III фазы RESOLVE, проведенном в Китае, изучалась эффективность комбинации препарата S-1 с оксалиплатином (режим SOX) [101]. В анализ вошло 1094 пациента, распределенных на 3 группы: 8 курсов АХТ по схеме SOX, 8 АХТ по схеме CapOx (капецитабин и оксалиплатин) и вариант применения SOX в периоперационном режиме (3 курса до и 5 курсов после операции). Применение периоперационного режима SOX достоверно улучшило показатель 3-летней БРВ в сравнении с адьювантным CapOx (59,4% против 51,1%; ОР =0.77; 95% ДИ=0.61-0.97; p=0.028). Тем не менее, частота полного патоморфологического ответа в периоперационной группе составила всего лишь 5,6%.

Одним из подходов к интенсификации режима SOX стало добавление доцетаксела, что привело к формированию схемы DOS (доцетаксел, оксалиплатин, S-1). Zhang и соавт. выполнили сравнительный анализ эффективности двойной комбинации SOX и триплета DOS в качестве неoadьювантной терапии у пациентов с резектабельным РЖ [34]. Статистически значимых различий в частоте объективных ответов (ЧОО) между группами получено не было, однако в общей когорте пациентов схема DOS продемонстрировала тенденцию в сторону улучшения ЧОО ( $p=0.051$ ). После применения метода псевдорандомизации режим DOS достоверно превосходил SOX в отношении ЧОО ( $p=0.005$ ). Полный ответ был достигнут у 7 (7,8%) и 2 (2,2%) пациентов в группах DOS и SOX соответственно. При анализе после псевдорандомизации групп медиана ОБ для пациентов, получивших DOS и SOX составила 62 мес. и 41 мес. соответственно. 3-летняя ОБ в группе DOS и группе SOX составила 63,1% и 55,1% соответственно ( $p=0.288$ ); 5-летняя ОБ составила 51,6% и 25,8% соответственно ( $p<0.001$ ).

В исследовании III фазы PRODIGY изучалась эффективность добавления неoadьювантной химиотерапии в режиме DOS к стандартной адьювантной терапии препаратом S-1 [114]. 530 пациентов рандомизировано в 2 группы лечения: неoadьювантная (CSC) группа (3 цикла химиотерапии DOS, затем операция и адьювантная терапия S-1) и стандартная (SC) группа (операция с адьювантной терапией S-1). Показатель 3-летней ВБП был значимо выше в группе CSC (66,3% против 60,2% в группе SC; OR= 0.70; 95% ДИ=0.52–0.95;  $p=0.023$ ). Различия в показателях 3-летней общей выживаемости не достигли статистической значимости ( $p=0.338$ ). Тяжелые побочные эффекты, включая фебрильную нейтропению, возникли у менее чем 6% пациентов. Хирургические осложнения были сопоставимы между группами. Однако авторам также не удалось достичь улучшения частоты pCR при применении экспериментального режима в сравнении с результатами исследования FLOT4: лишь у 10% пациентов в группе CSC зарегистрирован полный патоморфологический ответ.

Также существенной проблемой остается высокая частота непереносимости запланированных послеоперационных курсов терапии. По данным многоцентровых исследований весь объем АХТ переносит лишь половина пациентов [96,97,98]. Доля пациентов, завершивших все запланированные курсы периперационной химиотерапии в исследованиях MAGIC, FNCLCC и FLOT-4 составила 55%, 51% и 51%, соответственно.

В многоцентровом исследовании II фазы NeoFLOT немецкие авторы оценили эффективность и безопасность тотальной неоадьювантной терапии в режиме FLOT (8 курсов до операции с дальнейшим динамическим наблюдением после хирургического этапа) [85]. Частота R0-резекций составила 86% (43 из 50 пациентов), превышая порог эффективности 75%, установленный протоколом исследования ( $p < 0.05$ ). Полный патоморфологический ответ достигнут у 20% пациентов, а у ещё 20% наблюдалась почти полная гистологическая ремиссия ( $< 10\%$  остаточной опухоли). Медиана БРВ составила 32,9 месяца, а однолетняя ОВ БРВ достигли 79,3% и 67,2% соответственно. Основными нежелательными явлениями 3-4 степени ожидаемо были нейтропения (29,3%) и лейкопения (24,1%), а негематологическими – диарея (12,1%) и мукозит (6,9%). Летальность, связанная с лечением, составила 3,4% и была обусловлена инфекционными осложнениями, развившимися на фоне цитопении.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина также проведено ретроспективное исследование эффективности тотальной неоадьювантной химиотерапии в режиме FLOT в сравнении со стандартным периперационным ведением [5,13]. Однолетняя безрецидивная выживаемость, определяемая как первичная конечная точка исследования, составила 79% у пациентов с тотальной НАХТ FLOT и 68% у получавших стандартный режим ( $OR = 0.54$ ; 95% ДИ=0.32-0.9;  $p = 0.02$ ). Обе группы достигли медианы выживаемости без прогрессирования: 27,2 месяца – в экспериментальной группе и 19,5 месяца – в группе контроля. Полный патоморфологический ответ зарегистрирован у 17% пациентов (16/94) в группе тотальной НАХТ и у 13,5% (12/89) в группе периперационной ХТ ( $p = 0.54$ ). Частота патоморфологических ответов TRG-1 и TRG-2 по Mandard составила

40,4% (38/94) в экспериментальной группе и 23,6% (21/89) в группе периоперационной химиотерапии ( $p=0.02$ ). Пациенты, получавшие тотальную НАХТ FLOT, продемонстрировали более высокую переносимость всего запланированного объема лекарственной терапии по сравнению с группой стандартной периоперационной ХТ (88,4% против 57,6% соответственно;  $p=0.0001$ ).

В результате единственным эффективным и безопасным режимом химиотерапии остается стандартный триплет FLOT или комбинации режимов с его основным компонентом – доцетакселом. Однако применение доцетаксела сопряжено с рядом ограничений, которые определяются фармакологическим профилем препарата и спектром его токсичности [126,138].

Препарат нередко вызывает дозозависимую нейтропению и противопоказан лицам с хроническими цитопениями. Синдром задержки жидкости (fluid retention syndrome) является частым осложнением терапии доцетакселом. Состояние проявляется накоплением жидкости в мягких тканях, полостях тела (асцит, плеврит), а также в виде генерализованных отеков, что ограничивает его применение у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда и другими формами кардиомиопатии [69,115]. Необходимая пре- и постмедикация дексаметазоном на протяжении 3 дней, применяемая для профилактики гиперчувствительности и отечного синдрома, может вызывать гипергликемию. У пациентов с плохо контролируемым сахарным диабетом это повышает риск гипергликемического криза.

Все вышеизложенные данные указывают на необходимость поиска нового эффективного химиотерапевтического агента. Перспективным в этом отношении является ингибитор топоизомеразы-I иринотекан, и в частности, иринотекан-содержащий триплет FOLFIRINOX, продемонстрировавший свою эффективность не только при других солидных опухолях желудочно-кишечного тракта, но и в линиях терапии метастатического рака желудка.

### 1.4 Место режима FOLFIRINOX в лечении рака желудка

Эффективность режима FOLFIRINOX в лечении диссеминированного рака желудка была продемонстрирована в ряде зарубежных и отечественных исследований. Следует отметить, что во всех представленных работах не была стандартизирована доза компонентов режима и порядок введения 5-фторурацила. Результаты некоторых исследований II фазы по изучению эффективности и безопасности режима FOLFIRINOX в 1-й линии терапии метастатического рака желудка представлены в таблице 1.

Во всех работах отмечена высокая эффективность режима при приемлемом и управляемом профиле токсичности. Нежелательные явления 3-4 степени преимущественно были представлены нейтропенией (24-88%) и гастроинтестинальной токсичностью – тошнота и рвота (до 20%), диарея (до 20%).

**Таблица 1** – Эффективность режима FOLFIRINOX в терапии диссеминированного рака желудка (исследования II фазы)

Авторы	Год публикации	Кол-во пациентов	ЧОО, %	мОВ, мес	мВБП, мес
Lee и соавт. [107]	2007	45	66,7	14,8	9,6
Сао и соавт. [106]	2009	47	63,3	11,9	7,3
Comella и соавт. [87]	2009	63	33,0	12,1	7,5
Reinert и соавт. [121]	2010	11	36	15,0	8,0
Park и соавт. [55]	2017	41	61	15,5	8,4
Бесова и соавт. [73]	2018	108	49,7	НД	8,7

НД - не достигнута

Вышеуказанные исследования продемонстрировали сопоставимые результаты триплета FOLFIRINOX в 1-й линии терапии: медиана общей

выживаемости составила от 11,9 до 15,5 месяцев, медиана выживаемости без прогрессирования превысила 7 месяцев, а максимальная ЧОО достигла 67%.

В отечественной практике первые результаты по изучению режима FOLFIRINOX в 1-й линии химиотерапии РЖ представлены научным коллективом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина под руководством Н.С. Бесовой [12,73]. Использовался следующий режим введения препаратов: иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup> в день 1 + оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в день 1 + кальция фолинат 400 мг в день 1 + 5-ФУ в день 1: 250-400мг/м<sup>2</sup> струйно с последующей непрерывной инфузией в дозе 2200 мг/м<sup>2</sup> в течение 48 часов с повторяемостью каждые 14 дней). Первые результаты поискового исследования (анализ 27 случаев), представленные в 2013 году, свидетельствовали о высокой эффективности режима: ЧОО 56,5%, мВБП – 8,7 месяцев, мОВ на момент анализа не достигнута. Набор пациентов в исследование был продолжен и результаты, полученные после анализа данных 108 пациентов, представлены в 2018 году. Согласно данным анализа режим FOLFIRINOX является эффективным в 1-й линии терапии диссеминированного рака желудка с достижением ЧОО 49,7%, контроля заболевания – 92,1%, мВБП – 8,33 месяцев, мОВ – 13,7 мес., и не уступает режиму FLOT (мВБП – 7,13 месяцев мОВ – 11,73 месяцев) по выживаемости без прогрессирования ( $p=0.334$ ) и превосходит последний по общей выживаемости ( $p=0.028$ ).

Также режим FOLFIRINOX продемонстрировал свою эффективность и широко применяется в лечении колоректального рака и рака поджелудочной железы, что позволяет думать о его возможном использовании в рамках лечения первично-множественных злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта [37,54].

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

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование FLOT/FOLFIRINOX – открытое рандомизированное исследование 2/3 фазы. Набор пациентов в протокол открыт в январе 2019 года. Статистические гипотезы фаз исследования и его дизайн подробно рассмотрены ниже в разделах с 2.6 по 2.8.

Исследование проводится в соответствии с Хельсинской декларацией и рекомендациями по проведению клинических исследований, утвержденными на международной конференции по гармонизации (International Conference on Harmonization). Информированное согласие было утверждено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России». Координация, сбор и анализ данных исследования проводится в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В рамках диссертационной работы нами проведен анализ результатов 2 фазы исследования. В обработку включены пациенты из проспективной базы данных больных с местно-распространённой формой рака желудка или кардиоэзофагеального перехода II-III типа по классификации Siewert (КЭР II-III типа), которым было запланировано комбинированное лечение в рамках протокола рандомизированного исследования в период с февраля 2019 по май 2024 гг.

### 2.1 Критерии включения и невключения

Критериями включения больных в исследование являются:

– гистологически подтвержденная резектабельная аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного перехода II-III типа по классификации Siewert cT4aN0M0, cT1-4aN1-3M0 или cT2-4aN0-3M0 с тотальным или субтотальным поражением желудка (субтотальное поражение – поражение желудка, при котором свободной от опухоли остается менее половины одного отдела желудка – проксимального, тела или антрального отдела);

- возраст пациента 18 – 70 лет и статус в соответствии со шкалой Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) равный 0-2 балла;
- возраст пациента >70 лет и статус в соответствии со шкалой Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) равный 0 баллов;
- абсолютное число нейтрофилов  $\geq 2.0 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ , уровень гемоглобина  $\geq 9 \text{ г/дл}$ ;
- уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ)  $\leq 3,0 \times \text{ВГН}$  (верхняя граница нормы) ( $<101 \text{ Е/л}$ ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)  $\leq 3,0 \times \text{ВГН}$  ( $<120 \text{ Е/л}$ ), общ. билирубин  $\leq 1.5 \times \text{ВГН}$  ( $<30 \text{ мкмоль/л}$ ), альбумин  $> 29 \text{ г/л}$ , сохраненная функция почек.

К критериям невключения относятся:

- осложненное течение рака желудка (кровотечение, перфорация, суб-, декомпенсированный стеноз выходного отдела желудка), требующие выполнения хирургического или иного вмешательства;
- наличие отдаленных метастазов;
- первично-множественные характер онкологического заболевания, кроме рака шейки матки *in situ* и базальноклеточного рака кожи после радикального лечения;
- проведенная ранее химиотерапия, лучевая терапия по поводу рака желудка;
- диарея  $\geq 2$  ст. по критериям Национального института рака (NCI–СТСАЕ) версия 4.1, хроническая диарея или синдром короткой кишки;
- периферическая полинейропатия  $\geq 2$  ст. по критериям NCI–СТСАЕ версия 4.1;
- тяжелые сопутствующие заболевания (неконтролируемая артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсульт давностью менее 6 месяцев, психические расстройства, другие опухоли и прочие), клинически значимая болезнь коронарных артерий (III/IV по функциональной классификации стенокардии Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)), застойная сердечная недостаточность (NYHA III/IV), клинически значимая кардиомиопатия, наличие

инфаркта миокарда в течение последних 6 месяцев или высокий риск неконтролируемой аритмии;

- гепатит В или С в активной стадии, ВИЧ-инфицирование;
- территориальные причины, которые могут воспрепятствовать участию больного в протоколе.

## 2.2 Объем обследования

Обследование больных было стандартным и включало в себя как оценку степени распространённости опухоли, так и комплексный взгляд на функциональный статус и наличие сопутствующей патологии.

Пациентам выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с эндосонографией (при технической её возможности) и биопсией, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием.

Статус регионарных и отдаленных лимфатических узлов оценивался профильным врачом-рентгенологом согласно критериям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO): диаметр лимфоузла по короткой оси от 6 мм, круглая форма, утрата жировой плотности, наличие центрального некроза, гиперваскуляризация [75]. При необходимости использовались дополнительные методы лучевой диагностики: ультразвуковое исследование органов малого таза у женщин, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ).

Обязательным было выполнение всем пациентам стадирующей диагностической лапароскопии с забором перитонеальных смывов для цитологического исследования. Биопсия брюшины при диагностической лапароскопии рутинно не применялась и имела место только при наличии очагов, подозрительных на метастатические.

Гистологическое исследование биоптата опухоли включало в себя определение гистологического типа опухоли (согласно классификации ВОЗ 2019),

степени её злокачественности, наличия перстневидных клеток и типа опухоли по классификации Lauren [76,127].

На амбулаторном этапе обязательным являлось исследование лабораторных показателей крови (общеклинический и биохимический анализы, коагулограмма), а также выполнение электрокардиограммы, ультразвукового исследования вен нижних конечностей, спирометрии. Каждый пациент консультирован кардиологом и анестезиологом, и, при необходимости, осмотрен смежными специалистами [14,132].

Перед планированием хирургического вмешательства выполнялось контрольное обследование. Рестадирование производилось на основании данных эндоскопии и компьютерной томографии (допустимо было выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) или ПЭТ-КТ в зависимости от исследования, проведенного до начала лечения). В случае увеличения опухоли и / или регионарных лимфоузлов в размерах, повторно выполняли диагностическую лапароскопию с забором перитонеальных смывов.

Динамическое наблюдение пациентов после завершения лечения включало компьютерную томографию или ПЭТ-КТ или МРТ каждые 4 месяца в течение 2 лет после операции, каждые 6 месяцев в течение последующих 3 лет.

### **2.3 Исследуемые режимы лекарственной терапии**

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

Все пациенты получали стандартную премедикацию перед введением доцетаксела и иринотекана, соответственно. Исследуемые режимы наглядно представлены в таблице 2.

**Таблица 2** – Режимы периоперационной химиотерапии местнораспространенного рака желудка

Название режима	Препараты	Доза (мг/м <sup>2</sup> ), способ введения	Дни введения	Цикличность
FLOT	доцетаксел	50 мг/м <sup>2</sup> , в/в	1	Каждые 2 недели
	оксалиплатин	85 мг/м <sup>2</sup> , в/в	1	
	кальция фолинат	200 мг/м <sup>2</sup> , в/в	1	
	5-фторурацил	2600 мг/м <sup>2</sup> , в/в 24 часа	1	
FOLFIRINOX	иринотекан	180 мг/м <sup>2</sup> , в/в	1	Каждые 2 недели
	оксалиплатин	85 мг/м <sup>2</sup> , в/в	1	
	кальция фолинат	200 мг/м <sup>2</sup> , в/в	1	
	5-фторурацил	250 мг/м <sup>2</sup> , в/в струйно + 2200 мг/м <sup>2</sup> , в/в 46 часов	1	

Межкурсовой интервал составлял 14 дней. Объем лекарственной терапии: 4 курса перед операцией и 4 курса после. Послеоперационный блок планировался через 4-6 недель от даты операции.

Врач опрашивал и осматривал пациента перед началом каждого курса химиотерапии, оценивал функциональный статус в соответствии со шкалой ECOG [95]. Дополнительно перед каждым курсом проводились измерения веса больного и выполнялся мониторинг анализов крови.

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

Нежелательные эффекты химиотерапии оценивали согласно классификации осложнений, возникающих в результате использования противоопухолевых средств (NCI-CTCAE версия 4.1). Первичная профилактика

колониестимулирующими факторами (КСФ) не проводилась. КСФ вводились согласно рутинной клинической практике, принятой в центре.

Относительная дозовая интенсивность (ОДИ) химиотерапии определялась как процентное отношение фактической дозоинтенсивности к запланированному значению. Под дозоинтенсивностью ( $\text{мг}/\text{м}^2$  в неделю) понимали количество препарата, вводимого в единицу времени, которое рассчитывалось как отношение стандартизованной суммарной дозы к длительности терапии. Поскольку исследуемые режимы включали по три активных компонента, итоговый показатель ОДИ получали усреднением индивидуальных значений для каждого получаемого пациентом препарата. В случае прерывания терапии по причинам, отличным от прогрессирования или смерти, оставшиеся курсы были учтены с планируемой длительностью и нулевой дозой.

Актуальная длительность курсов химиотерапии была рассчитана в неделях как разность в днях между датой последнего введения препарата химиотерапии и датой первого введения плюс планируемая длительность курса в днях плюс 14 дней, деленная на 7. Планируемая длительность терапии определялась как произведение числа запланированных курсов на продолжительность одного курса (в неделях). Актуальная кумулятивная доза рассчитывалась как сумма реально полученных пациентом доз препарата за изучаемый период терапии.

На основании данных многокогортного метаанализа результатов лечения пациентов с солидными опухолями, пороговым уровнем показателя ОДИ, влияющим на отдаленные результаты терапии, было принято значение равное 80% [117].

## **2.4 Хирургический этап лечения**

Операция планировалась через 4-6 недель после окончания последнего курса химиотерапии. Объем оперативного вмешательства определялся локализацией и размерами опухоли. В случае опухолевой инфильтрации абдоминального сегмента пищевода, выполнение вмешательства было технически

возможным как из транسخиатального, так и из комбинированного лапаротомного и торакотомного доступов с экспресс-исследованием проксимального края резекции. При более высоком опухолевом поражении пищевода – только из комбинированного доступа.

Все хирургические вмешательства были выполнены по единым методологическим принципам, объем лимфодиссекции D2 являлся стандартным [1]. Тяжесть послеоперационных осложнений оценивалась в соответствии с классификацией Clavien–Dindo [38].

## 2.5 Гистологическое исследование операционного материала

Морфологическое исследование операционного материала производилось группой патологов в соответствии с национальными рекомендациями по лечению больных раком желудка, утвержденными Министерством здравоохранения России в 2020 году [3]. При необходимости дополнительно выполняли иммуногистохимическое исследование операционного материала. Степень патоморфоза оценивали на основании исследования операционного материала в инвазивном компоненте остаточной опухоли в соответствии с классификацией Mandard A. M. (Таблица 3) [89].

**Таблица 3** – Критерии степени лечебного патоморфоза (Tumor Regression Grade, TRG) по Mandard

TRG-1	Отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток, наличие очага фиброза на месте опухоли
TRG-2	Сохранение немногочисленных жизнеспособных опухолевых клеток на фоне фиброзных изменений
TRG-3	Большое количество сохранных опухолевых клеток на фоне преобладания фиброза
TRG-4	Опухолевые элементы преобладают над фиброзными изменениями
TRG-5	Отсутствие признаков регрессии опухоли, отсутствие фиброза

Рестади́рование после операции основывалось на результатах исследования глубины инвазии опухоли, количества пораженных лимфоузлов, состояния краев резекции (R0, R1, R2) в соответствии с 8-ой классификацией UICC-TNM [72].

## **2.6 Статистическая гипотеза 2 фазы исследования**

В исследовании FLOT4 было показано, что проведение больным локализованным раком желудка периоперационной химиотерапии в режиме FLOT позволяет достигнуть 2-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) в 55% [98].

Учитывая высокую эффективность режима FOLFIRINOX у пациентов с диссеминированным раком желудка, предположено, что его применение позволит увеличить 2-летнюю БРВ до 70%.

Было проведено определение размера выборки: при  $\alpha=0,05$ , мощности исследования 80%, двустороннем уровне значимости 0,05 и рандомизации в соотношении 1:1 с учетом потери 10% данных в исследование необходимо включить 250 пациентов, по 125 участников в группы периоперационной химиотерапии в режиме FLOT или FOLFIRINOX.

## **2.7 Статистическая гипотеза 3 фазы исследования**

В исследовании FLOT4 было показано, что проведение больным локализованным раком желудка периоперационной химиотерапии в режиме FLOT позволяет достигнуть 5-летней ОВ в 45% [98].

Учитывая высокую эффективность режима FOLFIRINOX у пациентов с диссеминированным раком желудка, предположено, что его применение позволит увеличить 5-летнюю ОВ до 57%.

Было проведено определение размера выборки: при  $\alpha=0,05$ , мощности исследования 80%, двустороннем уровне значимости 0,05 и рандомизации в соотношении 1:1 с учетом потери 10% данных в исследование необходимо

включить 538 пациентов, по 269 участников в группы периоперационной химиотерапии в режиме FLOT или FOLFIRINOX.

## 2.8 Дизайн исследования

По результатам первичного обследования, при соответствии критериям включения, пациенту предлагалось участие в исследовании. Подписывалось информированное согласие.

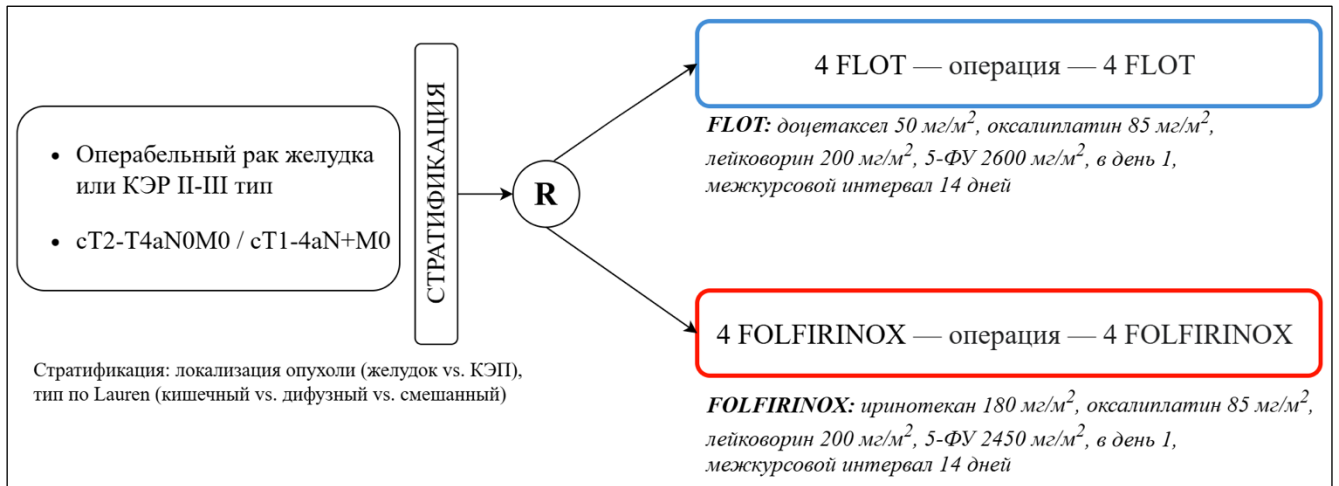
Рандомизация – блоковая (размер блока = 4). Стратификация выполнялась в зависимости от локализации опухоли (желудок и кардиоэзофагеальный переход), типа опухоли по классификации Lauren (кишечный, диффузный, смешанный). После рандомизации пациенту присваивался уникальный идентификационный номер, результат рандомизации известен и пациенту, и врачу.

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

Первичной конечной точкой 3 фазы исследования является 5-летняя ОВ.

Условием перехода 2 фазы исследования в 3-ю является выполнение статистической гипотезы по первичной конечной точке – достоверного улучшения показателя 2-летней БРВ.

Схематично дизайн исследования представлен на рисунке 1.



**Рисунок 1** – Дизайн рандомизированного исследования

## 2.9 Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка данных и графическая визуализация полученных результатов осуществлялись с использованием программных лицензионных пакетов Microsoft Excel, RStudio (Version 2023.09.0+463, Posit Software, PBC) и IBM SPSS v.27.

Анализ сравниваемых групп включал критерии  $\chi^2$  или точные критерии Фишера. Изучение взаимосвязи зависимой переменной с набором независимых факторов, а также определение их самостоятельного влияния на скорость возникновения исследуемого события в заданный временной интервал осуществлялось посредством одно- и многофакторного анализа с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса.

Общей выживаемостью считался период (в месяцах) от начала специфического лечения до смерти по любой причине или до последнего наблюдения. Безрецидивной выживаемостью считался интервал времени от начала проведения специфического лечения до прогрессирования болезни или смерти пациента от любой причины. Для анализа общей и безрецидивной выживаемости использовался метод Каплан-Майера.

Достоверность различий между группами определялась с использованием логарифмических ранговых тестов. Статистически достоверными считались различия при  $p < 0.05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Общий ход исследования

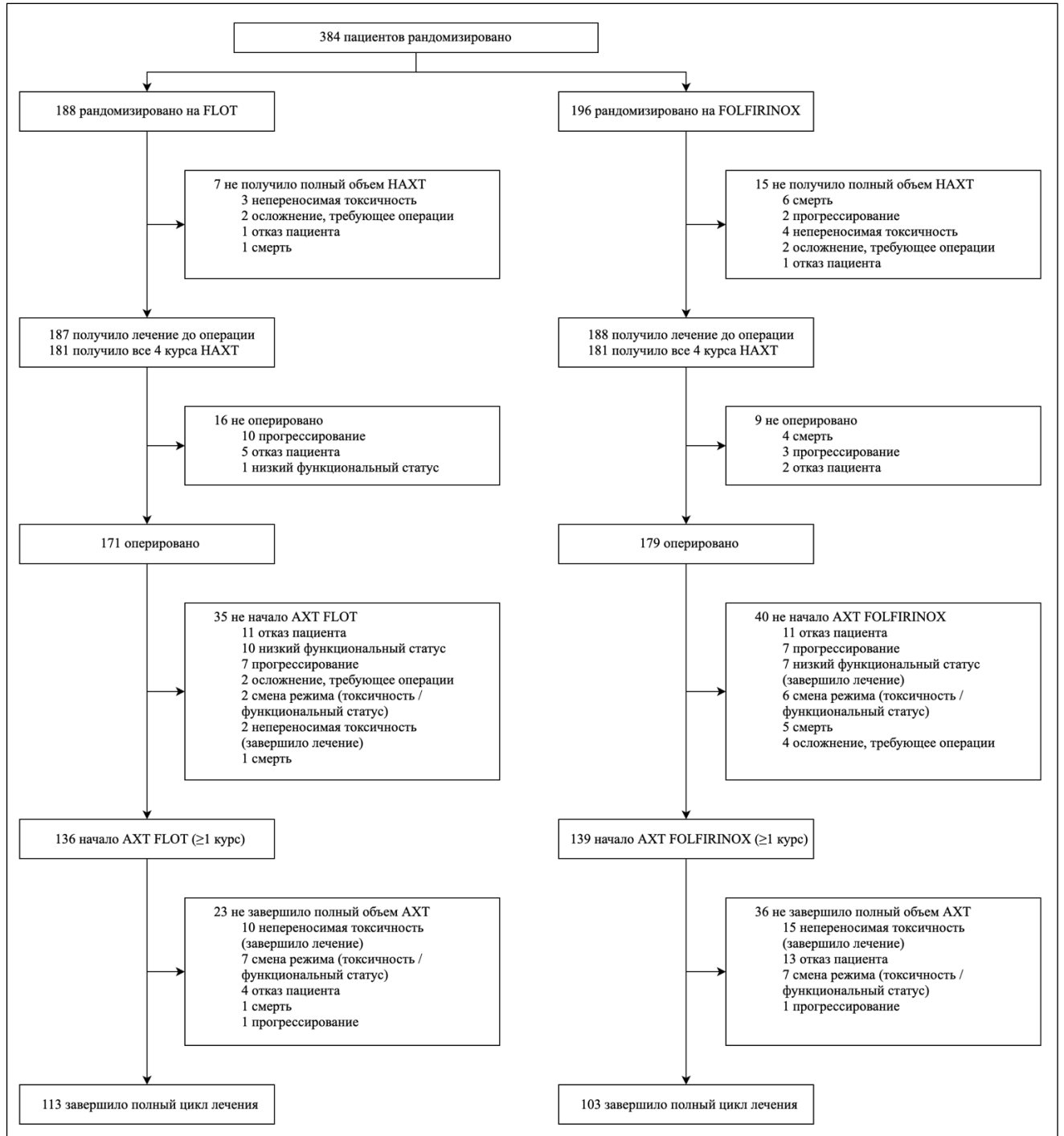
В период с 15 февраля 2019 года по 22 мая 2024 года в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было рандомизировано в рамках протокола клинического исследования 384 пациента с местно-распространенным раком желудка и/или кардиоэзофагеального перехода II-III типа по классификации Siewert. Медиана наблюдения за пациентами составила 20,4 месяцев. Последний пациент завершил лечение 27 ноября 2024 года. Комплексное обследование, в том числе стадирующая диагностическая лапароскопия, выполнено всем 384 пациентам (100%).

188 пациентов начали лечение в группе периоперационной химиотерапии в режиме FLOT (группа FLOT), 196 в группе периоперационной химиотерапии в режиме FOLFIRINOX (группа FOLFIRINOX).

181 (96,3%) из 188 пациентов в группе FLOT и 181 (92,4%) из 196 пациентов в группе FOLFIRINOX завершили все запланированные предоперационные курсы химиотерапии. 136 (72,3%) из 188 пациентов в группе FLOT и 139 (70,9%) из 196 пациентов в группе FOLFIRINOX начали послеоперационный блок химиотерапии. Завершило полный цикл лечения 113 (60,1%) пациентов в группе FLOT и 103 (52,5%) пациентов в группе FOLFIRINOX. Наиболее распространенной причиной прекращения запланированных режимов химиотерапии была непереносимая токсичность у 22 (12,8%) из 188 пациентов в группе FLOT и 36 (18,4%) из 196 пациентов в группе FOLFIRINOX, а также отказ пациентов от дальнейшего лечения (у 16 [8,5%] в группе FLOT и 25 [12,8%] в группе FOLFIRINOX) и прогрессирование заболевания или смерть (11 [5,9%] и 21 [10,7%] пациентов соответственно) (Рисунок 2).

Сопоставимое число пациентов прооперировано в каждой из групп (171 [91%] из 188 в группе FLOT и 179 [91,3%] из 196 в группе FOLFIRINOX). Медиана времени между началом предоперационной химиотерапии и

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



НАХТ – неoadъювантная химиотерапия; АХТ – адъювантная химиотерапия

Рисунок 2 – Диаграмма общего хода исследования

В таблице 4 отображены результаты узловых этапов рандомизированного исследования.

**Таблица 4** – Результаты этапов исследования

	FLOT (n=188)	FOLFIRINOX (n=196)
Получили лечение до операции, n (%)	187 (99,5%)	188 (95,9%)
Получили все курсы НАХТ, n (%)	181 (96,3%)	181 (92,4%)
Оперировано, n (%)	171 (91%)	179 (91,3%)
Начало АХТ ( $\geq 1$ курс), n (%)	136 (72,3%)	139 (70,9%)
Завершило все курсы АХТ, n (%)	113 (60,1%)	103 (52,5%)

### 3.2 Характеристика исследуемых групп

#### 3.2.1 Основные клинико-морфологические параметры

В исследование было включено 384 пациента: 188 (49%) пациентов получали периоперационную химиотерапию в режиме FLOT, 196 (51%) пациентов – в режиме FOLFIRINOX. Медиана возраста в группах FLOT и FOLFIRINOX составила 61 год (диапазон [18-75] и [27-74] лет соответственно). Сформированные группы были сбалансированы по основным клинико-морфологическим показателям (Таблица 5).

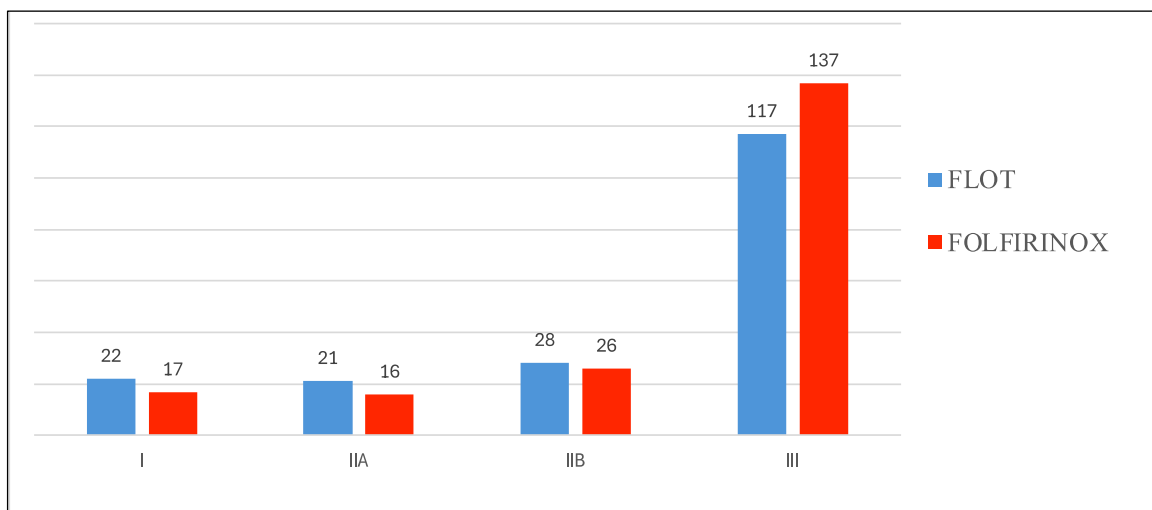
**Таблица 5** – Основные клинико-морфологические параметры пациентов

Показатель	FLOT (n=188)	FOLFIRINOX (n=196)	Значимость (p-value)
Медиана возраста, лет (диапазон)	61 (18-75)	61 (27-74)	–
Возраст, n (%)			
<60	84 (44,7%)	84 (42,9%)	0.596

60-69	87 (46,3%)	88 (44,9%)	
≥70	17 (9,0%)	24 (12,2%)	
Пол, n (%)			
Мужской	113 (60,1%)	115 (58,7%)	0.775
Женский	75 (39,9%)	81 (41,3%)	
ECOG, n (%)			
0	45 (23,9%)	46 (23,5%)	0.914
1	143 (76,1%)	150 (76,5%)	
Локализация опухоли, n (%)			
КЭП II-III	31 (16,5%)	28 (14,3%)	0.549
Желудок	157 (83,5%)	168 (85,7%)	
Распространение опухоли на пищевод, n (%)	42 (22,3%)	43 (21,9%)	0.924
Распространение опухоли на 12-перстную кишку, n (%)	10 (5,3%)	6 (3,1%)	0.268
Стадия (сT), n (%)			
T1b	2 (1,1%)	2 (1,0%)	0.501
T2	41 (21,8%)	31 (15,8%)	
T3	70 (37,2%)	76 (38,8%)	
T4a	75 (39,9%)	87 (44,4%)	
Стадия (сN), n (%)			
N0	50 (26,6%)	43 (21,9%)	0.287
N+	138 (73,4%)	153 (78,1%)	
Гистологический тип, n (%)			
Аденокарцинома	149 (79,3%)	152 (77,6%)	0.352
Перстневидноклеточный рак	39 (20,7%)	44 (22,4%)	
Гистологический подтип по классификации P. Lauren, n (%)			
Кишечный	99 (52,6%)	98 (50,0%)	0.869

Диффузный	65 (34,6%)	71 (36,2%)	
Смешанный	24 (12,8%)	27 (13,8%)	
Степень злокачественности, n (%)			
Низкая	78 (41,5%)	76 (38,8%)	0.587
Высокая	110 (58,5%)	120 (61,2%)	
Наличие перстневидных клеток в биоптате, n (%)	68 (36,2%)	76 (38,8%)	0.598

Таким образом, преимущественно в исследование были включены пациенты моложе 70 лет (мужчины в 1,4 раза чаще, чем женщины), с локализацией опухоли в желудке, глубиной инвазии до субсерозного или серозного слоя, в преобладающем большинстве случаев с поражением регионарных лимфоузлов. Большой частью опухоль представлена аденокарциномой низкой степени дифференцировки, имеющей кишечный или диффузный тип по Lauren. Сбалансированным было и соотношение пациентов в группах FLOT и FOLFIRINOX по клиническим стадиям ( $p=0.423$ ) (Рисунок 3).



**Рисунок 3** – Распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания и режима химиотерапии

### 3.2.2 Функциональный статус пациентов

Каждый пациент с учетом запланированного лечения комплексно обследован на предмет сопутствующей патологии. Исследуемые группы больных были сопоставимы по показателям степени анестезиологического риска в соответствии со шкалой Американского общества анестезиологов (ASA) и индекса коморбидности Чарльсона. Наиболее распространенным сопутствующим диагнозом была гипертоническая болезнь у 105 (55,8%) пациентов в группе FLOT и 123 (62,8%) пациентов в группе FOLFIRINOX, а также ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность (31 [16,5%] и 43 [21,9%] пациентов соответственно). Также у трети больных на момент начала лечения имелась избыточная масса тела. Подробная характеристика функционального статуса пациентов представлена в таблице 6.

**Таблица 6** – Характеристика функционального статуса пациентов в исследуемых группах до начала лечения

Показатель	FLOT (n=188)	FOLFIRINOX (n=196)	Значимость (p-value)
Степень анестезиологического риска ASA, n (%)			
I	14 (7,5%)	16 (8,2%)	0.454
II	158 (84,0%)	156 (79,6%)	
III	16 (8,5%)	24 (12,2%)	
Индекс коморбидности Чарльсона			
Медиана, баллы (диапазон)	4 (1-10)	4 (2-9)	–
Индекс массы тела, n (%)			
Норма	96 (51,1%)	101 (51,5%)	0.707
Избыточная масса тела	57 (30,3%)	59 (30,1%)	
Ожирение 1 степени	23 (12,2%)	29 (14,8%)	
Ожирение 2 степени	11 (5,9%)	6 (3,1%)	

Ожирение 3 степени	1 (0,5%)	1 (0,5%)	
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	13 (6,9%)	19 (9,7%)	0.325
Кардиоваскулярная патология, n (%)			
ИБС	18 (9,6%)	26 (13,3%)	0.256
ХСН	13 (6,9%)	17 (8,7%)	0.521
Инфаркт миокарда	4 (2,1%)	8 (4,1%)	0.271
Инсульт	3 (1,6%)	5 (2,6%)	0.512
Гипертоническая болезнь	105 (55,8%)	123 (62,8%)	0.169
Сердечно-сосудистые операции в анамнезе, n (%)			
Всего	6 (3,2%)	14 (7,1%)	0.082
АКШ	3 (1,6%)	3 (1,5%)	
Стентирование	3 (1,6%)	7 (3,6%)	
Каротидная эндартерэктомия	0	4 (2,0%)	

Исследуемые группы были сбалансированы в отношении коморбидного статуса, однако среди пациентов в группе FOLFIRINOX отмечается большее количество сердечно-сосудистых операций в анамнезе ( $p=0.082$ ).

### 3.3 Хирургический этап исследования

#### 3.3.1 Объемы проведенного хирургического вмешательства

Операция была выполнена сравнительно равному числу пациентов в каждой группе (171 [91,0%] в группе FLOT против 179 [91,3%] в группе FOLFIRINOX) (Таблица 7). Однако, в группе FLOT значительно большее количество пациентов получило предоперационное лечение ( $\geq 1$  курса), чем в группе FOLFIRINOX (187 [99,5%] и 188 [95,9%] пациента;  $p=0.021$ ). Причинами невыполнения оперативного вмешательства были прогрессирование болезни у 13 пациентов, смерть у 4 пациентов, отказалось от дальнейшего лечения 5 больных, и 1 пациенту

назначена химиолучевая терапия в связи с функциональной непереносимостью объема операции (данные представлены ранее на рисунке 2).

**Таблица 7** – Характеристика проведенного хирургического лечения в исследуемых группах

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

Паллиативная гастрэктомия	5 (2,6%)	0	
Комбинированные резекции, n (%)	25 (13,3%)	18 (9,2%)	0.201
Симультанные сердечно-сосудистые вмешательства, n (%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0.976

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

Дополнительные комбинированные резекции в связи с местно-распространенным характером опухолевого процесса получили 25 пациентов в группе FLOT и 18 пациентов в группе FOLFIRINOX ( $p=0.201$ ). Статистически значимых различий в объемах выполненных комбинированных вмешательств не выявлено ( $p=0.184$ ) (Таблица 8). По 1 пациенту в каждой из групп выполнена симультанная сердечно-сосудистая операция: 1 каротидная эндартерэктомия в группе FLOT и 1 аортокоронарное шунтирование в группе FOLFIRINOX.

**Таблица 8** – Особенности комбинированных резекций при выполнении основного оперативного объема

Показатель	FLOT (n=188)	FOLFIRINOX (n=196)	Значимость (p-value)
Оперировано, n (%)	171 (91%)	179 (91,3%)	0.898
Комбинированные резекции, n (%)	25 (13,3%)	18 (9,2%)	0.201

Вид хирургического вмешательства, n (%)		
Спленэктомия	5 (2,7%)	4 (2,0%)
Дистальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией	4 (2,1%)	5 (2,6%)
Резекция луковицы ДПК	8 (4,3%)	4 (2,0%)
Резекция поперечно-ободочной кишки / брыжейки поперечно- ободочной кишки	3 (1,6%)	3 (1,5%)
Резекция тонкой кишки	1 (0,5%)	4 (2,0%)
Резекция печени	6 (3,2%)	1 (0,5%)

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

### 3.3.2 Характеристика послеоперационных осложнений

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

Показатель 30-дневной летальности составил 0,5% ( $n=1$ ) в группе FLOT и 2% ( $n=4$ ) в группе FOLFIRINOX. Смерть по причине сердечно-сосудистых осложнений зарегистрирована у 2 (1,1%) пациентов в группе FOLFIRINOX (1

случай ТЭЛА и 1 случай острого коронарного синдрома). 90-дневная летальность составила 1,1% (n=2) и 2,5% (n=5) в группе FLOT и FOLFIRINOX соответственно. Медиана длительности госпитализации была равной в обеих группах и составила 14 койко-дней.

**Таблица 9** – Частота послеоперационных осложнений в исследуемых группах

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

При подробном анализе структуры послеоперационных осложнений выявлена статистически значимая разница в числе терапевтических осложнений между группами (14 [7,5%] в группе FLOT и 26 [13,3%] в группе FOLFIRINOX;  $p=0.062$ ) (Таблица 10). Характер и число случаев осложнений хирургического профиля не продемонстрировали значимых различий ( $p=0.142$ ).

**Таблица 10** – Характер послеоперационных осложнений в исследуемых группах

Показатель	FLOT (n=188)	FOLFIRINOX (n=196)	Значимость (p-value)
Терапевтические осложнения, n (%)			
Всего	14 (7,5%)	26 (13,3%)	0.062
Плеврит	6 (3,2%)	9 (4,6%)	–

Пневмония	4 (2,1%)	10 (5,1%)	
Инфаркт миокарда	0	2 (1,0%)	
Инсульт	1 (0,5%)	1 (0,5%)	
Тромбоэмболия легочной артерии	3 (1,6%)	4 (2,0%)	
Хирургические осложнения, n (%)			
Всего	13 (6,9%)	22 (11,2%)	0.142
Несостоятельность анастомоза	0	3 (1,5%)	
Несостоятельность культи ДПК	1 (0,5%)	1 (0,5%)	
Перфорация тонкой кишки ВНЕ анастомоза	2 (1,1%)	4 (2,0%)	
Желудочно-кишечное кровотечение	0	3 (1,5%)	
Внутрибрюшное кровотечение	2 (1,1%)	5 (2,6%)	
Внутриплевральное кровотечение	1 (0,5%)	1 (0,5%)	
Панкреатический свищ	3 (1,6%)	4 (2,0%)	
Желчный свищ	3 (1,6%)	0	
Кишечная непроходимость	1 (0,5%)	0	
Массивная лимфоррея	0	1 (0,5%)	

### 3.4 Результаты патоморфологического исследования

У 337/350 (96,3%) оперированных пациентов проанализированы данные патоморфологического исследования (166/171 [97,1%] в группе FLOT и 171/179 [95,5%] в группе FOLFIRINOX) (Таблица 11). Причиной отсутствия материала для исследования послужило не предоставление операционных образцов в патологоанатомическое отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина пациентами, прооперированными по месту жительства (3/5 пациентов в группе FLOT и 2/8 пациентов в группе FOLFIRINOX), а 8 больным были выполнены эксплоративные вмешательства.

Не удалось оценить степень патоморфологического регресса опухоли у 14 пациентов (3,6% всех рандомизированных больных). Причинами послужили: не предоставление образцов с места жительства (5/14 пациентов), утрата материала или его непригодность к анализу (4/14 пациентов в группе FLOT и 5/14 пациентов в группе FOLFIRINOX).

**Таблица 11** – Основные данные патоморфологического исследования у оперированных пациентов

Показатель	FLOT (n=188)	FOLFIRINOX (n=196)	Значимость (p-value)
Оперировано, n (%)	171 (91%)	179 (91,3%)	0.898
Край резекции, n (%)			
R0	163 (86,7%)	166 (84,7%)	0.759
R1	3 (1,6%)	5 (2,6%)	
Объем лимфодиссекции			
Медиана исследованных лимфоузлов, количество (диапазон)	24 (2-77)	25 (3-77)	0.293
Удалено $\geq 16$ лимфоузлов, n (%)	141 (75%)	146 (74,5%)	0.908
Стадия (ypT), n (%)			
ypT0	21 (11,2%)	27 (13,8%)	0.666
ypT1	24 (12,8%)	23 (11,7%)	
ypT2	37 (19,7%)	37 (18,9%)	
ypT3	59 (31,4%)	68 (34,7%)	
ypT4	25 (13,3%)	16 (8,2%)	
Не применимо*	22 (11,7%)	25 (12,7%)	
Стадия (ypN), n (%)			
ypN0	99 (52,6%)	95 (48,5%)	0.448**
ypN1	30 (16,0%)	32 (16,3%)	

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

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

Частота достижения R0-резекций в обеих группах была сопоставима и не имела статистически значимой разницы (163 ([86,7%] пациентов в группе FLOT и 166 [84,7%] в группе FOLFIRINOX;  $p=0.759$ ). Адекватный объем лимфодиссекции ( $\geq 16$  лимфоузлов) выполнен у сравнительно равного числа больных (141 [75%] и 146 [74,5%] пациентов;  $p=0.908$ ). Патоморфологические показатели уровня глубины инвазии опухоли, статуса парагастральных лимфатических узлов и стадии опухолевого процесса после проведенного лекарственного лечения не продемонстрировали значимых различий между исследуемыми группами. Оценка частоты достижения снижения стадии по вышеописанным показателям также была сопоставима (Таблица 11).

Частота достижения полного патоморфологического регресса опухоли между группами FLOT и FOLFIRINOX не продемонстрировала статистически

значимой разницы (21 [11,2%] и 27 [13,8%] пациентов соответственно;  $p=0.440$ ) (Таблица 12). Режим периоперационной химиотерапии FLOT имел тенденцию к статистически значимому влиянию на достижение уровня патоморфологической регрессии TRG-2 по шкале Mandard ( $p=0.058$ ), однако при оценке «большого патоморфологического ответа» (TRG-1,2) между группами также не получено достоверных различий (49 [26,1%] случаев в группе FLOT и 44 [22,4%] в группе FOLFIRINOX;  $p=0.557$ ).

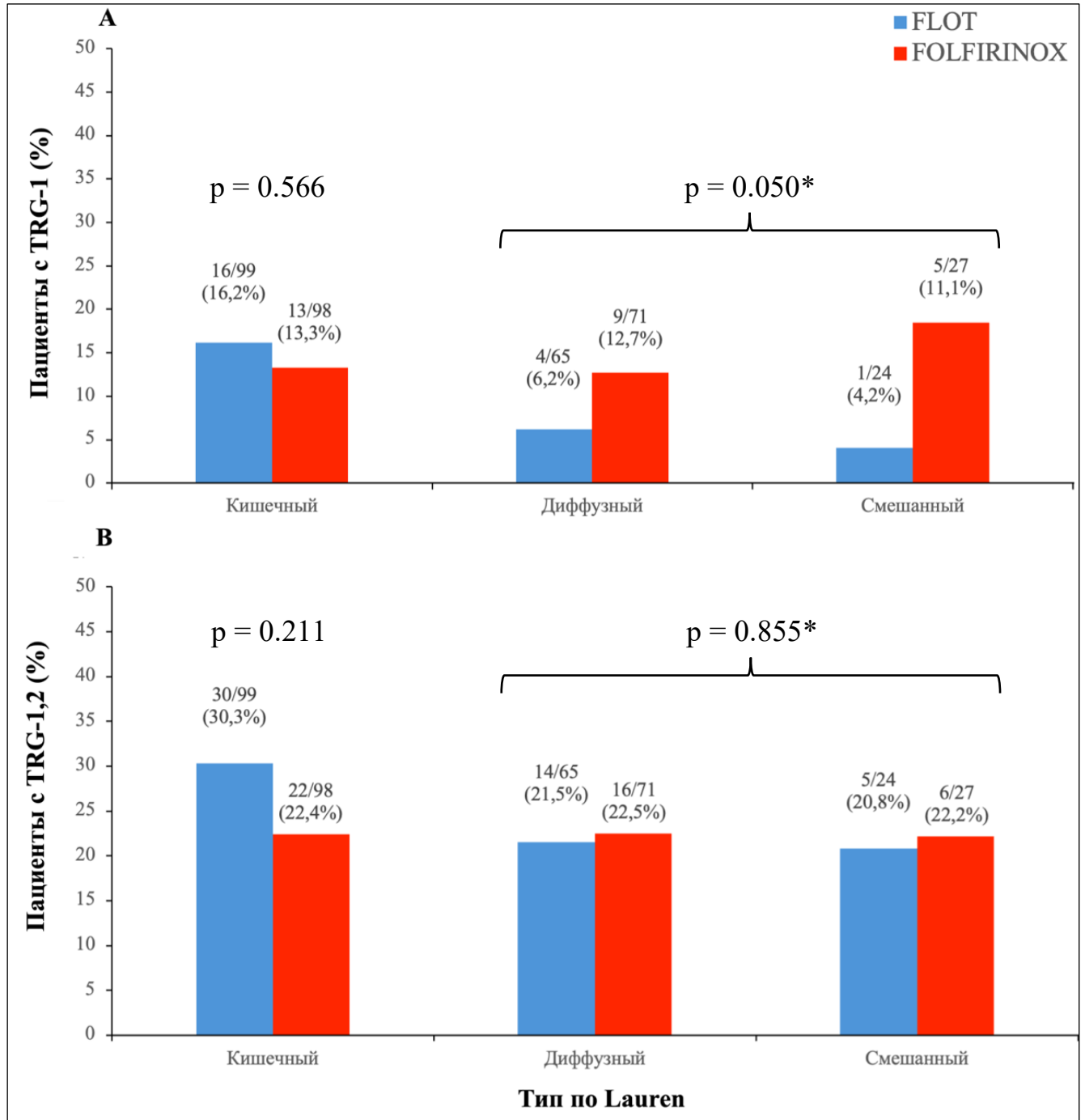
**Таблица 12** – Степень патоморфологического регресса в исследуемых группах согласно классификации Mandard A. M.

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

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

Дополнительно проведен анализ соотношения степени регрессии опухоли с классификацией типа по Lauren (Рисунок 4). В соответствии с режимом химиотерапии 16 (16,2%) из 99 пациентов в группе FLOT и 13 (13,3%) из 98 пациентов в группе FOLFIRINOX с кишечным типом опухоли имели уровень регрессии TRG-1 ( $p=0.566$ ). Оценка соответствия между исследуемыми группами при диффузном и смешанном типе была комбинированной (по наиболее неблагоприятному опухолевому компоненту с диффузным типом). Режим периоперационной химиотерапии FOLFIRINOX имел тенденцию к статистически значимому влиянию на достижение уровня патоморфологической регрессии TRG-

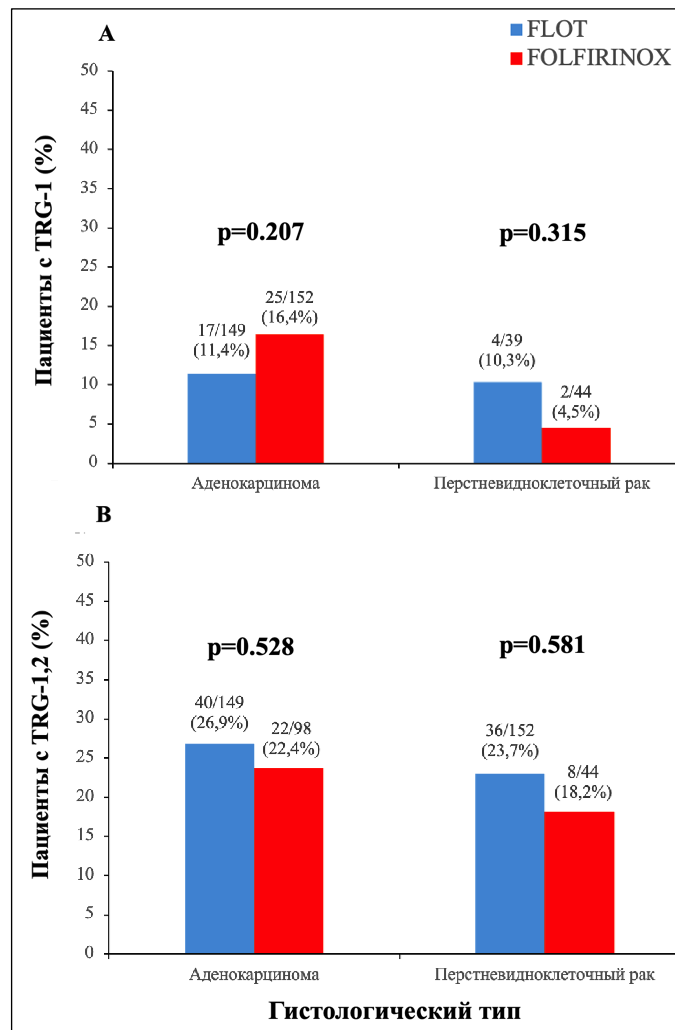
1 среди данной группы больных ( $p=0.050$ ). При анализе соответствующих параметров у пациентов с «большим патоморфологическим ответом» (TRG-1,2) результаты были сопоставимы ( $p=0.885$ ).



\*- объединенное сравнение диффузного и смешанного типа между группами

**Рисунок 4** – Степень лечебного патоморфоза в исследуемых группах в зависимости от типа по Lauren

Также мы проанализировали соотношение степени регрессии опухоли с гистологическим типом опухоли (аденокарцинома или перстневидноклеточный рак (Рисунок 5). В соответствии с режимом химиотерапии 17 (11,4%) из 149 пациентов в группе FLOT и 25 (16,4%) из 152 пациентов в группе FOLFIRINOX с аденокарциномой имели уровень регрессии TRG-1 ( $p=0.207$ ). Сопоставимыми были и результаты достижения уровня регрессии TRG-1 между группами пациентов с перстневидноклеточным раком (0.315). При анализе соответствующих параметров у пациентов с «большим патоморфологическим ответом» (TRG-1,2) результаты были также сопоставимы и не имели достоверных различий.



**Рисунок 5** – Степень лечебного патоморфоза в исследуемых группах в зависимости от гистологического типа опухоли.

При анализе дополнительных параметров патологоанатомического исследования ни один из исследуемых режимов химиотерапии не продемонстрировал статистически значимого влияния на частоту их выявления после проведенного лечения (Таблица 13).

**Таблица 13** – Дополнительные параметры патологоанатомического исследования операционного материала

Показатель	FLOT (n=188)	FOLFIRINOX (n=196)	Значимость (p-value)
Оперировано, n (%)	171 (91%)	179 (91,3%)	0.898
Исследование лимфоузлов, n (%)			
Микрометастазы	8 (4,3%)	8 (4,1%)	0.932
Изолированные опухолевые клетки	9 (4,8%)	8 (4,1%)	0.737
Экстракапсулярная инвазия	3 (1,6%)	7 (3,6%)	0.227
Периневральная инвазия	67 (35,6%)	60 (30,6%)	0.295
Лимфоидная инфильтрация	42 (22,3%)	42 (21,4%)	0.829
Васкулярная инвазия	43 (22,9%)	37 (18,8%)	0.335
Опухолевые эмболы в сосудах	5 (2,6%)	5 (2,5%)	0.947

### 3.5 Профиль токсичности исследуемых режимов

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

На этапе предоперационной химиотерапии досрочно завершили лечение по причинам, не связанным со смертью или прогрессированием 6/188 (3,2%)

пациентов в группе FLOT и 7/196 (3,6%) пациентов в группе FOLFIRINOX ( $p=0.836$ ). У 4/384 (1%) пациентов возникло осложнение IV степени, требующее экстренного хирургического вмешательства. Зарегистрировано по 1 случаю перфорации желудка в каждой из групп. В группе FLOT отмечен 1 эпизод желудочного кровотечения, а в группе FOLFIRINOX зарегистрирован 1 случай артериального тромбоза экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. Досрочно прекращен предоперационный блок ХТ в связи с непереносимой токсичностью у 7/384 (1,8%) пациентов (3 [1,6%] пациентов в группе FLOT и 4 [2%] в группе FOLFIRINOX;  $p=0.744$ ). По 1 случаю отказа от продолжения лекарственной терапии зафиксировано в каждой из исследуемых групп. Вторичная профилактика КСФ на предоперационном этапе назначена 61 (32,4%) в группе FLOT и 55 (28,1%) пациентам в группе FOLFIRINOX ( $p=0.349$ ). При сравнительном анализе профиль и частота возникновения нежелательных явлений I-II и III-IV степеней между группами были сопоставимы. Обращает на себя внимание достоверно значимое увеличение летальности в группе FOLFIRINOX ( $n=10$ ) в сравнении с группой FLOT ( $n=1$ ) ( $p=0.007$ ). 1 пациент в группе FLOT умер из-за развившегося острого коронарного синдрома (ОКС). В группе FOLFIRINOX причинами смерти были: 1 – коронавирусная инфекция; 1 – желудочно-кишечное кровотечение; 1 – инсульт; 3 – ОКС; 4 – причина не известна. Подробный профиль токсичности режимов на предоперационном этапе представлен в таблице 14.

**Таблица 14** – Характеристика нежелательных явлений на этапе предоперационной химиотерапии

Показатель	FLOT (n=188)		FOLFIRINOX (n=196)		Значимость (p-value)
	1-2	3-4	1-2	3-4	
Гастроинтестинальная токсичность, n (%)					
Тошнота	71 (37,7%)	1 (0,5%)	81 (41,3%)	1 (0,5%)	0.475* 0.976**

Рвота	18 (9,6%)	1 (0,5%)	19 (9,7%)	1 (0,5%)	0.968* 0.976**
Диарея	32 (17,0%)	2 (1,1%)	34 (17,4%)	5 (2,6%)	0.932* 0.276**
Стоматит	3 (1,6%)	1 (0,5%)	5 (2,6%)	1 (0,5%)	0.512* 0.976**
Гематологическая токсичность, n (%)					
Анемия	6 (3,2%)	0	9 (4,6%)	1 (0,5%)	0.478*
Тромбоцитопения	6 (3,2%)	1 (0,5%)	5 (2,6%)	0	0.706*
Нейтропения	26 (13,8%)	36 (19,6%)	28 (14,3%)	43 (21,9%)	0.897* 0.499**
Фебрильная нейтропения	–	7 (3,7%)	–	4 (2,0%)	0.323**
Системные и другие нарушения, n (%)					
Астения	148 (78,7%)	1 (0,5%)	145 (74,0%)	1 (0,5%)	0.274* 0.976**
Периферическая полинейропатия	16 (8,5%)	0	8 (4,1%)	0	0.730*
Гепатотоксичность	10 (5,3%)	1 (0,5%)	12 (6,1%)	3 (1,5%)	0.734* 0.335**
Ладонно-подошвенный синдром	5 (2,6%)	0	1 (0,5%)	0	0.895*
Летальность***, n (%)	1 (0,5%)		10 (5,1%)		0.007

\*- для токсичности I-II степени; \*\*- для токсичности III-IV степени;  
\*\*\*- учтены только летальные случаи в период прохождения химиотерапии

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

**Таблица 15** – Характеристика нежелательных явлений на этапе послеоперационной химиотерапии

Показатель	FLOT (n=136)		FOLFIRINOX (n=139)		Значимость (p-value)
	1-2	3-4	1-2	3-4	
Гастроинтестинальная токсичность, n (%)					
Тошнота	59	2	70	2	0.369*
	(43,4%)	(1,5%)	(50,4%)	(1,4%)	0.982**
Рвота	10	1	23	3	0.024*
	(7,4%)	(0,7%)	(16,6%)	(2,2%)	0.324**
Диарея	30	2	48	7	0.037*
	(22,1%)	(1,5%)	(34,5%)	(5,0%)	0.096**

Стоматит	3 (2,2%)	0	3 (2,2%)	0	0.958*
Гематологическая токсичность, n (%)					
Анемия	8 (5,9%)	0	7 (5,0%)	1 (0,7%)	0.729*
Тромбоцитопения	7 (5,2%)	0	2 (1,4%)	0	0.800*
Нейтропения	32 (23,5%)	23 (16,9%)	29 (20,9%)	29 (20,9%)	0.707* 0.403**
Фебрильная нейтропения	–	4 (2,9%)	–	2 (1,4%)	0.394**
Системные и другие нарушения, n (%)					
Астения	121 (89,0%)	2 (1,5%)	128 (92,1%)	3 (2,2%)	0.846* 0.669**
Периферическая полинейропатия	37 (27,2%)	1 (0,7%)	24 (17,3%)	0	0.046*
Гепатотоксичность	11 (8,1%)	0	10 (7,2%)	0	0.746*
Ладонно-подошвенный синдром	4 (2,9%)	0	1 (0,7%)	0	0.162*
Летальность***, n (%)	1 (0,7%)		0		

\*- для токсичности I-II степени; \*\*- для токсичности III-IV степени; \*\*\*- учтены только летальные случаи в период прохождения химиотерапии

При совокупном анализе профилей нежелательных явлений исследуемых режимов за весь период лечения не выявлено статистически значимых различий в профиле гематологической и гастроинтестинальной токсичности (Таблица 16). При этом отмечена тенденция к более частому возникновению диареи III-IV степени при назначении режима FOLFIRINOX, тем не менее полученные

различия статистически не достоверны ( $p=0.078$ ). Периферическая полинейропатия I-II степени достоверно чаще возникала у пациентов в группе FLOT ( $p=0.008$ ), как и ладонно-подошвенный синдром ( $p=0.046$ ). Уровень летальности в период прохождения блоков лекарственной терапии был значимо выше в группе FOLFIRINOX ( $p=0.022$ ).

**Таблица 16** – Совокупная частота возникновения нежелательных явлений лекарственной терапии за весь период лечения

Показатель	FLOT (n = 188)		FOLFIRINOX (n=196)		Значимость (p-value)
	1-2	3-4	1-2	3-4	
Гастроинтестинальная токсичность, n (%)					
Тошнота	104 (55,3%)	2 (1,1%)	117 (59,7%)	3 (1,5%)	0.385* 0.686**
Рвота	28 (14,9%)	2 (1,1%)	36 (18,4%)	4 (2,0%)	0.361* 0.440**
Диарея	58 (30,9%)	4 (2,1%)	62 (31,6%)	11 (5,6%)	0.868* 0.078**
Стоматит	6 (3,2%)	1 (0,5%)	7 (3,6%)	1 (0,5%)	0.836* 0.976**
Гематологическая токсичность, n (%)					
Анемия	14 (7,5%)	0	15 (7,7%)	2 (1,0%)	0.939*
Тромбоцитопения	13 (6,9%)	1 (0,5%)	7 (3,6%)	0	0.140*
Нейтропения	41 (21,8%)	54 (28,7%)	40 (20,4%)	63 (32,1%)	0.736* 0.468**
Фебрильная нейтропения	–	11 (5,9%)	–	6 (3,1%)	0.184**

Системные и другие нарушения, n (%)					
Астения	170 (90,4%)	3 (1,6%)	177 (90,3%)	4 (2,0%)	0.968* 0.744**
Периферическая полинейропатия	47 (25,0%)	1 (0,5%)	28 (14,3%)	0	0.008*
Гепатотоксичность	19 (10,1%)	1 (0,5%)	20 (10,2%)	3 (1,5%)	0.974* 0.335**
Ладонно-подошвенный синдром	8 (4,3%)	0	2 (1,0%)	0	0.046*
Летальность***, n (%)	2 (1,1%)		10 (5,1%)		0.022

\*- для токсичности I-II степени; \*\*- для токсичности III-IV степени;  
\*\*\*- учтены только летальные случаи в период прохождения химиотерапии

### 3.6 Дозовая интенсивность режимов лекарственной терапии

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

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

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

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

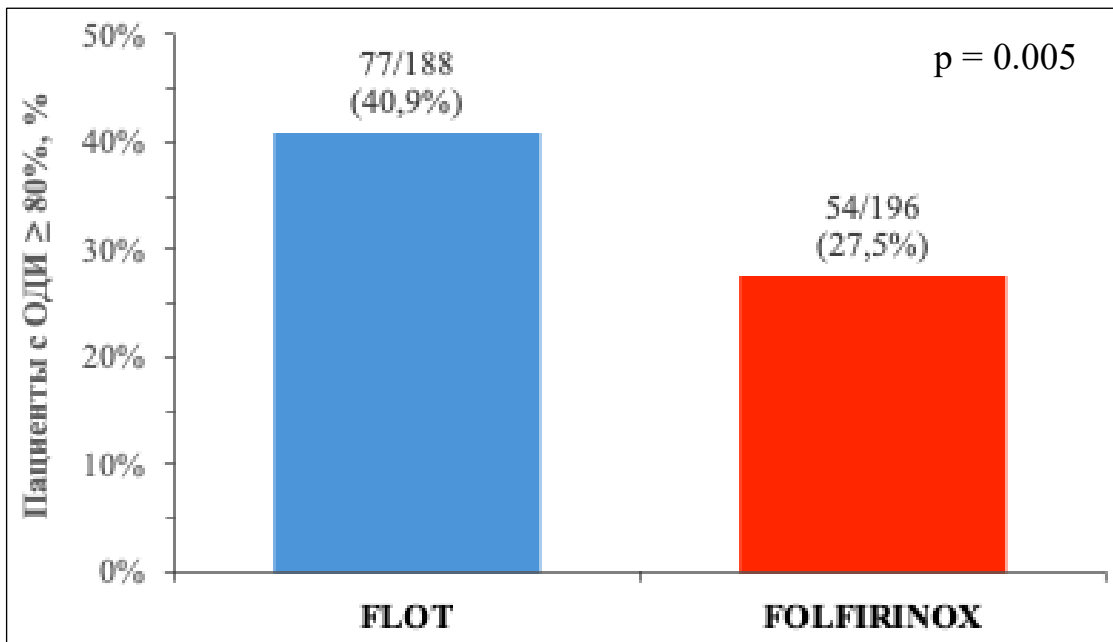
Анализ относительной дозовой интенсивности исследуемых режимов не выявил статистически значимых различий (Таблица 17). Показатель средней ОДИ на пациента ( $\pm$  стандартное отклонение) за весь период лечения в группе FLOT составил 69,4% ( $\pm 18,1\%$ ), в группе FOLFIRINOX – 65,5% ( $\pm 18,2\%$ ) ( $p=0.238$ ).

**Таблица 17** – Показатели относительной дозовой интенсивности в исследуемых группах

Показатель	FLOT (n=188)	FOLFIRINOX (n=196)	Значимость (p-value)
ОДИ на пациента, среднее $\pm$ СКО			
Весь период лечения	69,4 $\pm$ 18,1%	65,5 $\pm$ 18,2%	0.238
Предоперационный блок	86,9 $\pm$ 10,5%	82,9 $\pm$ 12,8%	0.248
Послеоперационный блок	70,8 $\pm$ 11,6%	65,7 $\pm$ 12,5%	0.173

ОДИ – относительная дозовая интенсивность; СКО – стандартное отклонение

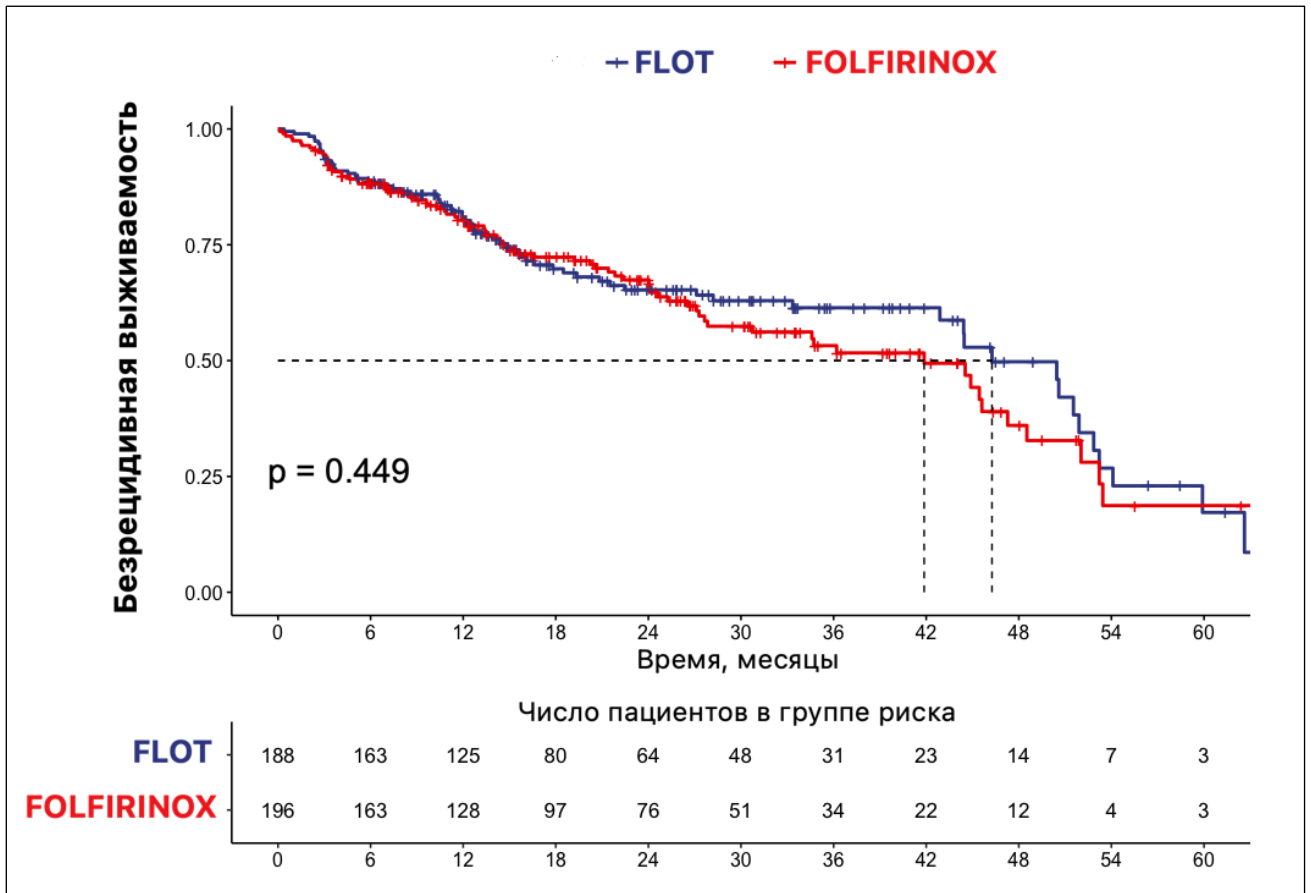
В группе FLOT большее число пациентов получило лекарственную терапию с относительной дозовой интенсивностью на уровне  $\geq 80\%$  за весь период лечения ( $p=0.005$ ) (Рисунок 6).



**Рисунок 6** – Пациенты с относительной дозой интенсивностью режима  $\geq 80\%$  за весь период лечения

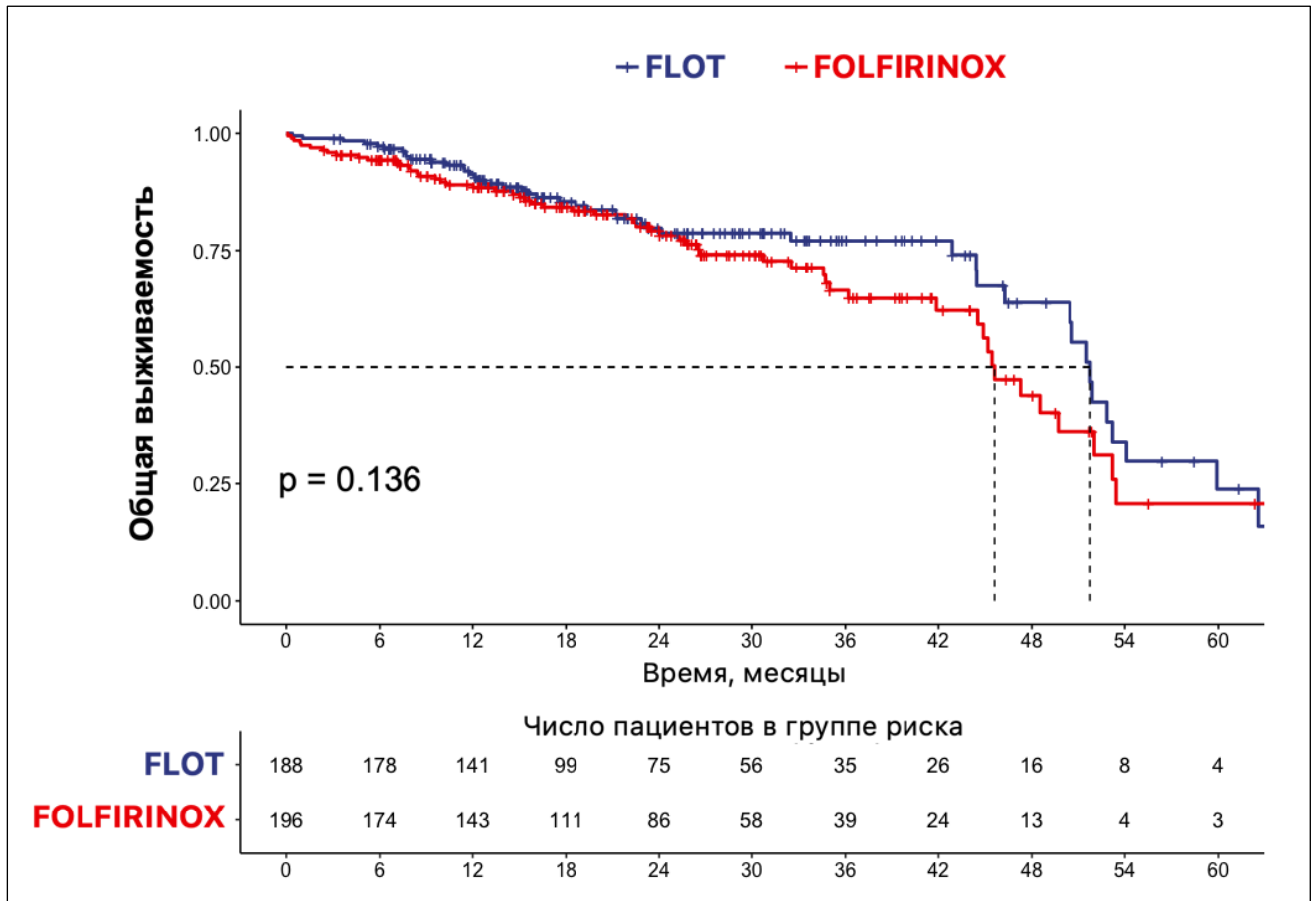
### 3.7 Отдаленные результаты лечения

Медиана наблюдения за пациентами составила 20,4 месяцев. В группе FLOT медиана БРВ составила 46,2 месяца (95% ДИ=40.68-51.85), а в группе FOLFIRINOX медиана БРВ равна 41,8 месяца (95% ДИ=30.12-53.6) (ОР=1.13; 95% ДИ=0.82-1.56) (Рисунок 7). 2-летняя безрецидивная выживаемость в группе FLOT составила 65,3%, в группе FOLFIRINOX – 67,1%. Различия статистически не достоверны ( $\chi^2=0.574$ ,  $p=0.449$ ).



**Рисунок 7** – Безрецидивная выживаемость у больных операбельным РЖ и КЭП в зависимости от режима периоперационной химиотерапии

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



**Рисунок 8** – Общая выживаемость у больных операбельным РЖ и КЭП в зависимости от режима периоперационной химиотерапии

Детальные показатели для 6-, 12- и 24-месячной БРВ и ОВ в каждой из исследуемых групп отражены в таблице 18.

**Таблица 18** – Отдаленные результаты лечения больных в зависимости от режима периоперационной химиотерапии

Показатель	FLOT (n=188)	FOLFIRINOX (n=196)
Медиана наблюдения, месяцы (диапазон)	19,4 (1-65)	21,3 (1-65)
Безрецидивная выживаемость (%)		
6-месячная БРВ	88,8%	87,7%
12-месячная БРВ	80,9%	79,8%

24-месячная БРВ	65,3%	67,1%
Общая выживаемость (%)		
6-месячная ОВ	97,3%	93,8%
12-месячная ОВ	91,3%	88,5%
24-месячная ОВ	79,8%	78,8%

### 3.8 Анализ факторов, ассоциированных с достижением регрессии опухоли

С целью оценки влияния клинико-морфологических факторов на достижение регрессии опухоли (TRG-1 по шкале Mandard) был проведен однофакторный анализ. Результаты представлены в таблице 19.

**Таблица 19** – Влияние клинических и морфологических факторов на достижение регрессии опухоли TRG-1 по Mandard (однофакторный анализ)

Фактор	p-value	Отношение рисков (95% ДИ)	pCR, %
Основные клинико-морфологические показатели			
Возраст, лет			
<60	1	1	13,2
60-69	0.617	1.18 (0.61-2.27)	15,2
≥70	0.460	1.46 (0.53-4.01)	18,2
Пол			
Мужской	1	1	17,8
Женский	0.058	0.53 (0.27-1.02)	10,2
Локализация опухоли			
КЭП II-III	1	1	13,0
Желудок	0.742	1.17 (0.46-2.92)	14,9

Распространение опухоли на пищевод			
Нет	1	1	16,4
Да	0.077	0.42 (0.16-1.10)	7,6
Распространение опухоли на ДПК			
Нет	1	1	14,7
Да	0.884	0.89 (0.19-4.08)	13,3
Глубина инвазии			
cT1b/cT2	1	1	21,1
cT3/cT4a	0.083	0.55 (0.28-1.08)	12,8
Статус лимфатических узлов			
cN0	1	1	16,1
cN+	0.654	0.86 (0.44-1.69)	14,1
Клиническая стадия			
I	1	1	21,1
IIA	0.987	1.01 (0.32-3.16)	21,2
IIВ	0.272	0.52 (0.17-1.66)	12,2
III	0.195	0.56 (0.23-1.35)	13,0
Гистологический тип			
Аденокарцинома	1	1	16,3
Перстневидноклеточный рак	0.102	0.47 (0.19-1.16)	8,5
Тип по Lauren			
Кишечный	1	1	17,4
Диффузный	0.139	0.59 (0.29-1.19)	11,0
Смешанный	0.593	0.77 (0.29-1.99)	14,0
Степень дифференцировки			
Высокая	1	1	18,2
Низкая	0.138	0.63 (0.34-1.16)	12,2

Наличие перстневидных клеток в биоптате			
Нет	1	1	17,2
Да	0.092	0.56 (0.28-1.10)	10,4
Режим химиотерапии			
FLOT	1	1	11,2
FOLFIRINOX	0.398	1.30 (0.70-2.42)	13,8
Объем предоперационной терапии			
Количество курсов			
1-2	1	1	16,7
3-4	0.887	0.85 (0.09-7.48)	14,6
Получил все 4 курса НАХТ			
Нет	1	1	11,1
Да	0.763	1.38 (0.17-11.31)	14,7
Относительная дозовая интенсивность			
<80%	1	1	13,0
≥80%	0.640	1.19 (0.56-2.53)	15,1
Длительность НАХТ, недель			
<7	1	1	10,0
7-9	0.697	1.52 (0.18-12.62)	14,5
>9	0.664	1.59 (0.19-13.15)	15,1
Период от начала лечения до операции, недель			
<12	1	1	10,0
12-15	0.113	1.95 (0.85-4.44)	17,8
>15	0.731	1.0 (0.43-3.39)	11,8

95% ДИ- 95% доверительный интервал

По результатам однофакторного анализа достоверно значимыми прогностическими факторами оказались пол пациента, распространение опухоли на пищевод, глубина инвазии опухоли и наличие перстневидных клеток в биоптате. На следующем этапе был выполнен многофакторный анализ, в который включили клинко-морфологические характеристики, показавшие тенденцию к статистической значимости при однофакторной оценке ( $p < 0.1$ ) (Таблица 20).

**Таблица 20** – Оценка влияния клинических и морфологических факторов на достижение регрессии опухоли TRG-1 по Mandard (многофакторный анализ)

Фактор	p-value	Отношение рисков (95% ДИ)
Пол		
Мужской	1	1
Женский	0.100	0.55 (0.27-1.12)
Распространение опухоли на пищевод		
Нет	1	1
Да	0.065	2.56 (0.94-6.6)
Глубина инвазии		
cT1b/cT2	1	1
cT3/cT4a	0.097	1.82 (0.90-3.7)
Наличие перстневидных клеток в биоптате		
Нет	1	1
Да	0.151	1.69 (0.82-3.57)

95% ДИ - 95% доверительный интервал

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

Дополнительно мы провели анализ оценки влияния клинко-морфологических факторов на достижение «большого патоморфологического

ответа» (TRG-1,2 по Mandard). Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 21.

**Таблица 21** – Влияние клинических и морфологических факторов на достижение регрессии опухоли TRG-1,2 по Mandard (однофакторный анализ)

Фактор	p-value	Отношение рисков (95% ДИ)	TRG-1+2, %
<b>Основные клиничко-морфологические показатели</b>			
Возраст, лет			
<60	1	1	22,2
60-69	0.021*	1.84 (1.09-3.08)	34,4
≥70	0.536	1.31 (0.55-3.11)	27,3
Пол			
Мужской	1	1	31,4
Женский	0.148	0.69 (0.42-1.14)	24,1
Локализация опухоли			
КЭП II-III	1	1	23,9
Желудок	0.472	1.31 (0.63-2.69)	29,1
Распространение опухоли на пищевод			
Нет	1	1	30,9
Да	0.043*	0.49 (0.25-0.98)	18,2
Распространение опухоли на ДПК			
Нет	1	1	27,8
Да	0.311	1.73 (0.59-5.01)	40,0
Глубина инвазии			
cT1b/cT2	1	1	31,0
cT3/cT4a	0.578	0.85 (0.48-1.51)	27,6

Статус лимфатических узлов			
cN0	1	1	32,2
cN+	0.356	0.78 (0.46-1.33)	27,0
Клиническая стадия			
I	1	1	36,8
IIA	0.255	0.55 (0.19-1.54)	24,2
IIВ	0.414	0.69 (0.27-1.69)	28,6
III	0.240	0.65 (0.31-1.34)	27,4
Гистологический тип			
Аденокарцинома	1	1	29,6
Перстневидноклеточный рак	0.353	0.75 (0.41-1.38)	23,9
Тип по Lauren			
Кишечный	1	1	31,1
Диффузный	0.295	0.75 (0.45-1.28)	25,4
Смешанный	0.479	0.76 (0.36-1.62)	25,6
Степень дифференцировки			
Высокая	1	1	34,1
Низкая	0.059	0.63 (0.39-1.02)	24,5
Наличие перстневидных клеток в биоптате			
Нет	1	1	32,0
Да	0.062	0.61 (0.37-1.02)	22,4
Режим химиотерапии			
FLOT	1	1	26,1
FOLFIRINOX	0.453	0.83 (0.51-1.35)	22,4

Объем предоперационной терапии			
Количество курсов			
1-2	1	1	16,7
3-4	0.529	2.00 (0.23-17.35)	28,6
Получил все 4 курса НАХТ			
Нет	1	1	11.1
Да	0.271	3.24 (0.40-26.29)	28,8
Относительная дозовая интенсивность			
<80%	1	1	28,8
≥80%	0.597	1.17 (0.66-2.08)	26,0
Длительность НАХТ, недель			
<7	1	1	29,1
7-9	0.449	1.85 (0.38-9.02)	20,0
>9	0.679	1.39 (0.29-6.84)	31,6
Период от начала лечения до операции, недель			
<12	1	1	25,9
12-15	0.169	1.53 (0.84-2.78)	23,8
>15	0.975	0.98 (0.46-2.11)	32,2

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

При однофакторном регрессионном анализе выявлены следующие факторы, имеющие достоверное прогностическое значение: возраст пациента, распространение опухоли на пищевод, степень дифференцировки опухоли и наличие перстневидных клеток в биоптате.

Следующим этапом выполнен многофакторный анализ для оценки прогностической значимости клинико-морфологических параметров, имеющих при однофакторном анализе степень значимости  $p < 0.1$  (Таблица 22).

**Таблица 22** – Влияние клинических и морфологических факторов на достижение регрессии опухоли TRG-1,2 по Mandard (многофакторный анализ)

Фактор	p-value	Отношение рисков (95% ДИ)
Возраст, лет		
<60	1	1
60-69	0.038*	1.77 (1.03-3.02)
≥70	0.573	1.29 (0.54-3.10)
Распространение опухоли на пищевод		
Нет	1	1
Да	0.013*	2.44 (1.20-4.76)
Степень дифференцировки		
Высокая	1	1
Низкая	0.492	1.26 (0.66-2.44)
Наличие перстневидных клеток в биоптате		
Нет	1	1
Да	0.298	1.45 (0.73-2.86)

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

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

### 3.9 Анализ факторов, оказывающих влияние на показатели выживаемости

С целью определения прогностической значимости клинических и морфологических факторов в отношении безрецидивной и общей выживаемости был проведён однофакторный регрессионный анализ. Результаты, отражающие влияние указанных факторов на БРВ, представлены в таблице 23.

**Таблица 23** – Влияние клинических и морфологических факторов на безрецидивную выживаемость (однофакторный анализ)

Фактор	Однофакторный анализ БРВ		Показатель БРВ	
	p-value	Отношение рисков (95% ДИ)	Медиана, месяцы	2-летняя БРВ, %
<b>Возраст</b>				
<60	1	1	34,7	58,6%
60-69	0.130	0.77 (0.55-1.08)	47,2	72,3%
≥70	0.452	0.78 (0.39-1.51)	НД	75,2%
<b>Пол</b>				
Мужской	1	1	45,1	64,6%
Женский	0.723	0.94 (0.67-1.32)	44,5	68,7%
<b>Локализация опухоли</b>				
КЭП II-III	1	1	28,2	62,1%
Желудок	0.845	0.96 (0.6-1.45)	44,5	67,0%
<b>Распространение опухоли на пищевод</b>				
Нет	1	1	45,4	69,1%
Да	0.028*	1.49 (1.05-2.13)	27,3	56,5%
<b>Распространение опухоли на ДПК</b>				
Нет	1	1	44,5	66,5%
Да	0.408	1.38 (0.64-2.96)	45,6	59,8%
<b>Глубина инвазии</b>				
cT1b/cT2	1	1	50,5	76,5%
cT3/cT4a	0.124	1.44 (0.91-2.29)	44,4	63,8%

Статус лимфатических узлов				
cN0	1	1	48,5	76,7%
cN+	0.037*	1.63 (1.03-2.56)	42,9	63,3%
Клиническая стадия				
I	1	1	НД	75,5%
IIA	0.713	1.18 (0.49-2.86)	50,5	77,4%
IIIB	0.982	1.01 (0.42-2.42)	48,5	77,7%
III	0.145	1.71 (0.83-3.52)	41,9	61,3%
Гистологический тип				
Аденокарцинома	1	1	45,4	68,1%
Перстневидноклеточный рак	0.227	1.27 (0.86-1.86)	41,9	59,7%
Тип по Lauren				
Кишечный	1	1	48,5	71,6%
Диффузный	0.084	1.36 (0.96-1.93)	36,2	57,9%
Смешанный	0.418	1.23 (0.75-2.03)	44,4	69,6%
Степень дифференцировки				
Высокая	1	1	50,6	74,8%
Низкая	0.018	1.51 (1.07-2.12)	41,9	61,0%
Наличие перстневидных клеток в биоптате				
Нет	1	1	47,3	70,7%
Да	0.066	1.37 (0.98-1.91)	41,9	59,2%
Режим химиотерапии				
FLOT	1	1	46,2	65,3%
FOLFIRINOX	0.449	1.13 (0.82-1.56)	41,8	67,1%

Относительная дозовая интенсивность режима				
<80%	1	1	44,4	63,8%
≥80%	0.163	0.78 (0.55-1.11)	45,6	70,9%

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

Согласно полученным данным, однофакторный анализ выявил следующие клиничко-морфологические параметры, имеющие статистически значимое влияние на БРВ: распространение опухоли на пищевод, поражение парагастральных лимфоузлов, степень дифференцировки опухоли, тип по Lauren и наличие перстневидных клеток в биоптате.

Следующим этапом выполнен многофакторный анализ для оценки прогностической значимости клиничко-морфологических факторов на показатели БРВ. В анализе рассмотрены факторы, имеющие при однофакторном анализе уровень значимости  $p < 0.1$  (Таблица 24).

**Таблица 24** – Влияние клинических и морфологических факторов на безрецидивную выживаемость (многофакторный анализ)

Фактор	p-value	Отношение рисков (95% ДИ)
Распространение опухоли на пищевод		
Нет	1	1
Да	0.029*	1.54 (1.04-2.26)
Статус лимфатических узлов		
cN0	1	1
cN+	0.064	1.55 (0.98-2.47)

Тип по Lauren		
Кишечный	1	1
Диффузный	0.903	1.04 (0.57-1.88)
Смешанный	0.825	0.93 (0.48-1.78)
Степень дифференцировки		
Высокая	1	1
Низкая	0.195	1.41 (0.84-2.36)
Наличие перстневидных клеток в биоптате		
Нет	1	1
Да	0.415	1.22 (0.76-1.95)

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

При многофакторном регрессионном анализе выявлено, что факторами, оказывающими влияние на БРВ, являются распространение опухоли на пищевод, а также поражение парагастральных лимфоузлов.

По результатам однофакторного анализа влияния клинико-морфологических факторов на ОВ выявлен только один параметр, значимость влияния которого имеет тенденцию к достоверности – это степень дифференцировки опухоли ( $p=0.061$ ) (Таблица 25).

**Таблица 25** – Влияние клинических и морфологических факторов на общую выживаемость (однофакторный анализ)

Фактор	Однофакторный анализ ОВ		Показатель ОВ	
	p-value	Отношение рисков (95% ДИ)	Медиана , месяцы	2-летняя ОВ, %
Возраст				
<60	1	1	46,3	79,7%
60-69	0.854	1.04 (0.69-1.55)	50,6	78,4%
$\geq 70$	0.691	1.18 (0.53-2.64)	НД	83,9%

Пол				
Мужской	1	1	50,5	76,1%
Женский	0.181	0.75 (0.49-1.15)	44,8	84,3%
Локализация опухоли				
КЭП II-III	1	1	52,0	71,9%
Желудок	0.924	0.98 (0.61-1.58)	47,3	80,9%
Распространение опухоли на пищевод				
Нет	1	1	48,5	82,6%
Да	0.135	1.39 (0.90-2.12)	51,8	68,1%
Распространение опухоли на ДПК				
Нет	1	1	50,5	79,3%
Да	0.614	1.30 (0.47-3.55)	45,6	80,0%
Глубина инвазии				
cT1b/cT2	1	1	50,4	83,3%
cT3/cT4a	0.478	1.21 (0.71-2.08)	48,5	78,4%
Статус лимфатических узлов				
cN0	1	1	51,5	86,4%
cN+	0.230	1.39 (0.81-2.38)	49,7	77,4%
Клиническая стадия				
I	1	1	НД	86,6%
IIA	0.363	1.64 (0.57-4.72)	50,4	81,3%
IIIB	0.567	1.36 (0.47-3.94)	48,5	86,2%
III	0.247	1.71 (0.69-4.25)	49,7	77,0%

Гистологический тип				
Аденокарцинома	1	1	50,5	80,0%
Перстневидноклеточный рак	0.534	1.17 (0.72-1.91)	46,3	76,9%
Тип по Lauren				
Кишечный	1	1	51,5	80,9%
Диффузный	0.298	1.25 (0.82-1.91)	46,3	76,7%
Смешанный	0.314	1.36 (0.75-2.48)	44,4	80,8%
Степень дифференцировки				
Высокая	1	1	51,8	81,9%
Низкая	0.061	1.48 (0.98-2.24)	45,4	77,7%
Наличие перстневидных клеток в биоптате				
Нет	1	1	51,5	80,2%
Да	0.257	1.27 (0.84-1.90)	45,6	77,9%
Режим химиотерапии				
FLOT	1	1	51,7	79,8%
FOLFIRINOX	0.137	1.35 (0.91-1.99)	45,6	78,8%
Относительная дозовая интенсивность режима				
<80%	1	1	49,7	76,6%
≥80%	0.400	0.83 (0.55-1.27)	48,5	84,3%

95% ДИ- 95% доверительный интервал

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак желудка в настоящее время сохраняет статус одной из наиболее значимых медико-социальных проблем, занимая второе место по распространенности среди злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Существенным фактором, определяющим неблагоприятное течение заболевания, является его несвоевременная диагностика: примерно у половины пациентов опухолевый процесс носит местно-распространенный характер и требует применения комплексных лечебных подходов.

Несмотря на постоянное совершенствование лечебных стратегий, прогноз у данной категории пациентов остается неблагоприятным. На протяжении длительного исторического периода «золотым стандартом» являлось радикальное хирургическое вмешательство с расширенной лимфодиссекцией. Однако, наблюдаемые неудовлетворительные отдаленные результаты лечения при указанном подходе побудили научное сообщество к интеграции лекарственных опций в лечебные стандарты. За относительно короткий исторический период пройден путь от применения монотерапии цитостатиками в адьювантном варианте до периоперационной лекарственной терапии многокомпонентными схемами с включением иммуноспецифических агентов. На сегодняшний день периоперационная химиотерапия в совокупности с радикальным хирургическим вмешательством – стандарт лечения резектабельного РЖ.

В нашей работе мы ставили цель улучшить результаты комбинированного лечения резектабельного РЖ за счет оптимизации применения периоперационной химиотерапии. Впервые в Российской Федерации проведен сравнительный анализ двух режимов периоперационной химиотерапии местно-распространенного РЖ в реальной клинической практике, и представлены не только непосредственные, но и отдаленные результаты лечения.

Исходно, при формировании статистической гипотезы мы рассчитывали на повышение 2-летней БРВ с 55% до 70% при применении экспериментального режима FOLFIRINOX, однако в нашем исследовании мы не достигли

достоверного улучшения данного показателя. Оба режима периоперационной химиотерапии продемонстрировали сравнительно одинаковые результаты: 2-летняя БРВ в группе FLOT составила 65,3%, в группе FOLFIRINOX – 67,1%. Тем не менее, полученные нами значения 2-летней БРВ являются одними из наиболее высоких из опубликованных у больных резектабельным раком желудка после проведения периоперационной химиотерапии. Так, в опорном исследовании FLOT4 2-летняя БРВ равна 50%, а в ряде зарубежных работ по изучению новых периоперационных протоколов с доцетакселом данный показатель составил от 59% до 71% [98,114,34,101]. Показатели 2-летней ОВ между группами, ожидаемо, также не имели достоверных различий.

Что касается непосредственной эффективности терапии, оба исследуемых режима оказались сопоставимы и не продемонстрировали различий по частоте достижения полного (TRG-1) и значимого (TRG-1,2) патоморфологических ответов. Применение нами режима FLOT в клинической практике позволило достичь уровня pCR равным 11,2%, что согласуется с мировыми данными, докладывающими об уровне pCR при назначении FLOT или иных доцетаксел-содержащих триплетов в диапазоне от 5,6% до 16% [98,114,34,101]. Стоит отметить, что доложенное Al-Batran и соавт. 16% значение pCR до сих пор является максимально зарегистрированным и непревзойденным уровнем полного патоморфологического регресса при применении классической цитостатической периоперационной химиотерапии резектабельного РЖ.

Мы не можем сопоставить полученные нами результаты по pCR=13,8% при применении периоперационного FOLFIRINOX, так как мировая практика не располагает данными по изучению эффективности режима в соответствующем варианте. Интересной представляется работа коллег из МНИОИ им. П.А. Герцена по изучению режима FOLFIRINOX в рамках тотальной неоадьювантной химиотерапии местно-распространенного РЖ [134]. В одноцентровом исследовании II фазы изучалась эффективность и безопасность тотальной неоадьювантной химиотерапии FOLFIRINOX (8 курсов, проспективная группа) в сравнении со стандартным периоперационным FLOT (ретроспективная группа).

Первичная конечная точка –однолетняя БРВ, вторичные точки – частота pCR и оценка профиля безопасности. Однолетняя БРВ была выше в группе FOLFIRINOX, однако выявленные различия статистически не значимы (88,3% против 71,8%; OR=0.68; 95% ДИ=0.31-1.48; p=0.33). Частота pCR (TRG-1 Mandard) была сопоставима между группами (11,9% в группе FLOT и 9,1% в группе FOLFIRINOX). Исследуемые режимы также показали равнозначные результаты по частоте завершения полного объема лечения и профилю токсичности. Стоит отметить, что проспективная группа получала первичную профилактику КСФ, что вероятно нашло отражение в меньшем числе зарегистрированных редукций доз препаратов и отказов от терапии. Такие аспекты исследования как его нерандомизированный дизайн и наличие ретроспективной части анализа, увеличивают риск систематических ошибок и смещения результатов, тем не менее доложенные авторами данные дополняют итоги нашей работы. Полученная нами частота достижения pCR согласуется со стандартом FLOT, что позволяет нам думать о режиме FOLFIRINOX как об альтернативной опции периоперационной химиотерапии.

Аналогичные результаты хирургического этапа лечения наблюдались в обеих группах и с точки зрения достижения радикальной R0-резекции (86,7% в группе FLOT и 84,7% группе FOLFIRINOX). Данные также согласуются со значениями, представленными в базовом для нас исследовании FLOT4 (85%).

Мы получили значимое увеличение частоты послеоперационных осложнений, и, в частности, осложнений III-V степени в экспериментальной группе (8,0% в группе FLOT против 16,3% в группе FOLFIRINOX). Стоит отметить, что при подробном изучении структуры осложнений не выявлено различий в частоте возникновения событий, связанных непосредственно с объемом оперативного вмешательства или уровнем хирургической техники. Уровни 30-дневной и 90-дневной летальности не имели различий, однако, обращает на себя внимание полученная близкая к достоверному значению разнородность групп пациентов по наличию в анамнезе сердечно-сосудистых вмешательств. Этот факт нашел отражение в большем абсолютном числе

летальных событий в группе FOLFIRINOX (5 против 2 соответственно), связанных с декомпенсацией сопутствующей кардиальной патологии.

Кроме того, в группе FOLFIRINOX получено значимое 5-кратное увеличение числа смертей непосредственно в период лекарственного лечения (2 против 10). Нам удалось получить данные причин смерти у 6 пациентов, получавших FOLFIRINOX: 4 – связаны с декомпенсацией сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, 1 – причиной послужило ОЖКК, 1 – смерть в исходе коронавирусной инфекции. Совокупность вышеизложенных данных указывает, вероятно, на факт завышения показаний к назначению триплета FLOT/FOLFIRINOX и включению больных в протокол на этапе первичного обследования.

Профили токсичности химиотерапии в обеих группах, как ожидалось, имели некоторые различия, но в целом соответствовали предыдущим исследованиям [108,98,114,121]. Мы не выявили статистически значимых отклонений в частоте возникновения гематологической и гастроинтестинальной токсичности. Наиболее частым нежелательным явлением 3-4 степени была нейтропения, наблюдаемая у 28,7% пациентов, получавших FLOT, по сравнению с 32,1%, получавших FOLFIRINOX. Напомним, что протоколом исследования не была предусмотрена первичная профилактика КСФ, и в целом, дальнейший пересмотр терапевтического подхода с назначением первичной профилактики колониестимулирующими факторами позволит лучше контролировать данное нежелательное явление. Применение режима FOLFIRINOX ассоциировалось с заметно меньшей частотой возникновения периферической полинейропатии 1-2 степени (25% против 14,3%) и ладонно-подошвенного синдрома (4,3% против 1,0%). При этом отмечена тенденция к более частому возникновению диареи 3-4 степени при назначении режима FOLFIRINOX (2,1% против 5,6%). Нами не зарегистрировано увеличения числа экстренных госпитализаций, прекращений лекарственной терапии или смены режима из-за непереносимой токсичности в группе FOLFIRINOX по сравнению с группой FLOT. Мы не можем с уверенностью говорить о непереносимой токсичности как об причине большего

числа самостоятельных отказов от продолжения послеоперационного лечения в группе FOLFIRINOX (4 против 13). Также стоит напомнить, что временной интервал нашего исследования затронул период пандемии COVID-19, существенно внесшей изменения в доступность для госпитализации и лечения контингенту с других регионов РФ. Тем не менее, представленные нами профили токсичности позволят клиницистам в дальнейшем лучше понимать тактику и алгоритмы сопутствующей терапии в период ПХТ.

Оценка непосредственной переносимости исследуемых режимов продемонстрировала худшие результаты в отношении использования схемы FOLFIRINOX. На каждом этапе лечения большему числу пациентов требовалась редукция иринотекана и 5-фторурацила, за счет болюсного его компонента. Вероятно, в дальнейшем стоит скорректировать режим введения данных препаратов. Исходная стартовая доза иринотекана  $180 \text{ мг/м}^2$  на наш взгляд избыточна, так как в представленных исследованиях 1-й линии терапии метастатического РЖ и местно-распространенного рака поджелудочной железы иринотекан-содержащие триплет (к примеру, FOLFOXIRI) демонстрируют эффективность при меньшей исходной дозе иринотекана равной  $165 \text{ мг/м}^2$  [106,37,54]. Также с целью лучшей переносимости, вероятно, стоит отменить болюсное введение 5-фторурацила  $250 \text{ мг/м}^2$ , пропорционально увеличив дозу его продленной 46-часовой инфузии до  $2450 \text{ мг/м}^2$ .

В нашей работе пациентам не выполнялось рутинное молекулярно-генетическое исследование опухоли, и следовательно, это не являлось фактором стратификации. Как итог, нам не удалось выявить клиничко-морфологические параметры, достоверно оказывающие влияние на достижение полной патоморфологической регрессии опухоли. Данный результат указывает на необходимость в дальнейшем поиска эффективных точек приложения лекарственной терапии у больных раком желудка и, вероятно, внедрению в повседневную практику молекулярно-генетических панелей на этапе первичного обследования.

Принимая во внимание сопоставимые данные эффективности FOLFIRINOX, следует рассмотреть опцию назначения режима пациентам, имеющим противопоказания к назначению доцетаксела (плохо управляемая гликемия при сахарном диабете, периферические и системные отеки при ХСН и болезнях почек), а также при наличии у больного резектабельным раком желудка синхронного злокачественного новообразования желудочного-кишечного тракта.

В настоящее время режим FLOT остается стандартом периоперационной химиотерапии местно-распространенного рака желудка. Применение режима FOLFIRINOX не привело к улучшению показателей выживаемости и уровню достижения полных патоморфологических ответов. Полученные нами результаты рандомизированного исследования свидетельствуют о равной эффективности режимов FLOT и FOLFIRINOX.

Суммируя вышеизложенное, можно сказать, что режим FOLFIRINOX продемонстрировал сопоставимые со стандартным режимом FLOT непосредственные и отдаленные результаты лечения и может рассматриваться в качестве дополнительной опции периоперационной химиотерапии у больных местно-распространенным раком желудка или кардиоэзофагеального перехода II-III типа.

## ВЫВОДЫ

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

2. Режим FOLFIRINOX продемонстрировал худшую переносимость: необходимость редукции доз препаратов потребовалась большему количеству пациентов в группе FOLFIRINOX, чем в группе FLOT (46,9% и 29,3%;  $p=0.0003$  соответственно); показатель летальности в период прохождения блоков лекарственной терапии был достоверно выше в группе FOLFIRINOX, чем в группе FLOT (5,1% и 1,1%;  $p=0.022$ ); режим FOLFIRINOX ассоциирован с большей частотой послеоперационных осложнений ( $p=0.012$ ), а именно осложнений III-V степени, связанных с декомпенсацией сопутствующей кардиальной патологии. Оба режима сопоставимы по частоте хирургических осложнений ( $p=0.142$ ).

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

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

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

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Периоперационная ХТ режимом FLOT остается предпочтительным вариантом для пациентов с резектабельным раком желудка.
2. Проведение периоперационной ХТ в режиме FOLFIRINOX в рамках комбинированного лечения резектабельного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода позволяет достичь сопоставимых непосредственных и отдаленных результатов лечения в сравнении со стандартным режимом FLOT.
3. Периоперационный режим FOLFIRINOX продемонстрировал худшую переносимость и частоту послеоперационных осложнений в сравнении с режимом FLOT, что не позволяет рассматривать его как стандарт терапии резектабельного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода в рутинной клинической практике.
4. Периоперационный режим FOLFIRINOX может рассматриваться в качестве альтернативной опции назначения трехкомпонентной лекарственной терапии местно-распространенного рака желудка при наличии противопоказаний к назначению доцетаксела.
5. Периоперационный режим FOLFIRINOX может рассматриваться в качестве терапии выбора при наличии у больного резектабельным раком желудка синхронного злокачественного новообразования желудочного-кишечного тракта.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АКШ	– аортокоронарное шунтирование
АЛТ	– аспартатаминотрансфераза
АСТ	– аланинаминотрансфераза
АХТ	– адъювантная химиотерапия
БРВ	– безрецидивная выживаемость
ВБП	– выживаемость без прогрессирования
ВГН	– верхняя граница нормы
ДИ	– доверительный интервал
ДПК	– двенадцатиперстная кишка
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
КТ	– компьютерная томография
КСФ	– колониестимулирующие факторы
КЭП	– кардиоэзофагеальный переход
КЭР	– кардиоэзофагеальный рак
ЛТ	– лучевая терапия
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НАХТ	– неoadъювантная химиотерапия
ОВ	– общая выживаемость
ОДИ	– относительная дозовая интенсивность
ОКС	– острый коронарный синдром
ОР	– отношение рисков
ПХТ	– периоперационная химиотерапия
ПЭТ-КТ	– позитронно-эмиссионная томография
РЖ	– рак желудка
СКО	– среднеквадратичное отклонение
ХИТ	– химиоиммунотерапия
ХЛТ	– химиолучевая терапия
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность

ЧОО	– частота объективного ответа
ЭГДС	– эзофагогастродуоденоскопия
ASA	– Американское общество анестезиологов (American Society of Anesthesiologists)
CTCAE	– общие терминологические критерии неблагоприятных эффектов (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
ECOG	– Восточная объединенная группа онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group)
ESMO	– Европейское общество медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology)
HER2	– рецептор эпидермального фактора роста, тип 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)
mpR	– значимый патоморфологический ответ (Major pathological response)
MSI	– микросателлитная нестабильность (Microsatellite instability)
NYHA	– Нью-Йоркская Кардиологическая Ассоциация
pCR	– полный патоморфологический ответ (Pathological complete response)
PD-L1	– лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1 (Programmed death-ligand 1)
TRG	– степень регрессии опухоли (Tumor regression grade)
UICC	– Международный союз по борьбе с раком (Union for International Cancer Control)
VEGF	– эндотелиальный сосудистый фактор роста (Vascular endothelial growth factor)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов, М. И. Энциклопедия хирургии рака желудка / М. И. Давыдов, И. Н. Туркин, М. М. Давыдов. – Москва : ЭКСМО, 2011. – С. 536.
2. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2023 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – С. 276.
3. Клинические рекомендации. Рак желудка. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. – 2023. - URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/574\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/574_1) (дата обращения 10.01.2025).
4. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии /А. А. Трякин, М. Ю. Федянин, А. С. Цуканов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9. – № 4. – С. 59-69.
5. Патоморфологический регресс опухоли как критерий эффективности полной неоадьювантной химиотерапии в режиме FLOT у пациентов местнораспространённым раком желудка и кардиоэзофагеального перехода / А. Ю. Анохин, П. В. Кононец, Д. Ю. Каннер [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2024. – Т. 15. – № 2. – С. 1-16.
6. Периоперационная химиотерапия в режиме FLOT у больных операбельной аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеального перехода (I–III тип по классификации SIEWERT). Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина / И. Г. Авдюхин, И. Н. Перегородиев, А. Е. Калинин [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12. – № 4. – С. 5-13.
7. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка / Н. С. Бесова, А. А. Трякин, Е. В. Артамонова [и др.] // Злокачественные опухоли [специальный выпуск]. – 2022. – Т. 12. – № 3s2. – С. 382-400.
8. Предварительные результаты исследования по оценке эффективности периоперационной химиотерапии в режиме FOLFIRINOX в сравнении с режимом FLOT у больных операбельной аденокарциномой желудка или

кардиоэзофагеального перехода (II–III тип по классификации Siewert) cT4aN0M0, T1–4cN+cM0 / А. Е. Калинин, И. Г. Авдюхин, С. Н. Неред [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13. – № 4. – С. 7–17.

9. Прогностическая значимость микросателлитной нестабильности у больных раком желудка, получающих неоадьювантную терапию / Х. Сунь, С. Н. Неред, А. А. Трякин [и др.] // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69. – № 2. – С. 275-284.

10. Результаты комбинированного лечения резектабельного рака желудка в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности / Х. Сунь, С. Н. Неред, А. А. Трякин [и др.] // Тазовая хирургия и онкология. – 2023. – Т. 13. – № 2. – С. 17-26.

11. Сунь Х. Клиническое значение микросателлитной нестабильности в лечении больных раком желудка : Дис. ...канд. мед. наук: 3.1.6. / Х. Сунь. - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2024. – 142 с - Библиогр.: с. 120-142. – Текст : непосредственный.

12. Эффективность и токсичность ХТ по схеме FOLFIRINOX у больных диссеминированным раком желудка. Предварительные результаты / Е. В. Трусилова, Н. С. Бесова, В. А. Горбунова, Ю. В. Бондаренко. // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология, радиология. – 2013. – Т. 46(4). – С. 6-13.

13. Эффективность полной неоадьювантной химиотерапии в режиме FLOT у пациентов с местнораспространённым раком желудка и кардиоэзофагеального перехода: результаты исследования II фазы / А. Ю. Анохин, П. В. Кононец, Д. Ю. Каннер [и др.] // Хирургия и онкология. – 2024. – Т. 14. – № 1. – С. 62-71.

14. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. MacKenzie // Journal of chronic diseases. – 1987. – Vol. 40. – № 5. – P. 373-383.

15. A phase II study of a modified FOLFOX6 regimen as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer / X. Wang, L. Zhao, H. Liu [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2016. – Vol. 114. – № 12. – P. 1326-1333.
16. A phase II study of perioperative S-1 combined with weekly docetaxel in patients with locally advanced gastric carcinoma: clinical outcomes and clinicopathological and pharmacogenetic predictors for survival / Y. W. Kim, M. J. Kim, K. W. Ryu [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2016. – Vol. 19. – № 2. – P. 586-596.
17. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial / S. H. Park, D. H. Lim, T. S. Sohn [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2021. – Vol. 32. – № 3. – P. 368-374.
18. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer / P. A. Leake, R. Cardoso, R. Seevaratnam [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2012. – Vol. 15 (Suppl. 1). – P. S38-S47.
19. A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer / P. A. Leake, R. Cardoso, R. Seevaratnam [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2012. – Vol. 15 (Suppl. 1). – P. S27-S37.
20. Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial / K. Yoshida, Y. Kodera, M. Kochi [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37. – № 15. – P. 1296-1304.
21. Addition of docetaxel to S-1 results in significantly superior 5-year survival outcomes in Stage III gastric cancer: a final report of the JACCRO GC-07 study / Y. Kodera, K. Yoshida, M. Kochi [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2023. – Vol. 26. – № 6. – P. 1063-1068.
22. Addition of trastuzumab to perioperative chemotherapy in HER2-positive gastroesophageal adenocarcinoma patients: A multicenter retrospective observational AGEO study / A. E. Frydman, A. Drouillard, E. Soularue [et al.] // *Digestive and liver disease*. – 2024. – Vol. 56. – № 1. – P. 198-205.

23. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial / Y. J. Bang, Y. W. Kim, H. K. Yang [et al.] // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – № 9813. – P. 315-321.
24. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial / S. H. Noh, S. R. Park, H. K. Yang [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2014. – Vol. 15. – № 12. – P. 1389-1396.
25. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine / S. Sakuramoto, M. Sasako, Y. Yamaguchi [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 357. – № 18. – P. 1810-1820.
26. Analysis of the Incidence and Survival of Gastric Cancer Based on the Lauren Classification: A Large Population-Based Study Using SEER / C. T. Tang, L. Zeng, J. Yang [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 1212.
27. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study / M. Hofmann, O. Stoss, D. Shi [et al.] // *Histopathology*. – 2008. – Vol. 52. – № 7. – P. 797-805.
28. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis / X. Paoletti, K. Oba, T. Burzykowski [et al.] // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303. – № 17. – P. 1729-1737.
29. Boring, C. Cancer statistics, 1992 / C. C. Boring, T. S. Squires, T. Tong // *CA : A Cancer Journal for Clinicians*. – 1992. – Vol. 42. – № 1. – P. 19-38.
30. Cancer statistics, 2023 / R. L. Siegel, K. D. Miller, N. S. Wagle, A. Jemal // *CA : A Cancer Journal for Clinicians*. – 2023. – Vol. 73. – № 1. – P. 17-48.
31. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction / J. S. Macdonald, S. R. Smalley S. R., J. Benedetti [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 345. – № 10. – P. 725-730.
32. Chemoradiotherapy or chemotherapy as adjuvant treatment for resected gastric cancer: Should we use selection criteria? / H. Mansouri, I. Zemni, L. Achouri [et

al.] // Reports of Practical Oncology and Radiotherapy. – 2021. – Vol. 26. – № 2. – P. 266-280.

33. Chemotherapy and Immune Checkpoint Blockade for Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma / G. A. Manji, S. Lee, A. Del Portillo [et al.] // JAMA Oncology. – 2023. – Vol. 9. – № 12. – P. 1702-1707.

34. Comparison of Docetaxel + Oxaliplatin + S-1 vs Oxaliplatin + S-1 as Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer: A Propensity Score Matched Analysis / X. Zhang, H. Huang, Z. Wei [et al.] // Cancer Management and Research. – 2020. – Vol. 12. – P. 6641-6653.

35. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma / Cancer Genome Atlas Research Network // Nature. – 2014. – Vol. 513. – № 7517. – P. 202-209.

36. Dermatological adverse events with taxane chemotherapy / V. Sibaud, N. R. Leboeuf, H. Roche [et al.] // European Journal of Dermatology. – 2016. – Vol. 26. – № 5. – P. 427-443.

37. Different neoadjuvant therapies for locally advanced rectal cancer: A systematic review and network meta-analysis / F. Petrelli, F. Trevisan, G. Tomasello [et al.] // Critical Reviews in Oncology/Hematology. – 2022. – Vol. 180. – Article 103853.

38. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. A. Clavien // Annals of Surgery. – 2004. – Vol. 240. – № 2. – P. 205-213.

39. Docetaxel, oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil (FLOT) as preoperative and postoperative chemotherapy compared with surgery followed by chemotherapy for patients with locally advanced gastric cancer: a propensity score-based analysis / K. Wang, Y. Ren, Z. Ma [et al.] // Cancer Management and Research. – 2019. – Vol. 11. – P. 3009-3020

40. Early onset gastric cancer: on the road to unraveling gastric carcinogenesis / A. N. Milne, R. Sitarz, R. Carvalho [et al.] // Current Molecular Medicine. – 2007. – Vol. 7. – № 1. – P. 15-28.

41. Effect of HER2 on prognosis and benefit from peri-operative chemotherapy in early oesophago-gastric adenocarcinoma in the MAGIC trial / A. F. Okines, L. C. Thompson, D. Cunningham [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2013. – Vol. 24. – № 5. – P. 1253-1261.

42. Efficacy and safety of neoadjuvant sintilimab in combination with FLOT chemotherapy in patients with HER2-negative locally advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: an investigator-initiated, single-arm, open-label, phase II study / N. Li, Z. Li, Q. Fu [et al.] // *International Journal of Surgery*. – 2024. – Vol. 110. – № 4. – P. 2071-2084.

43. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial / K. Shitara, E. Van Cutsem, Y. J. Bang [et al.] // *JAMA Oncology*. – 2020. – Vol. 6. – № 10. – P. 1571-1580.

44. Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy for Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer with Programmed Death Ligand 1 Combined Positive Score  $\geq 10$  / Z. A. Wainberg, C. S. Fuchs, J. Tabernero [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2021. – Vol. 27. – № 7. – P. 1923-1931.

45. Endoscopic screening in Asian countries is associated with reduced gastric cancer mortality: a meta-analysis and systematic review / X. Zhang, M. Li, S. Chen [et al.] // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 155. – № 2. – P. 347-354.e9

46. EORTC-1203-GITCG - the “INNOVATION”-trial: Effect of chemotherapy alone versus chemotherapy plus trastuzumab, versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab, in the perioperative treatment of HER2 positive, gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma on pathologic response rate: a randomized phase II-intergroup trial of the EORTC-Gastrointestinal Tract Cancer Group, Korean Cancer Study Group and Dutch Upper GI-Cancer group / A. D. Wagner, H. I. Grabsch, M. Mauer [et al.] // *BMC Cancer*. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 494.

47. Evaluation of CNV detection tools for NGS panel data in genetic diagnostics / J. M. Moreno-Cabrera, J. Del Valle, E. Castellanos [et al.] // *European Journal of Human Genetic*. – 2020. – Vol. 28. – № 12. – P. 1645-1655.

48. Evaluation of extensive lymph node dissection for carcinoma of the stomach / Y. Kodama, K. Sugimachi, K. Soejima [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 1981. – Vol. 5. – P. 241-248.
49. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial / H. H. Hartgrink, C. J. H. van de Velde, H. Putter [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2004. – Vol. 22. – № 11. – P. 2069-2077.
50. Extended lymph-node dissection for gastric cancer / J. J. Bonenkamp, J. Hermans, M. Sasako [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1999. – Vol. 340. – № 12. P. 908-914.
51. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial / Y. Y. Janjigian, K. Shitara, M. Moehler [et al.] // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 398. – № 10294. – P. 27-40.
52. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer / M. Sasako, S. Sakuramoto, H. Katai [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29. – № 33. – P. 4387-4393.
53. FLOT Versus FLOT/Trastuzumab/Pertuzumab Perioperative Therapy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Resectable Esophagogastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Trial of the AIO EGA Study Group / R. D. Hofheinz, K. Merx, G. M. Haag [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 40. – № 32. – P. 3750-3761.
54. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis / M. Suker, B. R. Beumer, E. Sadot [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2016. – Vol. 17. – № 6. – P. 801-810.
55. FOLFIRINOX for the Treatment of Advanced Gastroesophageal Cancers: A Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial / H. Park, R. U. Jin, A. Wang-Gillam [et al.] // *JAMA Oncology*. – 2020. – Vol. 6. – № 8. – P. 1231-1240.

56. FOLFIRINOX or Gemcitabine-based Chemotherapy for Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Multi-institutional, Patient-Level, Meta-analysis and Systematic Review / D. Eshmuminov, B. Aminjonov, R. F. Palm [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2023. – Vol. 30. – № 7. – P. 4417-4428.
57. Gastric cancer / E. Van Cutsem, X. Sagaert, B. Topal [et al.] // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – № 10060. – P. 2654-2664.
58. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention / P. Karimi, F. Islami, S. Anandasabapathy [et al.] // *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. – 2014. – Vol. 23. – № 5. – P. 700-713.
59. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies / J. Machlowska, J. Baj, M. Sitarz [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 11. – Article ID : 4012.
60. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / F. Lordick, F. Carneiro, S. Cascinu [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2022. – Vol. 33. – № 10. – P. 1005-1020.
61. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / E. C. Smyth, M. Verheij, W. Allum [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2016. – Vol. 27 (Suppl. 5). – P. v38-v49.
62. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / T. Waddell, M. Verheij, W. Allum [et al.] // *Radiotherapy and Oncology*. – 2014. – Vol. 110. – № 1. – P. 189-194.
63. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung [et al.] // *CA : A Cancer Journal for Clinicians*. – 2024. – Vol. 74. – № 3. – P. 229-263.
64. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study / Global Burden of Disease Cancer Collaboration // *JAMA Oncology*. – 2019. – Vol. 5. – № 12. – P. 1749-1768.

65. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia: a systematic review / A. C. Ford, Y. Yuan, D. Forman [et al.] // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – № 7. – CD005583.
66. *Helicobacter pylori* virulence and the diversity of gastric cancer in Asia / L. T. Nguyen, T. Uchida, K. Murakami [et al.] // Journal of Medical Microbiology. – 2008. – Vol. 57. – № 12. – P. 1445-1453.
67. Highlights from the 2022 ASCO gastrointestinal cancer symposium: An overview by the EORTC gastrointestinal tract cancer group / F. Sclafani, E. Fontana, L. Wyrwicz [et al.] // Clinical Colorectal Cancer. – 2022. – Vol. 21. – № 3. – P. 188-197.
68. 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 / S. E. Al-Batran, R. Hofheinz, C. Pauligk [et al.] // The Lancet Oncology. – 2016. – Vol. 17. – № 12. – P. 1697-1708.
69. Ho, M. Presentation and management of docetaxel-related adverse effects in patients with breast cancer / M. Y. Ho, J. R. Mackey // Cancer Management and Research. – 2014. – Vol. 6. – P. 253-259.
70. Induction treatment with FOLFIRINOX or oxaliplatin-based doublet followed by long-course chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer. A systematic review and pooled analysis from phase II and III trials / R. Moretto, G. Vetere, M. Carullo [et al.] // Cancer Treatment Reviews. – 2024. – Vol. 130. – Article 102829.
71. INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC) / F. Pietrantonio, A. Raimondi, S. Lonardi [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41. – № 4\_suppl. – P. 358-358.

72. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours / L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. – 8th ed. – New York : Wiley-Blackwell, 2017. – 272 p. – ISBN 978-1-119-26357-9.

73. Irinotecan, oxaliplatin, 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFIRINOX) as first-line therapy in advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: Abstract 675P presented at ESMO Congress, 2018. / E. S. Obarevich, N. S. Besova, E. V. Trusilova, V. A. Gorbunova // *Annals of Oncology*. – 2018. – Vol. 29. – Suppl. 8. – P. viii227.

74. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition) / Japanese Gastric Cancer Association // *Gastric Cancer*. – 2023. – Vol. 26. – № 1. – P. 1-25.

75. Kwee, R. M. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review / R. M. Kwee, T. C. Kwee // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25. – № 15. – P. 2107-2116.

76. Lauren, P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification / P. Lauren // *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*. – 1965. – Vol. 64. – № 1. – P. 31-49.

77. Martin, R. G. Gastric cancer: a review of 10 years' experience / R. G. Martin, H. R. Butcher Jr., J. R. MacDonald // *Cancer*. – 1955. – Vol. 8. – № 5. – P. 947-958.

78. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer / K. Polom, L. Marano, D. Marrelli [et al.] // *The British Journal of Surgery*. – 2018. – Vol. 105. – № 3. – P. 159-167.

79. Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival: an exploratory analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) trial / E. C. Smyth, A. Wotherspoon, C. Peckitt [et al.] // *JAMA Oncology*. – 2017. – Vol. 3. – № 9. – P. 1197-203.

80. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes / R. Cristescu, J. Lee, M. Nebozhyn [et al.] // *Nature medicine*. – 2015. – Vol. 21. – № 5. – P. 449-456.

81. Neo-adjuvant chemo(radio)therapy in gastric cancer: Current status and future perspectives / A. Biondi, M. C. Lirosi, D. D'Ugo [et al.] // *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2015. – Vol. 7. – № 12. – P. 389-400.

82. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study / K. Shitara, S. Y. Rha, L. S. Wyrwicz [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2024. – Vol. 25. – № 2. – P. 212-224.

83. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX: improved outcomes in Chinese patients with locally advanced gastric cancer / Z. Y. Li, C. E. Koh, Z. D. Bu [et al.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2012. – Vol. 105. – № 8. – P. 793-799.

84. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study/ T. André, D. Tougeron, G. Piessen [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41. – № 2. – P. 255-265.

85. NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma – Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors / C. Schulz, F. Kullmann, V. Kunzmann [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2015. – Vol. 137. – № 3. – P. 678-685.

86. Oxaliplatin plus capecitabine in the perioperative treatment of locally advanced gastric adenocarcinoma in combination with D2 gastrectomy: NEO-CLASSIC study / Y. Yu, Y. Fang, Z. Shen [et al.] // *The Oncologist*. – 2019. – Vol. 24. – № 10. – P. 1311–e989.

87. Oxaliplatin, irinotecan, and fluorouracil/folinic acid in advanced gastric cancer: a multicenter phase II trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group /

P. Comella, V. Lorusso, L. Maiorino [et al.] // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2009. – Vol. 64. – № 5. – P. 893-899.

88. Park, W. Pancreatic Cancer: A Review / W. Park, A. Chawla, E. M. O'Reilly // *JAMA*. – 2021. – Vol. 326. – № 9. – P. 851-862.

89. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations / A. M. Mandard, F. Dalibard, J. C. Mandard [et al.] // *Cancer*. – 1994. – Vol. 73. – № 11. – P. 2680-2686.

90. Pathologic Response of Phase III Study: Perioperative Camrelizumab Plus Rivoceranib and Chemotherapy Versus Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer (DRAGON IV/CAP 05) / C Li, Y. Tian, Y. Zheng [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 43. – № 4. – P. 464-474.

91. 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 III MATTERHORN study / D. Y. Oh, Y. Y. Janjigian, S. E. Al-Batran [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2023. – Vol. 34. – P. S1315-S1316.

92. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: Long-term results of the MRC randomized surgical trial / A. Cuschieri, S. Weeden, J. Fielding [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 1999. – Vol. 79. – P. 1522-1530.

93. PD-1/PD-L1 Inhibitor Plus Chemotherapy Versus PD-1/PD-L1 Inhibitor in Microsatellite Instability Gastrointestinal Cancers: A Multicenter Retrospective Study / M. Chen, Z. Wang, Z. Liu [et al.] // *JCO Precision Oncology*. – 2023. – Vol. 7. – № 1. – P. e2200463.

94. PD-L1 expression and the prognostic significance in gastric cancer: a retrospective comparison of three PD-L1 antibody clones (SP142, 28–8 and E1L3N) / J. Ma, J. Li, M. Qian [et al.] // *Diagnostic pathology*. – 2018. – Vol. 13. – № 1. – P. 91-101.

95. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals / F.

Azam, M. F. Latif, A. Farooq [et al.] // *Case Reports in Oncology*. – 2019. – Vol. 12 – № 3. – P. 728-736.

96. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial / M. Ychou, V. Boige, J. P. Pignon [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29. – № 13. – P. 1715-1721.

97. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer / D. Cunningham, W. H. Allum, S. P. Stenning [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 355. – № 1. – P. 11-20.

98. 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 / S. E. Al-Batran, N. Homann, C. Pauligk [et al.] // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 393. – № 10184. – P. 1948-1957.

99. Perioperative chemotherapy with FOLFOX in resectable gastroesophageal adenocarcinoma in real life practice: An AGEO multicenter retrospective study / F. Mary, A. Zaanan, V. Boige [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2016. – Vol. 48. – № 12. – P. 1498-1502.

100. Perioperative FLOT plus ramucirumab for resectable esophagogastric adenocarcinoma: A randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM / T. O. Goetze, R. D. Hofheinz, T. Gaiser [et al.] // *International journal of cancer*. – 2023. – Vol. 153. – № 1. – P. 153-163.

101. 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 / X. Zhang, H. Liang, Z. Li [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2021. – Vol. 22. – № 8. – P. 108-1092.

102. Perioperative toripalimab and chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer: a randomized phase 2 trial / S. Q. Yuan, R. C. Nie, Y. Jin [et al.] // *Nature Medicine*. – 2024. – Vol. 30. – № 2. – P. 552-559.

103. Perioperative trastuzumab, capecitabine and oxaliplatin in patients with HER2-positive resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: NEOHX phase II trial / F. Rivera, M. Izquierdo-Manuel, P. García-Alfonso [et al.] // *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*. – 2021. – Vol. 145. – P. 158-167.

104. Perioperative treatment in resectable gastric cancer with spartalizumab combined with fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT): The GASPAR phase II trial / M. Dos Santos, J. Lequesne, G. Piessen [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2023. – Vol. 34. – Suppl. 2. – P. S1315-S1316.

105. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study / J. Tabernero, P. M. Hoff, L. Shen [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2018. – Vol. 19. – № 10. – P. 1372-1384.

106. Phase II trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) as first-line treatment for advanced gastric cancer / W. Cao, W. Yang, G. Lou [et al.] // *Anticancer Drugs*. – 2009. – Vol. 20. – № 4. – P. 287-293.

107. Phase II trial of irinotecan plus oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with untreated metastatic gastric adenocarcinoma / J. Lee, W. K. Kang, J. M. Kwon [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2007. – Vol. 18. – № 1. – P. 88-92.

108. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie / S. E. Al-Batran, J. T. Hartmann, S. Probst [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26. – № 9. – P. 1435-1442.

109. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemotherapy in gastric cancer: Final report of the ARTIST trial, including survival and subset analyses / S. H. Park, T. S. Sohn, D. H. Lim [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 33. – № 28. – P. 3130-3136.

110. POF (paclitaxel/oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin) vs. SOX/CAPOX/FOLFOX as a postoperative adjuvant chemotherapy for curatively resected stage III gastric cancer: Study protocol for a randomized controlled trial, FNF-014 trial / L. Su, S. Zhao, Y. Yin [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – Article 861777.
111. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: Preliminary results of the MRC randomized surgical trial / A. Cuschieri, P. Fayers, J. Fielding [et al.] // *The Lancet*. – 1996. – Vol. 347. – P. 995-999.
112. Practical aspects of NGS-based pathways analysis for personalized cancer science and medicine / E. Kotelnikova, M. Pyatnitskiy, A. Paleeva [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7. – № 32. – P. 52493-52516.
113. Preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer / T. Leong, B. M. Smithers, M. Michael [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2024. – Vol. 391. – № 19. – P. 1810-1821.
114. PRODIGY: A Phase III Study of Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 Versus Surgery and Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer / Y. K. Kang, J. H. Yook, Y. K. Park [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 39. – № 26. – P. 2903-2913.
115. Pronk, L. C. Docetaxel (Taxotere): single agent activity, development of combination treatment and reducing side-effects / L. C. Pronk, G. Stoter, J. Verweij // *Cancer Treatment Reviews*. – 1995. – Vol. 21. – № 5. – P. 463-478.
116. Recent estimates and predictions of 5-year survival in patients with gastric cancer: a model-based period analysis / Y. Li, A. Feng, S. Zheng [et al.] // *Cancer Control*. – 2022. – Vol. 29. – Article ID : 10732748221099227.
117. Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. M. Nielson, L. C. Bylsma, J. P. Fryzek [et al.] // *The Oncologist*. – 2021. – Vol. 26. – № 9. – P. e1609-e1618.
118. Results of the observational prospective RealFLOT study / E. Giommoni, D. Lavacchi, G. Tirino [et al.] // *BMC Cancer*. – 2021. – Vol. 21. – P. 1086-96.

119. Roth, A. D. Docetaxel-based chemotherapy in the treatment of gastric cancer / A. D. Roth, J. Ajani // *Annals of Oncology*. – 2003. – Vol. 14. – Suppl. 2. – P. ii41-ii44.

120. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial / C. S. Fuchs, T. Doi, R. W. Jang [et al.] // *JAMA oncology*. – 2018. – Vol. 4. – № 5. – P. e180013.

121. Safety and efficacy of weekly 5-fluorouracil/folinic acid/oxaliplatin/irinotecan in the first-line treatment of gastrointestinal cancer / S. Peinert, W. Grothe, A. Stein [et al.] // *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. – 2010. – Vol. 2. – № 3. – P. 161-174.

122. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2024 / R. L. Siegel, A. N. Giaquinto, A. Jemal // *CA : A Cancer Journal for Clinicians*. – 2024. – Vol. 74. – № 1. – P. 12-49.

123. Staging laparoscopy in the management of gastric cancer: a population-based analysis / P. J. Karanicolas, E. B. Elkin, L. M. Jacks [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2011. – Vol. 213. – № 5. – P. 644-651.

124. Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Interim results from DANTE, a randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT- AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK. / S. E. Al-Batran, S. Lorenzen, P. Thuss-Patience [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol.40. – № 16\_suppl. – P. 4003-4003.

125. Surgical treatment for gastric cancer: the Japanese approach / K. Maruyama, M. Sasako, T. Kinoshita [et al.] // *Seminars in Oncology*. – 1996. – Vol. 23. – № 3. – P. 360-368.

126. Taxanes: an overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics / U. Vaishampayan, R. E. Parchment, B. R. Jasti, M. Hussain // *Urology*. – 1999. – Vol. 54. – № 6A Suppl. – P. 22-29.

127. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system / I. D. Nagtegaal, R. D. Odze, D. Klimstra [et al.] // *Histopathology*. – 2020. – Vol. 76. – № 2. – P. 182-188.

128. The 4th St. Gallen EORTC Gastrointestinal Cancer Conference: controversial issues in the multimodal primary treatment of gastric, junctional and oesophageal adenocarcinoma / M. P. Lutz, J. R. Zalberg, M. Ducreux [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2019. – Vol. 112. – P. 1-8.

129. The Comparison of FLOT and DCF Regimens as Perioperative Treatment for Gastric Cancer / G. Uçar, S. Sekmek, İ. Karahan [et al.] // *Oncology*. – 2024. – Vol. 103 – № 2. – P. 128-133.

130. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017 / GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators // *The Lancet. Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 5. – № 1. – P. 42-54.

131. The role of lymphadenectomy in curative surgery for gastric cancer / J. Soga, K. Kobayashi, J. Saito [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 1979. – Vol. 3. – № 6. – P. 701-708.

132. The Surgical Risk Scale as an improved tool for risk-adjusted analysis in comparative surgical audit / R. Sutton, S. Bann, M. Brooks, S. Sarin // *The British Journal of Surgery*. – 2002. – Vol. 89. – № 6. – P. 763-768.

133. Tintelnot J. Pembrolizumab and trastuzumab in combination with FLOT in the perioperative treatment of HER2-positive, localized esophagogastric adenocarcinoma—a phase II trial of the AIO study group (AIO STO 0321) / J. Tintelnot, A. Stein, S. E. Al-Batran [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2023. – Vol. 13. – Article 1272175.

134. Total neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX regimen in patients with resectable locally advanced gastric and gastroesophageal junction cancer / M. V. Sedova, M. A. Batov, A. A. Kolomeytseva [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2023. – Vol. 34, suppl. 2. – P. S852-S886.

135. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study / P. C. Thuss-Patience, M. A. Shah, A. Ohtsu [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2017. – Vol. 18. – № 5. – P. 640-653.

136. 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 / R. D. Hofheinz, S. Hegewisch-Becker, V. Kunzmann [et al.] // *International journal of cancer*. – 2021. – Vol. 149. – № 6. – P. 1322-1331.

137. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial / Y. J. Bang, E. Van Cutsem, A. Feyereislova [et al.] // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – № 9742. – P. 687-697.

138. Trudeau, M. E. Docetaxel: a review of its pharmacology and clinical activity / M. E. Trudeau // *The Canadian Journal of Oncology*. – 1996. – Vol. 6. – № 1. – P. 443-457.

139. Use of endoscopic ultrasound in the preoperative staging of gastric cancer: a multi-institutional study of the US gastric cancer collaborative / G. Spolverato, A. Ejaz, Y. Kim [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2015. – Vol. 220. – № 1. – P. 48-56.