



ТОТАЛЬНАЯ НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПО СХЕМЕ FOLFIRINOX ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЖЕЛУДКА И КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА: ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

М. В. Седова[✉], М. А. Батов, А. А. Коломейцева, В. М. Хомяков,
Н. Н. Волченко, А. А. Феденко

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ mariya.sedova58@gmail.com

Резюме

Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность тотальной неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме FOLFIRINOX при местнораспространенном раке желудка (РЖ) и кардиоэзофагеального перехода (КЭП).

Пациенты и методы. В наше открытое одноцентровое нерандомизированное исследование были включены пациенты с гистологически подтвержденной местнораспространенной аденокарциномой желудка и КЭП, клинической стадией cT3 и выше и/или поражением регионарных лимфоузлов (cN+), без признаков отдаленного метастазирования. В исследование были включены 136 пациентов, 119 из которых начали лечение по протоколу (ITT популяция). В группу FLOT вошли 59 пациентов, и 60 – в группу FOLFIRINOX. В контрольной группе FLOT пациенты получали 4 курса до операции и 4 после с дальнейшим наблюдением. В исследуемой группе FOLFIRINOX 8 курсов химиотерапии проводились в неоадьювантном режиме с последующей операцией и наблюдением. Оценка степени лечебного патоморфоза проводилась по шкалам Becker, Mandard и Г. А. Лавниковой.

Результаты. Однолетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе FLOT составила 67,5 %, в группе FOLFIRINOX – 90,4 % ($p = 0,29$). Расчетная 2-летняя ВБП в группе FLOT составила 61,4 % [95 % ДИ, 48,4–77,9 %]. Медиана ВБП и общей выживаемости (ОВ) не достигнута. Частота событий (прогрессирование или летальный исход) была ниже в группе FOLFIRINOX (отношение шансов [ОШ] 0,40 [95 %, ДИ, 0,16–0,97, $p = 0,047$]). Неблагоприятными прогностическими факторами независимо от лечения были лимфатическая (L1), васкулярная (V1) и перинеуральная инвазия (Pn1), а также поражение регионарных лимфатических узлов после проведенного лекарственного лечения (y_{pN+} ; $p = 0,046$; $p = 0,014$; $p = 0,0021$; $p = 0,04$, соответственно). Прямая корреляция между степенью лечебного патоморфоза по всем трем шкалам после проведенного лекарственного лечения и показателями выживаемости отсутствовала.

Заключение. Тотальная неоадьювантная химиотерапия по схеме FOLFIRINOX при местнораспространенном РЖ и КЭП продемонстрировала сопоставимые с периоперационным режимом FLOT показатели ВБП. Отдаленные результаты не имели прямой корреляции со степенью лечебного патоморфоза.

Ключевые слова:

тотальная неоадьювантная химиотерапия, неоадьювантная химиотерапия, FOLFIRINOX, FLOT, рак желудка, рак кардиоэзофагеального перехода, степень патоморфологической регрессии

Для цитирования: Седова М. В., Батов М. А., Коломейцева А. А., Хомяков В. М., Волченко Н. Н., Феденко А. А. Тотальная неоадьювантная химиотерапия по схеме FOLFIRINOX при местнораспространенной аденокарциноме желудка и кардиоэзофагеального перехода: промежуточные результаты. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(3): 8–20. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-1>, EDN: FROGAU

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@gmail.com

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

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие и все версии протокола исследования были одобрены этическим комитетом МНИОИ им. П. А. Герцена. Информированное согласие получено от всех участников исследования.

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 24.07.2023; одобрена после рецензирования 16.08.2023; принята к публикации 28.08.2023.

© Седова М. В., Батов М. А., Коломейцева А. А., Хомяков В. М., Волченко Н. Н., Феденко А. А., 2023

TOTAL NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY ACCORDING TO THE FOLFIRINOX REGIMEN FOR LOCALLY ADVANCED ADENOCARCINOMA OF THE STOMACH AND CARDIOESOPHAGEAL JUNCTION: INTERIM RESULTS

M. V. Sedova[✉], M. A. Batov, A. A. Kolomeytseva, V. M. Khomyakov, N. N. Volchenko, A. A. Fedenko

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

✉ mariya.sedova58@gmail.com

Abstract

Purpose. To study the efficacy and safety of total neoadjuvant chemotherapy (NACT) with the FOLFIRINOX regimen for locally advanced gastric (GC) and cardioesophageal junction (CEJ) cancer.

Patients and methods. Patients with histologically confirmed locally advanced gastric adenocarcinoma and CEJ, clinical stage cT3 or higher and/or regional lymph node involvement (cN+), without evidence of distant metastasis were included in our open-label, single-centre, non-randomised study. In the FLOT control group, patients received 4 courses preoperatively and 4 postoperatively with follow-up. In the FOLFIRINOX group 8 courses of chemotherapy were administered in neoadjuvant mode, followed by surgery and observation. The tumor regression grade was assessed in accordance with Becker, Mandard and G. A. Lavnikova scales.

Results. The study included 136 patients, 119 of whom started treatment according to the protocol (ITT population). Fifty-nine patients were enrolled into the FLOT group and 60 into the FOLFIRINOX group. One-year progression-free survival (PFS) was 67,5 % in the FLOT group and 90,4 % in the FOLFIRINOX group ($p = 0,29$). The estimated 2-year PFS in the FLOT group was 61,4 % [95 % CI, 48,4–77,9 %]. Median PFS and overall survival (OS) were not reached. The incidence of events (progression or death) was lower in the FOLFIRINOX group (odds ratio [OR] 0,40 [95 % CI 0,16–0,97, $p = 0,047$]). Adverse prognostic factors regardless of treatment were lymphatic (L1), vascular (V1) and perineural invasion (Pn1), and regional lymph node involvement after chemotherapy (ypN+) [$p = 0,046$; $p = 0,014$; $p = 0,0021$; $p = 0,04$, respectively]. There was no correlation between pathological complete response and survival rates.

Conclusion. Total neoadjuvant chemotherapy with the FOLFIRINOX regimen for locally advanced GC/ CEJ demonstrated comparable to the perioperative FLOT one-year PFS rate. No association was found between tumor regression grade and survival outcomes.

Keywords:

total neoadjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy, FOLFIRINOX, FLOT, gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, tumor regression grade

For citation: Sedova M. V., Batov M. A., Kolomeytseva A. A., Khomyakov V. M., Volchenko N. N., Fedenko A. A. Total neoadjuvant chemotherapy according to the FOLFIRINOX regimen for locally advanced adenocarcinoma of the stomach and cardioesophageal junction: interim results. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(3): 8–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-1>, EDN: FROGAU

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

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The trial protocol was approved by the local ethic committee P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. Informed consent was obtained from all participants of the study.

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 24.07.2023; approved after reviewing 16.08.2023; accepted for publication 28.08.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на значительный прогресс в терапевтических стратегиях и хирургических методах лечения рака желудка (РЖ) и кардиоэзофагеального перехода (КЭП), число больных с рецидивом и летальными исходами после установления диагноза локализованного и местнораспространенного РЖ остается достаточно высоким [1, 2]. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) при местнораспространенном РЖ и КЭП составляет 45 % [3–5].

Было доказано, что адъювантная и периоперационная химиотерапия улучшают выживаемость по сравнению с только хирургическим вмешательством [6–9]. В рамках периоперационной терапии неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) направлена на уменьшение опухолевой массы, повышение вероятности R0-резекции. Также есть предположение о более раннем воздействии НАХТ на микрометастазы [10]. До начала лечения крайне важно убедиться в отсутствии отдаленного метастазирования. Перитонеальный карциноматоз встречается примерно у 20 % пациентов при отсутствии его рентгенологических признаков, поэтому стадирующая лапароскопия с перитонеальными смывами должна выполняться для определения поражения брюшины для всех пациентов, которым планируется проведение радикального комплексного лечения [11].

Периоперационная химиотерапия стала стандартом лечения при резектабельной аденокарциноме желудка и КЭП на основании результатов исследования MAGIC [3, 12]. Это исследование включало пациентов с резектабельной аденокарциномой желудка и КЭП II и III стадии и четко продемонстрировало преимущество 3 курсов химиотерапии по схеме ECF (эпирубицин, цисплатин, 5-фторурацил) до и после операции по сравнению с только хирургическим лечением. Результаты показали, что предоперационная химиотерапия увеличивала частоту резекций R0 (79 % против 70 %), увеличивала частоту полной и частичной патоморфологической регрессии по сравнению с только операцией, а также увеличивала 5-летнюю ОВ (36 % против 23 %; $p = 0,009$). Тем не менее, показатели выживаемости все еще были неудовлетворительными, что требовало поиска более эффективных терапевтических опций. В исследовании FLOT4 были включены пациенты с местнораспространенной аденокарциномой желудка и КЭП для сравнения периоперационного режима FLOT (4 курса до и 4 курса после операции) и ECF/ECX [12, 13]. Использование режима FLOT увеличивало частоту резекций R0 и продлевало медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ по сравнению с режимом ECF/ECX. Частота полного

патоморфологического ответа в периоперационной группе FLOT была значительно выше по сравнению с периоперационной группой ECF/ECX (16 % против 6 %). Также у пациентов в группе FLOT были более высокие показатели 5-летней выживаемости (45 % по сравнению с 36 %). С момента получения результатов исследования FLOT4 периоперационная химиотерапия по схеме FLOT стала новым стандартом лечения местнораспространенного РЖ и КЭП [14].

В исследованиях MAGIC и FLOT4 около 10 % пациентов не прошли полный объем предоперационной химиотерапии, и порядка 50 % не смогли перенести все послеоперационные курсы. Оба исследования показали, что предоперационная химиотерапия, как правило, приводит к снижению стадии опухолевого процесса и повышает вероятность выполнения резекции R0, тем самым увеличивая вероятность улучшения показателей ВБП и ОВ. При этом адъювантная химиотерапия может быть проведена только примерно половине пациентов. Исследование NeoFLOT было посвящено тотальной неоадъювантной химиотерапии, когда весь объем лекарственной терапии проводится до операции [15]. Пациенты с местнораспространенным РЖ и КЭП получали 6 курсов химиотерапии по схеме FLOT с последующей операцией и дальнейшим наблюдением. Медиана ВБП составила 32,9 мес., медиана ОВ не достигнута, однолетняя ВБП составила 67,2 %. Однако в этом исследовании более половины пациентов после операции продолжили получать химиотерапию по решению врача, что затрудняет интерпретацию отдаленных результатов. Таким образом, тотальная неоадъювантная химиотерапия требует дальнейшего изучения. Эффективность схемы FOLFIRINOX при РЖ и КЭП была изучена только при метастатическом процессе [16, 17].

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность тотальной НАХТ по схеме FOLFIRINOX при местнораспространенном РЖ и КЭП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В наше открытое одноцентровое нерандомизированное исследование включались пациенты с гистологически подтвержденной местнораспространенной аденокарциномой желудка или КЭП (Зиверт II–III типа), имеющие клиническую стадию $\geq$ cT3 и/или поражение регионарных лимфатических узлов (cN+) независимо от критерия «Т», без отдаленного метастазирования по данным компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, брюшной полости с внутривенным контрастированием, гастроскопии, УЗИ малого таза и шейно-надключичных областей. Также всем пациентам до начала лечения выполнялась диа-

гностическая лапароскопия для исключения перитонеального канцероматоза, что было критерием исключения.

В контрольной ретроспективной группе FLOT пациенты получали 4 курса до операции и 4 – после с дальнейшим наблюдением. В исследуемой проспективной группе FOLFIRINOX все 8 курсов химиотерапии проводились в неоадьювантном режиме с последующей операцией и наблюдением. Все пациенты в проспективной группе до включения в исследование подписали информированное согласие согласно одобренному локальным этическим комитетом внутреннему протоколу. Режим FLOT состоял из доцетаксела 50 мг/м² внутривенно в 1-й день, оксалиплатина 85 мг/м² внутривенно в 1-й день, лейковорина 200 мг/м² внутривенно в 1-й день и фторурацила 2600 мг/м² в виде 24-часовой инфузии в 1-й день, цикл 14 дней. Профилактика тошноты и рвоты и другая поддерживающая терапия проводились в соответствии с локальным протоколом. Режим FOLFIRINOX состоял из иринотекана 180 мг/м² внутривенно в 1-й день, оксалиплатина 85 мг/м² внутривенно в 1-й день, лейковорина 400 мг/м² внутривенно в 1-й день, фторурацила 400 мг/м² внутривенно болюсно в 1-й день и фторурацила 2400 мг/м² в виде 48-часовой инфузии в 1-й день, цикл 14 дней. Учитывая высокую эметогенность данной схемы, всем пациентам было рекомендовано применение апрепитанта внутрь (125 мг – 80 мг – 80 мг в 1–3-й дни) с целью профилактики выраженной тошноты и рвоты. В группе FOLFIRINOX всем пациентам проводилась первичная профилактика Г-КСФ, так как на момент написания протокола данная схема, согласно рекомендациям, обладала высоким риском развития фебрильной нейтропении. Коррекция дозы химиопрепаратов с учетом специфических нежелательных явлений разрешалась по усмотрению исследователя. Критериями для прекращения лечения были неприемлемая токсичность, прогрессирование заболевания или смерть, желание пациента или решение исследователя о том, что прекращение лечения отвечает интересам пациента.

Тип хирургического вмешательства определялся локализацией и протяженностью первичной опухоли. Согласно нашему протоколу, гастрэктомия или проксимальная резекция желудка с резекцией нижней трети пищевода и лимфаденэктомией D2 выполнялись при распространении опухоли на дистальные отделы пищевода (II и III тип по Зиверт). При раке желудка без распространения опухоли на пищевод выполнялась гастрэктомия или субтотальная резекция с лимфаденэктомией D2. Оценка степени лечебного патоморфоза проводилась по шкалам Becker, Mandard и Лавниковой.

Для сравнения групп при использовании непараметрических методов статистического анализа применялся критерий Хи-квадрат (χ^2) на непрерывность или двухсторонний точный критерий Фишера в случае малых выборок при таблицах сопряжения 2 × 2. Различия считались статистически значимыми (достоверными) при $p < 0,05$. Показатели выживаемости без прогрессирования рассчитывались по методу Kaplan–Meier, различия сравнивались Log-Rank тестом. Далее для выявления прогностически значимых факторов использовался однофакторный и многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. Различия считались статистически значимыми (достоверными) при $p < 0,05$.

Статистическая обработка и графическая визуализация данных производилась с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2019, Jamovi v. 2.3.26, GraphPad Prism v. 9.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2019 по 2022 гг. прошли скрининг 136 пациентов, из которых 119 начали лечение по протоколу (ITT популяция): 59 пациентов в группе FLOT и 60 – в группе FOLFIRINOX (рис. 1). Из 119 пациентов 86 (72,3 %) прошли все курсы неоадьювантной/перитонеальной химиотерапии без отмены препаратов и хирургический этап лечения (*per-protocol* популяция). В группе FOLFIRINOX у 2 пациентов, прошедших все курсы НАХТ, при оценке послеоперационного материала выявлены положительные края резекции. Обоим пациентам была проведена послеоперационная лучевая терапия.

В группе FLOT 54 (91,5 %) из 59 пациентов начали послеоперационную химиотерапию и 42 (71,2 %) пациента завершили все назначенные курсы. В группе FOLFIRINOX 44 (73,3 %) из 60 пациентов завершили все курсы запланированной по протоколу химиотерапии. Исходные характеристики пациентов были схожи между группами (таблица 1).

Медиана времени между началом химиотерапии и операцией составила 6,6 нед. в группе FLOT и 6,7 нед. в группе FOLFIRINOX. Медиана общей выживаемости в обеих группах не достигнута. В процессе проведения лечения был зарегистрирован 1 (1,7 %) летальный исход в группе FLOT и 1 (1,6 %) – в группе FOLFIRINOX.

В популяции ITT медиана наблюдения в группе FOLFIRINOX на момент анализа данных составила 11,1 мес., в группе FLOT – 17,2 мес. Медиана ВБП не достигнута в обеих группах. В группе FOLFIRINOX однолетняя ВБП была выше – 90,4 % [82,4–99,1 %, 95 % ДИ], по сравнению с группой FLOT – 67,5 % [55,5–82,2 %, 95 % ДИ], однако разница была статистически незначимой – ОР 0,65 [95 % ДИ, 0,29–1,45], $p = 0,29$ (рис. 2).

При этом относительная частота событий (прогрессирование или летальный исход) была статистически значимо ниже в группе FOLFIRINOX по сравнению с контрольной группой FLOT (ОШ 0,40 [95 % ДИ, 0,16–0,97, $p = 0,047$]). Расчетная двухлетняя ВБП в группе FLOT составила 61,4 % [95 % ДИ, 48,4–77,9 %].

При анализе популяции *per-protocol* медиана наблюдения в группе FOLFIRINOX на момент анализа данных составила 11,8 мес., в группе FLOT – 17,2 мес. Медиана ВБП не достигнута. Однолетняя ВБП

в группе FOLFIRINOX также была выше и составила 96,7 % [90,5–100 %, 95 % ДИ], по сравнению с группой FLOT – 75,4 % [62,5–90,8 %, 95 % ДИ], по данным log-rank теста разница была статистически незначимой ($p = 0,23$) (рис. 3). Двухлетняя расчетная ВБП в группе FLOT составила 71,9 % [58,4–88,6 %, 95 % ДИ].

Так как в нашем исследовании не было найдено достоверных различий в эффективности исследуемых режимов, это позволило провести анализ всей когорты пациентов независимо от схемы лечения.

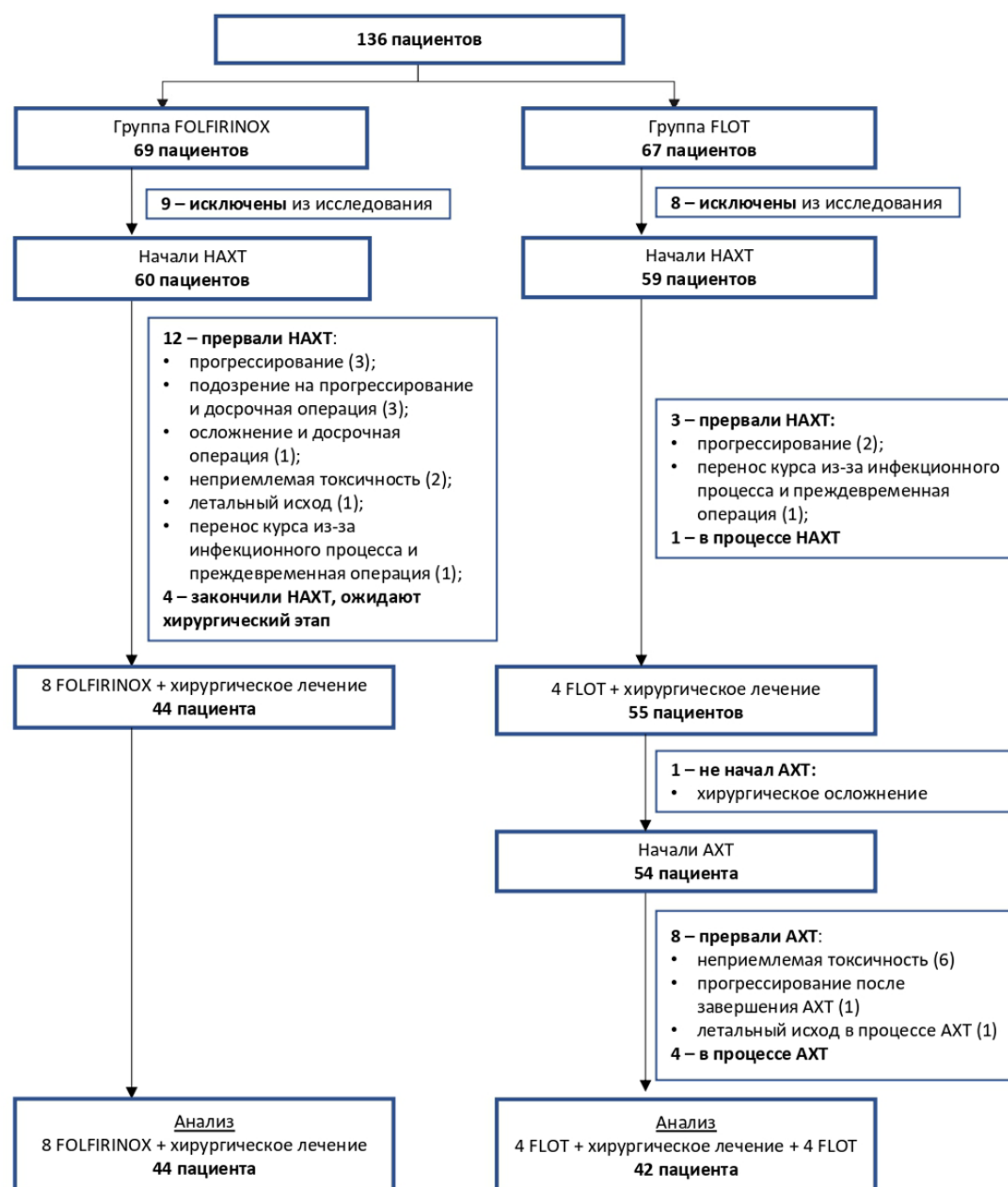


Рис. 1. Схема клинического исследования.

Fig. 1. Clinical study design.

Таблица 1. Клинические и патоморфологические характеристики пациентов (ITT популяция)
Table 1. Clinical and pathomorphological characteristics of patients (ITT population)

Показатель / Indicator		Всего / Total (N = 119) N. (%)	FLOT (N = 59) N. (%)	FOLFIRINOX (N = 60) N. (%)	p-value
Возраст / Age	Медиана (лет) / Median (years)		59	57	0,289
	< 60	70 (58,8)	31 (52,5)	39 (65)	
	60–70	49 (41,2)	28 (47,5)	21 (35)	
Пол / Sex	Мужской / Male	64 (53,8)	32 (54,2)	32 (53,3)	0,921
	Женский / Female	55 (46,2)	27 (45,8)	28 (46,7)	
Локализация / Localization	КЭП Зиверт 2–3 / Cardioesophageal junction Zivert	36 (30,2)	21 (35,6)	15 (25,0)	0,208
	Желудок / Stomach	83 (69,8)	38 (64,6)	45 (75,0)	
Объем поражения / Lesion volume	Ограниченный / Limited	85 (71,4)	44 (74,6)	41 (68,3)	0,451
	Субтотальный / Subtotal	29 (24,4)	13 (22,0)	16 (26,7)	
	Тотальный / Total	5 (4,2)	2 (3,4)	3 (5,0)	
Гистологический подтип по Lauren / Histological subtype according to Lauren	Кишечный / Intestinal	38 (31,9)	18 (30,5)	20 (33,3)	0,340
	Диффузный / Diffuse	59 (49,6)	27 (45,8)	32 (53,3)	
	Смешанный / Mixed	22 (18,5)	14 (23,7)	8 (13,3)	
Гистологический подтип по ВОЗ / WHO histological subtype	Тубулярный / Tubular	27 (22,7)	11 (18,6)	16 (26,7)	0,193
	Папиллярный / Papillary	5 (4,2)	5 (8,5)	0 (0)	
	Муцинозный / Mucinous	5 (4,2)	2 (3,4)	3 (5,0)	
	Смешанный / Mixed	24 (20,2)	14 (23,7)	10 (16,7)	
	Дискогезивный / Discohesive	26 (21,8)	11 (18,6)	15 (25,0)	
	Перстневидно-клеточный / Cricoid cell	32 (26,9)	16 (27,1)	16 (26,7)	
Клиническая стадия / Clinical stage	IIA	4 (3,3)	3 (5,1)	1 (1,7)	0,303
	IIB	37 (31,1)	20 (33,9)	17 (28,3)	
	III	78 (65,5)	36 (61,0)	42 (70,0)	
Клиническое стадирование «Т» / Clinical staging «Т»	cT ₁	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,358
	cT ₂	4 (3,3)	3 (5,1)	1 (1,7)	
	cT ₃	79 (66,4)	36 (61,0)	43 (71,7)	
	cT ₄	36 (30,3)	20 (33,9)	16 (26,7)	
Клиническое стадирование «N» / Clinical staging «N»	cN ₀	36 (30,3)	19 (32,2)	17 (28,3)	0,487
	cN ₁	63 (52,9)	32 (54,2)	31 (51,7)	
	cN ₂	19 (15,9)	7 (11,9)	12 (20,0)	
	cN ₃	1 (0,9)	1 (1,7)	0 (0)	
Степень злокачественности опухоли «G» / Grade of tumour malignancy «G»	G1	11 (9,2)	9 (15,3)	2 (3,3)	0,051
	G2	55 (46,2)	23 (39,0)	32 (53,3)	
	G3	53 (44,6)	27 (45,8)	26 (43,3)	

При многофакторном анализе исходных параметров пациентов в группе ИТТ были выявлены неблагоприятные факторы, статистически значимо влияющие на ВБП: локализация опухоли в области КЭП ($p = 0,001$), субтотальное / тотальное поражение желудка ($p = 0,042$), III клиническая стадия ($p = 0,018$), множественное поражение регионарных лимфатических узлов (cN2–3) [$p = 0,033$], высокая степень злокачественности опухоли (G3) [$p = 0,031$]. Диффузный и смешанный подтипы по Lauren ($p = 0,001$), а также муцинозный ($p = 0,044$), смешанный, дискогезивный и перстневидноклеточный подтипы по ВОЗ ($p < 0,001$) были неблагоприятными факторами прогноза.

В популяции *per-protocol* при многофакторном анализе неблагоприятными прогностическими критериями были клиническое множественное поражение регионарных лимфоузлов (cN2) [$p = 0,029$] и муцинозный тип опухоли по классификации ВОЗ ($p = 0,009$).

На графике forest-plot (рис. 4) показаны результаты подгруппового анализа ВБП в ИТТ популяции в зависимости от режима лечения.

При однофакторном анализе морфологических характеристик операционного материала после проведенного лечения в группе ИТТ независимо от схемы лечения неблагоприятными прогностическими факторами были метастатическое поражение

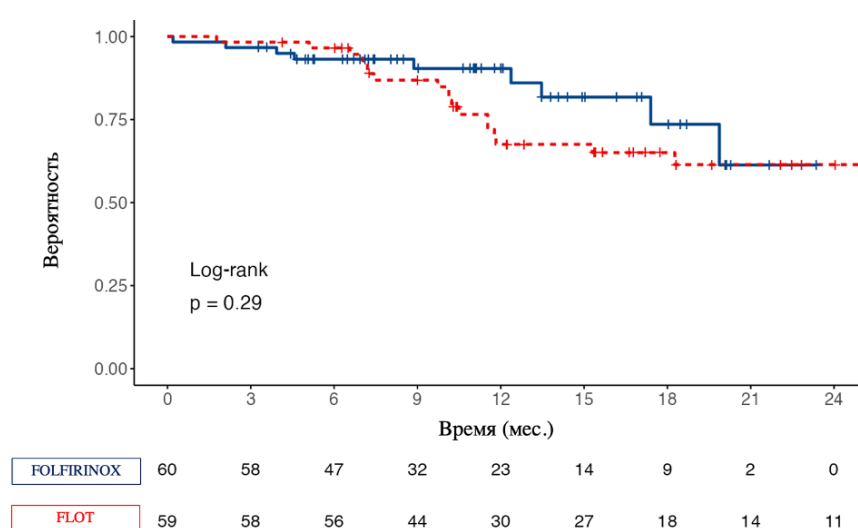


Рис. 2. Кривые Каплана-Майера ВБП в группах FLOT и FOLFIRINOX (ИТТ популяция).

Fig. 2. Kaplan-Meier curves of progression-free survival PFS in the FLOT and FOLFIRINOX groups (ITT population).

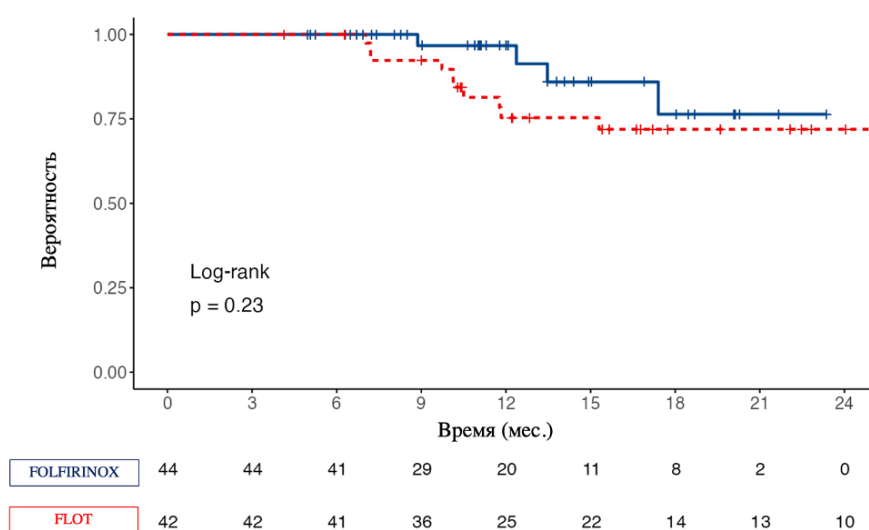


Рис. 3. Кривые Каплана-Майера ВБП в группах FLOT и FOLFIRINOX (*per-protocol* популяция).

Fig. 3. Kaplan-Meier curves of progression-free survival PFS in the FLOT and FOLFIRINOX groups (*per-protocol* population).

регионарных лимфатических узлов (ypN+), наличие лимфатической, васкулярной и периневральной инвазии ($p = 0,046$; $p = 0,014$; $p = 0,0021$; $p = 0,04$, соответственно). При наличии лимфатической инвазии однолетняя ВБП в группе FOLFIRINOX составила 90,0 % [95 % ДИ, 81–99,8 %], в группе FLOT – 70,6 % [95 % ДИ, 58–86,5 %], васкулярной – 89,5 % [95 % ДИ, 81–98,7 %] и 65,8 % [95 % ДИ, 51–84,9 %], периневральной – 91,1 % [95 % ДИ, 83,1–99,8 %] и 67,0 % [95 % ДИ, 53,0–84,7 %], соответственно. Статистически значимых морфологических прогностически неблагоприятных факторов в группе *per-protocol* выявлено не было.

Достижение полной или частичной патоморфологической регрессии опухоли по Becker, Mandard и Лавниковой не отражалось на показателях однолетней ВБП как в популяции *per-protocol*, так и в общей популяции, независимо от схемы лечения (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью нашего исследования было улучшение отдаленных результатов у пациентов с местнораспространенным РЖ и КЭП. Так как основной проблемой в предшествующих исследованиях была невозможность проведения полного объема лечения у боль-

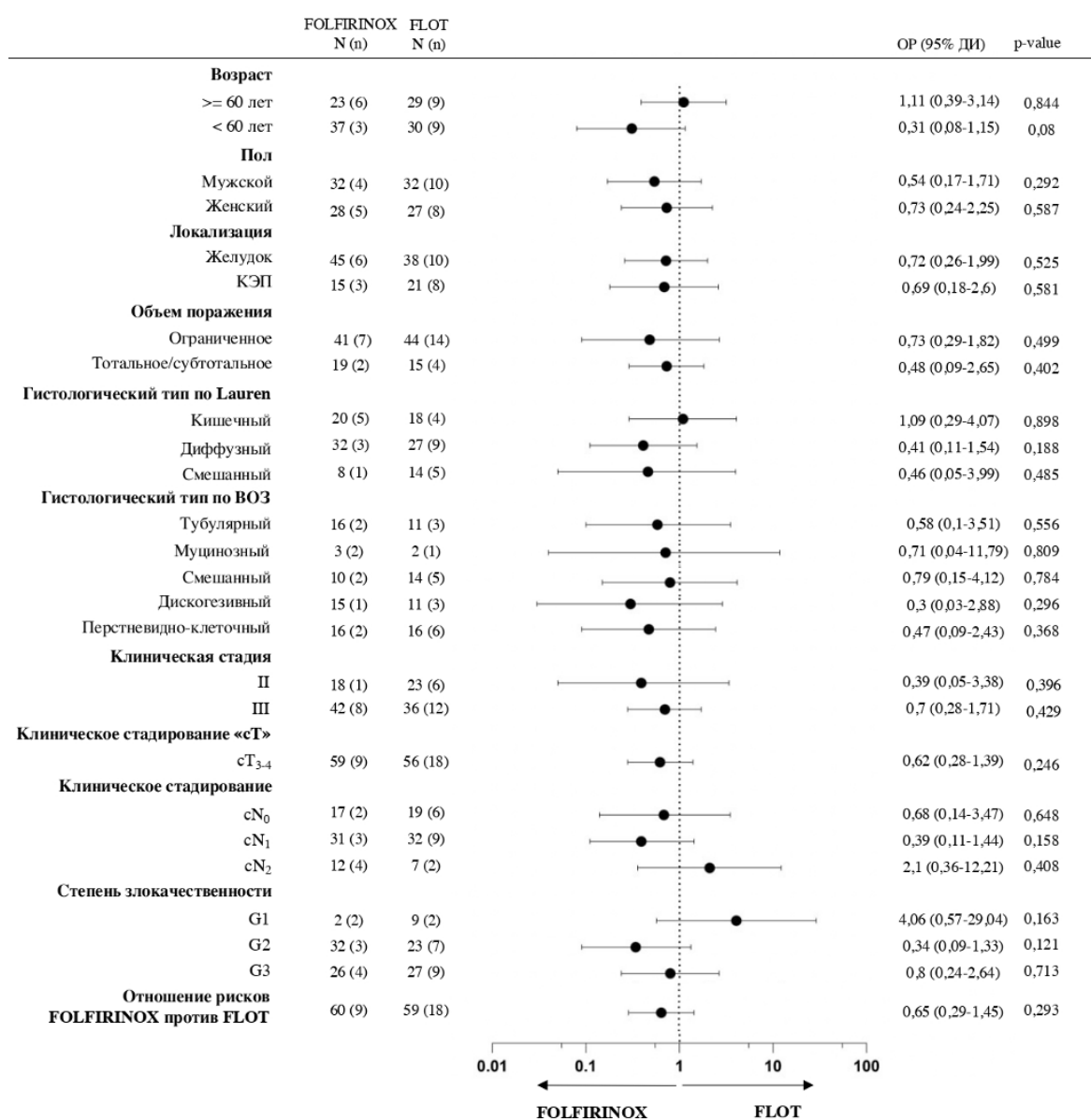


Рис. 4. Результаты подгруппового анализа ВБП в ITT популяции в зависимости от режима лечения.

Fig. 4. Results of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) in the ITT population according to treatment regimen.

шей части пациентов, идеей данного исследования было проведение полного объема лекарственного лечения на дооперационном этапе за счет лучшего функционального статуса по сравнению с послеоперационным состоянием у данной группы пациентов. В нашем исследовании в группе FOLFIRINOX 73,3 % пациентов завершили все курсы неoadъювантной химиотерапии (8 курсов) без отмены препаратов. В контрольной группе FLOT данный показатель составил 94,9 % (4 курса химиотерапии), при этом все 8 запланированных курсов химиотерапии перенесли только 71,2 % пациентов. В исследовании FLOT4-AIO наблюдалась такая же тенденция: 91 % пациентов в группе ECF/ECX (6 курсов периоперационной ХТ) и 90 % пациентов в группе FLOT (8 курсов) завершили все курсы предоперационной химиотерапии, при этом доля пациентов, завершивших все курсы, включая послеоперационные, была значительно ниже: 37 % и 46 %, соответственно [14]. Такая разница в группе FLOT в нашем исследовании и в FLOT4-AIO (72,1 % и 46 %) может быть связана с различиями в критериях включения. В исследовании FLOT4-AIO включались пациенты с более низким функциональным статусом (ECOG 2), а также с локализацией опухоли в области КЭП Зиверт 1, что сопровождается большей частотой послеоперационных осложнений. Данные критерии были исключющими в нашем протоколе. В исследовании NeoFLOT 86,2 % пациентов

получили 5/6 из 6 запланированных неoadъювантных курсов FLOT, что сопоставимо с результатами нашего исследования, учитывая меньшее общее количество проводимых курсов лечения в данном исследовании, и проведение всего лечения на дооперационном этапе [15]. В исследовании N. Homann все 8 стандартных периоперационных курсов химиотерапии по схеме FLOT получили 76,1 % пациентов, что соответствует результатам нашего исследования для группы FLOT (72,1 %) [7]. Медиана ВБП в нашем исследовании не достигнута. В группе FLOT однолетняя ВБП составила 67,5 %, расчетная двухлетняя ВБП – 61,4 %. Такие же результаты были получены в исследованиях NeoFLOT (однолетняя ВБП составила 67,2 %) и FLOT4 (однолетняя ВБП – 69 %, двухлетняя ВБП – 54 %). Также, что немаловажно, в исследовании NeoFLOT 72,4 % пациентов получили адъювантную химиотерапию по решению лечащего врача, которая не была запланирована по протоколу, в то время как в группе *per-protocol* FOLFIRINOX пациенты не получали адъювантное лечение в связи с чем полноценная интерпретация отдаленных результатов для непрямого сравнения с нашим исследованием ограничена [15].

В рамках анализа клинико-морфологических факторов прогноза выявлено неблагоприятное влияние на ВБП таких параметров как лимфоваскулярная и периневральная инвазия, а также ypN+, что соотносится с результатами других исследований, пре-

Таблица 2. Влияние достижения полного и частичного лечебного патоморфоза на ВБП (популяция *per-protocol*)
Table 2. Effect of achieving complete and partial treatment pathomorphosis on PFS (*per-protocol* population)

Шкала / Scale	Всего / Total N (%)	Однофакторный анализ / Single-factor analysis			Многофакторный анализ / Multivariate analysis		
		OP / HR*	95% ДИ / CI	p-value	OP / HR	95% ДИ / CI	p-value
Независимо от схемы лечения / Regardless of treatment regimen (N = 86)							
Becker (1a/b)	31 (36)	1,20	0,42–3,48	0,732	1,01	0,15–6,91	0,990
Mandard (1/2)	29 (33)	1,27	0,44–3,67	0,660	1,31	0,15–11,32	0,804
Лавникова / Lavnikova (3/4)	36 (41,9)	1,20	0,42–3,44	0,733	0,95	0,10–8,62	0,963
В группе FLOT / In the FLOT group (N = 42)							
Becker (1a/b)	20 (47,6)	0,80	0,23–2,84	0,729	0,60	0,06–6,43	0,670
Mandard (1/2)	17 (40,5)	0,91	0,26–3,23	0,887	1,19	0,11–12,86	0,885
Лавникова / Lavnikova (3/4)	23 (54,8)	0,90	0,26–3,10	0,863	1,20	0,10–13,83	0,885
В группе FOLFIRINOX / In the FOLFIRINOX group (N = 44)							
Becker (1a/b)	11 (25,0)	2,44	0,34–17,58	0,377	2,05	0,09–48,42	0,656
Mandard (1/2)	12 (27,3)	2,12	0,30–15,13	0,454	–	–	0,999
Лавникова / Lavnikova (3/4)	13 (29,5)	1,60	0,22–11,50	0,641	–	–	0,999

*ОР – отношение рисков / HR – hazard ratio.

имущественно ретроспективных. В работе Seshadri и соавт. было выявлено, что при РЖ в отсутствие поражения регионарных лимфоузлов независимыми неблагоприятными прогностическими факторами были инвазия в серозную оболочку стенки желудка и размер первичной опухоли более 3 см [18]. В нашем исследовании данные факторы не оказали статистически значимого влияния на ВБП независимо от схемы лечения, возможно, по причине высокой частоты cN+ (до 70 %), что было критерием исключения в индийском исследовании. В другом исследовании авторов из Тунисского университета Эль-Манар независимыми неблагоприятными прогностическими факторами у пациентов с неметастатическим РЖ при многофакторном анализе были поражение лимфоузлов ($p = 0,03$) и перстневидноклеточный тип опухоли ($p = 0,039$) [19]. В исследовании корейского медицинского университета поражение регионарных лимфоузлов также было наиболее значимым прогностическим фактором в отношении ВБП ($p < 0,001$), как и в нашем исследовании ($p = 0,046$) [20]. В корейском исследовании университета Ханян было изучено влияние лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ (+)) при РЖ без поражения регионарных лимфоузлов (N0) и отдаленного метастазирования. Пациенты с N0/ЛВИ (+) или N1 имели более агрессивное течение процесса, чем пациенты с N0/ЛВИ (–) [21]. Относительно медианы ОВ статистически значимых различий между pN0/ЛВИ (–), pN0/ЛВИ (+) и pN1 выявлено не было. Медиана ВБП в группе pN0/ЛВИ (+) была значимо ниже по сравнению с группой pN0/ЛВИ (–) [$p < 0,001$], при этом разницы между группами pN0/ЛВИ(+) и pN1 не было ($p = 0,216$). В нашем исследовании наличие лимфатической и васкулярной инвазии также были статистически значимыми неблагоприятными прогностическими факторами ($p = 0,014$ и $p = 0,0021$, соответственно). Наличие периневральной инвазии также

оказывало негативное влияние на ВБП по результатам подгруппового анализа в нашем исследовании. Периневральная инвазия является доказанным прогностически неблагоприятным параметром при солидных опухолях различных локализаций, в том числе и при резектабельном РЖ, что показано как в ретроспективных исследованиях, так и в мета-анализе (OR = 1,371, $p < 0,001$) [22]. Необходимо отметить, что вышеописанные морфологические параметры были независимыми факторами неблагоприятного прогноза и не обуславливались используемой схемой лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тотальная HAXT по схеме FOLFIRINOX при местнораспространенном РЖ и КЭП показала сопоставимые результаты ВБП при сравнении со стандартным периоперационным режимом FLOT. Однолетняя ВБП оказалась выше в группе FOLFIRINOX (90,4 % против 67,5 %), но разница была недостоверна ($p = 0,29$).

При этом относительная частота событий (прогрессирование или летальный исход) была ниже в группе FOLFIRINOX (ОШ = 0,40 [95 % ДИ, 0,16–0,97, $p = 0,047$]). Медиана ВБП не достигнута в обеих группах. Оба режима показывают приемлемую переносимость: все запланированные курсы химиотерапии в группе FOLFIRINOX завершили 73,3 % пациентов, в группе FLOT – 71,2 % ($p = 0,86$). Отдаленные результаты не имели прямой корреляции со степенью лечебного патоморфоза. При подгрупповом анализе факторов, влияющих на эффективность того или иного режима химиотерапии, выявлено не было. Неблагоприятными факторами независимо от схемы лечения были лимфоваскулярная, периневральная инвазия и поражение лимфатических узлов после проведенного лекарственного лечения на операционном материале.

Список источников

1. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet*. 2016 Nov 26;388(10060):2654–2664. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30354-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30354-3)
2. 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 неоадьювантной химиотерапии резектабельного рака желудка. *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(1):114–119. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-19>
3. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al., MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jul 6;355(1):11–20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa055531>
4. Агабабян Т. А., Силантьева Н. К., Скоропад В. Ю., Иванов С. А., Каприн А. Д., Комин Ю. А., и др. Возможности и ограничения КТ-оценки непосредственного эффекта неоадьювантной химиолучевой терапии рака желудка. *Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине)*. 2019;6(4):92–101. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-9>
5. Маркович В. А., Тузиков С. А., Родионов Е. О., Попова Н. О., Цыганов М. М., Миллер С. В., и др. Комбинированное лечение больных раком желудка IV стадии с канцероматозом брюшины. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(1):24–34. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-1-24-34>

6. Бобрышев А. А., Давыдов М. М., Нариманов М. Н., Поликарпова С. Б., Кирсанов В. Ю., Блиндарь В. Н. Роль адъювантной химиотерапии в лечении местнораспространенного рака желудка. Сибирский онкологический журнал. 2021;20(1):133–140. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-1-133-140>
7. Homann N, Pauligk C, Luley K, Werner Kraus T, Bruch HP, et al. Pathological complete remission in patients with oesophago-gastric cancer receiving preoperative 5-fluorouracil, oxaliplatin and docetaxel. *Int J Cancer*. 2012 Apr 1;130(7):1706–1713. <https://doi.org/10.1002/ijc.26180>
8. 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)
9. 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>
10. 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> Erratum in: *Surg Today*. 2020 Apr;50(4):424.
11. Machairas N, Charalampoudis P, Molmenti EP, Kykalos S, Tsaparas P, Stamopoulos P, Sotiropoulos GC. The value of staging laparoscopy in gastric cancer. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(3):287–294. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0133>
12. Franz JL, Cruz AB Jr. The treatment of gastric cancer with combined surgical resection and chemotherapy. *J Surg Oncol*. 1977;9(2):131–137. <https://doi.org/10.1002/jso.2930090206>
13. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Dec;17(12):1697–1708. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30531-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30531-9)
14. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al.; FLOT4-AIO Investigators. 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)
15. Schulz C, Kullmann F, Kunzmann V, Fuchs M, Geissler M, Vehling-Kaiser U, et al. NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma-Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. *Int J Cancer*. 2015 Aug 1;137(3):678–685. <https://doi.org/10.1002/ijc.29403>
16. Obarevich E, Besova N, Trusilova E, Gorbunova V. Irinotecan, oxaliplatin, 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFIRINOX) as first-line therapy in advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal adenocarcinoma (G/GEA). *Annals of Oncology*. 2018;29(Suppl_8). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy282.059>
17. Park H, Jin RU, Wang-Gillam A, Suresh R, Rigden C, Amin M, et al. FOLFIRINOX for the Treatment of Advanced Gastroesophageal Cancers: A Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Aug 1;6(8):1231–1240. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2020>
18. Seshadri RA, Jayanand SB, Ranganathan R. Prognostic factors in patients with node-negative gastric cancer: an Indian experience. *World J Surg Oncol*. 2011 May 10;9:48. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-9-48>
19. Itaimi A, Baraket O, Triki W, Ayed K, Bouchoucha S. Prognostic factors affecting survival and recurrence in gastric carcinoma. *Cancer Rep Rev*. 2018;2(6):1-4. <https://doi.org/10.15761/crr.1000171>
20. Park JM, Ryu WS, Kim JH, Park SS, Kim SJ, Kim CS, Mok YJ. Prognostic factors for advanced gastric cancer: stage-stratified analysis of patients who underwent curative resection. *Cancer Res Treat*. 2006 Feb;38(1):13–18. <https://doi.org/10.4143/crt.2006.38.1.13>
21. Lee JH, Kim MG, Jung MS, Kwon SJ. Prognostic significance of lymphovascular invasion in node-negative gastric cancer. *World J Surg*. 2015 Mar;39(3):732–739. <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2846-y>
22. Deng J, You Q, Gao Y, Yu Q, Zhao P, Zheng Y, Fang W, Xu N, Teng L. Prognostic value of perineural invasion in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Feb 21;9(2):e88907. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088907>

References

1. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet*. 2016 Nov 26;388(10060):2654–2664. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30354-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30354-3)
2. Avgustinovich AV, Afanasyev SG, Dobrodeev AY, Volkov MY, 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):114–219. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-19>

3. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al., MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jul 6;355(1):11–20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa055531>
4. Agababayan TA, Silanteva NK, Skoropad VYu, Ivanov SA, Kaprin AD, Komin YuA, et al. Opportunities and limitations of CT - assessment of neoadjuvant chemoradiation therapy of gastric cancer. *Research and Practical Medicine Journal*. 2019;6(4):92–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-9>
5. Markovich VA, Tuzikov SA, Rodionov EO, Popova NO, Tsyganov MM, Miller SV, et al. Combined modality treatment of patients with stage IV gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Siberian Journal of Oncology*. 2023;22(1):24–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-1-24-34>
6. Bobryshev AA, Davudov MM, Narimanov MN, Polycarpova SB, Kirsanov VY, Blindar VN. The role of adjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2021;20(1):133–140. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-1-133-140>
7. Homann N, Pauligk C, Luley K, Werner Kraus T, Bruch HP, et al. Pathological complete remission in patients with oesophagogastric cancer receiving preoperative 5-fluorouracil, oxaliplatin and docetaxel. *Int J Cancer*. 2012 Apr 1;130(7):1706–1713. <https://doi.org/10.1002/ijc.26180>
8. 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)
9. 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>
10. 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> Erratum in: *Surg Today*. 2020 Apr;50(4):424.
11. Machairas N, Charalampoudis P, Molmenti EP, Kykalos S, Tsaparas P, Stamopoulos P, Sotiropoulos GC. The value of staging laparoscopy in gastric cancer. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(3):287–294. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0133>
12. Franz JL, Cruz AB Jr. The treatment of gastric cancer with combined surgical resection and chemotherapy. *J Surg Oncol*. 1977;9(2):131–137. <https://doi.org/10.1002/jso.2930090206>
13. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Dec;17(12):1697–1708. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30531-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30531-9)
14. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al.; FLOT4-AIO Investigators. 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)
15. Schulz C, Kullmann F, Kunzmann V, Fuchs M, Geissler M, Vehling-Kaiser U, et al. NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma-Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. *Int J Cancer*. 2015 Aug 1;137(3):678–685. <https://doi.org/10.1002/ijc.29403>
16. Obarevich E, Besova N, Trusilova E, Gorbunova V. Irinotecan, oxaliplatin, 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFIRINOX) as first-line therapy in advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal adenocarcinoma (G/GEA). *Annals of Oncology*. 2018;29(Suppl_8). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy282.059>
17. Park H, Jin RU, Wang-Gillam A, Suresh R, Rigden C, Amin M, et al. FOLFIRINOX for the Treatment of Advanced Gastroesophageal Cancers: A Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Aug 1;6(8):1231–1240. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2020>
18. Seshadri RA, Jayanand SB, Ranganathan R. Prognostic factors in patients with node-negative gastric cancer: an Indian experience. *World J Surg Oncol*. 2011 May 10;9:48. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-9-48>
19. Itaimi A, Baraket O, Triki W, Ayed K, Bouchoucha S. Prognostic factors affecting survival and recurrence in gastric carcinoma. *Cancer Rep Rev*. 2018;2(6):1–4. <https://doi.org/10.15761/crr.1000171>
20. Park JM, Ryu WS, Kim JH, Park SS, Kim SJ, Kim CS, Mok YJ. Prognostic factors for advanced gastric cancer: stage-stratified analysis of patients who underwent curative resection. *Cancer Res Treat*. 2006 Feb;38(1):13–18. <https://doi.org/10.4143/crt.2006.38.1.13>
21. Lee JH, Kim MG, Jung MS, Kwon SJ. Prognostic significance of lymphovascular invasion in node-negative gastric cancer. *World J Surg*. 2015 Mar;39(3):732–739. <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2846-y>
22. Deng J, You Q, Gao Y, Yu Q, Zhao P, Zheng Y, Fang W, Xu N, Teng L. Prognostic value of perineural invasion in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Feb 21;9(2):e88907. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088907>

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

Коломейцева 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

Хомяков 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

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

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

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;
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.

Contribution of the authors:

Sedova M. V. – concept and design development, text writing, data collection and material processing;
Batov M. A. – material collection and processing, data analysis and interpretation, revision of the text;
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, scientific work analysis, revision of the text, final conclusions; critical revision of the article for important intellectual content.