

¹ Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения
«Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов

медицинской помощи
(онкологический)
им. Н.П. Напалкова»
(Санкт-Петербург, Россия)

² Федеральное
государственное
бюджетное
образовательное
учреждение высшего
образования «Санкт-
Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России
(Санкт-Петербург, Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОПЕРАБЕЛЬНОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

С.К. Никулушкина¹, М.В. Путин², В.А. Чубенко¹, Н.М. Волков¹,
В.М. Моисеенко¹

DRUG THERAPY FOR RESPECTABLE STOMACH CANCER

С.К. Никулушкина¹

Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНнЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.

М.В. Путин²

Клинический ординатор кафедры онкологии, детской онкологии
и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.
194100, Санкт-Петербург, Литовская улица, д. 2.

В.А. Чубенко¹

Кандидат медицинских наук, заведующий отделением
противоопухолевой лекарственной терапии № 2

Н.М. Волков¹

Кандидат медицинских наук, заместитель директора по химиотерапевтическому
и радиотерапевтическому лечению

В.М. Моисеенко¹

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
директор ГБУЗ «СПбКНнЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

S.K. Nikulushkina¹

Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized
Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
197758, Saint Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya st., 68A.

M.V. Putin²

Resident of the Department of Oncology, Pediatric oncology and Radiotherapy
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
194100, Saint Petersburg, Litovskaya street, 2.

V.A. Chubenko¹

Phd, head of chemotherapy department St. Petersburg Clinical Scientific and Practical
Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)
named after N.P. Napalkov.

N.M. Volkov¹

PhD, head of chemotherapy and radiotherapy departments of St. Petersburg Clinical
Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)
named after N.P. Napalkov.

V.M. Moiseyenko¹

Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Professor, DSc, PhD, MD, Director,
St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care
(Oncological) named after N.P. Napalkov.

В настоящее время рак желудка остается одной из ведущих причин смертности от злокачественных опухолей, хотя во всем мире общая заболеваемость им за последние десятилетия неуклонно снижается [1]. Прогноз для пациентов с локализованным раком желудка остается крайне неблагоприятным, а течение заболевания – агрессивным. Основным методом лечения местнораспространенного рака желудка традиционно являлась хирургия. Однако даже после радикальной резекции (R0) пятилетняя выживаемость редко превышала 30%, а рецидивы возникали у 50–90% пациентов [2]. Развитие мультимодальных подходов к лечению,

включавших неоадьювантную, периоперационную и адьювантную химиотерапию, было направлено на повышение радикальности и увеличение выживаемости. С 1970-х годов наблюдаются заметные улучшения в показателях пятилетней выживаемости, увеличившись с 15% в 1975 году до 29% в 2009 году. В данной статье рассматривается историческое развитие лекарственной терапии местнораспространенного рака желудка, ее современные стандарты и будущие перспективы периоперационного лечения. Несмотря на значительный прогресс в данном направлении, в том числе добавление в неоадьювантную терапию таргетных препаратов и иммунотерапии, результаты терапии неуклонно улучшаются, но остаются нерешенные вопросы – например, лечение диффузного подтипа рака желудка.

Ключевые слова: рак желудка, неоадьювантная терапия, иммунотерапия, таргетная терапия.

Gastric cancer remains one of the leading causes of death from malignant tumors worldwide, despite a decrease in overall incidence in recent decades [1]. The prognosis for patients with localized gastric cancer remains extremely unfavorable, and the course of the disease is aggressive. Traditionally, the main method of treatment of locally advanced gastric cancer was surgery. However, even after radical resection (R0) the five-year survival rate rarely exceeded 30%, and recurrences occurred in 50-90% of patients [2]. The development of multimodal treatment approaches including neoadjuvant, perioperative and adjuvant chemotherapy was aimed at improving radicalization and survival. Since the 1970s, there have been marked improvements in 5-year survival rates, increasing from 15% in 1975 to 29% in 2009. This article reviews the historical development of drug therapy for locally advanced gastric cancer, current standards, and future prospects for perioperative treatment. Despite significant progress in this area, including the addition of targeted agents and immunotherapy to neoadjuvant therapy, therapeutic outcomes have steadily improved, but unresolved issues remain, including the treatment of the diffuse subtype of gastric cancer.

Key words: gastric cancer, neoadjuvant therapy, immunotherapy, targeted therapy.

Введение

Рак желудка (РЖ) остается одной из ведущих причин смертности от злокачественных опухолей во всем мире, несмотря на снижение общей заболеваемости за последние десятилетия. Наибольшая распространенность отмечается в Восточной Азии, Южной Америке и Восточной Европе [1]. Это многофакторное заболевание; на его возникновение и развитие могут влиять как экологические, так и генетические факторы. Частота развития рака желудка прогрессивно растет с возрастом: пик заболеваемости приходится на 60–70 лет. Предположительно, заболеваемость кишечным типом РЖ и дистальными опухолями снижается благодаря улучшению гигиены, охлаждению пищевых продуктов, изменению в рационе питания и эрадикации *Helicobacter pylori*. С другой стороны, заболеваемость опухолями как диффузного типа, так и проксимального расположения растет, особенно в молодом возрасте (около 50 лет). Это происходит, в том числе, из-за наследственных факторов. Возможность добиться полного излечения пациентов с использованием только хирургических методов, достаточно невелика, что объясняет необходимость комплексного подхода к лечению рака желудка.

Хирургическое лечение рака желудка

Хирургическое лечение рака желудка прошло долгий путь от первых попыток в XIX веке до современных комплексных подходов. В 1881 году Теодор Бильрот выполнил первую успешную резекцию желудка, разработав методы Billroth I и II, которые стали основой для дальнейших операций. В 1897 году Карл Шлаттер провел первую тотальную гастрэктомию. В XX веке развитие хирургии было связано с увеличением радикальности операций и внедрением лимфодис-

секции, особенно системной D2-диссекции, которая после долгих дебатов была признана стандартом лечения рака желудка благодаря доказательствам из крупных рандомизированных исследований.

Несмотря на значительные успехи, хирургическое лечение рака желудка все еще сопряжено с рядом проблем и ограничений. Отдаленные результаты показывают, что даже после радикальных операций большинство пациентов погибает от прогрессирования заболевания.

Таблица 1.

Пятилетняя общая выживаемость в зависимости от стадии рака желудка [3].

Стадия	Пятилетняя общая выживаемость, %
0–IA (ранний рак)	~90–95
II	34–62
III	15–38
IV	<5

Частота отказа от операции из-за распространенности опухолевого процесса достигает 38–60%, а послеоперационная летальность и осложнения особенно высоки при комбинированных и мультиторганных резекциях [4].

Основными причинами неудовлетворительных результатов являются:

1) Частые рецидивы – у значительной части пациентов возникают локальные, регионарные и отдаленные метастазы;

2) Ограниченная эффективность хирургии при местнораспространенном раке;

3) Высокая травматичность расширенных операций, ведущая к осложнениям и повышенной летальности;

4) Риск развития рака культи желудка после резекции, обусловленный дуоденогастральным рефлюксом и предраковыми изменениями слизистой.

Рак желудка также имеет ряд особенностей в биологии процесса и характере метастазирования. Важно отметить, что макро- и микроскопические границы опухоли практически никогда не совпадают. Злокачественные клетки обнаруживаются в 4-6 см от макроскопической границы. Лимфатическая система желудка крайне обширна, а поражение лимфатических коллекторов встречается даже при T1 уже в 20% случаев.

Рак желудка отличается выраженной гетерогенностью и агрессивностью биологического поведения, что обуславливает высокую частоту рецидивов и неудовлетворительные результаты лечения даже при радикальных хирургических вмешательствах [5].

Ключевые аспекты биологии опухолевого процесса включают:

- Инвазивный рост и микроскопическое распространение.

Опухолевые клетки способны инфильтрировать стенку желудка и распространяться на значительное расстояние за пределы видимой (макроскопической) границы опухоли, что объясняет необходимость широких резекций и лимфодиссекции [6];

- Ранняя лимфогенная диссеминация.

Из-за обширной лимфатической сети желудка метастатическое поражение лимфатических узлов может возникать уже на ранних стадиях заболевания (до 20% при T1) [7];

- Генетическая и молекулярная преддетерминированность.

Различные молекулярные подтипы рака желудка определяют особенности течения заболевания, чувствительность к терапии и прогноз. Например, диффузный тип ассоциирован с мутациями CDH1 и склонностью к перитонеальному метастазированию, а хромосомно-нестабильный тип чаще метастазирует в печень [8].

Пути метастазирования:

- Лимфогенный – основной, с поражением регионарных и отдаленных лимфоузлов;

- Гематогенный – преимущественно в печень, легкие, кости;

- Имплантационный – распространение по брюшине (карциноматоз), метастазы Крукенберга в яичники, особенно при диффузном и перстневидноклеточном раке [9].

Молекулярные механизмы прогрессии РЖ способствуют инвазии и диссеминации опухолевых клеток. Прежде всего, это вовлечение сигнальных путей *EGFR*,

HER2, *MET*, а также процессы эпителиально-мезенхимального перехода [10].

Эти особенности биологии опухоли определяют высокую вероятность микрометастазирования уже на ранних стадиях и объясняют необходимость мультимодального лечения, которое должно обязательно включать лекарственную терапию и/или лучевую терапию наряду с хирургическим вмешательством, поскольку они способны повысить эффективность и улучшить выживаемость больных [11].

Молекулярная классификация рака желудка

История выявления молекулярных типов рака желудка тесно связана с развитием технологий геномного профилирования и накоплением больших объемов данных о генетических изменениях опухолей. Традиционно рак желудка классифицировали по морфологическому признаку, например, классификацией Лаурена (1965), выделяющей кишечный, диффузный и смешанный типы [12]. Однако эта классификация не отражала молекулярной гетерогенности опухолей и была ограничена с точки зрения прогноза заболевания и определения чувствительности к лекарственной терапии.

Серьезный прорыв произошел в 2014 году: были опубликованы результаты масштабного проекта The Cancer Genome Atlas (TCGA), который впервые системно проанализировал геномные, эпигеномные и транскриптомные данные опухолей желудка [13]. TCGA выделил четыре молекулярных подтипа рака желудка:

1. Эпштейн-Барр-ассоциированный рак желудка, который встречается в 8–10% случаев и часто характеризуется высокой экспрессией PD-L1 лигандов;

2. Микросателлитно-нестабильный рак желудка. Его частота варьирует от 21% в европейских подгруппах до 23% (в азиатских), также она варьирует в зависимости от стадии заболевания. Уже хорошо известно, что при ранних стадиях рака желудка выявляется большее количество MSI-H заболеваний, а при поздних стадиях их частота равна 3%;

3. Геномно-стабильный рак желудка, с частотой 20–25% и самым неблагоприятным прогнозом;

4. Хромосомно-нестабильный рак желудка, который встречается в 50%, характеризуется промежуточным прогнозом и высокой частотой мутаций *KRAS* и *TP53*.

Эта классификация позволила связать молекулярные особенности с биологией опухоли и клиническими исходами. На современном этапе становится понятно, что каждый из молекулярных подтипов требует различных подходов к терапии местного рака желудка: где-то необходимо добавление таргетных препаратов, другие заболевания можно излечивать только при помощи иммунотерапии, а некоторые подтипы до сих пор обладают крайне неутешительным прогнозом даже при комплексной терапии.

Почему лекарственная терапия местнораспространенного рака желудка все же необходима?

Прогноз для пациентов с локализованным раком желудка остается крайне неблагоприятным, а течение заболевания – агрессивным. Развитие мультимодальных подходов к лечению, включающих лучевую и/или химиолучевую терапию (ХЛТ), а также неоадьювантную, периоперационную и адьювантную химиотерапию, было направлено на повышение радикальности, улучшение местного контроля заболевания и увеличение выживаемости. В отдельных случаях врачебная стратегия расширяется, включая таргетную терапию и внутрибрюшинную химиотерапию, проводимую с помощью гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии (HIPEC) или интраперитонеальной аэрозольной химиотерапии под давлением (PIRAC). Поиск новых предиктивных факторов и вариантов терапии продолжается. С 1970-х годов наблюдаются заметные улучшения в показателях пятилетней выживаемости, увеличившись с 15% в 1975 году до 29% в 2009 году [14].

Адьювантный и неоадьювантный подходы терапии при раке желудка

Предположение о том, что адьювантная химиотерапия позволяет улучшить местный контроль, элиминировать микрометастазы и обеспечить улучшение общей выживаемости, привело к ее изучению в контексте местнораспространенного рака желудка.

Неоадьювантная химиотерапия применяется до операции с целью уменьшения объема опухоли, облегчения хирургического вмешательства, повышения вероятности радикальной резекции и воздействия на микрометастазы. Этот подход позволяет оценить чувствительность опухоли к препаратам и снизить риск рецидива. В исследовании MAGIC после неоадьювантной терапии большее число пациентов

перенесли R0-резекцию (79% против 70%; $p=0,03$), а размеры первичной опухоли значительно уменьшились (медиана размеров – 3 против 5 см; $p<0,001$) [15].

Несколько крупных исследований сравнивали адьювантную, периоперационную химиотерапию и химиолучевую терапию с одним лишь хирургическим вмешательством среди пациентов с раком желудка. В Азии Т. Nakajima et al. провели исследование JCOG8801 [16], в США – J. S. Macdonald et al. возглавили исследование INT-0116 [17], а в Европе D. Cunningham et al. организовали исследование MAGIC [18]. Каждое из них отличалось своим уникальным подходом.

В Японии исследование JCOG8801 не смогло продемонстрировать преимущества адьювантной химиотерапии над только хирургическим лечением. Исследование INT-0116, проведенное в Соединенных Штатах, показало, что адьювантная химиолучевая терапия продлевает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, но анализ результатов показал, что лимфодиссекция D2 была проведена лишь у 10% больных, а у остальных пациентов выполнялись диссекции D0 и D1, эффективность же адьювантной химиолучевой терапии у пациентов, перенесших операцию D2, отсутствовала. В исследовании MAGIC периоперационная и послеоперационная химиотерапия по схеме «эпирубицин, цисплатин, фторурацил» (ECF) значительно увеличила общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Но и в этом исследовании операция D2 не проводилась в качестве стандартной процедуры.

Чуть позже в Японии было проведено еще одно исследование адьювантной химиотерапии, с участием пациентов с раком желудка II или III стадии, перенесших операцию D2, – ACTS-GC. Оно также показало улучшение отдаленных результатов лечения.

Исследование ACCORD 07-FFCD 9703, проведенное во Франции, изучало периоперационную химиотерапию (PF) по сравнению с только хирургическим вмешательством [19]. Однако только 25% больных

Таблица 2.

Эффективность адьювантной химиотерапии при раке желудка

Режим	Исследование	Общая выживаемость
Митомин С + Фторурацил	JCOG8801	Пятилетняя ОВ – 85,8% (против 82,9% только при хирургическом вмешательстве)
ХЛТ + 5-ФУ	INT-0116	Медиана ОВ – 36 мес. (против 27 мес. в группе только хирургии)
ECF	MAGIC	Пятилетняя ОВ – 36% (против 23% при только хирургическом лечении)
S-1	ACTS-GC	Трехлетняя ОВ – 80,1% (против 70,1% без АХТ)
PF	ACCORD 07-FFCD 9703	Пятилетняя ОВ – 38% (против 24% без периоперационной ХТ)
FOLFOX	Li et al.	Четырехлетняя ОВ – 78% (в группе НАХТ) против 50,1% (в группе АХТ)

завершили все запланированные послеоперационные курсы химиотерапии. Результаты были аналогичны результатам испытания MAGIC, с пятилетней выживаемостью 24% для хирургического лечения и 38% для тех, кто прошел периоперационную химиотерапию (HR, 0,69, $p=0,02$). Результаты исследования ACCORD 07 показали, что дуплетная химиотерапия, исключая антрациклины, может быть достаточной. Исследования CALGB 8010195 и OE0596 показали, что эпирубицин не влияет на эффективность лечения при раке желудка. Поэтому схема ECF была заменена на схему фторурацил, оксалиплатин, лейковорин, (FOLFOX) в качестве предпочтительного режима в периоперационном контексте [20].

В исследовании G.Z. Li et al. сравнивали эффективность периоперационного FOLFOX с послеоперационным FOLFOX у пациентов с аденокарциномой желудка. Четырехлетняя общая выживаемость составила 78% в неоадьювантной группе по сравнению с 51% в адьювантной группе [21]. Реальная клиническая практика показывает, что неоадьювантный FOLFOX уступает FLOT (флуороурацил, лейковорин, оксалиплатин, доцетаксел) с точки зрения ОВ [22].

Исходя из проанализированных данных, можно констатировать, что периоперационная лекарственная терапия является предпочтительным и наиболее эффективным подходом при операбельном местнораспространенном раке желудка. Если периоперационный режим невозможен, предпочтение отдается неоадьювантной терапии. Только адьювантная терапия применяется в отдельных случаях, преимущественно в странах Азии, после расширенных операций.

ХЛТ как способ улучшения отдаленных результатов лечения

В последние десятилетия основной акцент был сделан на интеграцию адьювантной и неоадьювантной химиотерапии, что позволило увеличить частоту радикальных резекций и частично улучшить отдаленные результаты. Однако даже эти подходы не всегда обеспечивают достаточный контроль над заболеванием, особенно у пациентов с поражением лимфатических узлов или неблагоприятными молекулярными подтипами опухоли.

В связи с этим встает вопрос: как повысить эффективность существующих схем? Одним из путей

решения этой задачи стало добавление лучевой терапии – как в адьювантном, так и в неоадьювантном режиме. Теоретически, химиолучевая терапия позволяет не только воздействовать на первичную опухоль, но и улучшить контроль над микрометастазами, что особенно важно для подгрупп с высоким риском рецидива.

В исследовании Intergroup-0116 рандомизировали пациентов для проведения только хирургического вмешательства или хирургии в сочетании с послеоперационной химиолучевой терапией 45 Гр (с 5-фторурацилом) [23]. При медиане наблюдения в 5 лет трехлетняя выживаемость без рецидива составила 48% для адьювантного лечения и 31% – для наблюдения ($p=0,001$), а медиана общей выживаемости составила 36 месяцев по сравнению с 27 месяцами соответственно.

Эффективность послеоперационной ХЛТ после резекции с лимфодиссекцией D2 была рассмотрена в корейском исследовании III фазы ARTIST I, в котором сравнивали адьювантную химиотерапию по схеме капецитабин + цисплатин с послеоперационной химиотерапией по той же схеме, но в сочетании с ХЛТ с капецитабином. После семилетнего наблюдения разница в выживаемости без прогрессирования между группами лечения была незначительной, как и пятилетняя общая выживаемость. Анализ подгрупп показал, что ХЛТ значительно улучшила ВБП только у пациентов с поражением лимфатических узлов и с кишечным подтипом рака желудка [24]. Однако исследование ARTIST II не продемонстрировало преимуществ в ВБП для послеоперационной ХЛТ среди пациентов с лимфодиссекцией D2 и поражением лимфатических узлов [25].

В исследовании CRITICS изучали добавление химиолучевой терапии к периоперационной химиотерапии после гастрэктомии с лимфодиссекцией D1. Пациенты были рандомизированы в группу периоперационной химиотерапии – 6 циклов по схемам ECX/EOX или в группу предоперационной химиотерапии тремя циклами ECX/EOX и адьювантной химиолучевой терапии 45 Гр (в сочетании с капецитабином и цисплатином). Медиана общей выживаемости составила 43 месяца в группе химиотерапии и 37 месяцев в группе ХЛТ. Это исследование вновь показало неоднозначные результаты.

Таблица 3.

Эффективность ХЛТ при раке желудка

Режим	Исследование	Общая выживаемость
ХЛТ 45 Гр + Фторурацил	Intergroup-0116	Медиана ОВ – 36 мес. (против 27 мес. в группе только хирургии)
ХЛТ + (капецитабин + цисплатин)	CRITICS	Медиана ОВ – 37 мес. (против 43 мес. в группе химиотерапии)

Исследование III фазы NEO-AEGIS также показало, что ХЛТ не дала больших преимуществ с точки зрения общей и безрецидивной выживаемости, чем паллиативная химиотерапия, несмотря на связь ХЛТ с более высокими показателями резекции полного патоморфологического ответа и R0 [26]. Более того, метаанализ показал, что ХЛТ связана с более высокими показателями послеоперационной смертности, чем ХТ (относительный риск 1,58, 95% CI 1,00–2,49).

На данный момент изучение ХЛТ в контексте адъювантной терапии стало неперспективным. Однако интраоперационная лучевая терапия представляет собой более перспективные подходы для пациентов с «потенциально» положительными краями резекции. Интраоперационный метод позволяет доставлять одну большую дозу радиации (от 10 до 20 Гр) к опухоли, исключая облучение нормальных окружающих тканей.

Современные подходы к системной терапии местнораспространенного рака желудка

Современные стандарты рекомендуют следующее:

- адъювантную химиотерапию на стадиях IV–III (pT> 2pN0 и pT любое pN+);
- неоадъювантную химиотерапию, начиная со стадий II и III (T2 и выше, N+).

Стадия IV (pT2N0) с факторами высокого риска также требует назначения адъювантной химиотерапии в определенных случаях. К ним относятся: низкая степень дифференцировки, лимфоваскулярная или перинеуральная инвазия, возраст до 50 лет, неполноценная лимфодиссекция.

А вот у пациентов с микросателлитно-нестабильной опухолью адъювантная терапия не улучшает выживаемость и может не назначаться [27].

Периоперационная химиотерапия является стандартом лечения для локально распространенного рака желудка в России. Режим FLOT является предпочтительным; он, включает 4 цикла до и 4 цикла после операции. При невозможности назначения режима FLOT возможны альтернативы: FOLFOX, XELOX.

В исследовании MATCH сравнивали схему DOS (доцетаксел, оксалиплатин, S-1) со схемой SOX при раке

желудка. По сравнению с SOX, DOS значительно улучшал частоту основного патологического ответа ($\leq 10\%$ остаточной жизнеспособной опухоли) – 25,4% против 11,8% и, как правило, приводил к более длительной трехлетней ВБП (78,9% против 61,8%) и пятилетней общей выживаемости (57,5% против 49,2%) [28].

В странах Востока используется иной подход – использовать хирургические операции с последующей адъювантной химиотерапией: такой подход аргументируется более ранней диагностикой, более благоприятной биологией опухоли и большими объемами хирургического лечения этого заболевания. В странах Запада предлагается использовать периоперационную химиотерапию [29].

Тенденции в неоадъювантных подходах при раке желудка

В последние 20 лет было открыто несколько новых таргетных препаратов для лечения рака желудка, но они входили в стандартный протокол при метастатическом заболевании. В 6–32% случаев рака желудка наблюдается гиперэкспрессия рецептора *HER2*, на который могут нацеливаться антитела против *HER2*, такие как трастузумаб. Первым исследованием, в котором была продемонстрирована эффективность трастузумаба и химиотерапии по сравнению с только химиотерапией, было исследование ToGA, проведенное у пациентов с распространенным раком желудка [30]. Эффективность трастузумаба в комбинации с атезолизумабом, химиотерапии по схеме капецитабин+оксалиплатин (XELOX) оценивали в сравнении с трастузумабом и ХТ. Пациенты с *HER2*-положительным раком желудка получали 3 предоперационных и 5 послеоперационных циклов. Исследование показало, что комбинация атезолизумаба, трастузумаба и ХТ приводит к более высокой частоте полных патоморфологических ответов по сравнению с трастузумабом и ХТ (38,1% против 14,3%). Комбинация трастузумаба и химиотерапии по схеме FLOT также исследовалась как в неоадъювантных, так и в адъювантных условиях для *HER2*-положительного рака желудка. Зарегистрированная частота резекции R0 составила 93,3%. Полный патоморфологический ответ составил 22,2%, а у 40% наблюдался выраженный

Таблица 4.

Эффективность современных схем периоперационного лечения рака желудка

Режим	Исследование	Пятилетняя ОВ	ВБП
DOS	MATCH	57,5%	3-х летняя 78,9%
SOX	RESOLVE	–	3-х летняя 59,4%
FLOT	FLOT4	45% Медиана ОВ 57 мес.	3-х летняя 57%
FLOT	Реальная клиническая практика	3-х летняя ОВ – 61%	Медиана ВБП – 27,5 мес., 3-х летняя ВБП 46,5%

Таблица 5.

Частота полных патоморфологических ответов при НАХТ

Режим	Исследование	Частота пПО
FLOT	–	15%
ХТ + Пембролизумаб	KEYNOTE-585	12,9% (против 2,0% при ХТ)
FLOT + Дурвалумаб	MATTERHORN	19% (против 7% при ХТ)
XELOX + Камрелизумаб	NCT05715632	19,4%, а ЧОО 69%
XELOX + Трастузумаб + Атезолизумаб	Peng et al.	38%
XELOX + Трастузумаб	–	14%
SOXRC	DRAGON IV	18,3%
SOX	DRAGON IV	5,0%
FLOT + Трастузумаб	–	22,2%

патоморфологический ответ. Сочетание трастузумаба с FLOT дало лучшее понижение стадии опухоли, чем с FOLFOX. Примечательно, что статус *HER2* изменился во время предоперационной химиотерапии с потерей сверхэкспрессии *HER2* у 60% пациентов [31].

Для пациентов с *HER-2*-положительным раком желудка добавление трастузумаба к периоперационной химиотерапии является, по-видимому, наилучшей опцией для улучшения результатов выживаемости.

Исследования II фазы DANTE и NEOSUMMIT-01, а также исследования III фазы KEYNOTE-585 и MATTERHORN показали улучшение частоты патологического полного ответа (пПО) примерно на 10% при химиотерапии в сочетании с антителами PD-1/PD-L1 по сравнению с только химиотерапией [32]. Кроме того, исследование KEYNOTE-585 показало более длительную медиану ВБП при применении пембролизумаба в сочетании с химиотерапией по сравнению с плацебо (44,4 против 25,3 месяцев). Медиана ОВ составила 60,7 против 58,0 месяцев [33].

В исследовании DRAGON IV/CAP 05 сравнивали стандартную периоперационную химиотерапию по схеме SOX (S-1 + Оксалиплатин) с SOXRC (добавление к ней камрелизумаба и ривоцераниба). Для PD-L1 CPS<1 частота пПО составила 19,0% против 0%. При уровне PD-L1 CPS<5 – 16,2% против 4,0%, а для PD-L1 CPS≥5 – 28,9% против 7,1%. В подгруппе dMMR частота пПО составила 43,8% против 7,1%, а в подгруппе с rMMR – 16,5% против 4,8%. Для пациентов с вирусом Эпштейна-Барр частота пПО составила 25,0% против 0%, а для EBV-отрицательных пациентов – 18,1% против 5,1% [34].

Необходимость молекулярного профилирования для определения тактики при НАХТ рака желудка:

Последние данные демонстрируют, что добавление иммунотерапии к химиотерапии как при мета-

статическом, так и при местнораспространенном раке желудка улучшает отдаленные показатели. Но не все пациенты выигрывают от данной тактики.

Аденокарцинома желудка и ГЭП с MSI-H представляют собой подтип опухолей с определенным биологическим поведением и ответом на терапию. Недавний метаанализ показал, что опухоли с микросателлитной нестабильностью имеют хороший прогноз по сравнению с MSS-опухолями.

В исследовании NEONIPIGA II фазы оценивали роль периоперационного ниволумаба и ипилимумаба у 32 пациентов с резектабельной аденокарциномой желудка cT2-T4NxM0 / аденокарциномой ГЭП с MSI-H. В этом исследовании у 29 пациентов была резекция R0, а у 17 (58,6%) был полный патоморфологический ответ. Остальные 3 пациента имели полный клинический ответ и не подвергались хирургическому вмешательству. При медиане наблюдения 14,9 месяцев ни у одного пациента не наблюдалось рецидива заболевания.

Аналогичные результаты были получены в исследовании II фазы INFINITY, в котором приняли участие 18 пациентов.

В Онкологическом центре им. Н.П. Напалкова также имеется опыт ведения таких больных. Из 133 человек с местнораспространенным раком желудка микросателлитная нестабильность была выявлена у 12 (9%). Данным пациентам проводилась неоадьювантная иммунотерапия – от 4 до 50 циклов. Согласно данным ПЭТ-КТ, у 25% был отмечен полный метаболический ответ, частичный метаболический ответ выявлялся у 66% и у одного пациента регистрировалась стабилизация процесса. После НАИТ 9 человек было прооперировано; из них у 33% был отмечен полный патоморфологический ответ (ypT0N0M0), а у 67% – частичный патоморфологический ответ (ypT1N0M0). Противопоказания к проведению оперативного вмешательства были у одного больного – он

продолжил иммунотерапию; двое больных отказались от оперативного вмешательства. Важно уточнить, что клинически значимой токсичности отмечено не было. При медиане наблюдения более 30 месяцев ни у одного из пациентов не было отмечено рецидива заболевания [35].

Эти данные убедительно доказывают роль иммунотерапии у пациентов с опухолями MSI-H, но оптимальный протокол ведения этих пациентов еще находится в стадии разработки, а вопрос, нужна ли вообще операция при полном метаболическом ответе, остается дискуссионным.

Нерешенные вопросы неоадьювантной химиотерапии при раке желудка

Поскольку результаты проведенных исследований были вполне успешными, FLOT быстро стал стандартом периоперационного лекарственного лечения. Однако существует категория пациентов, которые не отвечают на данный выбор тактики лечения, и именно этим пациентам следует посвятить будущие исследования, чтобы разработать индивидуальные варианты лечения в тех случаях, когда периоперационное лечение с помощью FLOT представляется менее эффективным.

Ранее опубликованные данные предполагали, что диффузный тип рака желудка и наличие перстневидных клеток в опухолях могут быть связаны с отсутствием ответа на стандартную химиотерапию [36].

Был проведен многоцентровый ретроспективный анализ пациентов, в который были включены больные, проходившие лечение в семи различных онкологических отделениях больниц. Целью исследования была оценка влияния различных гистологических характеристик у пациентов с метастатическим раком желудка, которым проводился периоперационный FLOT. Результаты лечения пациентов с периоперационной химиотерапией FLOT, стратифицированные по гистологии, сравнивали с исторической когортой пациентов с раком желудка, которым была выполнена операция с последующей адьювантной терапией. Это сравнение было проведено, чтобы оценить, могут ли гистологические характеристики опухоли по-разному влиять на результаты выживаемости пациентов, которым проводилась любая из стратегий лечения.

После того, как различия в выживаемости среди пациентов с гистологически подтвержденным пер-

стневидно-клеточным раком были сопоставлены, ОВ у пациентов, получавших периоперационное лечение FLOT, оказалась короче, чем у пациентов, перенесших операцию с последующей адьювантной терапией (мОВ: 23,8 против 73,4 месяцев, HR: 5,14, 95% CI: 1,80–14,67, $p=0,0022$). ВВП также была значительно короче (мВВП: 18,6 против 26,7 месяцев, HR: 2,79, 95% CI: 1,12–6,95, $p=0,0274$) [37].

Основываясь на вышеизложенном, можно сделать вывод: пациентов с перстневидно-клеточным раком желудка нужно обследовать более широко, поскольку результаты стандартного периоперационного лечения с помощью FLOT в этой ситуации недостаточны. Необходим поиск мишеней, которые обычно нарушены при диффузном и перстневидно-клеточном раке желудка (например, таковы *CDH1*, *CLND18.2*).

По сообщению R. Schirren et. al., у пациентов с опухолями диффузного типа не наблюдается улучшения выживаемости при использовании неоадьювантной химиотерапии [38]. Медианная выживаемость составила 36 месяцев в группе, получавшей только хирургическое вмешательство, по сравнению с 31 месяцем в группе, получавшей неоадьювантную химиотерапию с последующей хирургической операцией.

Заключение

На сегодняшний день эффективность лечения местнораспространенного рака желудка значительно улучшилась. Периоперационная терапия сыграла в этом крайне важную роль. Современные подходы и новые варианты лечения значительно меняют прогноз некогда смертельного заболевания. Появление новых игроков в виде иммунотерапии и таргетной терапии в неоадьювантном подходе также вселяют веру в то, что контролировать столь агрессивное заболевание и выполнять более радикальные операции станет легче. Однако нерешенные вопросы еще остаются и в неоадьювантной терапии: к примеру, это диффузный и перстневидно-клеточный типы рака желудка, необходимость проведения оперативного вмешательства при микросателлитно-нестабильных опухолях и полном метаболическом регрессе на фоне неоадьювантной иммунотерапии. Возможно, добавление новых таргетных препаратов, которые нашли применение в метастатическом заболевании, а также поиск молекулярно-генетических мишеней приведут к улучшению прогноза у данных больных.

Список литературы

1. Li G.Z., Wang J. The evolution of treatment for resectable gastric cancer // Clinical Surgical Oncology. – 2023.
2. Liu J.J., Wei T., Xiang Z.P., Ding Y.L. Current Status and Research Progress of Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer // Journal of Biosciences and Medicines. – 2023.
3. Rugge M., Fassan M., Graham D.Y. Epidemiology of Gastric Cancer // Gastric Cancer. – 2015.
4. Bollschweiler E., Berth F., Baltin C., Mönig S., Hölscher A.H. Treatment of early gastric cancer in the Western World // World J Gastroenterol. – 2014. – P. 5672–5678.
5. Rawla P., Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention // Prz Gastroenterol. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 26–38.

6. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2021 (6th edition) // Gastric Cancer. – 2023. – Vol. 26. – P. 1–25.
7. Van Cutsem E., Sagaert X., Topal B., et al. Gastric cancer // Lancet. – 2016. – Vol. 388, № 10060. – P. 2654–2664.
8. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma // Acta Pathol Microbiol Scand. – 1965. – Vol. 64. – P. 31–49.
9. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma // Nature. – 2014. – Vol. 513, № 7517. – P. 202–209.
10. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.I., et al. Gastric cancer // Lancet. – 2020. – Vol. 396, № 10251. – P. 635–648.
11. Shab M.A., Ajani J.A. Gastric cancer—an enigmatic and heterogeneous disease // JAMA Oncol. – 2016. – Vol. 2, № 12. – P. 1654–1656.
12. Диомидова В.Н., Ефимова О.А. Анализ морфологических типов рака желудка // Acta medica Eurasica. – 2024. – № 1. – С. 1–9.
13. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma // Nature 2014. – Vol. 513. – P. 202–9.
14. DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of 2023: Gastric cancer. – P. 487–505.
15. Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C., et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial // JAMA Oncol. – 2017. – P. 1197–203.
16. Nakajima T., Nashimoto A., Kitamura M., et al. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial // Lancet. – 1999. – P. 273–277.
17. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J., et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction // N Engl J Med. – 2001. – P. 725–730.
18. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer // N Engl J Med. – 2006.
19. Ychou M., Boige V., Pignon J.P., 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. – P. 1715–1721.
20. Stewart C., Chao J., Chen Y.J., Lin J., Sullivan M.J., Melstrom L., Hyung W.J., Fong Y., Paz I.B., Woo Y. Multimodality management of locally advanced gastric cancer-the timing and extent of surgery // Transl. Gastroenterol. Hepatol. – 2019.
21. Li Z.Y., Koh C.E., Bu Z.D., Wu A.W., Zhang L.H., Wu X.J., Wu Q., Zong X.L., Ren H., Tang L., et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX: Improved outcomes in Chinese patients with locally advanced gastric cancer // J. Surg. Oncol. – 2012. – P. 793–799.
22. Su P.F., Yu J.C. Progress in neoadjuvant therapy for gastric cancer // Oncol. Lett. – 2022. – P. 172.
23. Lee J., Lim D.H., Kim S., et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cis platin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radio therapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial // J Clin Oncol. – 2012. – Vol. 30, № 3. – P. 268–273.
24. Park S.H., Sohn T.S., Lee J., et al. Phase III trial to compare adjuvant chemo therapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: Final report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors trial, including survival and subset analyses // J Clin Oncol. – 2015. – Vol. 33, № 28. – P. 3130–3136.
25. Reynolds J.V., Preston S.R., O'Neill B., Lowery M.A., Baeksgaard L., Crosby T., Cunningham M., Cuffe S., Griffiths G.O., Roy R., et al. Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): Preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (Modified MAGIC or FLOT protocol) // J. Clin. Oncol. – 2021. – P. 4004.
26. Jiang Z., Xie Y., Zhang W., Du C., Zhong Y., Zhu Y., Jiang L., Dou L., Shao K., Sun Y., et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel plus oxaliplatin and S-1 (DOS) versus oxaliplatin plus S-1 (SOX) for the treatment of locally advanced gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (MATCH): An open-label, randomized, phase 2 clinical trial // Gastric Cancer. – 2024. – P. 571–579.
27. Choi Y.Y., Kim H., Shin S.J., et al. Microsatellite Instability and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Stage II/III Gastric Cancer: Post Hoc Analysis of the CLASSIC Randomized Controlled study // Ann Surg 2019. – Vol. 270. – P. 309–16.
28. Su P.F., Yu J.C. Progress in neoadjuvant therapy for gastric cancer // Oncol. Lett. – 2022. – P. 172.
29. Stewart C., Chao J., Chen Y.J., Lin J., Sullivan M.J., Melstrom L., Hyung W.J., Fong Y., Paz I.B., Woo Y. Multimodality management of locally advanced gastric cancer-the timing and extent of surgery // Transl. Gastroenterol. Hepatol. – 2019.
30. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H.C., Shen L., Sawaki A., Lordick F., Ohtsu A., Omuro Y., Satoh T., et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial // Lancet. – 2010. – P. 687–697.
31. Hofheinz R., Hegewisch-Becker S., Thuss-Patience P.C., Kunzmann V., Fuchs M., Graeven U., Homann N., Heinemann V., Pohl M., Tannapfel A., et al. HER-FLOT: Trastuzumab in combination with FLOT as perioperative treatment for patients with HER2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the AIO Gastric Cancer Study Group // J. Clin. Oncol. – 2014.

32. Lorenzen S., Götze T.O., Thuss-Patience P., et al. Perioperative atezolizumab plus fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel for resectable esophagogastric cancer: Interim results from the randomized, multicenter, phase II/III DANTE/IKF-s633 trial // *J Clin Oncol.* – 2024. – P. 410–420.
33. Koerner A.S., Moy R.H., Ryeom S.W., Yoon S.S. The present and future of neoadjuvant and adjuvant therapy for locally advanced gastric cancer // *Cancers.* – 2023.
34. Li C., Zheng Y., Shi Z., Yang L., Zhang B., Wang Z., Chen H., Wang X., Zhao P., Dong J., et al. 1512MO Perioperative camrelizumab (C) combined with rivoceranib (R) and chemotherapy (chemo) versus chemo for locally advanced resectable gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The first interim analysis of a randomized, phase III trial (DRAGON IV) // *Ann. Oncol.* – 2023.
35. Онкологический центр им. Н.П. Напалкова. Опыт ведения больных с местнораспространенным раком желудка и микросателлитной нестабильностью. Неопубликованные данные.
36. Pernot S., Voron T., Perkins G., Lagorce-Pages C., Berger A., Taieb J. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – P. 11428–11438.
37. Giampieri R., Baleani M.G., Bittoni A., Rastelli F., Catalano V., Del Prete M., Chiorrini S., Pinterpe G., Graziano F., Giorgi F.C. and oth. Impact of Signet-Ring Cell Histology in the Management of Patients with Non-Metastatic Gastric Cancer: Results from a Retrospective Multicenter Analysis Comparing FLOT Perioperative Chemotherapy vs. Surgery Followed by Adjuvant Chemotherapy // *Cancers.* – 2023. – T. 15, № 13. – C. 3342. – DOI: 10.3390/cancers15133342.
38. Schirren R., Novotny A., Oesterlin C., Slotta-Huspenina J., Friess H., Reim D. Significance of Lauren Classification in Patients Undergoing Neoadjuvant/Perioperative Chemotherapy for Locally Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancers-Analysis from a Large Single Center Cohort in Germany // *Cancers.* – 2021.

References

1. Li G.Z., Wang J. The evolution of treatment for resectable gastric cancer. *Clinical Surgical Oncology.* 2023.
2. Liu J.J., Wei T., Xiang Z.P., Ding Y.L. Current Status and Research Progress of Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer. *Journal of Biosciences and Medicines.* 2023.
3. Rugge M., Fassan M., Graham D.Y. Epidemiology of Gastric Cancer. *Gastric Cancer.* 2015.
4. Bollschweiler E., Berth F., Baltin C., Mönig S., Hölscher A.H. Treatment of early gastric cancer in the Western World. *World J Gastroenterol.* 2014; 5672–5678.
5. Rawla P., Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol.* 2019; 14(1): 26–38. Doi: 10.5114/pg.2018.80001.
6. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer.* 2023; 26: 1–25. Doi: 10.1007/s10120-022-01335-0.
7. Van Cutsem E., Sagaert X., Topal B., et al. Gastric cancer. *Lancet.* 2016; 388(10060): 2654–2664. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)30354-3.
8. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965; 64: 31–49.
9. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014; 513(7517): 202–209. Doi: 10.1038/nature13480.
10. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.I., et al. Gastric cancer. *Lancet.* 2020; 396(10251): 635–648. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.
11. Shab M.A., Ajani J.A. Gastric cancer—an enigmatic and heterogeneous disease. *JAMA Oncol.* 2016; 2(12): 1654–1656. Doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3490.
12. [Diomidova V.N., Efimova O.A. Analysis of morphological types of gastric cancer. *Acta medica Eurasica.* 2024; 1: 1–9 (in Russ.)].
13. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202–9.
14. DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of 2023: Gastric cancer: 487–505.
15. Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C., et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol.* 2017: 1197–203.
16. Nakajima T., Nashimoto A., Kitamura M., et al. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. *Lancet.* 1999: 273–277.
17. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J., et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001: 725–730.
18. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006.
19. Ychou M., Boige V., Pignon J.P., 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: 1715–1721.
20. Stewart C., Chao J., Chen Y.J., Lin J., Sullivan M.J., Melstrom L., Hyung W.J., Fong Y., Paz I.B., Woo Y. Multimodality management of locally advanced gastric cancer-the timing and extent of surgery. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2019.

21. Li Z.Y., Koh C.E., Bu Z.D., Wu A.W., Zhang L.H., Wu X.J., Wu Q., Zong X.L., Ren H., Tang L., et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX: Improved outcomes in Chinese patients with locally advanced gastric cancer. *J. Surg. Oncol.* 2012; 793-799.
22. Su P.F., Yu J.C. Progress in neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Oncol. Lett.* 2022: 172.
23. Lee J., Lim D.H., Kim S., et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cis platin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radio therapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30(3): 268-273.
24. Park S.H., Sohn T.S., Lee J., et al. Phase III trial to compare adjuvant chemo therapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: Final report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2015; 33(28): 3130-3136.
25. Reynolds J.V., Preston S.R., O'Neill B., Lowery M.A., Baeksgaard L., Crosby T., Cunningham M., Cuffe S., Griffiths G.O., Roy R., et al. Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): Preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (Modified MAGIC or FLOT protocol). *J. Clin. Oncol.* 2021: 4004.
26. Jiang Z., Xie Y., Zhang W., Du C., Zhong Y., Zhu Y., Jiang L., Dou L., Shao K., Sun Y., et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel plus oxaliplatin and S-1 (DOS) versus oxaliplatin plus S-1 (SOX) for the treatment of locally advanced gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (MATCH): An open-label, randomized, phase 2 clinical trial. *Gastric Cancer.* 2024: 571-579.
27. Choi Y.Y., Kim H., Shin S.J., et al. Microsatellite Instability and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Stage II/III Gastric Cancer: Post Hoc Analysis of the CLASSIC Randomized Controlled study. *Ann Surg.* 2019; 270: 309-16.
28. Su P.F., Yu J.C. Progress in neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Oncol. Lett.* 2022: 172.
29. Stewart C., Chao J., Chen Y.J., Lin J., Sullivan M.J., Melstrom L., Hyung W.J., Fong Y., Paz I.B., Woo Y. Multimodality management of locally advanced gastric cancer-the timing and extent of surgery. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2019.
30. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H.C., Shen L., Sawaki A., Lordick F., Ohtsu A., Omuro Y., Satoh T., et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010: 687-697.
31. Hofheinz R., Hegewisch-Becker S., Thuss-Patience P.C., Kunzmann V., Fuchs M., Graeven U., Homann N., Heinemann V., Pohl M., Tannapfel A., et al. HER-FLOT: Trastuzumab in combination with FLOT as perioperative treatment for patients with HER2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the AIO Gastric Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2014.
32. Lorenzen S., Götze T.O., Thuss-Patience P., et al. Perioperative atezolizumab plus fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel for resectable esophagogastric cancer: Interim results from the randomized, multicenter, phase II/III DANTE/IKF-s633 trial. *J Clin Oncol.* 2024: 410-420.
33. Koerner A.S., Moy R.H., Ryeom S.W., Yoon S.S. The present and future of neoadjuvant and adjuvant therapy for locally advanced gastric cancer. *Cancers.* 2023.
34. Li C., Zheng Y., Shi Z., Yang L., Zhang B., Wang Z., Chen H., Wang X., Zhao P., Dong J., et al. 1512MO Perioperative camrelizumab (C) combined with rivoceranib (R) and chemotherapy (chemo) versus chemo for locally advanced resectable gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The first interim analysis of a randomized, phase III trial (DRAGON IV). *Ann. Oncol.* 2023.
35. [Oncology Center named after N.P. Napalkov. Experience in managing patients with locally advanced gastric cancer and microsatellite instability. Unpublished data (in Russ)].
36. Pernot S., Voron T., Perkins G., Lagorce-Pages C., Berger A., Taieb J. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. *World J. Gastroenterol.* 2015: 11428-11438.
37. Giampieri R., Baleani M.G., Bittoni A., Rastelli F., Catalano V., Del Prete M., Chiarrini S., Pinterpe G., Graziano F., Giorgi F.C. and oth. Impact of Signet-Ring Cell Histology in the Management of Patients with Non-Metastatic Gastric Cancer: Results from a Retrospective Multicenter Analysis Comparing FLOT Perioperative Chemotherapy vs. Surgery Followed by Adjuvant Chemotherapy // *Cancers.* – 2023. – T. 15, № 13. – C. 3342. – DOI: 10.3390/cancers15133342.
38. Schirren R., Novotny A., Oesterlin C., Slotta-Huspenina J., Friess H., Reim D. Significance of Lauren Classification in Patients Undergoing Neoadjuvant/Perioperative Chemotherapy for Locally Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancers-Analysis from a Large Single Center Cohort in Germany. *Cancers.* 2021.