

# Нерешенные вопросы периоперационной химиотерапии рака желудка

Т.И. Дешкина<sup>1✉</sup>, rew9@yandex.ru, Л.В. Болотина<sup>1</sup>, П.В. Голубев<sup>2</sup>, А.Л. Корниецкая<sup>1</sup>, М.С. Рубан<sup>1</sup>, А.А. Феденко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

<sup>2</sup> Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4

## Резюме

Рак желудка является важной медико-социальной проблемой во всем мире. Агрессивность течения данного заболевания отражают высокие цифры одногодичной летальности, что обусловлено как высокой запущенностью на момент постановки диагноза, так и неудовлетворительными результатами хирургического лечения даже локализованного опухолевого процесса, что с биологической точки зрения ставит под сомнение возможность выполнения «радикальной» операции при данном типе злокачественного новообразования. В настоящее время «золотым стандартом» стало проведение периоперационной химиотерапии по схеме FLOT при местнораспространенных стадиях рака желудка, пищеводно-желудочного перехода и нижней трети пищевода. Дальнейшим перспективным направлением по совершенствованию периоперационной химиотерапии является изучение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (пембролизумаба, атезолизумаба и дурвалумаба) в комбинации с цитостатиками. Сегодня же сохраняется еще целый ряд нерешенных вопросов, в т. ч. остается неясной необходимость продолжения столь агрессивного лечения в послеоперационном периоде при неудовлетворительном патоморфологическом ответе со стороны опухоли. Выполнение всего объема химиотерапии является сложной задачей, что обусловлено токсичностью данного вида лечения и ослабленным состоянием больного после обширного хирургического вмешательства. Значимость патоморфологического регресса опухоли после проведения неoadъювантной химиотерапии также не ясна. Только 10–15% пациентов достигают полного патоморфологического ответа со стороны опухоли. Стандартной послеоперационной практикой является проведение того же предоперационного режима химиотерапии вне зависимости от чувствительности к нему. Поиск прогностических маркеров поможет индивидуализировать стратегию лечения подобных пациентов и оградить больных от избыточной токсичности при необоснованном продолжении химиотерапии.

**Ключевые слова:** рак желудка, рак пищеводно-желудочного перехода и нижней трети пищевода, аденокарцинома, периоперационная химиотерапия, патоморфологический ответ опухоли, постнеoadъювантная терапия, индивидуализация лечения

**Для цитирования:** Дешкина ТИ, Болотина ЛВ, Голубев ПВ, Корниецкая АЛ, Рубан МС, Феденко АА. Нерешенные вопросы периоперационной химиотерапии рака желудка. *Медицинский совет*. 2024;18(21):70–75. <https://doi.org/10.21518/ms2024-529>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Outstanding issues in perioperative chemotherapy for gastric cancer

Tatiana I. Deshkina<sup>1✉</sup>, rew9@yandex.ru, Larisa V. Bolotina<sup>1</sup>, Pavel V. Golubev<sup>2</sup>, Anna L. Kornietskaya<sup>1</sup>, Maksim S. Ruban<sup>1</sup>, Alexander A. Fedenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

<sup>2</sup> Moscow City Hospital named after S.S. Yudin; 4, Kolomenskiy Proezd, Moscow, 115446, Russia

## Abstract

Gastric cancer is an important medical and social problem all over the world. The aggressiveness of the course of this disease is reflected by the high figures of one-year mortality, which is due to both high neglect at the time of diagnosis and unsatisfactory results of surgical treatment of even a localized tumor process, which from a biological point of view casts doubt on the possibility of performing a “radical” operation for this type of malignant tumor. Currently, the “gold standard” has become the conduct of perioperative chemotherapy according to the FLOT scheme for locally advanced stages of gastric cancer, esophagogastric junction and esophagogastric junction and lower esophagus. A further promising direction for improving perioperative chemotherapy is the investigation of immune checkpoint inhibitors (pembrolizumab, atezolizumab and durvalumab) in combination with cytostatics. Today, there are still a number of unresolved issues, including the need to continue such aggressive treatment in the postoperative period with an unsatisfactory pathomorphological response from the tumor. Performing the entire volume of chemotherapy is a difficult task, due to the toxicity of this type of treatment and the weakened condition of the patient after extensive surgery. The significance of the pathomorphological regression of the tumor after neoadjuvant chemotherapy is also unclear. Only 10–15% of patients achieve a complete pathomorphological response. The standard postoperative practice is to carry out the same preoperative chemotherapy regimen, regardless of sensitivity to it. The search for prognostic markers will help to individualize the treatment strategy of such patients and protect patients from excessive toxicity with unjustified continuation of chemotherapy.

**Keywords:** gastric cancer, cancer of the esophagogastric junction and lower esophagus, adenocarcinoma, perioperative chemotherapy, pathomorphological response, postneoadjuvant treatment, individualization of treatment

**For citation:** Deshkina TI, Bolotina LV, Golubev PV, Kornietskaya AL, Ruban MS, Fedenko AA. Outstanding issues in perioperative chemotherapy for gastric cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(21):70–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-529>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка является важной медико-социальной проблемой во всем мире. На долю данной патологии приходится 5-е место по показателям заболеваемости (4,8%) и смертности (6,8%) среди всех злокачественных новообразований [1]. Агрессивность течения рака желудка отражают высокие цифры одногодичной летальности (45,8%), которые уступают лишь таким заболеваниям, как рак поджелудочной железы, печени и желчевыводящих протоков, рак пищевода и легкого, что характерно в том числе для РФ [2]. Причиной данного явления служит не только высокая запущенность на момент постановки диагноза (на III стадию заболевания приходится 22%, на IV стадию – 38,9%) [2], но и неудовлетворительные результаты хирургического лечения даже при локализованном опухолевом процессе. Так, при I стадии рака желудка 5-летняя опухолеспецифическая выживаемость составляет всего 74,7%, а при появлении метастазов в региональных лимфоузлах (т. е. II–III стадии заболевания) эта цифра резко снижается до 34,6%<sup>1</sup>, что с биологической точки зрения ставит под сомнение возможность выполнения «радикальной» операции при данном типе злокачественного новообразования.

## ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

В течение длительного периода времени единственным вариантом лечения локализованного и местнораспространенного рака желудка являлся хирургический метод. Однако неудовлетворительные показатели выживаемости после выполнения операции [3, 4] наглядно демонстрировали необходимость поиска новых стратегий, способных изменить естественную историю данного заболевания и отсрочить появление отдаленных метастазов.

Начиная с конца XX в. проведено несколько десятков небольших рандомизированных исследований по изучению адъювантной и периоперационной химиотерапии у больных с резектабельными стадиями рака желудка [5]. Результаты наиболее ранних работ оказались весьма противоречивыми. Во многих из них не удалось продемонстрировать пользу от дополнительного назначения цитостатиков в послеоперационном периоде, что, вероятно, связано с использованием устаревших высокотоксичных схем химиотерапии, выполнением неадекватного объема лимфодиссекции и недостаточной статистической мощностью самих исследований [6].

Своеобразным переломным моментом стала публикация в 2001 г. результатов исследования INT0116, в котором, несмотря на высокую токсичность лечения, был продемонстрирован выигрыш по показателям безрецидивной и общей выживаемости после проведения адъювантной химиолучевой терапии с включением 5-фторурацила [7]. Главной критикой этого исследования стала радикальность выполняемой операции: менее 10% пациентов осуществлялась лимфаденэктомия в объеме D2, что не соответствует современным стандартам хирургического лечения и непосредственно могло повлиять на полученные результаты в связи с наличием микрометастазов в резидуальных лимфоузлах [8]. Тем не менее, несмотря на подобное ограничение, в европейских странах данная методика была быстро внедрена в широкую клиническую практику [6].

Что касается адъювантной химиотерапии (АХТ), использование современных цитостатиков и адекватное планирование самих исследований также позволили продемонстрировать целесообразность подобного варианта воздействия. В метаанализе 2010 г., объединившем данные 3 838 пациентов с резектабельным раком желудка, отмечено относительное снижение риска смерти на 18% по сравнению с контрольной группой, не получавшей дополнительной лекарственной терапии в послеоперационном периоде [9]. В подгрупповом анализе не удалось продемонстрировать преимущество полихимиотерапии над монохимиотерапией и идентифицировать наиболее эффективный режим. Однако, поскольку практически все схемы химиотерапии включали фторпиримидины, очевидно, что при выборе самостоятельной адъювантной химиотерапии эти препараты должны быть включены в ее состав.

Эффективность препарата S-1 (пероральный фторпиримидин) изучалась в японском исследовании ACT-GC (результаты этого исследования не вошли в ранее упомянутый метаанализ). В него было включено 1 059 пациентов со II–III стадией рака желудка после гастрэктомии или резекции желудка с лимфаденэктомией D2. Экспериментальная группа в течение года дополнительно получала химиотерапию S-1. Назначение АХТ позволило добиться относительного снижения риска смерти на 34% по сравнению с контрольной группой, а разница в абсолютных цифрах 5-летней общей выживаемости составила почти 11% (71,7% vs 61,1%). При этом такое значимое улучшение отдаленных результатов лечения было достигнуто без существенного повышения токсичности 3–4-й степени [10, 11].

В аналогичном по дизайну исследовании CLASSIC, в котором участвовали исключительно азиатские

<sup>1</sup> American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2024. Atlanta: American Cancer Society; 2024. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2024/2024-cancer-facts-and-figures-accs.pdf>

пациенты, в качестве первичной конечной точки оценивались показатели безрецидивной выживаемости. Назначение АХТ по схеме XELOX (оксалиплатин + капецитабин) в течение 6 мес. привело к относительному снижению риска рецидива болезни на 44% через 3 года наблюдения [12], что оказалось выше по сравнению с данными из исследования ACT-GC, где эта цифра составила всего 35%. И, несмотря на то что токсичность от многокомпонентной схемы химиотерапии была выше по сравнению с монохимиотерапией, а также отсутствует информация по показателям общей выживаемости, данный режим в настоящее время стал стандартом АХТ резектабельного рака желудка во многих странах мира [13].

Начало химиотерапии до операции имеет ряд теоретических преимуществ над адъювантной терапией. Во-первых, осуществляется максимально раннее воздействие на потенциально существующие микрометастазы, что особенно актуально для больных с такой патологией, как рак желудка. Уменьшение объема опухоли повышает вероятность выполнения R0-резекции. Имеется возможность оценить *in vivo* чувствительность к воздействию определенных цитостатиков и, потенциально, в будущем скорректировать дальнейший план лекарственной терапии. Не следует забывать и о лучшей переносимости химиотерапии до операции, что позволяет соблюсти дозовую интенсивность и осуществить весь запланированный объем лечения. Из возможных минусов следует отметить риск потери «окна резектабельности» в случае прогрессирования в процессе химиотерапии и вероятность повышения частоты послеоперационных осложнений.

В 2006 г. опубликованы результаты исследования MAGIC по изучению периоперационной химиотерапии по схеме ECF (эпирубицин + цисплатин + 5-фторурацил) у больных раком желудка, пищеводно-желудочного перехода и нижних отделов пищевода [14]. Авторами отмечено снижение относительного риска рецидива и смерти на 34% и 25% соответственно, повышение уровня R0-резекций с 70% до 79% и уменьшение распространенности опухолевого процесса по результатам патоморфологического исследования. Главными недостатками этого исследования стали высокая частота нежелательных явлений, связанных с проведением химиотерапии (27% лейкопений 3–4-й степени, тошнота и рвота), и сложный график введения 5-фторурацила, предполагающий непрерывные инфузии в течение 21 дня. Только 41% рандомизированных пациентов завершили весь объем запланированного лечения.

В последующей работе M. Ychou et al. ACCORD-07, опубликованной в 2011 г., в качестве периоперационной химиотерапии уже использовался режим CF (цисплатин + 5-фторурацил): 2–3 курса до операции и 3–4 курса после [15]. Также было продемонстрировано положительное влияние на показатели безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с группой хирургического лечения (HR 0,65 и 0,69 соответственно) и повышение частоты R0-резекций с 74% до 87%. При этом данная схема обладала лучшим профилем токсичности:

частота лейкопении 3–4-й степени составила 20%, тошноты и рвоты – 9%.

Апофеозом изучения периоперационной химиотерапии стало исследование немецких авторов FLOT-AIO, в котором оценивалась эффективность режима FLOT (оксалиплатин + доцетаксел + лейковорин + 5-фторурацил) по сравнению с антрациклин-содержащими комбинациями ECF (эпирубицин + цисплатин + 5-фторурацил) или ECX (эпирубицин + цисплатин + капецитабин). При анализе результатов первой части исследования, в которое было включено 300 пациентов с раком желудка и пищеводно-желудочного перехода, назначение химиотерапии по схеме FLOT ассоциировалось с двукратным повышением частоты полных патоморфологических регрессов опухоли (16% vs 8%) [16]. При этом профиль безопасности оказался сопоставимым: использование антрациклин-содержащих триплетов сопровождалось большей вероятностью развития гастроинтестинальной токсичности 3–4-й степени (тошнота 17% vs 9%, рвота 10% vs 3%). Однако гематологическая токсичность в виде тяжелой нейтропении чаще развивалась при проведении периоперационной химиотерапии по схеме FLOT (52% vs 38%).

Анализу отдаленных результатов лечения была посвящена вторая часть данного исследования (n = 716). Первичной конечной точкой стала общая выживаемость. При длительности наблюдения 43 мес. режим FLOT ассоциировался со статистически значимым улучшением медианы продолжительности жизни с 35 до 50 мес. (HR = 0,77) и 3-летней общей выживаемости с 48% до 57% [17]. С того времени проведение периоперационной химиотерапии в режиме FLOT стало «золотым стандартом», закрепленным в рекомендациях всех профессиональных сообществ.

Дальнейшим перспективным направлением по совершенствованию периоперационной химиотерапии рака желудка является изучение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (пембролизумаба [18], атезолизумаба [19] и дурвалумаба [20]) в комбинации с цитостатиками. Возможно, в будущем позитивные результаты проводимых исследований станут основанием для изменений текущих клинических рекомендаций (или текущей клинической практики).

Сегодня же остается еще целый ряд нерешенных вопросов. Во-первых, возможно ли отказаться от продолжения полихимиотерапии в послеоперационном периоде у больных с полным патоморфологическим ответом опухоли на неоадъювантную терапию или, наоборот, не ответивших на лечение? Стоит ли модифицировать схему адъювантной химиотерапии за счет добавления ранее не использованных цитостатиков после неудачи неоадъювантной терапии? И, наконец, на что лучше ориентироваться при принятии подобных решений: клинический или патоморфологический ответ опухоли после НАХТ?

На сегодняшний день уже стало аксиомой, что достижение полного или почти полного патоморфологического ответа опухоли после проведения НАХТ является благоприятным прогностическим маркером последующего улучшения отдаленных результатов лечения и может

использоваться в качестве суррогатной конечной точки в клинических исследованиях [21]. Однако китайские ученые в своем ретроспективном анализе результатов периоперационной химиотерапии у 393 больных раком желудка cT3-4aN+M0 наглядно продемонстрировали, что даже при высоком балле по шкале Mandard (4–5 баллов) после операции, т. е. при отсутствии лекарственно-го патоморфоза в первичной опухоли вследствие проведения НАХТ, при наличии хотя бы частичного ответа по данным лучевых методов диагностики или «ремиссии» по лимфоузлам урN0, пациенты получали существенный выигрыш по показателям выживаемости: медиана общей выживаемости для этих групп составила 68,5 и 76,7 мес. При этом у пациентов с полным или почти полным патоморфологическим ответом (1–2 балла по Mandard), но при прогрессировании заболевания по результатам компьютерной томографии на дооперационном этапе или урN3 эти цифры составили всего лишь 15,6 и 14,5 мес. [22].

Вопрос о необходимости продолжения лекарственной терапии по той же или измененной схеме после неудачи неоадьювантного лечения при местнораспространенном раке желудка является темой будущих исследований. Еще в 2017 г. J.H. Saunders et al. проанализировали результаты комбинированного лечения 333 пациентов с раком желудка и пищеводно-желудочного перехода, получивших периоперационную химиотерапию с включением антрациклинов. В их работе улучшение показателей выживаемости от проведения адьювантной части химиотерапии было отмечено только у больных при наличии патоморфологического регресса опухоли TRG 1–2 балла. В случае отсутствия эффекта от НАХТ (TRG 4–5 баллов), кроме токсичности, никакого преимущества от продолжения химиотерапии в послеоперационном периоде пациенты не имели [23].

Однако в другом ретроспективном анализе еще двух когорт пациентов (азиатских и европейских), получавших периоперационную химиотерапию уже с включением оксалиплатина, получены противоположные результаты: улучшение показателей 3-летней общей выживаемости (46,6% vs 21,7%;  $p < 0,001$ ) в случае проведения всего объема лекарственной терапии (НАХТ + АХТ) было продемонстрировано только для больных с большим количеством остаточных метастатических лимфоузлов по результатам планового патоморфологического исследования [24].

На конгрессе ESMO в 2021 г. были представлены результаты анализа американской базы данных, объединившей информацию о 2 382 пациентах, проходивших комбинированное лечение по поводу II–III стадии рака желудка в 2006–2017 гг. В зависимости от чувствительности к НАХТ больные были разделены на 3 группы: очень чувствительные (урTONOMO) ( $n = 172$ , 7%), чувствительные (урTNM < cTNM) ( $n = 727$ , 31%) и рефрактерные (урTNM > cTNM,  $n = 1483$ , 62%). Далее авторами произведено сравнение показателей выживаемости для каждой группы с учетом проведения химиотерапии в послеоперационном периоде. Выигрыш от АХТ был отмечен лишь в группе пациентов, чувствительных к НАХТ (HR = 0,64; 95% ДИ 0,46–0,91). Для очень чувствительных (HR = 2,45;

95% ДИ 0,81–7,43) или, наоборот, рефрактерных больных (HR = 0,93; 95% ДИ 0,79–1,10) преимуществ от продолжения химиотерапии после хирургического вмешательства не было. Авторы делают вывод о том, что эффективность НАХТ может стать инструментом для селекции пациентов, нуждающихся в проведении послеоперационной химиотерапии. Однако, несмотря на большую выборку, главным ограничением этого исследования является отсутствие информации об использованных режимах периоперационной химиотерапии. Учитывая временные рамки, вероятнее всего, речь идет об устаревших схемах, поэтому для окончательных выводов по данному вопросу необходимо проведение проспективных исследований [25].

Следуя логике лечения HER2-позитивного или тройного негативного рака молочной железы, для которых стала стандартом модификация постнеоадьювантной терапии в случае неудовлетворительного патоморфологического ответа опухоли [26, 27], китайские ученые представили результаты лечения 24 человек с местнораспространенным раком желудка, у которых после неудачи НАХТ произведена модификация схемы химиотерапии в послеоперационном периоде: с цисплатина/фторпиридина на паклитаксел/фторпиридин ( $n = 16$ ), и наоборот ( $n = 5$ ), по сравнению с ретроспективной группой контроля ( $n = 42$ ), продолжившей лечение ранее начатой комбинацией цитостатиков [28]. К сожалению, данная попытка не увенчалась успехом, и улучшения показателей выживаемости отмечено не было (ОВ: log-rank  $p = 0,907$ ; БРВ: log-rank  $p = 0,670$ ). Произошло лишь существенное усиление нейротоксичности ( $p = 0,045$ ). В остальном же профиль безопасности между двумя группами существенно не отличался.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак желудка даже на ранних стадиях ассоциируется с негативным прогнозом. Проведение периоперационной химиотерапии стало стандартом лечения местнораспространенного заболевания. Однако выполнение всего объема химиотерапии, особенно в послеоперационном периоде, является сложной задачей, что обусловлено токсичностью данного вида лечения и ослабленным состоянием больного после обширного хирургического вмешательства. Исходя из имеющихся данных, можно отметить, что чувствительность к НАХТ также ограничена. Только 10–15% пациентов достигают полной патоморфологической регрессии опухоли. В настоящее время стандартной послеоперационной практикой является проведение того же предоперационного режима химиотерапии вне зависимости от чувствительности к нему. Поиск прогностических маркеров поможет индивидуализировать стратегию лечения подобных пациентов и оградить больных от избыточной токсичности при необоснованном продолжении химиотерапии.



Поступила / Received 16.07.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 13.08.2024  
Принята в печать / Accepted 18.11.2024



## Список литературы / References

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024. Available at: <https://gco.iarc.who.int/today>.
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова ГВ (ред.). *Состояние онкологической помощи в России в 2019 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2020. 239 с. Режим доступа: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/Помощь%202019.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf).
3. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2004;240(5):808–816. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000143245.28656.15>.
4. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg*. 2000;87(2):236–242. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2000.01360.x>.
5. Mamon H, Enzinger PC. *Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer*. UpToDate; 2024. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-and-neoadjuvant-treatment-of-gastric-cancer?search=perioperative%20gastric%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H3313275765](https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-and-neoadjuvant-treatment-of-gastric-cancer?search=perioperative%20gastric%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H3313275765).
6. Jácóme AA, Sankaranakutty AK, dos Santos JS. Adjuvant therapy for gastric cancer: what have we learned since INT0116? *World J Gastroenterol*. 2015;21(13):3850–3859. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i13.3850>.
7. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725–730. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010187>.
8. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(5):439–449. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70070-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70070-X).
9. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(17):1729–1737. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.534>.
10. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1810–1820. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072252>.
11. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T et al. 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. *J Clin Oncol*. 2011;29(33):4387–4393. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.5908>.
12. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH 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):315–321. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61873-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61873-4).
13. Oba K, Paoletti X, Alberts S, Bang YJ, Benedetti J, Bleiberg H et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant trials of gastric cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(21):1600–1607. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt270>.
14. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Vande Velde CJ, Nicolson M et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531>.
15. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715–1721. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0597>.
16. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):1697–1708. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30531-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30531-9).
17. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoeckhert J et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1237–1244. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0515>.
18. Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, Oshima T, Karaseva N, Osipov M et al. 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. *Lancet Oncol*. 2024;25(2):212–224. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00541-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00541-7).
19. Chalabi M, Verschoor YL, Van De Haar J, van den Berg J, Kodach L, van Sandick J et al. Neoadjuvant atezolizumab plus chemotherapy in gastric and gastroesophageal junction (G/GJ) adenocarcinoma: The PANDA study. *Ann Oncol*. 2022;33(7):S1106. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1337>.
20. Janjigian YY, Van Cutsem E, Muro K, Wainberg Z, Al-Batran SE, Hyung WJ et al. MATTERHORN: phase III study of durvalumab plus FLOT chemotherapy in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer. *Future Oncol*. 2022;18(20):2465–2473. <https://doi.org/10.2217/fon-2022-0093>.
21. Conforti F, Pala L, Sala I, Oriecua C, De Pas T, Specchia C et al. Evaluation of pathological complete response as surrogate endpoint in neoadjuvant randomised clinical trials of early stage breast cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021;375:e066381. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066381>.
22. Kang WZ, Wang BZ, Li DF, Jiang ZC, Xiong JP, Li Y et al. Can Gastric Cancer Patients with High Mandard Score Benefit from Neoadjuvant Chemotherapy? *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2022;2022:8178184. <https://doi.org/10.1155/2022/8178184>.
23. Saunders JH, Bowman CR, Reece-Smith AM, Pang V, Dorrington MS, Mumtaz E et al. The role of adjuvant platinum-based chemotherapy in esophagogastric cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy prior to definitive surgery. *J Surg Oncol*. 2017;115(7):821–829. <https://doi.org/10.1002/jso.24601>.
24. Lin JX, Tang YH, Lin GJ, Ma YB, Desiderio J, Li P et al. Association of Adjuvant Chemotherapy With Overall Survival Among Patients With Locally Advanced Gastric Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Netw Open*. 2022;5(4):e225557. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.5557>.
25. Deng L, Groman A, Jiang C, Perimbeti S, Gabriel E, Kukar M, Mukherjee S. Association of Preoperative Chemosensitivity With Postoperative Survival in Patients With Resected Gastric Adenocarcinoma. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2135340. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.35340>.
26. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617–628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017>.
27. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147–2159. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645>.
28. Liu Z, Wang Y, Shan F, Ying X, Zhang Y, Li S et al. Treatment Switch in Poor Responders with Locally Advanced Gastric Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(13):8892–8907. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10087-x>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.И. Дешкина, А.Л. Корниецкая, П.В. Голубев, Л.В. Болотина

Написание текста – Т.И. Дешкина

Сбор и обработка материала – Т.И. Дешкина, П.В. Голубев, М.С. Рубан, А.А. Феденко

Обзор литературы – Т.И. Дешкина, П.В. Голубев, М.С. Рубан

Анализ материала – Т.И. Дешкина, П.В. Голубев, М.С. Рубан

Редактирование – Л.В. Болотина

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.В. Болотина, А.А. Феденко

## Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana I. Deshkina, Anna L. Kornietzkaya, Pavel V. Golubev, Larisa V. Bolotina

Text development – Tatiana I. Deshkina

Collection and processing of material – Tatiana I. Deshkina, Pavel V. Golubev, Maksim S. Ruban, Alexander A. Fedenko

Literature review – Tatiana I. Deshkina, Pavel V. Golubev, Maksim S. Ruban

Material analysis – Tatiana I. Deshkina, Pavel V. Golubev, Maksim S. Ruban

Editing – Larisa V. Bolotina

Approval of the final version of the article – Larisa V. Bolotina, Alexander A. Fedenko

**Информация об авторах:**

**Дешкина Татьяна Игоревна**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>; [rew9@yandex.ru](mailto:rew9@yandex.ru)

**Болотина Лариса Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; [lbolotina@yandex.ru](mailto:lbolotina@yandex.ru)

**Голубев Павел Вячеславович**, к.м.н., врач-онколог химиотерапевтического отделения №2 Онкологического центра №1, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-3532-6476>; [golubev194@gmail.com](mailto:golubev194@gmail.com)

**Корниетская Анна Леонидовна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; [kornietskaya@mail.ru](mailto:kornietskaya@mail.ru)

**Рубан Максим Сергеевич**, аспирант отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-4008-9180>; [ruban.m.s@yandex.ru](mailto:ruban.m.s@yandex.ru)

**Феденко Александр Александрович**, д.м.н., профессор РАН, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>; [fedenko@eesg.ru](mailto:fedenko@eesg.ru)

**Information about the authors:**

**Tatiana I. Deshkina**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>; [rew9@yandex.ru](mailto:rew9@yandex.ru)

**Larisa V. Bolotina**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; [lbolotina@yandex.ru](mailto:lbolotina@yandex.ru)

**Pavel V. Golubev**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Chemotherapy Department No. 2, Oncology Center No. 1, Moscow City Hospital named after S.S. Yudin; 4, Kolomenskiy Proezd, Moscow, 115446, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3532-6476>; [golubev194@gmail.com](mailto:golubev194@gmail.com)

**Anna L. Kornietskaya**, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; [kornietskaya@mail.ru](mailto:kornietskaya@mail.ru)

**Maksim S. Ruban**, Postgraduate Student of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4008-9180>; [ruban.m.s@yandex.ru](mailto:ruban.m.s@yandex.ru)

**Alexander A. Fedenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor RAS, Head of the Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>; [fedenko@eesg.ru](mailto:fedenko@eesg.ru)