

## От главного редактора

### Уважаемые коллеги!

Журнал «Современная Онкология» традиционно акцентирует внимание читателей на актуальных вопросах фундаментальной и клинической онкологии. В настоящее время отмечается стремительное развитие концепции неоадьювантной терапии опухолей органов пищеварения. Так, в лечении рака желудка за последние десятилетия произошел масштабный поворот в сторону широкого применения многокомпонентной периоперационной химиотерапии при местно-распространенных формах заболевания. В то же время внедрение в рутинную клиническую практику таких агрессивных комбинаций химиопрепаратов, как FLOT, требует не только анализа результатов рандомизированных многоцентровых исследований, но и скрупулезной оценки отечественного опыта. Представленная ниже серия статей подготовлена рядом ведущих российских специалистов по комбинированному лечению рака желудка и посвящена различным аспектам данной проблемы. Представлены исследования, направленные на сравнительную оценку периоперационного и адьювантного режимов лечения (Н.Е. Семенов и соавт., МКНЦ им. А.С. Логина; Осминин С.В. и соавт., Сеченовский Университет, Москва), поиск клинических предикторов патоморфологического ответа на лечение (Н.М. Киселев и соавт., Приволжский исследовательский медицинский университет), изучение переносимости режима FLOT в реальной клинической практике (Д.С. Федоринов и соавт., ГКБ имени С.С. Юдина, Москва).

Академик И.В. Поддубная

CC BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

# Сравнение эффективности неоадьювантной химиотерапии в режиме FLOT и адьювантной химиотерапии в режиме XELOX/FOLFOX у больных местно-распространенным раком желудка. Ретроспективное исследование

Н.Н. Семёнов<sup>1</sup>, Р.Е. Израилов<sup>1</sup>, Н.Е. Семёнов<sup>✉1</sup>, Л.Г. Жукова<sup>1</sup>, П.С. Феоктистова<sup>1</sup>, Д.А. Матвейчук<sup>1</sup>, И.Е. Хатьков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

**Введение.** До настоящего времени нет единого мнения в вопросе предпочтительной этапности комбинированного лечения больных местно-распространенным раком желудка (проведение периоперационной химиотерапии – ПОХТ или первичное выполнение хирургического вмешательства). Прямое сравнения этих подходов ранее не проводилось.

**Цель.** Сравнить в рамках ретроспективного анализа 3-летнюю безрецидивную (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) у больных, получавших ПОХТ в режиме FLOT или адьювантную ХТ режиме XELOX/FOLFOX по поводу местно-распространенного рака желудка.

**Материалы и методы.** В оценку включены 153 больных, которым проводили ПОХТ в режиме FLOT, и 171 больной, у которых I этапом выполнено хирургическое вмешательство. При оценке исходных характеристик показано, что в группе ПОХТ значимо чаще встречались больные со статусом по ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) 1–2, клинической стадией cT4a–b, cN2–3 и 4–м типом по Borjesson. Морфологические характеристики: степень дифференцировки, наличие перстневидных клеток, гиперэкспрессия HER2/neu, микросателлитная нестабильность, чувствительность к иммунотерапии (по Combined Positive Score) не различались.

**Результаты.** При медиане наблюдения 40 мес показано, что отдаленные результаты, оцененные у всех включенных больных, были лучше в группе с первичным хирургическим лечением: 3-летняя БРВ 55 и 40% (отношение рисков – ОР 1,33, 95% доверительный интервал – ДИ 1,08–1,64;  $p=0,007$ ); 3-летняя ОВ – 68 и 56% (ОР 1,36, 95% ДИ 1,02–1,8;  $p=0,04$ ) соответственно. Однако при оценке больных с выполненным хирургическим этапом в группе ПОХТ ( $n=121$ , 79%) результаты не различались: 3-летняя БРВ 55 и 50% (ОР 0,9, 95% ДИ 0,71–1,16;  $p=0,97$ ), 3-летняя ОВ – 68 и 63% (ОР 1,1, 95% ДИ 0,84–1,59;  $p=0,97$ ). Недостаточный объем проведенной адьювантной ХТ (<75% дозы) значимо ухудшал отдаленные результаты (3-летняя ОВ 43 и 71%;  $p=0,002$ ).

**Заключение.** Полученные данные ретроспективного анализа не позволили выявить преимуществ какого-либо из подходов при условии выполнения хирургического этапа у больных, получавших ПОХТ. Для получения более объективных результатов необходимо провести рандомизированные мультицентровые исследования в условиях референсных центров, обеспечивающих необходимую мощность выборки, качество диагностики и лечения. Исходя из этого дизайн будущих исследований должен основываться на гипотезе отсутствия преимущества (non-inferiority), что неминуемо влечет за собой значительное увеличение необходимого числа наблюдений для получения достоверных результатов.

**Ключевые слова:** рак желудка, местно-распространенный рак желудка, сравнение эффективности режимов химиотерапии, неоадьювантная химиотерапия, адьювантная химиотерапия, периоперационная химиотерапия, режим FLOT, режим XELOX/FOLFOX

**Для цитирования:** Семёнов Н.Н., Израилов Р.Е., Семёнов Н.Е., Жукова Л.Г., Феоктистова П.С., Матвейчук Д.А., Хатьков И.Е. Сравнение эффективности неоадьювантной химиотерапии в режиме FLOT и адьювантной химиотерапии в режиме XELOX/FOLFOX у больных местно-распространенным раком желудка. Ретроспективное исследование. Современная Онкология. 2024;26(3):269–275. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202981

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

# Comparison of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy with FLOT regimen and adjuvant chemotherapy with XELOX/FOLFOX regimen in patients with locally advanced gastric cancer: A retrospective study

Nikolai N. Semenov<sup>1</sup>, Roman E. Izrailov<sup>1</sup>, Nikolaj E. Semenov<sup>✉1</sup>, Liudmila G. Zhukova<sup>1</sup>, Polina S. Feoktistova<sup>1</sup>, Danila A. Matvechuk<sup>1</sup>, Igor E. Khatkov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** To date, there is no consensus on the preferred sequence of combined treatment in patients with locally advanced gastric cancer (perioperative chemotherapy – POCT or primary surgical treatment). No direct comparison of these approaches had been conducted before.

**Aim.** To compare, in retrospective analysis, 3-year relapse-free (RFS) and overall survival (OS) in patients receiving POCT FLOT or adjuvant chemotherapy XELOX/FOLFOX for locally advanced gastric cancer.

**Materials and methods.** The assessment included 153 patients who underwent POCT FLOT and 171 patients who underwent surgical treatment at the first stage. When evaluating the initial characteristics, it was shown that patients with ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) stage 1-2, clinical stage cT4a-b, cN2-3 and Bormann type 4 to were significantly more common in the POCT group. Morphological characteristics: grade, presence of signet cell carcinoma, HER2/neu overexpression, microsatellite instability, sensitivity to immunotherapy (Combined Positive Score) didn't differ.

**Results.** With a median follow-up of 40 months, it was shown that the long-term results assessed in all included patients were better in the group with primary surgical treatment: 3-year RFS was 55 and 40% (risk ratio – RR 1.33, 95% confidence interval – CI 1.08–1.64;  $p=0.007$ ). 3-year OS was 68 and 56% (RR 1.36, 95% CI 1.02–1.8;  $p=0.04$ ), respectively. However, when evaluating patients who received surgical treatment in the POCT group ( $n=121$ , 79%), the results did not differ: 3-year RFS 55 and 50% (RR 0.9, 95% CI 0.71–1.16;  $p=0.97$ ), 3-year OS 68 and 63% (RR 1.1, 95% CI 0.84–1.59;  $p=0.97$ ). Insufficient volume of adjuvant chemotherapy (<75% of the dose) significantly worsened long-term results (3-year OS 43 and 71%;  $p=0.002$ ).

**Conclusion.** The obtained data of a retrospective analysis did not reveal the advantages of any of the approaches provided that the surgical stage was performed in patients receiving POCT. To obtain more objective results, it is necessary to conduct randomized multicenter studies in the high volume centers, providing the necessary sample capacity, quality of diagnosis and treatment. Thus, the design of future studies should be based on the hypothesis of non-inferiority, which inevitably entails a significant increase in the required number of observations to obtain reliable sampling power.

**Keywords:** gastric cancer, locally advanced gastric cancer, comparison of the effectiveness of chemotherapy regimens, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, perioperative chemotherapy, FLOT regimen, XELOX/FOLFOX regimen

**For citation:** Semenov NN, Izrailov RE, Semenov NE, Zhukova LG, Feoktistova PS, Matvechuk DA, Khatkov IE. Comparison of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy with FLOT regimen and adjuvant chemotherapy with XELOX/FOLFOX regimen in patients with locally advanced gastric cancer: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):269–275. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202981

## Введение

Преимущества комбинированного лечения (КЛ) при местно-распространенном раке желудка (МРРЖ и РЖ) в настоящее время не вызывают сомнений. Наибольшее распространение получили 2 подхода: условные «европейский», базирующийся на 2 ключевых исследованиях MAGIC [1] и FLOT-4 [2], который предусматривает I этапом неoadъювантную химиотерапию

(НАХТ и ХТ), и «азиатский», основанный на результатах исследований CLASSIC [3], ACTS-GC [4], JCLASSIC-PII [5], при котором на I этапе выполняется хирургическое вмешательство с адъювантной ХТ (АХТ).

Расширение объема лимфодиссекции до D2 привело к значительному улучшению общей выживаемости (ОВ) в Японии [6–8], но воспроизвести этот результат в Европе не удалось [9–11].

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Семёнов Николай Евгеньевич – канд. мед. наук, врач-хирург отделения высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: n.semenov@mknc.ru

Семёнов Николай Николаевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии №1 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Израилов Роман Евгеньевич – д-р мед. наук, рук. отд. высокотехнологичной хирургии и эндоскопии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Жукова Людмила Григорьевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Феоктистова Полина Сергеевна – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием №1 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». SPIN-код: 9638-4788; Author ID: 654495

Матвейчук Данила Алексеевич – хирург-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Хатков Игорь Евгеньевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», зав. каф. факультетской хирургии №2 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

✉ Nikolaj E. Semenov – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: n.semenov@mknc.ru; ORCID: 0000-0001-5543-199X

Nikolai N. Semenov – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-4691-7490

Roman E. Izrailov – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-1935-869X

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-4848-6938

Polina S. Feoktistova – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-0340-7119

Danila A. Matvechuk – surgeon oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-8801-4903

Igor E. Khatkov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0002-4088-8118

Таблица 1. Результаты основных исследований эффективности ПОХТ при резектабельном РЖ  
Table 1. The results of the main studies of the effectiveness of perioperative chemotherapy in resectable gastric cancer

| Исследование | Начало включения | Число пациентов, абс. | Режим                    | Длительность | Модальность ХТ | ОВ, %           | p      |
|--------------|------------------|-----------------------|--------------------------|--------------|----------------|-----------------|--------|
| ACTS-GC [4]  | Октябрь 2001 г.  | 529                   | S-1                      | 12 мес       | АХТ            | 80,1 (3-летняя) | 0,01   |
|              |                  | 530                   | Наблюдение               |              |                | 70,1 (3-летняя) |        |
| CLASSIC [3]  | Июнь 2006 г.     | 512                   | XELOX                    | 8 курсов     | АХТ            | 78,0 (5-летняя) | 0,0001 |
|              |                  | 515                   | Наблюдение               |              |                | 69,0 (5-летняя) |        |
| FNCLCC/FFCD  | Ноябрь 1995 г.   | 113                   | Цисплатин + 5-фторурацил | 3 курса      | НАХТ           | 38,0 (5-летняя) | 0,02   |
|              |                  | 111                   | Наблюдение               |              |                | 24,0 (5-летняя) |        |
| MAGIC [1]    | Июль 1994 г.     | 250                   | ECF                      | 3+3 курса    | ПОХТ           | 36,0 (5-летняя) | 0,001  |
|              |                  | 253                   | Наблюдение               |              |                | 23,0 (5-летняя) |        |
| FLOT [2]     | Август 2010 г.   | 360                   | ECF/ECX                  | 3+3 курса    | ПОХТ           | 36,0 (5-летняя) | 0,012  |
|              |                  | 356                   | FLOT                     | 4+4 курса    |                | 58,0 (5-летняя) |        |

Это послужило поводом для изучения эффективности периперационной ХТ (ПОХТ) в Великобритании (исследование MAGIC), результаты которого убедили в преимуществе ПОХТ по сравнению с только хирургическим лечением (ХЛ), так как 5-летняя ОВ увеличилась в 1,5 раза – с 23 до 36%. К преимуществам подхода с проведением на I этапе ХТ авторы отнесли перспективу уменьшения стадии заболевания, ранней эрадикации отдаленных микрометастазов, раннего уменьшения связанных с опухолью симптомов и оценки чувствительности опухоли к проводимому системному противоопухолевому лечению. В странах Азии добавление ХТ к ХЛ также оказалось эффективным, с той разницей, что приоритет в этапности отдан хирургии. Другой особенностью оказалось то, что использование монотерапии (S-1/тегафур) или двойных (XELOX) комбинаций в Азии демонстрировало не худшие результаты, чем использование тройных (ECF, FLOT) комбинаций в Европе (табл. 1).

Тем не менее, несмотря на проведенные исследования, до настоящего времени нет единого мнения в вопросе предпочтительной последовательности начального и последующих этапов КЛ у больных МРРЖ. Остается также вопрос, какие именно категории больных демонстрируют лучшие результаты при начале лечения с ХТ. В связи с этим нами проведено исследование, цель которого – сравнить в рамках ретроспективного анализа безрецидивную (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) у больных, получавших ПОХТ или АХТ по поводу МРРЖ.

## Цель исследования

Первичная: сравнить в рамках ретроспективного анализа 3-летнюю БРВ и ОВ у больных, получавших ПОХТ или АХТ по поводу МРРЖ.

Вторичная:

- оценить влияние на отдаленные результаты (БРВ и ОВ) интенсивности проведенной ПОХТ и АХТ;
- оценить соответствие клинического и морфологического стадирования у больных с первичным хирургическим лечением.

## Материалы и методы

**Пери(пред-)операционную терапию по схеме FLOT** получили 153 пациента. ПОХТ FLOT (доцетаксел 50 мг/м<sup>2</sup>; оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup>; кальция фолиат 200 мг/м<sup>2</sup> и 5-фторурацил 2600 мг/м<sup>2</sup> инфузия 24 ч; интервал между курсами 2 нед) предусматривала проведение 4 курсов до операции и 4 курсов после нее или все 8 курсов до операции.

**Первичное ХЛ (ПХЛ) и затем АХТ в режиме XELOX** или FOLFOX получил 171 пациент. АХТ XELOX (оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> и вечером начало приема капецитабина в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день, в 1–14-й дни; курс возобновлялся на 3-ю неделю) заключалась в проведении 6–8 курсов или 8–12 курсов ХТ в режиме FOLFOX (оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup>; кальция фолиат 200 мг/м<sup>2</sup> и 5-фторурацил 2600 мг/м<sup>2</sup> в день, инфузия 24 ч; интервал между курсами – 2 нед).

ХЛ выполняли в объеме, определенном предоперационной оценкой распространенности первичной опухоли, в соответствии с клиническими рекомендациями Японской ассоциации по лечению РЖ. Выбор хирургического доступа основывался на доступных данных 3 крупных рандомизированных исследований, подтвердивших онкологическую безопасность выполнения радикальных вмешательств лапароскопическим способом, в том числе при МРРЖ, которые по данным исследований KCLASS-02 (Южная Корея), CLASS-01 (Китай), JLSG0901 (Япония) не увеличивали частоту локорегионарных и перитонеальных рецидивов, а также частоту послеоперационных осложнений [12–14]. Учитывая эти данные, а также наибольший в стране опыт ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» в выполнении радикальных минимально инвазивных операций по поводу РЖ, резекционные вмешательства выполнялись лапароскопическим способом. Лимфаденэктомия в объеме D2 выполнена у всех больных.

Сроки выполнения ХЛ составляли до 4 нед после завершения НАХТ. Начало АХТ – в течение 6 нед после ХЛ.

## Статистический анализ

В оценку включены все пациенты из регистра ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», которым проведено КЛ по поводу МРРЖ в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» с 2016 по 2023 г. (324 больных).

В оценку не включали пациентов, получавших другие режимы ПОХТ (n=71), другие схемы, кроме XELOX/FOLFOX, в адъювантном режиме (n=53) и никакого адъювантного лечения по поводу II–III стадии РЖ (n=63).

Для статистической обработки использовалась программа IBM SPSS Statistics версии 26.

Непараметрические данные анализировали с использованием теста  $\chi^2$  или критерия Фишера в зависимости от количества наблюдений. Выживаемость рассчитывали методом Каплана–Мейера, различия оценивались log-rank-тестом; для медианы выживаемости указывали 95% доверительный интервал (ДИ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

БРВ исчислялась как время от начала любого варианта противоопухолевого лечения (для группы пациентов, которым начата НАХТ, – дата ее старта, а для пациентов, которым на I этапе выполнено хирургическое вмешательство, – дата операции) до прогрессирования заболевания, а ОВ – до даты смерти или последнего наблюдения.

Медиана времени наблюдения составила 40 мес.

## Характеристика пациентов

В табл. 2 представлены характеристики всех больных, включенных в исследование.

При оценке характеристик больных до начала лечения стало очевидно, что решение о начале НАХТ значимо чаще принималось у больных со статусом ECOG 1-2, клинической стадией cT4a-b, cN2-3 и, соответственно, III стадией и 4-м типом по Bormann. При принятии решения о начале

| Таблица 2. Характеристика больных, включенных в оценку<br>Table 2. Characteristics of patients included in the assessment                                          |                                      |                                       |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------|
| Характеристика                                                                                                                                                     | FLOT пери-<br>операционно<br>(n=153) | XELOX/FOLFOX<br>адьювантно<br>(n=171) | p      |
| <b>Клинические данные</b>                                                                                                                                          |                                      |                                       |        |
| Мужчины, абс. (%)                                                                                                                                                  | 91 (59,5)                            | 103 (60,2)                            | 0,9    |
| Возраст, лет                                                                                                                                                       | 59,4 (25,1–78,0)                     | 62,6 (32,8–81,2)                      | 0,85   |
| Статус ECOG, абс. (%)                                                                                                                                              |                                      |                                       |        |
| 0                                                                                                                                                                  | 76 (54,7)                            | 118 (69)                              | 0,004  |
| 1                                                                                                                                                                  | 57 (37,3)                            | 21 (12,3)                             | 0,001  |
| 2                                                                                                                                                                  | 6 (3,9)                              | 15 (8,8)                              | 0,11   |
| не известно                                                                                                                                                        | 14 (9,2)                             | 17 (9,9)                              | 0,85   |
| <b>Инструментальная диагностика</b>                                                                                                                                |                                      |                                       |        |
| Стадия сТ, абс. (%)                                                                                                                                                |                                      |                                       |        |
| 1                                                                                                                                                                  | 0 (0)                                | 20 (11,7)                             | <0,001 |
| 2                                                                                                                                                                  | 16 (10,5)                            | 37 (21,6)                             | 0,007  |
| 3                                                                                                                                                                  | 73 (47,7)                            | 82 (48)                               | 0,82   |
| 4a                                                                                                                                                                 | 53 (34,6)                            | 18 (10,5)                             | <0,001 |
| 4b                                                                                                                                                                 | 7 (4,6)                              | 1 (0,6)                               | 0,03   |
| Стадия сN, абс. (%)                                                                                                                                                |                                      |                                       |        |
| 0                                                                                                                                                                  | 12 (7,8)                             | 60 (35,1)                             | <0,001 |
| 1                                                                                                                                                                  | 77 (50,3)                            | 86 (50,3)                             | 1      |
| 2                                                                                                                                                                  | 49 (32)                              | 11 (6,4)                              | <0,001 |
| 3                                                                                                                                                                  | 11 (7,2)                             | 1 (0,6)                               | <0,001 |
| N1-3                                                                                                                                                               | 141 (89,1)                           | 98 (57,3)                             | <0,001 |
| Клиническая стадия, абс. (%)                                                                                                                                       |                                      |                                       |        |
| I                                                                                                                                                                  | 1 (0,7)                              | 41 (25,9)                             | <0,001 |
| II                                                                                                                                                                 | 24 (16,8)                            | 35 (22,2)                             | 0,24   |
| III                                                                                                                                                                | 118 (82,5)                           | 82 (53,6)                             | <0,001 |
| Тип по Bormann, абс. (%)                                                                                                                                           |                                      |                                       |        |
| 1                                                                                                                                                                  | 4 (3,1)                              | 8 (4,6)                               | 0,39   |
| 2                                                                                                                                                                  | 14 (9,2)                             | 39 (22,8)                             | <0,001 |
| 3                                                                                                                                                                  | 83 (54,2)                            | 82 (47,9)                             | 0,26   |
| 4                                                                                                                                                                  | 16 (10,5)                            | 6 (3,5)                               | 0,01   |
| не известно                                                                                                                                                        | 36 (23,5)                            | 36 (21)                               | –      |
| Диагностическая лапароскопия +<br>перитонеальный смыв, абс. (%)                                                                                                    | 128 (83,7)                           | 98 (57,3)                             | <0,001 |
| <b>Морфологическая диагностика</b>                                                                                                                                 |                                      |                                       |        |
| Гистологическая форма, абс. (%)                                                                                                                                    |                                      |                                       |        |
| аденокарцинома Gr 1-2                                                                                                                                              | 40 (26,1)                            | 49 (28,7)                             | 0,6    |
| аденокарцинома Gr 3-4                                                                                                                                              | 67 (43,8)                            | 88 (51,5)                             | 0,18   |
| перстневидноклеточный рак                                                                                                                                          | 36 (23,5)                            | 28 (16,4)                             | 0,12   |
| не известно                                                                                                                                                        | 10 (6,5)                             | 6 (3,5)                               | –      |
| HER2/неу положительный, абс. (%)                                                                                                                                   | 7/82 (8,5)                           | 2/53 (3,4)                            | 0,3    |
| MSI, абс. (%)                                                                                                                                                      | 6/68 (8,8)                           | 4/34 (11,8)                           | 0,7    |
| CPS>10, абс. (%)                                                                                                                                                   | 11/72 (15,3)                         | 3/37 (8,1)                            | 0,37   |
| <b>Лабораторная диагностика</b>                                                                                                                                    |                                      |                                       |        |
| Анемия, степень, абс. (%)                                                                                                                                          |                                      |                                       |        |
| 0                                                                                                                                                                  | 85 (55,6)                            | 97 (56,7)                             | 0,91   |
| 1                                                                                                                                                                  | 26 (17,2)                            | 40 (23,1)                             | 0,17   |
| 2                                                                                                                                                                  | 23 (15,0)                            | 15 (8,8)                              | 0,08   |
| Отношение нейтрофилы/<br>лимфоциты (медиана)                                                                                                                       | 2,3                                  | 2,8                                   | 0,07   |
| Альбумин >34, абс. (%)                                                                                                                                             | 114 (74,5)                           | 123 (71,9)                            | 0,62   |
| РЗА>5 нг/мл, абс. (%)                                                                                                                                              | 11/46 (23,9)                         | 2/22 (9,1)                            | 0,2    |
| CA 19-9>30 МЕ/мл, абс. (%)                                                                                                                                         | 9/53 (17,0)                          | 1/18 (5,5)                            | 0,28   |
| <b>Примечание.</b> CPS – Комбинированная положительная оценка (Combined Positive Score), РЗА – раково-эмбриональный антиген, CA 19-9 – углеводный антиген CA 19-9. |                                      |                                       |        |

НАХТ диагностическая лапароскопия с перитонеальным смывом выполнялась значимо чаще. Интересно, что морфологические характеристики опухоли: степень дифференцировки, наличие перстневидноклеточного рака, наличие гиперэкспрессии HER2/неу, микросателлитной нестабильности, чувствительность к иммунотерапии (по Combined Positive Score) – не учитывались при выборе подхода. Не учитывались также лабораторные показатели, такие как

| Таблица 3. Объем и тип хирургического вмешательства<br>Table 3. Extent and type of surgery |                                                |                                                 |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------|
| Характеристика                                                                             | FLOT пери-<br>операционно<br>(n=153), абс. (%) | XELOX/FOLFOX<br>адьювантно<br>(n=171), абс. (%) | p                 |
| Оперированы                                                                                | 121 (79)                                       | 171 (100)                                       | Не примени-<br>мо |
| Тип операции                                                                               |                                                |                                                 |                   |
| гастрэктомия                                                                               | 69 (57)                                        | 70 (40,9)                                       | 0,008             |
| дистальная резекция                                                                        | 49 (40,5)                                      | 94 (55)                                         | 0,02              |
| проксимальная резекция                                                                     | 3 (2,5)                                        | 5 (2,9)                                         | 1                 |
| Хирургический способ                                                                       |                                                |                                                 |                   |
| открытый                                                                                   | 31 (25,6)                                      | 52 (30,4)                                       | 0,43              |
| лапароскопический                                                                          | 89 (73,6)                                      | 112 (65,5)                                      | 0,16              |
| роботассистированный                                                                       | 1 (0,8)                                        | 5 (2,9)                                         | 0,4               |

| Таблица 4. Морфологическое исследование удаленной опухоли<br>Table 4. Morphological examination of the removed tumor |                                      |                                       |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------|
| Характеристика                                                                                                       | FLOT пери-<br>операционно<br>(n=153) | XELOX/FOLFOX<br>адьювантно<br>(n=171) | p            |
| Стадия (y)pT, абс. (%)                                                                                               |                                      |                                       |              |
| 1                                                                                                                    | 14 (11,6)                            | 16 (9,3)                              | 0,56         |
| 2                                                                                                                    | 21 (17,4)                            | 34 (19,9)                             | 0,65         |
| 3                                                                                                                    | 41 (33,9)                            | 69 (40,4)                             | 0,27         |
| 4a                                                                                                                   | 30 (24,8)                            | 47 (27,5)                             | 0,68         |
| 4b                                                                                                                   | 5 (4,1)                              | 4 (2,3)                               | 0,5          |
| Стадия (y)pN, абс. (%)                                                                                               |                                      |                                       |              |
| 0                                                                                                                    | 47 (38,8)                            | 53 (31)                               | 0,21         |
| 1                                                                                                                    | 21 (17,3)                            | 48 (28,1)                             | 0,04         |
| 2                                                                                                                    | 28 (23,1)                            | 33 (19,3)                             | 0,47         |
| 3                                                                                                                    | 22 (18,2)                            | 36 (21,1)                             | 0,56         |
| N+                                                                                                                   | 61 (50,4)                            | 117 (68,4)                            | 0,002        |
| Морфологическая стадия, абс. (%)                                                                                     |                                      |                                       |              |
| pCR                                                                                                                  | 6 (6,5)                              | Не применимо                          | –            |
| I                                                                                                                    | 26 (19,4)                            | 25 (14,7)                             | 0,2          |
| II                                                                                                                   | 31 (23,1)                            | 76 (44,7)                             | <0,001       |
| III                                                                                                                  | 56 (47,8)                            | 69 (40,6)                             | 0,9          |
| Другие критерии                                                                                                      |                                      |                                       |              |
| V0                                                                                                                   | 48 (44,4)                            | 40 (30,3)                             | 0,03         |
| L0                                                                                                                   | 47 (43,9)                            | 39 (27,5)                             | 0,03         |
| Pn0                                                                                                                  | 48 (44,4)                            | 40 (30,3)                             | 0,03         |
| R0                                                                                                                   | 107 (97,3)                           | 141 (97,0)                            | 1            |
| Лимфатические узлы (среднее)<br>пораженные<br>исследованные                                                          | 4,7<br>35,4                          | 3,85<br>30,5                          | 0,46<br>0,44 |

уровень альбумина, гемоглобина или уровень опухолевых маркеров.

В целом можно отметить, что решение в пользу НАХТ принималось у заведомо более прогностически неблагоприятной группы по данным предоперационного обследования.

Хирургическое лечение

Объем и тип хирургического вмешательства представлены в табл. 3.

Гастрэктомия достоверно чаще выполнялась у больных после НАХТ, что в ряде случаев соответствовало более распространенному по стенке желудка опухолевому процессу, более агрессивным морфологическим формам опухоли. В то же время мини-инвазивные вмешательства выполнялись с одинаковой частотой в обеих группах.

Из 153 пациентов, начинавших НАХТ, 32 (20,9%) больным не удалось провести ХЛ. Из них у 24 (66,7%) пациентов причиной послужило прогрессирование опухолевого процесса, у 8 (22%) на фоне лечения сохранились противопоказания к ХЛ ввиду исходной распространенности опухолевого процесса.

Морфологическая оценка

При проведении морфологической оценки удаленной опухоли получены следующие результаты (табл. 4).



Рис. 1. Оценка БРВ по методу Каплана–Мейера у всех включенных в исследование больных.  
Fig. 1. Kaplan–Meier assessment of disease-free survival in all study patients.

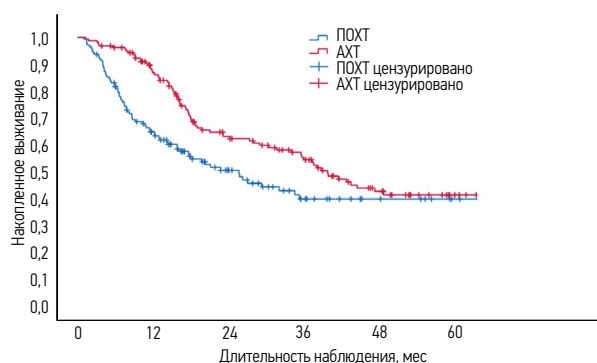


Рис. 2. Оценка ОВ по методу Каплана–Мейера у всех включенных в исследование больных.  
Fig. 2. Kaplan–Meier assessment of overall survival (ОС) in all study patients.

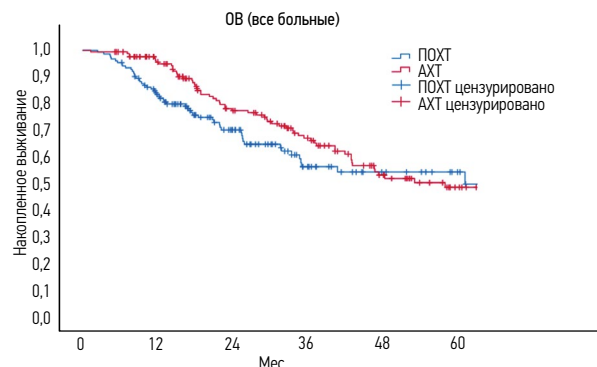


Рис. 3. Оценка БРВ по методу Каплана–Мейера у больных после КЛ.  
Fig. 3. Kaplan–Meier assessment of DFS in patients after combined modality treatment.

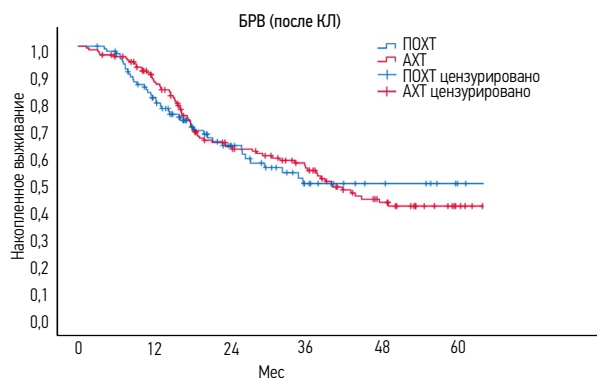
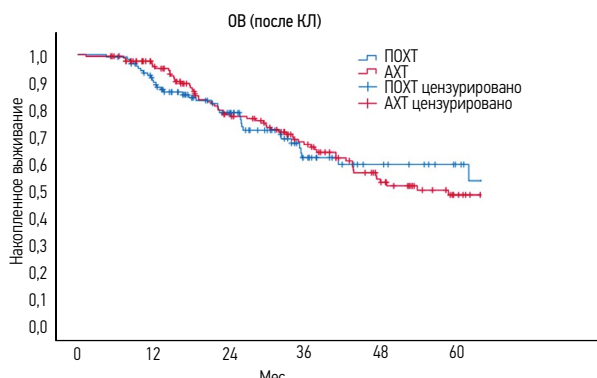


Рис. 4. Оценка ОВ по методу Каплана–Мейера у больных после КЛ.  
Fig. 4. Kaplan–Meier assessment of OS in patients after combined modality treatment.



Если при предоперационном стадировании группа ПОХТ была очевидно более неблагоприятной, то при исследовании удаленной опухоли стадии уРТ встречались с равной частотой, а стадии N+ отмечались значительно чаще в группе с ПХЛ, что вновь поднимает вопрос о качестве предоперационного стадирования.

Лимфоваскулярная и периневральная инвазия также значительно чаще отмечалась при ПХЛ. Влияния на частоту R0 выбранная тактика не оказывала.

Лекарственный патоморфоз после проведенной НАХТ оценен у 92 (76%) больных (по Ryan). При оценке степени патоморфоза: 1-я степень (полный морфологический эффект) отмечена у 6 (6,5%) больных, 2-я степень (большая часть опухоли представлена фиброзом) у 40 (43,5%) больных, 3-я степень (слабый или отсутствие патоморфоза) у 46 (50%) больных.

## Результаты

Трехлетняя БРВ у всех включенных больных (intention-to-treat) составила 40% в группе НАХТ/АХТ, 55% в группе с ПХЛ (ОР 1,33, 95% ДИ 1,08–1,64;  $p=0,007$ ). Трехлетняя ОВ составила 56% в группе НАХТ/АХТ и 68% – в группе с ПХЛ (ОР 1,36, 95% ДИ 1,02–1,8;  $p=0,04$ ; рис. 1 и 2).

Таким образом, с учетом 20,1% больных без хирургического этапа, больные с периоперационным сценарием демонстрировали очевидно худшие результаты в сравнении с больными, которым I этапом выполнено ХЛ.

Оценивая группу больных, получивших КЛ (лекарственное – ЛЛ и ХЛ), получили следующие результаты.

В группе ПОХТ 3-летняя БРВ составила 50%, в группе с ПХЛ – 55% (ОР 0,9, 95% ДИ 0,71–1,16;  $p=0,97$ ; рис. 3), а ОВ – 63%, в группе с ПХЛ – 68% (ОР 1,1, 95% ДИ 0,84–1,59;  $p=0,97$ ; рис. 4).

При оценке результатов наглядно показано, что, несмотря на менее благоприятные начальные характеристики, проведение ПОХТ (при условии выполнения хирургического удаления опухоли) эффективно в равной степени подходу с ПХЛ.

Таблица 5. ОВ и БРВ в зависимости от объема ПОХТ  
Table 5. Overall and disease-free survival depending on the perioperative chemotherapy

| Группа       | Число пациентов, абс. | 3-летняя БРВ, % | $p$  | 3-летняя ОВ, % | $p$   |
|--------------|-----------------------|-----------------|------|----------------|-------|
| Общая группа |                       |                 |      |                |       |
| 75–100% дозы | 242                   | 55,0            | 0,44 | 66,0           | 0,74  |
| <75% дозы    | 52                    | 48,0            |      | 62,0           |       |
| АХТ          |                       |                 |      |                |       |
| 75–100% дозы | 134                   | 58,0            | 0,04 | 71,0           | 0,002 |
| <75% дозы    | 37                    | 38,0            |      | 43,0           |       |
| ПОХТ         |                       |                 |      |                |       |
| 75–100% дозы | 106                   | 47,0            | 0,18 | 57,0           | 0,008 |
| <75% дозы    | 15                    | 70,0            |      | 94,0           |       |

## Влияние выполнения запланированного объема ПОХТ

При оценке объема проведенной ПОХТ у больных с выполненным ХЛ классический вариант (4 курса до и 4 после операции) проведен у 75 (62%) больных, все 8 курсов перед операцией проведены у 31 (25,6%), только 4 курса перед операцией проведено у 15 (12,4%) больных.

Из этих 15 больных послеоперационная ХТ не проводилась в связи с решением об отсутствии необходимости послеоперационного этапа у 7 больных, в связи с непереносимостью или тяжелыми послеоперационными осложнениями – у 4, у 1 больной диагностировано раннее прогрессирование и у 3 причины выяснить не удалось. Таким образом, все больные получили предоперационный этап лечения, и только 4 (5,3%) больным послеоперационный этап не проведен при наличии показаний.

АХТ в режиме XELOX проведена у 161 (94%) больного, у остальных 10 (6%) – в режиме FOLFOX. В достаточном объеме (для режима XELOX – 6–8 курсов, для FOLFOX – 8–12 курсов) АХТ

Таблица 6. Соответствие клинической и морфологической стадии у первично оперированных больных РЖ  
Table 6. Concordance of the clinical and morphological stage in primary operated patients with gastric cancer

| Клиническая стадия | Число пациентов, абс. | Морфологическая стадия, абс. |        |          | Совпадение, % | Завышена, % | Занижена, % |
|--------------------|-----------------------|------------------------------|--------|----------|---------------|-------------|-------------|
|                    |                       | pl-a-b                       | pl-a-b | pl-lla-c |               |             |             |
| cl                 | 41                    | 15                           | 18     | 8        | 35,6          | —           | 64,4        |
| cIIa-b             | 35                    | 6                            | 17     | 12       | 48,6          | 17          | 34,4        |
| cIII               | 81                    | 4                            | 39     | 38       | 46,9          | 53,1        | —           |
| cIVa               | 1                     | —                            | —      | —        | —             | —           | —           |

проведена у 134 (78,4%) больных. У остальных 37 (21,6%) причин неполного объема АХТ заключались в следующем: у 20 больных отмечено развитие побочных эффектов (6 – после гастрэктомии, остальные – после резекции желудка), у 6 больных на фоне проведения лечения отмечено прогрессирование заболевания, 1 больной умер от COVID-19 и у 10 причины остались неизвестны.

В рамках анализа отмечена тенденция: таблетированные формы фторпиримидинов после операции на желудке переносились хуже, чем парентеральное введение препаратов.

Мы рассматривали достаточным объемом ПОХТ проведение 6–8 курсов (т.е. 75–100% запланированного объема).

Таким образом, достаточный объем ПОХТ проведен у 106 (86,7%) больных, а АХТ – у 134 (78,4%) больных (ОР 0,57, 95% ДИ 0,33–0,99;  $p=0,044$ ).

Мы оценили влияние неполного объема ПОХТ на отдаленные результаты (из оценки удалены больные с ранним прогрессированием заболевания; табл. 5).

При оценке стало понятно, что в общей группе результаты интенсивности ХТ искажаются за счет больных, получавших ПОХТ. На это могло повлиять и малое число наблюдений в этой группе (большинство получали достаточный объем), и качество предоперационного стадирования.

В то же время в группе больных с ПХЛ и АХТ отчетливо продемонстрировано, что невозможность получить достаточный объем послеоперационной ХТ ведет к значительному ухудшению отдаленных результатов.

## Соответствие клинической и морфологической стадии у первично оперированных больных РЖ

Нами сопоставлены данные предоперационного и морфологического стадирования (табл. 6).

При оценке установлено, что у 64,4% пациентов с предполагаемой I стадией заболевания по результатам предоперационной оценки морфологическое исследование выявило местно-распространенный характер опухоли, что могло быть поводом для проведения предоперационной ХТ. В то же время в 8,6% случаев с клинической II–III стадией при морфологической оценке зарегистрирована I стадия, и поэтому проведение НАХТ могло быть избыточным.

## Обсуждение

Мультимодальное лечение больных МРРЖ является общепринятым стандартом в мировой практике. При этом оптимальным хирургическим объемом считается выполнение одного из видов анатомической резекции желудка, позволяющей достичь чистоты краев резекции в сочетании с D2-лимфаденэктомией. Необходимость проведения предоперационной ХТ остается предметом дискуссий и показанием к новым клиническим исследованиям. Принципиально различия заключаются в применении адъювантной («азиатский» подход) или периоперационной («европейский» подход) схем ХТ.

С целью выяснить, возможна ли деэскалация режима ПОХТ (например, 3-компонентного режима FLOT до 2-компонентного XELOX/FOLFOX), нами ранее проведена ретроспективная оценка 333 больных, получавших 2- и 3-компонентные режимы ПОХТ [15]. Продemonстрировано, что использование 2-компонентных режимов ПОХТ значительно ухудшает отдаленные результаты (медиана ОВ не была достигнута для 3-компонентных

режимов и составила 25,1 мес для группы 2-компонентного режима;  $p=0,003$ ). Именно поэтому привлекательная идея об использовании менее агрессивных режимов в ПОХТ, вероятно, не может быть применена.

Клинические рекомендации Минздрава России не ограничивают врачей в выборе I этапа лечения: «у пациентов с диагнозом РЖ проведение КЛ доступно по одному из вариантов:

1) при  $cT \geq 2N$  любое M0 – ПОХТ;

2) в случае начала лечения с R0 оперативного вмешательства и pT любое N1–3M0, pT4N0M0 или pT3N0M0 при наличии одного или нескольких негативных факторов прогноза (низкодифференцированная опухоль, лимфоваскулярная, периневральная инвазия, возраст старше 50 лет, лимфодиссекция <D2, исследовано менее 15 лимфоузлов) – рекомендовано проведение АХТ» [16].

В связи с этим мы предприняли попытку оценить результаты обоих подходов у российской популяции больных МРРЖ.

Как и в любом ретроспективном исследовании, трудно ожидать равномерного распределения больных по прогностическим признакам. Так и в нашей оценке, отражающей подходы врачей к тактике лечения, прогностически неблагоприятным больным на I этапе преимущественно проводили химиотерапию.

Не удалось выполнить радикального удаления опухоли желудка после проведения НАХТ у 20,9% больных. Для сравнения: в исследовании MAGIC [1] эта цифра составила 30,7%; в исследовании FLOT-4 [2] в группе, получавшей ECX, – 13%, а в группе, получавшей FLOT, – 7%; в исследовании FNCLCC/FFCD [10] – 7,1%.

Высокая частота невыполнения ХЛ после НАХТ, на наш взгляд, связана с тем, что большинству больных с неблагоприятным прогнозом на I этапе предпочитали проводить ЛЛ. В то же время нельзя не отметить, что результаты предоперационного обследования не в полной мере отражали истинную распространенность заболевания. Так, по нашим данным, у первично оперированных больных клиническая и морфологические II–III стадии совпадали только в 30–40% случаев, а у 8,6% пациентов отмечалась миграция стадии до I, что могло быть причиной избыточного проведения ХТ в группе НАХТ.

Однако, несмотря на условность и субъективность предоперационного обследования и оценки состояния больного, в случае удаления опухоли после предоперационного ЛЛ отдаленные результаты в этой группе пациентов не различались в сравнении с больными, получившими ПХЛ.

Вероятно, недостаточное число наблюдений и отсутствие рандомизации не позволили продемонстрировать преимущество проведения предоперационной ХТ, результаты которой были не хуже вопреки плохому прогнозу с учетом предоперационной оценки. Отмечено также более редкое наличие факторов негативного прогноза (N+ и наличие лимфоваскулярной и периневральной инвазии) при морфологическом исследовании у больных с проведенной НАХТ. Тем не менее с учетом «выравнивания» групп (по патоморфологической стадии) по результатам послеоперационного патоморфологического исследования данная гипотеза требует дальнейшего уточнения.

С учетом полученных данных о равноценности ПОХТ и АХТ имеет смысл рассмотреть потенциальные преимущества и недостатки обоих подходов.

Показано, что при проведении предоперационной ХТ суммарная доза и число курсов достигают 100% от запланированного.

В то же время деэскалация до XELOX/FOLFOX режима FLOT приводит к значительному ухудшению отдаленных результатов [12]. Проведение ПОХТ в режиме FLOT очевидно требует гораздо больших расходов, чем АХТ [необходимость установки внутривенного порта и использования сопутствующих расходных материалов (игл, помп или перфузоров), а также 2 койко-дня в круглосуточном стационаре], в ряде случаев необходимость использования Г-КСФ для профилактики нейтропении, использование доцетаксела). В то же время при первичной операции у нас есть адекватное стадирование по TNM, обоснованные показания для назначения АХТ, возможность использования амбулаторного режима и управляемая токсичность.

Вместе с тем недостаточно определенными остаются адекватное число курсов АХТ (согласно рекомендациям – 8 курсов), необходимость добавления оксалиплатина, влияние на отдаленные результаты вынужденного снижения доз цитостатиков.

Таким образом, при проведении ретроспективной оценки отдаленных результатов предоперационной ХТ или ПХЛ нам не удалось установить преимущества какого-либо подхода, при всех условиях, свойственных ретроспективным исследованиям. Качество дооперационного стадирования очевидно выступает краеугольным камнем как на этапе определения лечебной тактики в каждом конкретном случае, так и в планировании будущих проспективных рандомизированных исследований. Проведенный ретроспективный анализ четко указывает на высокую частоту миграции стадии, что, безусловно, компрометирует результаты лечения и не позволяет делать достоверных выводов о влиянии тех или иных элементов лечения на исход и прогноз заболевания. Необходимо дальнейшее улучшение и стандартизация протоколов дооперационного инструментального обследования больных РЖ, с четкой детализированной фиксацией характеристик опухоли, лимфатических узлов, отдаленных метастазов, с перспективой применения алгоритмов искусственного интеллекта, что позволит проводить многофакторный анализ данных, качественные исследования и в результате также выявить подгруппы пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от применения периоперационного подхода с разработкой персонализированных клинических рекомендаций.

## Заключение

Исходя из полученных результатов, можно сделать следующие выводы:

- данные ретроспективного анализа не позволили выявить преимуществ какого-либо из подходов при условии выполнения хирургического этапа у больных, получавших ПОХТ;
- для получения более объективных результатов необходимо провести рандомизированные многоцентровые исследования в условиях референсных центров, обеспечивающие необходимую мощность выборки, качество диагностики и лечения;

- необходимо улучшать качество предоперационной оценки распространенности заболевания за счет создания и применения детализированных информационных систем для сбора, фиксации и многофакторного анализа данных в едином стандартизированном формате с применением алгоритмов искусственного интеллекта;
- дизайн будущих исследований должен основываться на гипотезе отсутствия преимущества (non-inferiority), что неминуемо влечет за собой значительное увеличение необходимого числа наблюдений для получения достоверной мощности выборки.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20. DOI:10.1056/NEJMoa055531
- Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): A randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-57. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32557-1
- Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): A phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9813):315-21. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61873-4
- Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1810-20. DOI:10.1056/NEJMoa072252
- Fuse N, Bando H, Chin K, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin after D2 gastrectomy in Japanese patients with gastric cancer: A phase II study. *Gastric Cancer*. 2017;20(2):332-40. DOI:10.1007/s10120-016-0606-4
- Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery and its limits for radicality. *World J Surg*. 1987;11(4):418-26. PMID:3630186
- Nakajima T, Nishi M. Surgery and adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 1989;36(2):79-85. PMID:2659483
- Sasako M, Sano T, Katai H, Maruyama K. Radical surgery. In: Sugimura T, Sasako M, eds. Gastric cancer. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: Who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2069-77. DOI:10.1200/JCO.2004.08.026
- Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: Long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Br J Cancer*. 1999;79(9-10):1522-30. PMID:10188901
- Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(12):908-14. PMID:10089184
- Son SY, Hur H, Hyung WJ, et al. Korean Laparoendoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Laparoscopic vs open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: 5-year outcomes of the KLASS-02 randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2022;157(10):879-86. DOI:10.1001/jamasurg.2022.2749
- Huang C, Liu H, Hu Y, et al. Chinese Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (CLASS) Group. Laparoscopic vs open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: Five-year outcomes from the CLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2022;157(1):9-17. DOI:10.1001/jamasurg.2021.5104
- Etoh T, Ohyama T, Sakuramoto S, et al. Japanese Laparoscopic Surgery Study Group (JLSSG). Five-year survival outcomes of laparoscopy-assisted vs open distal gastrectomy for advanced gastric cancer: The JLSSG0901 randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2023;158(5):445-54. DOI:10.1001/jamasurg.2023.0096
- Semenov N, Dalgatov K, Izrailov R, Zhukova L. FLOT compared to FOLFOX/XELOX as a neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric cancer. Experience of two clinics. *J Clin Oncol*. 2024;42 (Suppl. 3):361. DOI:10.1200/JCO.2024.42.3\_suppl.361
- Рак желудка. Клинические рекомендации. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574_1). Ссылка активна на 05.07.2024 [Rak zheludka. Klinicheskie rekomendatsii. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574_1). Accessed: 05.07.2024 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received: 26.08.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU