



ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА И ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА

М. В. Седова^{1✉}, М. А. Батов¹, В. С. Третьяк², А. А. Коломейцева¹, В. М. Хомяков¹,
Н. Н. Волченко¹, А. А. Феденко¹, А. Д. Каприн^{1,3,4}

1. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
 2. Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация
 3. Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
 4. Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация
- ✉ mariya@sedova58.ru

Резюме

Рак желудка (РЖ) является пятым по распространенности злокачественным новообразованием в мире среди всех злокачественных опухолей. На настоящий момент «золотым» стандартом лечения больных неметастатическим раком желудка и пищеводно-желудочного перехода является хирургическое лечение, которое дополняется периоперационной химиотерапией по схеме FLOT, включающей четыре курса терапии до операции и четыре – после. Однако по статистике менее половины пациентов завершают все адъювантные курсы химиотерапии FLOT ввиду высокой токсичности режима и снижения функционального статуса пациентов в послеоперационном периоде. В связи с этим проводятся исследования по изучению переносимости тотальной неоадъювантной химиотерапии, когда все курсы проходят на дооперационном этапе с целью проведения всех этапов лечения в полном объеме. В международных исследованиях приведены результаты применения таргетных (рамуцирумаб, трастузумаб, пертузумаб), иммунных препаратов (пембролизумаб, ниволумаб, ипилимумаб), S-1 в комбинации с химиотерапией в рамках комбинированного лечения РЖ и пищеводно-желудочного перехода. Появление новых терапевтических агентов, исследованных ранее при метастатическом РЖ, могут изменить подходы к терапии локализованного и местнораспространенного РЖ. В обзоре приведены особенности режимов периоперационной терапии у пациентов с резектабельным РЖ и пищеводно-желудочного перехода значимые для уменьшения частоты местных и отдаленных рецидивов и улучшения дальнейшего прогноза.

Ключевые слова:

рак желудка, периоперационная химиотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия

Для цитирования: Седова М. В., Батов М. А., Третьяк В. С., Коломейцева А. А., Хомяков В. М., Волченко Н. Н., Феденко А. А., Каприн А. Д. Эволюция лекарственной терапии у пациентов с резектабельным раком желудка и пищеводно-желудочного перехода. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(2): 80–93. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-8>, EDN: REHFEX

Для корреспонденции: Седова Мария Васильевна – врач-онколог дневного стационара лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
E-mail: mariya@sedova58.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5999-3164>, SPIN: 7863-4915, AuthorID: 1009788, Scopus Author ID: 57222529320

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 27.03.2023; одобрена после рецензирования 24.04.2023; принята к публикации 23.05.2023.

© Седова М. В., Батов М. А., Третьяк В. С., Коломейцева А. А., Хомяков В. М., Волченко Н. Н., Феденко А. А., Каприн А. Д., 2023

EVOLUTION OF DRUG THERAPY IN PATIENTS WITH RESECTABLE GASTRIC AND ESOPHAGEAL-GASTRIC JUNCTION CANCER

M. V. Sedova^{1✉}, M. A. Batov¹, V. S. Tretyak², A. A. Kolomeytseva¹, V. M. Khomyakov¹, N. N. Volchenko¹,
A. A. Fedenko¹, A. D. Kaprin^{1,3,4}

1. P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

2. First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

3. National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

4. Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

✉ mariya@sedova58.ru

Abstract

Gastric cancer (GC) is the fifth most common malignant neoplasm in the world among all malignant tumors. Currently, the “gold” standard of treatment for patients with non-metastatic cancer of the stomach and esophageal-gastric junction is surgical treatment, which is complemented by perioperative chemotherapy according to the FLOT scheme, which includes four courses of therapy before surgery and four after. However, according to statistics, less than half of patients complete all adjuvant courses of FLOT chemotherapy due to the high toxicity of the regimen and a decrease in the functional status of patients in the postoperative period. In this regard, studies are being conducted to study the tolerability of total neoadjuvant chemotherapy, when all courses are held at the preoperative stage in order to carry out all stages of treatment in full. International studies have shown the results of the use of targeted (ramucirumab, trastuzumab, pertuzumab), immune drugs (pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab), S-1 in combination with chemotherapy as part of the combined treatment of gastric and esophageal-gastric junction cancer. The emergence of new therapeutic agents previously studied in metastatic GC may change approaches to the treatment of localized and locally advanced GC.

The review presents the features of perioperative therapy regimens in patients with resectable gastric and esophageal-gastric junction cancer in order to reduce the frequency of local and long-term relapses and improve further prognosis.

Keywords:

gastric cancer, perioperative chemotherapy, immunotherapy, target therapy

For citation: Sedova M. V., Batov M. A., Tretyak V. S., Kolomeytseva A. A., Khomyakov V. M., Volchenko N. N., Fedenko A. A., Kaprin A. D. Evolution of drug therapy in patients with resectable gastric and esophageal-gastric junction cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(2): 80-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-8>, EDN: REHFEX

For correspondence: Mariya V. Sedova – MD, oncologist at the day hospital for the drug therapy of tumors, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkin passage, Moscow 125284, Russian Federation
E-mail: mariya@sedova58.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5999-3164>, SPIN: 7863-4915, AuthorID: 1009788, Scopus Author ID: 57222529320

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 27.03.2023; approved after reviewing 24.04.2023; accepted for publication 23.05.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак желудка (РЖ) является социально значимым заболеванием, занимая 5-е место по заболеваемости и 4-е место по смертности среди всех злокачественных опухолей в мире [1, 2]. Согласно отчету GLOBOCAN (ВОЗ) за 2020 год выявлено свыше 1 миллиона новых случаев РЖ, при этом частота встречаемости РЖ у мужчин в два раза выше, чем у женщин. За данный период РЖ стал причиной смерти порядка 770 000 человек, причем до 75 % всех случаев приходится на регионы Азии, где только в Китае за 2020 год зарегистрировано 580 000 летальных исходов вследствие РЖ [3, 4]. В Российской Федерации ежегодно выявляют более 32 тыс. случаев РЖ (2021 год), в структуре смертности от злокачественных опухолей РЖ занимает 2-е место, уступая лишь раку легкого [5]. Заболеваемость и смертность от РЖ коррелируют с увеличением возраста. РЖ относительно редко встречается у лиц моложе 45 лет, исключая наследственные синдромы, однако последние эпидемиологические исследования зафиксировали рост заболеваемости среди пациентов мужского пола моложе 50 лет, с локализацией опухоли в некардиальных отделах желудка и ассоциированных с инфицированием *H. pylori* [6].

Наличие установленных факторов риска РЖ (инфицирование *H. pylori* [7], вирусом Эпштейна-Барра [8], нитрозосодержащие продукты [9], высокое потребление соли и консервированных продуктов [10], наличие в анамнезе лучевой терапии на область брюшной полости [11] и т.д.), а также возможности эндоскопической диагностики стали основой для создания мер по профилактике и ранней диагностике РЖ. В странах с высокой заболеваемостью, таких как Япония и Южная Корея, разработанные программы скрининга, основанные на проведении регулярной гастроскопии, привели к существенному снижению смертности от РЖ [12]. Напротив, в странах со средним и низким уровнем заболеваемости РЖ попытки внедрения массового эндоскопического обследования не показали свою эффективность [13].

Ограниченные возможности скрининга, высокая распространенность факторов риска среди населения и преимущественно бессимптомное течение ранних стадий приводит к неутешительным результатам первичной диагностики РЖ [14, 15]. У 62 % пациентов с впервые выявленным РЖ процесс является местнораспространенным или метастатическим, в связи с чем относительная 5-летняя выживаемость при РЖ не превышает 35 % [16].

Хирургическое вмешательство у пациентов с локализованным или местнораспространенным РЖ остается единственным радикальным методом лече-

ния [6]. Учитывая высокую частоту рецидивов после гастрэктомии, рекомендуются комплексные стратегии лечения, которые могут включать периоперационную неоадьювантную и/или адьювантную химиотерапию (НАХТ/АХТ) или химиолучевую терапию (ХЛТ) [17]. При этом консенсус в отношении выбора периоперационного режима химиотерапии у больных местнораспространенным РЖ не достигнут.

За последние десятилетия было исследовано несколько режимов периоперационной терапии в рамках мультимодального подхода с целью уменьшения частоты местных и отдаленных рецидивов и улучшения показателей выживаемости пациентов после гастрэктомии по поводу РЖ. Однако оптимальная стратегия периоперационного лечения резектабельного РЖ на текущий момент является предметом дискуссий.

Лечебный патоморфоз после неоадьювантной лекарственной терапии РЖ

Глобальной целью НАХТ при РЖ является уменьшение опухолевой массы и повышение частоты достижений полных резекций опухоли (R0) [6]. Отдельным критерием эффективности НАХТ принято рассматривать степень патоморфологической регрессии в качестве суррогатной конечной точки, коррелирующей с безрецидивной и, в некоторых случаях, общей выживаемостью (ОВ) [13]. В данном контексте гистологическая оценка операционного материала после проведенного предоперационного лечения является актуальной в клинической практике для прогнозирования исхода и определения адьювантной тактики лечения.

Основным методом оценки лечебного патоморфоза при злокачественных опухолях в Российской Федерации является шкала Г. А. Лавниковой, разработанная в 1976 г. [18]. Согласно данной классификации выделяют 4 степени: I – опухолевая ткань сохранилась, имеются только дистрофические изменения в опухолевых клетках; II – присутствуют очаги некроза и фиброза, но большая часть опухоли сохранена (более 50 %); III – некроз, фиброз, сохранено менее 50 % опухоли в виде отдельных очагов; IV (полный лечебный патоморфоз) – опухолевых клеток не обнаружено. Также существует несколько других систем оценки гистологического ответа опухоли на проводимое лечение. Остается спорным вопрос, какая классификация обладает наибольшим прогностическим потенциалом, в частности при РЖ.

Сотрудники китайской академии медицинских наук провели ретроспективное исследование по сравнению пяти систем оценки регрессии опухоли (TRG) РЖ, включая систему Mandard-TRG, систему Японской ассоциации рака желудка JGCA-TRG, систему Колледжа американских патологов CAP-TRG, систему China-TRG

и систему Becker-TRG [19]. Всего было включено 192 пациента с аденокарциномой желудка и пищеводно-желудочного перехода, которым была проведена НАХТ. Морфологический материал каждого пациента был оценен по пяти шкалам. Степень лечебного патоморфоза по всем пяти системам TRG достоверно коррелировала с дифференцировкой опухоли, послеоперационными категориями T и N, стадией заболевания по AJCC, наличием лимфоваскулярной или периневральной инвазии, а также размером опухоли. По сравнению с другими системами TRG, отсутствие патоморфоза или низкая его степень как по системе оценки Mandard-TRG, так и по JGCA-TRG связано с более высоким риском смерти и прогрессирования заболевания. Медиана ОВ пациентов с почти полным ответом (near pCR) в системе Mandard – TRG2 составила 84,4 месяца, в то время как медиана ОВ у пациентов с частичным патоморфологическим ответом по системе JGCA-TRG составила 57,8 мес. Таким образом, разделение почти полного ответа и частичного ответа для оценки в системе Mandard-TRG могли бы быть более обоснованными для прогнозирования отдаленных результатов.

Развитие периоперационной химиотерапии местнораспространенного РЖ

Публикация результатов первого рандомизированного исследования по периоперационной химиотерапии РЖ (MAGIC) с применением комбинации эпирубина, цисплатина и фторурацила (ECF) привела к смене стандартов лечения. Согласно полученным результатам 5-летней ОВ пациентов, получивших 6 периоперационных курсов по схеме ECF (3 курса НАХТ и 3 курса АХТ), была статистически значимо выше по сравнению с пациентами, которым было проведено только хирургическое лечение (36 % против 23 %, $p = 0,009$) [20]. Следует отметить, что только у 40 % пациентов выполнена оптимальная лимфодиссекция D2, и только 42 % пациентов смогли завершить все 6 запланированных циклов химиотерапии. Частота послеоперационных осложнений была одинаковой в группе периоперационной химиотерапии и хирургической группе (46 % и 45 % соответственно), равно как и количество смертей в течение первого месяца после операции. Исследование MAGIC и схожее французское исследование FNCLCC/FFCD укрепили позиции периоперационной химиотерапии в качестве приемлемой стратегии лечения и доказали улучшение отдаленных результатов при радикальном лечении РЖ [21].

Использование НАХТ имеет несколько потенциальных преимуществ, включая раннее воздействие на микрометастазы, более высокую интенсивность суммарной дозы химиотерапии, получаемой до потенциального появления осложнений после хирурги-

ческого вмешательства, вероятность полного патоморфологического ответа, а также возможность оценить биологический ответ опухоли на конкретную схему химиотерапии, что может повлиять на выбор послеоперационного режима. Тем не менее, для режима ECF частота полного патоморфологического ответа была неудовлетворительной: 0 % в исследовании MAGIC и 3 % во французском исследовании FNCLCC/FFCD. Кроме того, пациенты в обоих исследованиях получали одни и те же схемы послеоперационной химиотерапии, несмотря на отсутствие патоморфологического ответа в большинстве случаев. В настоящее время нет данных, указывающих на то, что при отсутствии признаков лечебного патоморфоза выбор другого послеоперационного режима будет более эффективен.

Для пациентов со сниженным функциональным статусом и высоким риском осложнений на фоне проведения трехкомпонентной химиотерапии в качестве альтернативного режима может быть использована двухкомпонентная схема, включающая капецитабин и оксалиплатин (CAPOX). Данный режим был изучен сотрудниками Медицинского колледжа Университета Ёнсе (Корея) в исследовании III фазы CLASSIC, в котором сравнивали 8 курсов АХТ по схеме CAPOX после гастрэктомии D2 с только хирургическим вмешательством у пациентов с резектабельным РЖ. Пятилетняя ОВ составила 78 % в группе CAPOX и 69 % в группе только хирургического вмешательства ($p = 0,0029$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 68 % в группе CAPOX и 53 % в группе только хирургического лечения ($p < 0,0001$). После 5 лет наблюдения было продемонстрировано снижение риска смерти на 34 % в группе CAPOX по сравнению с группой только хирургического лечения (отношение рисков (ОР) = 0,66, 95 % доверительный интервал (ДИ) = 0,51–0,85, $p = 0,0015$). Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе химиотерапии были тошнота (66 %), нейтропения (60 %) и снижение аппетита (59 %) [22].

В поиске наилучшего варианта периоперационной терапии было проведено крупное исследование FLOT4, в котором трехкомпонентный антрациклин-содержащий режим исследования MAGIC (ECF/ECX – эпирубин, цисплатин и фторурацил/капецитабин) сравнили с режимом FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, лейковорин, фторурацил), 4 курса FLOT – до операции и 4 курса – после. ОВ была выше в группе FLOT по сравнению с группой ECF/ECX (ОР 0,77; 95 %, ДИ от 0,63 до 0,94); медиана ОВ составила 50 мес. по сравнению с 35 мес.). Количество пациентов с серьезными нежелательными явлениями (в том числе возникшими во время пребывания в стационаре перед хирургическим вмешательством) было одинаковым в обеих группах (96 (27 %) в группе ECF/ECX против

97 (27 %) в группе FLOT), как и количество смертей от токсичности (два случая (<1 %) в обеих группах). Госпитализация по поводу выраженной токсичности потребовалась 94 пациентам (26 %) в группе ECF/ECX и 89 пациентам (25 %) в группе FLOT. В наиболее релевантных категориях полного (pCR) и субтотального патоморфологического ответа по классификации Becker FLOT превосходил ECF с pCR 12,8 % против 5,1 % и субтотальным ответом – 16,7 % против 10,1 % соответственно со статистической значимостью для суммы полного и субтотального ответов (FLOT – 29,5 % по сравнению с ECF – 15,2 %, $p = 0,036$) [23]. Таким образом, периоперационный режим FLOT стал «золотым» стандартом для периоперационной терапии локализованного и местнораспространенного резектабельного РЖ.

Роль таргетных препаратов в периоперационном лечении РЖ

С целью усиления эффекта периоперационной терапии проводились попытки добавления таргетных препаратов к стандартной химиотерапии. В исследовании RAMSES с использованием ингибитора VEGFR2 – рамцирумаба, пациенты с резектабельным Her2-негативным РЖ ($\geq$ cT2 или cN+) были рандомизированы на две группы: в контрольной группе 4 пред- и 4 послеоперационных цикла FLOT, в экспериментальной – добавление к данному режиму рамцирумаба 8 мг/кг, с последующими 16 циклами рамцирумаба в монорежиме (FLOT-RAM). В контрольной группе (FLOT) R0-резекция была достигнута у 82 % пациентов и у 96 % пациентов с FLOT-RAM ($p = 0,0093$). Частота выраженных патоморфологических ответов была одинаковой в обеих группах и составила 29 % для FLOT и 26 % для FLOT-RAM. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) была численно, но статистически незначимо выше у пациентов с FLOT-RAM (32 мес. против 21 мес., $p = 0,218$), в то время как МОВ была одинаковой в обеих группах (FLOT 45 мес., FLOT-RAM 46 мес., $p = 0,803$) [24]. Стоит отметить, что хотя исходные характеристики были схожи между группами (мужчины – 73 %, средний возраст 60 лет, cT3/T4–83 %, cN(+) – 78 %, пищеводно-желудочный переход – 54 %, перстневидноклеточный подтип – 40 %), при этом группа FLOT-RAM включала большее количество пациентов с более неблагоприятными характеристиками: T4 (9 % против 4 %), опухолями Зиверт тип I (18 % против 13 %), функциональным статусом ECOG 1 (34 % против 20 %) и сопутствующими заболеваниями (87 % против 79 %) [25].

Гиперэкспрессия Her2/neu наблюдается в 9–23 % случаев РЖ [26]. В попытке улучшить результаты стандартной периоперационной химиотерапии в подгруппе пациентов с Her2-положительным раком желудка

и пищеводно-желудочного перехода было проведено однорукавное исследование Her-FLOT [27]. Пациентам проводили лечение по стандартной схеме FLOT (т.е. 4 цикла до операции и 4 цикла после операции) в сочетании с трастузумабом, моноклональным антителом против Her2, которое одобрено для лечения пациентов с метастатическим РЖ. Лечение трастузумабом предусматривалось суммарно в течение 12 мес. Так как исследование было однорукавным, сравнение результатов проводилось с данными исследования FLOT4. Частота pCR при морфологическом исследовании послеоперационного материала в исследовании HER-FLOT была выше и составила 21,4 % (95 % ДИ = 12–34 %) по сравнению с 16 % (95 % ДИ = 10–23 %) в исследовании FLOT4. При оценке отдаленных результатов при добавлении трастузумаба к стандартной химиотерапии 3-летняя выживаемость составила 82 % по сравнению с группой только химиотерапии (57 %). Что касается результатов хирургического этапа лечения, частота несостоятельности анастомоза в исследовании Her-FLOT была выше (14,3 %), чем в исследовании FLOT4 (8,7 % для FLOT и 11,4 % для ECF/ECX). Стоит отметить, что в исследовании FLOT4 было больше пациентов с локализацией в пищеводно-желудочном переходе.

Для усиления эффекта таргетной терапии в качестве двойной блокады рецептора Her2/neu может быть использован трастузумаб и пертузумаб, как при лечении HER2-положительного рака молочной железы. Данная комбинация изучалась в исследовании II фазы PETRARCA. В исследование был включен 81 пациент с дальнейшим распределением на группы с добавлением трастузумаба и пертузумаба к химиотерапии по схеме FLOT ($N = 40$) или только FLOT ($N = 41$). FLOT применяли в течение четырех предоперационных и четырех послеоперационных 2-недельных циклов в стандартных дозах. Трастузумаб вводили каждые 3 недели в течение трех предоперационных и трех послеоперационных курсов, за которыми последовали девять курсов двойной блокады без химиотерапии. Первичной конечной точкой была частота pCR. У 14 (35 %, 95 % ДИ = 20–50 %) из 40 пациентов был достигнут pCR в группе трастузумаб/пертузумаб плюс FLOT по сравнению с 5 (12 %, 95 % ДИ = 2–22 %) из 41 в контрольной группе ($p = 0,019$). Статус N0 был зарегистрирован у 27 (68 %) против 16 (39 %) пациентов. Резекция R0 была достигнута у 93 % против 90 % пациентов. ОВ через 24 мес. составила 84 % в экспериментальной группе против 77 % в контрольной группе. Медиана БРВ не была достигнута по сравнению с 26 месяцами в контрольной группе (ОР = 0,58, 95 % ДИ = 0,28–1,19, $p = 0,130$), 2-летняя БРВ составила 70 % против 54 % [28]. Однако набор в исследование PETRARCA был досрочно прекра-

щен, как и переход к 3-й фазе исследования в связи с негативными результатами исследования JACOB по использованию комбинации трастузумаба и пертузумаба с химиотерапией у пациентов с метастатическим РЖ и пищеводно-желудочного перехода.

Применение иммунотерапии в комбинации с периоперационной химиотерапией

В лечении больных нерезектабельным РЖ и пищеводно-желудочного перехода пембролизумаб в комбинации с химиотерапией продемонстрировал многообещающие результаты, однако данная опция не зарегистрирована для периоперационного режима. В многоцентровом двойном слепом исследовании III фазы KEYNOTE-585 пациенты были распределены 1:1 в группы для получения пембролизумаба в дозе 200 мг или плацебо (каждые 3 недели в сочетании с 3 курсами химиотерапии (цисплатин плюс 5-фторурацил/капецитабин или FLOT). После хирургического лечения пациенты получали адъювантную терапию, начиная с 4–10 недели после операции в течение 14 курсов (3 курса комбинированной терапии, затем 11 введений пембролизумаба или плацебо в монорежиме). Патоморфологический ответ оценивался в соответствии с критериями Mandard [29]. Вторичными конечными точками стали безопасность, переносимость и бессобытийная выживаемость (BCV). Исследовательские конечные точки включали оценку эффективности в соответствии с экспрессией PD-L1 в рамках запланированного подгруппового анализа. В настоящий момент результаты данного исследования авторами не представлены [30]. Однако профессор Gulam Manji из университета Колумбии представил результаты другого небольшого исследования (NCT02918162) с похожим дизайном на ежегодной конференции Американской ассоциации по изучению рака (AACR) в 2022 г. В неоадъювантном режиме пациенты получали 3 цикла химиотерапии (дуплет из капецитабина и оксалиплатина с возможным добавлением эпирубина) плюс пембролизумаб, а затем 1 цикл пембролизумаба. После хирургического лечения пациенты получили 3 цикла химиотерапии плюс пембролизумаб в качестве адъювантной терапии, а затем 14 циклов пембролизумаба в качестве поддерживающей терапии. Из 34 пациентов 7 (20,6 %; 95 % ДИ, 10,1–100 %) достигли pCR, соответствующей первичной конечной точке исследования. Кроме того, у 6 пациентов (17,6 %) был TRG-2 по шкале Mandard, у 8 (23,5 %) – TRG-3, у 7 (20,6 %) не был зарегистрирован патоморфологический ответ или он был минимальным. Такие данные превзошли целевой уровень pCR в 15 %, и, таким образом, исследование достигло своей основной конечной точки. При медиане наблюдения 21,4 мес. медиана ВБП не была

достигнута. Двухлетняя ВБП составила 60 % (95 % ДИ, 43–84 %). По результатам еще одного исследования (NCT03488667), в котором пациенты получали 4 курса mFOLFOX плюс 3 введения пембролизумаба до операции и 4 курса mFOLFOX плюс 13 введений пембролизумаба – после, 5 из 26 пациентов достигли pCR (19 %, TRS = 0). У всех, кроме 2 пациентов (24/26, 92 %), был зарегистрирован ответ на лечение с TRS ≤ 2 (степень патоморфологического ответа). Данные по ОВ в настоящий момент не представлены [31].

Другой анти-PD-1 агент, изученный в комбинации с химиотерапией в первой линии лечения РЖ и пищеводно-желудочного перехода – ниволумаб [32]. В настоящий момент идет набор в международное открытое рандомизированное исследование II фазы VESTIGE для оценки эффективности адъювантной терапии ниволумабом и ипилимумабом по сравнению со стандартной послеоперационной химиотерапией у пациентов с высоким риском рецидива (ypN+ и/или R1) после хирургического лечения [33]. Пациенты (N = 240) будут рандомизированы в соотношении 1:1 для получения послеоперационной АХТ (такой же режим, как и до операции) или ниволумаба 3 мг/кг внутривенно каждые 2 недели плюс ипилимумаб 1 мг/кг внутривенно каждые 6 недель в течение 1 года. Предполагается, что пациенты в группе иммунотерапии будут иметь лучшие показатели БРВ, чем пациенты, продолжающие стандартную послеоперационную химиотерапию.

Также периоперационная химиотерапия остается спорной для аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода с дефицитом белков репарации ДНК (dMMR)/высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H). Так в исследовании II фазы NEONIPGA изучается возможность полного отказа от химиотерапии в периоперационном режиме в пользу комбинации анти-PD-1 и анти-CTLA-4 препаратов (ниволумаб и ипилимумаб) [34]. В неоадъювантном режиме пациенты получают ниволумаб 240 мг один раз каждые две недели (6 введений) и ипилимумаб 1 мг/кг один раз каждые шесть недель (2 введения) с последующим хирургическим лечением и адъювантной терапией ниволумабом 480 мг один раз каждые четыре недели (9 введений). Первичной конечной точкой была частота pCR. При медиане наблюдения 14,9 мес. (95 % ДИ от 10,6 до 17,6) 32 пациента получили неоадъювантную иммунотерапию (27 пациентов завершили все циклы). Нежелательные явления 3/4 степени, связанные с неоадъювантной терапией, наблюдались у 6 пациентов (19 %). Хирургическое лечение проведено 29 пациентам; 3 не подвергались хирургическому вмешательству и имели полный эндоскопический ответ с биопсией без опухолевого роста и отсутствием данных за наличие опухоли по компьютерной томографии (двое

отказались от операции, и у одного были отдаленные метастазы при включении). У всех 29 пациентов выполнена резекция R0, а у 17 (58,6 %; 95 % ДИ от 41,8 до 74,1 %) зарегистрирован pCR (pT0N0).

Изучение эффективности S-1 (Тегафур + Гимерацил + Отерацил) для периоперационного режима

S-1 (TS-1) представляет собой пероральный химиотерапевтический препарат, активно изучаемый при лечении РЖ и пищеводно-желудочного перехода в странах Азии. Данный агент состоит из тегасура (пролекарство фторурацила, 5-ФУ), гимерацила (предотвращающего опосредованную дигидропириимидиндегидрогеназой деградацию 5-ФУ) и отерацила (снижающего токсическое действие 5-ФУ).

S1 был исследован в качестве монотерапии в адъювантном режиме [35], а также S-1 содержащий дуплет с оксалиплатином (SOX) [36]. Наиболее крупное многоцентровое исследование RESOLVE было проведено в Китае с участием 1094 пациентов. Исследователи выделили три группы: 8 курсов АХТ по схеме SOX, 8 АХТ – капецитабин плюс оксалиплатин (CapOx) и вариант применения SOX в периоперационном режиме (3 курса до и 5 курсов после операции). Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 51,1 % (95 % ДИ 45,5–56,3) в группе адъювантной терапии CAPOX, 56,5 % (51,0–61,7) в группе адъювантной терапии SOX и 59,4 % (53,8–64,6) в периоперационной группе SOX [37]. Наиболее частыми побочными эффектами 3–4 степени была нейтропения (32 (12 %) из 258 пациентов в группе адъювантной терапии CAPOX, 21 (8 %) из 249 пациентов в группе адъювантной SOX и 30 (10 %) из 310 пациентов в группе периоперационной SOX). О серьезных нежелательных явлениях сообщалось у 7 (3 %) из 258 пациентов в группе адъювантной терапии CAPOX, 2 из которых были связаны с лечением; 8 (3 %) из 249 пациентов в группе адъювантной терапии SOX, 2 из которых были связаны с лечением; и 7 (2 %) из 310 пациентов в периоперационной группе SOX, 4 из которых были связаны с лечением.

Одним из вариантов усиления режима SOX стало добавление доцетаксела с формированием схемы DOS (S-1, оксалиплатин, доцетаксел). Комбинации дуплета SOX и триплета DOS были сравнены в исследовании Второго военно-медицинского университета (Шанхай) в качестве НАХТ местно-распространенного РЖ [38]. Различия по частоте объективных ответов (ЧОО) на НАХТ не были статистически значимыми между двумя группами до применения метода псевдорандомизации, но стоит отметить, что в общей когорте пациентов схема DOS продемонстрировала тренд в сторону улучшения ЧОО ($p = 0,051$).

После проведения псевдорандомизации режим DOS превосходил SOX в отношении ЧОО ($p = 0,005$).

Полный ответ был достигнут у 7 (7,8 %) и 2 (2,2 %) пациентов в группах DOS и SOX соответственно. ЧОО и контроль заболевания составили 80,0 % и 96,7 % в группе DOS против 60,0 % и 84,4 % в группе SOX, соответственно ($p = 0,003$ для ЧОО и $p = 0,005$ для контроля над заболеванием). При анализе после псевдорандомизации групп медиана ОВ для пациентов, получивших DOS и SOX составила 62 мес. и 41 мес. соответственно. Трехлетняя ОВ в группе DOS и группе SOX составила 63,1 % и 55,1 % соответственно ($p = 0,288$); 5-летняя ОВ составила 51,6 % и 25,8 % соответственно ($p < 0,001$).

Тотальная неоадьювантная химиотерапия

Периоперационная лекарственная терапия в настоящий момент остается «золотым стандартом» лечения пациентов с местнораспространенным РЖ и пищеводно-желудочного перехода, однако значимой проблемой остается высокая частота непереносимости послеоперационных курсов. По данным многоцентровых исследований весь объем АХТ переносит менее половины пациентов. В НИИ онкологии Томского НИМЦ было проведено исследование эффективности тотальной неоадьювантной химиотерапии по схеме FLOT (8 курсов до операции с динамическим наблюдением после хирургического этапа). Было включено 25 пациентов с резектабельным РЖ. По данным исследователей все пациенты получили запланированные курсы предоперационной химиотерапии в полном объеме, редукции цитостатиков, их отмены или перерывов в лечении не было [39]. При оценке объективного ответа частичная регрессия опухоли выявлена у 20 (80 %) больных, в 5 (20 %) случаях – стабилизация процесса, полной регрессии и прогрессирования на фоне лечения зарегистрировано не было. По данным морфологического исследования операционного материала по шкале Mandard у большинства больных был выявлен лечебный патоморфоз TRG2–11 (44 %), TRG3–10 (40 %), TRG4–3 (12 %) и TRG5–1 (4 %).

В пилотное однорукавное исследование J. Y. Wo et al. были включены 25 пациентов, которым планировалось провести 8 курсов FOLFIRINOX в неоадьювантном режиме с последующей ХЛТ с паклитакселем и карбоплатином и дальнейшим хирургическим лечением [40]. По предварительным результатам из 20 участников, прошедших все три этапа лечения, у 8 был зарегистрирован pCR. Дополнительно была проведена оценка уровня циркулирующей опухолевой ДНК (цодНК) в плазме крови. Неопределяемый уровень цодНК ассоциировался с более высокой частотой pCR, однако достоверно интерпретировать полученные результаты затруднительно в связи с небольшим числом включенных пациентов.

Также в Институте рака Сан-Паулу, Бразилия, было запущено исследование по изучению эффективности 8 курсов НАПХТ по схеме FOLFIRINOX с последующим хирургическим лечением (NCT03825861) без ХЛТ, однако результаты пока что не были представлены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РЖ и пищеводно-желудочного перехода остается распространенным социально значимым заболеванием с высоким уровнем смертности, несмотря на современные возможности ранней диагностики. Добавление к хирургическому лечению периоперационной химиотерапии показало свое абсолютное превосходство над исключительно хирургическим подходом у пациентов с резектабельным РЖ. Проведение полного объема периоперационного лечения при данной локализации с учетом переносимости различных схем остается важной проблемой, однако необходимы дальнейшие исследования по изучению

влияния дозоинтенсивности и количества проведенных курсов лекарственной терапии, а также степени лечебного патоморфоза на отдаленные результаты. Проблема выбора наиболее оптимальной шкалы для оценки степени патоморфоза после лекарственной терапии РЖ и пищеводно-желудочного перехода также требует дальнейшего изучения. В многочисленных современных исследованиях была показана эффективность применения различных схем химиотерапии при резектабельном РЖ и пищеводно-желудочного перехода. Наибольшей доказательной базой обладает режим FLOT, который в настоящее время признан оптимальной схемой периоперационной химиотерапии. Однако учитывая тенденцию и предварительные результаты применения помимо цитостатических препаратов новых иммунных и таргетных агентов, принципы терапии ожидаемо будут меняться в сторону комбинированных схем лечения в зависимости от гистологических и молекулярно-генетических особенностей опухоли.

Список источников

1. Геворкян Ю. А., Дашков А. В., Солдаткина Н. В., Колесников В. Е., Тимошкина Н. Н., Кутилин Д. С., Бондаренко О. К. Молекулярные особенности злокачественных опухолей желудка. Южно-Российский онкологический журнал. 2023;4(1):65–78. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-7>
2. Кит О. И., Франциянц Е. М., Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Бандовкина В. А., Погорелова Ю. А., и др. Активация разных систем факторов роста в ткани аденокарциномы и перстневидноклеточного рака желудка. Research'n Practical Medicine Journal. 2019;6(4):60–66. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-6>
3. Tokunaga M, Sato Y, Nakagawa M, Aburatani T, Matsuyama T, Nakajima Y, Kinugasa Y. Perioperative chemotherapy for locally advanced gastric cancer in Japan: current and future perspectives. Surg Today. 2020 Jan;50(1):30–37. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01896-5>. Epub 2019 Oct 14. Erratum in: Surg Today. 2020 Apr;50(4):424.
4. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. The Lancet. 2020;396(10251):635–648. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31288-5)
5. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 252 с. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/ЗИС%202021%20эл.%20версия.pdf, Дата обращения: 24.04.2023.
6. van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. Lancet. 2016;388(10060):2654–2664. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30354-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30354-3)
7. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2014;348(may201):g3174–g3174. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3174>
8. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis Shows That Prevalence of Epstein–Barr Virus-Positive Gastric Cancer Differs Based on Sex and Anatomic Location. Gastroenterology. 2009;137(3):824–833. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.05.001>
9. Jakszyn P, Bingham S, Pera G, Agudo A, Luben R, Welch A, et al. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. Carcinogenesis. 2006 Jul;27(7):1497–501. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgl019>
10. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. Gastric Cancer. 2007;10(2):75–83. <https://doi.org/10.1007/s10120-007-0420-0>
11. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al. Secondary Gastrointestinal Cancer in Childhood Cancer Survivors. Ann Intern Med. 2012 Jun 5;156(11):757–766, W-260. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-11-201206050-00002>

12. Jun JK, Choi KS, Lee HY, Suh M, Park B, Song SH, et al. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in Reducing Gastric Cancer Mortality. *Gastroenterology*. 2017 May;152(6):1319–1328.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.029>
13. Li Z, Shan F, Wang Y, Zhang Y, Zhang L, Li S, et al. Correlation of pathological complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in gastric or gastroesophageal junction cancer treated with radical surgery: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jan 25;13(1):e0189294. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189294>
14. Киблицкая А. А., Карасев Т. С., Гончарова А. С., Максимов А. Ю. Пути моделирования опухолевого роста у мышей в экспериментальных исследованиях рака желудка человека. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2021;2(4):26–37. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-4>
15. Потапов А. Л., Хороненко В. Э., Гамеева Е. В., Хайлова Ж. В., Дорожкин А. Д., Скоропад В. Ю. Дополнительное пероральное питание при раке желудка – обзор современной доказательной базы. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2021;8(1):53–61. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-5>
16. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program SEER*Stat Database, released April 2022, based on the November 2021 submission. Accessed March 5, 2023. <http://www.seer.cancer.gov>
17. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v38–v49. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>
18. Лавникова Г. А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. *Методические рекомендации*. 1976;1:1–13.
19. Zhu Y, Sun Y, Hu S, Jiang Y, Yue J, Xue X, et al. Comparison of five tumor regression grading systems for gastric adenocarcinoma after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study of 192 cases from National Cancer Center in China. *BMC Gastroenterol*. 2017 Mar 14;17(1):41. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0598-5>
20. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(1):11–20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa055531>
21. 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 May 1;29(13):1715–1721. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.33.0597>
22. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al.; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):315–321. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61873-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61873-4)
23. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, 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 May 11;393(10184):1948–1957. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32557-1)
24. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Schmalenberg H, Strumberg D, Goekkurt E, Angermeier S, et al. 1424MO Perioperative FLOT plus ramucirumab versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma— Updated results and subgroup analyses of the randomized phase II/III trial RAMSES/FLOT7 of the German AIO and Italian GOIM. *Annals of Oncology*. 2020;31:S901. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1930>
25. Goetze TO, Hofheinz RD, Gaiser T, Schmalenberg H, Strumberg D, Goekkurt E, et al. Perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma (RAMSES/FLOT7): Results of the phase II-portion—A multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):4501–4501. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4501
26. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*. 2008 Jun;52(7):797–805. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x>
27. Hofheinz RD, Hegewisch-Becker S, Kunzmann V, Thuss-Patience P, Fuchs M, Homann N, et al. Trastuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel as perioperative treatment for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Gastric Cancer Study Group. *Int J Cancer*. 2021;149(6):1322–1331. <https://doi.org/10.1002/ijc.33696>
28. Hofheinz RD, Merx K, Haag GM, Springfield C, Ettrich T, Borchert K, et al. FLOT Versus FLOT/Trastuzumab/Pertuzumab Perioperative Therapy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Resectable Esophagogastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Trial of the AIO EGA Study Group. *J Clin Oncol*. 2022 Nov 10;40(32):3750–3761. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00380>
29. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, Roussel A, Jacob JH, Segol P, Samama G, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. *Clinicopathologic correlations*. *Cancer*. 1994 Jun 1;73(11):2680–2686.

30. Bang YJ, Van Cutsem E, Fuchs CS, Ohtsu A, Tabernero J, Ilson DH, et al. KEYNOTE-585: Phase III study of perioperative chemotherapy with or without pembrolizumab for gastric cancer. *Future Oncol.* 2019 Mar;15(9):943–952. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0581>
31. Sun W, Saeed A, Al-Rajabi RMT, et al. A phase II study of perioperative mFOLFOX chemotherapy plus pembrolizumab combination in patients with potentially resectable adenocarcinoma of the esophageal, gastroesophageal junction (GEJ), and stomach. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(4_suppl):329–329. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.4_suppl.329
32. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2021;398(10294):27–40. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00797-2)
33. Smyth E, Knödler M, Giraut A, Mauer M, Nilsson M, Van Grieken N, et al. VESTIGE: Adjuvant Immunotherapy in Patients With Resected Esophageal, Gastroesophageal Junction and Gastric Cancer Following Preoperative Chemotherapy With High Risk for Recurrence (N+ and/or R1): An Open Label Randomized Controlled Phase-2-Study. *Front Oncol.* 2020 Jan 30;9:1320. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.tps4156
34. André T, Tougeron D, Piessen G, de la Fouchardière C, Louvet C, Adenis A, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2023 Jan 10;41(2):255–265. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00686>
35. Yen CC, Shan YS, Chao YJ, Liao TK, Chen IS, Huang HY, et al. Surgery alone, adjuvant tegafur/gimeracil/octeracil (S-1), or platinum-based chemotherapies for resectable gastric cancer: real-world experience and a propensity score matching analysis. *BMC Cancer.* 2021 Jul 9;21(1):796. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08487-z>
36. Yu J, Gao Y, Chen L, Wu D, Shen Q, Zhao Z, et al. Effect of S-1 Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil, Leucovorin Plus Oxaliplatin as Perioperative Chemotherapy for Locally Advanced, Resectable Gastric Cancer. *JAMA Netw Open.* 2022;5(2):e220426. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0426>
37. Zhang X, Liang H, Li Z, Xue Y, Wang Y, Zhou Z, et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):1081–1092. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00297-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00297-7)
38. Zhang X, Huang H, Wei Z, Zhu Z, Yang D, Fu H, et al. Comparison of Docetaxel + Oxaliplatin + S-1 vs Oxaliplatin + S-1 as Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer: A Propensity Score Matched Analysis. *Cancer Manag Res.* 2020 Jul 30;12:6641–6653. <https://doi.org/10.2147/cmar.s258360>
39. Августиневич А. В., Афанасьев С. Г., Добродеев А. Ю., Волков М. Ю., Костромицкий Д. Н., Спирина Л. В., Черемисина О. В. Непосредственная эффективность и токсичность тотальной неoadъювантной химиотерапии резектабельного рака желудка. *Сибирский онкологический журнал.* 2022; 21(1): 11–19. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-19>
40. Wo JY, Clark JW, Roeland E, Parikh AS, Corcoran R, Ryan DP, et al. A Pilot Study of Neoadjuvant FOLFIRINOX followed by Chemoradiation for Gastric and Gastroesophageal Cancer: Preliminary Results and Prognostic Implications of ctDNA. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics.* 2019;105(1):S85–S86. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.06.554>

References

1. Gevorkyan YuA, Dashkov AV, Soldatkina NV, Kolesnikov VE, Timoshkina NN, Krutilin DS, Bondarenko OK. Molecular features of malignant gastric tumors. *South Russian Journal of Cancer.* 2023;4(1):65–78. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-7>
2. Kit OI, Frantsiyants EM, Goroshinskaya IA, Surikova EI, Bandovkina VA, Pogorelova YuA, et al. Activation of different growth factor systems in tissues of adenocarcinoma and signet-ring cell carcinoma of the stomach. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2019;6(4):60–66. (In Russ). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-6>
3. Tokunaga M, Sato Y, Nakagawa M, Aburatani T, Matsuyama T, Nakajima Y, Kinugasa Y. Perioperative chemotherapy for locally advanced gastric cancer in Japan: current and future perspectives. *Surg Today.* 2020 Jan;50(1):30–37. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01896-5>. Epub 2019 Oct 14. Erratum in: *Surg Today.* 2020 Apr;50(4):424.
4. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *The Lancet.* 2020;396(10251):635–648. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31288-5)
5. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022, 252 p. (In Russ). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/ЗИС%202021%20эл.%20версия.pdf, Accessed: 24.04.2023.

6. van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet*. 2016;388(10060):2654–2664. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30354-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30354-3)
7. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2014;348(may20 1):g3174–g3174. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3174>
8. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis Shows That Prevalence of Epstein–Barr Virus-Positive Gastric Cancer Differs Based on Sex and Anatomic Location. *Gastroenterology*. 2009;137(3):824–833. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.05.001>
9. Jakszyn P, Bingham S, Pera G, Agudo A, Luben R, Welch A, et al. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. *Carcinogenesis*. 2006 Jul;27(7):1497–501. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgl019>
10. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer*. 2007;10(2):75–83. <https://doi.org/10.1007/s10120-007-0420-0>
11. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al. Secondary Gastrointestinal Cancer in Childhood Cancer Survivors. *Ann Intern Med*. 2012 Jun 5;156(11):757–766, W-260. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-11-201206050-00002>
12. Jun JK, Choi KS, Lee HY, Suh M, Park B, Song SH, et al. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in Reducing Gastric Cancer Mortality. *Gastroenterology*. 2017 May;152(6):1319–1328.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.029>
13. Li Z, Shan F, Wang Y, Zhang Y, Zhang L, Li S, et al. Correlation of pathological complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in gastric or gastroesophageal junction cancer treated with radical surgery: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jan 25;13(1):e0189294. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189294>
14. Kiblitckaya AA, Karasev TS, Goncharova AS, Maksimov AYU. Methods for modeling tumor growth in mice in experimental studies of human gastric cancer. *South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(4):26–37. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-4>
15. Potapov AL, Khoronenko VE, Gameeva EV, Khailova ZV, Dorozhkin AD, Scoropad VYu. Oral nutritional supplements for gastric cancer – the review of current evidence.. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2021;8(1):53–61. (In Russ). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-5>
16. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program SEER*Stat Database, released April 2022, based on the November 2021 submission. Accessed March 5, 2023. <http://www.seer.cancer.gov>
17. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v38–v49. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>
18. Lavnikova G. A. Histological method of quantitative assessment of therapeutic tumor damage. *Methodological recommendations*. 1976;1:1–13. (In Russ).
19. Zhu Y, Sun Y, Hu S, Jiang Y, Yue J, Xue X, et al. Comparison of five tumor regression grading systems for gastric adenocarcinoma after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study of 192 cases from National Cancer Center in China. *BMC Gastroenterol*. 2017 Mar 14;17(1):41. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0598-5>
20. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(1):11–20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa055531>
21. 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 May 1;29(13):1715–1721. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.33.0597>
22. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al.; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):315–321. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61873-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61873-4)
23. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, 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 May 11;393(10184):1948–1957. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32557-1)
24. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Schmalenberg H, Strumberg D, Goekkurt E, Angermeier S, et al. 1424MO Perioperative FLOT plus ramucirumab versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma– Updated results and subgroup analyses of the randomized phase II/III trial RAMSES/FLOT7 of the German AIO and Italian GOIM. *Annals of Oncology*. 2020;31:S901. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1930>
25. Goetze TO, Hofheinz RD, Gaiser T, Schmalenberg H, Strumberg D, Goekkurt E, et al. Perioperative ramucirumab in combination

- with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma (RAMSES/FLOT7): Results of the phase II-portion—A multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):4501–4501. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4501
26. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*. 2008 Jun;52(7):797–805. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x>
 27. Hofheinz RD, Hegewisch-Becker S, Kunzmann V, Thuss-Patience P, Fuchs M, Homann N, et al. Trastuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel as perioperative treatment for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Gastric Cancer Study Group. *Int J Cancer*. 2021;149(6):1322–1331. <https://doi.org/10.1002/ijc.33696>
 28. Hofheinz RD, Merx K, Haag GM, Springfield C, Ettrich T, Borchert K, et al. FLOT Versus FLOT/Trastuzumab/Pertuzumab Perioperative Therapy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Resectable Esophagogastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Trial of the AIO EGA Study Group. *J Clin Oncol*. 2022 Nov 10;40(32):3750–3761. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00380>
 29. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, Roussel A, Jacob JH, Segol P, Samama G, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994 Jun 1;73(11):2680–2686.
 30. Bang YJ, Van Cutsem E, Fuchs CS, Ohtsu A, Tabernero J, Ilson DH, et al. KEYNOTE-585: Phase III study of perioperative chemotherapy with or without pembrolizumab for gastric cancer. *Future Oncol*. 2019 Mar;15(9):943–952. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0581>
 31. Sun W, Saeed A, Al-Rajabi RMT, et al. A phase II study of perioperative mFOLFOX chemotherapy plus pembrolizumab combination in patients with potentially resectable adenocarcinoma of the esophageal, gastroesophageal junction (GEJ), and stomach. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(4_suppl):329–329. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.4_suppl.329
 32. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;398(10294):27–40. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00797-2)
 33. Smyth E, Knödler M, Giraut A, Mauer M, Nilsson M, Van Grieken N, et al. VESTIGE: Adjuvant Immunotherapy in Patients With Resected Esophageal, Gastroesophageal Junction and Gastric Cancer Following Preoperative Chemotherapy With High Risk for Recurrence (N+ and/or R1): An Open Label Randomized Controlled Phase-2-Study. *Front Oncol*. 2020 Jan 30;9:1320. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.tps4156
 34. André T, Tougeron D, Piessen G, de la Fouchardière C, Louvet C, Adenis A, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 10;41(2):255–265. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00686>
 35. Yen CC, Shan YS, Chao YJ, Liao TK, Chen IS, Huang HY, et al. Surgery alone, adjuvant tegafur/gimeracil/octeracil (S-1), or platinum-based chemotherapies for resectable gastric cancer: real-world experience and a propensity score matching analysis. *BMC Cancer*. 2021 Jul 9;21(1):796. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08487-z>
 36. Yu J, Gao Y, Chen L, Wu D, Shen Q, Zhao Z, et al. Effect of S-1 Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil, Leucovorin Plus Oxaliplatin as Perioperative Chemotherapy for Locally Advanced, Resectable Gastric Cancer. *JAMA Netw Open*. 2022;5(2):e220426. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0426>
 37. Zhang X, Liang H, Li Z, Xue Y, Wang Y, Zhou Z, et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1081–1092. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00297-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00297-7)
 38. Zhang X, Huang H, Wei Z, Zhu Z, Yang D, Fu H, et al. Comparison of Docetaxel + Oxaliplatin + S-1 vs Oxaliplatin + S-1 as Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer: A Propensity Score Matched Analysis. *Cancer Manag Res*. 2020 Jul 30;12:6641–6653. <https://doi.org/10.2147/cmar.s258360>
 39. Avgustinovich AV, Afanasyev SG, Dobrodeev AYU, Volkov MYu, Kostromitsky DN, Spirina LV, Cheremisina OV. Short-term efficacy and toxicity of total neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2022; 21(1): 11–19. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-19>
 40. Wo JY, Clark JW, Roeland E, Parikh AS, Corcoran R, Ryan DP, et al. A Pilot Study of Neoadjuvant FOLFIRINOX followed by Chemoradiation for Gastric and Gastroesophageal Cancer: Preliminary Results and Prognostic Implications of ctDNA. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2019;105(1):S85–S86. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.06.554>

Информация об авторах:

Седова Мария Васильевна ✉ – врач-онколог дневного стационара лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5999-3164>, SPIN: 7863-4915, AuthorID: 1009788, Scopus Author ID: 57222529320

Батов Максим Александрович – врач-ординатор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3780-4358>, SPIN: 5850-7711, AuthorID: 110836, Scopus Author ID: 57200415997

Третьяк Владислав Сергеевич – студент ФGAOU BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7646-0279>

Колomeйтseva Алина Андреевна – к.м.н., заведующая дневным стационаром лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6762-9511>, SPIN: 1899-8316, AuthorID: 901712, Scopus Author ID: 57200539022

Хомьяков Владимир Михайлович – к.м.н., руководитель торакоабдоминального отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>, SPIN: 4081-7701, AuthorID: 657885, Scopus Author ID: 56740937000

Волченко Надежда Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая отделом онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>, AuthorID: 290657, Scopus Author ID: 7004119203

Феденко Александр Александрович – д.м.н., профессор, заведующий отделом лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>, SPIN: 9847-7668, AuthorID: 823233, Scopus Author ID: 35344725600

Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, д.м.н., профессор, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФGAOU BO «Российский университет дружбы народов»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Information about authors:

Mariya V. Sedova ✉ – MD, oncologist at the day hospital for the drug therapy of tumors, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5999-3164>, SPIN: 7863-4915, AuthorID: 1009788, Scopus Author ID: 57222529320

Maxim A. Batov – Physician resident, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3780-4358>, SPIN: 5850-7711, AuthorID: 110836, Scopus Author ID: 57200415997

Vladislav S. Tretyak – student, First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7646-0279>

Alina A. Kolomeytseva – Cand. Sci. (Medicine), Head of the day hospital for drug therapy of tumors P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6762-9511>, SPIN: 1899-8316, AuthorID: 901712, Scopus Author ID: 57200539022

Vladimir M. Khomyakov – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Thoracoabdominal Department of the Department of Thoracoabdominal Oncosurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>, SPIN: 4081-7701, AuthorID: 657885, Scopus Author ID: 56740937000

Nadezhda N. Volchenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncomorphology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>, AuthorID: 290657, Scopus Author ID: 7004119203

Alexander A. Fedenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Drug Treatment of Tumors, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>, SPIN: 9847-7668, AuthorID: 823233, Scopus Author ID: 35344725600

Andrey D. Kaprin – Academician of the RAS, Dr.Sci. (Medicine), Professor, Director of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation; Head of the V. P. Kharchenko Oncology and Radiology Department, Medical Institute, RUDN University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Вклад авторов:

Седова М. В. – разработка концепции и дизайна, написание текста, сбор данных и обработка материала;
Батов М. А. – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных, доработка текста;
Третьяк В. С. – обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала;
Коломейцева А. А. – анализ научной работы, доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания;
Хомяков В. М. – доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания;
Волченко Н. Н. – доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания;
Феденко А. А. – научное руководство, анализ научной работы, доработка текста, итоговые выводы; критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания;
Каприн А. Д. – научное руководство, организационно-административная деятельность.

Contribution of the authors:

Sedova M. V. – concept and design development, text writing, data collection and material processing;
Batov M. A. – collection and processing of material, analysis and interpretation of data, revision of the text;
Tretyak V. S. – review of publications on the topic of the article, collection and processing of material;
Kolomeytseva A. A. – analysis of scientific work, revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content;
Khomyakov V. M. – revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content;
Volchenko N. N. – revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content;
Fedenko A. A. – scientific guidance, analysis of scientific work, revision of the text, final conclusions; critical revision of the article for important intellectual content;
Kaprin A. D. – scientific management, organizational and administrative activities.