

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-21-27
УДК: 616.33-006.6-08-059-018:615.28+615.849.1

Для цитирования: Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Соколов П.В., Жаворонкова Е.С., Силантьева Н.К., Иванов С.А., Каприн А.Д. Закономерности развития лечебного патоморфоза при комбинированном лечении рака желудка с неоадьювантной химиолучевой терапией (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 21–27. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-21-27.
For citation: Skoropad V. Yu., Afanasyev S. G., Gamayunov S. V., Sokolov P. V., Zhavoronkova Ye. S., Silanteva N. K., Ivanov S. A., Kaprin A. D. Assessment of histopathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in gastric cancer patients: a multi-center randomized study. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 21–27. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-21-27.

ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА С НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

**В.Ю. Скоропад¹, С.Г. Афанасьев², С.В. Гамаюнов³, П.В. Соколов¹,
Е.С. Жаворонкова¹, Н.К. Силантьева¹, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн¹**

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
г. Обнинск, Россия¹

Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия²

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5²

АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии,
г. Чебоксары, Россия³

Россия, 428020, Чувашская Республика, г. Чебоксары, ул. Гладкова, 31³

Аннотация

Представлен анализ выраженности лечебного патоморфоза после неоадьювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка (РЖ) в рамках многоцентрового рандомизированного исследования. **Материал и методы.** Больным исследуемой группы на первом этапе лечения была проведена конформная лучевая терапия (РОД 2 Гр, СОД 46 Гр) на фоне химиотерапии по схеме: Капецитабин в дозе 1850 мг/м² в 2 приема в течение всего курса лучевой терапии и Оксалиплатин в дозе 85 мг/м² в 1-й и 21-й дни курса. После 4–6-нед интервала и контрольного обследования при отсутствии прогрессирования заболевания пациентам планировался хирургический этап лечения (гастрэктомия либо субтотальная резекция желудка D2) и 4 цикла адьювантной химиотерапии по схеме FOLFOX4 или CAPOX. **Результаты.** В исследование включено 70 больных, из которых 35 составили исследуемую группу. Преобладали мужчины – 23 больных, возраст варьировал от 22 до 76 лет (медиана – 61 год). Опухоль наиболее часто локализовалась в средней трети желудка (n=19); в 5 случаях имело место тотальное поражение органа. Наиболее часто встречались язвенно- и диффузно-инфильтративные формы РЖ (n=29). По морфологическому строению опухоль была представлена высоко- и умереннодифференцированной аденокарциномой у 11 пациентов, низкодифференцированной аденокарциномой, включая перстневидно-клеточный рак (n=8), – у 24 пациентов. В соответствии с клиническими категориями T, N и M больные распределялись следующим образом: cT3 – 22 пациента, cT4a/b – 13; cN0 – 13, cN1 – 12, cN2–3 – 10; M0 – 35; стадия IIB – 12, стадия III–IVA – 23 больных. Хирургическое лечение было выполнено в объеме гастрэктомии у 30, субтотальной резекции желудка – у 4 пациентов, во всех случаях объем лимфодиссекции соответствовал D2. Один больной не был оперирован в связи с прогрессированием опухоли. Выраженный лечебный патоморфоз (Ia и Ib степени) был выявлен у 47 % пациентов, в том числе полная морфологическая

регрессия опухоли – у 5 (14,7 %) больных. Среди пациентов с выраженным лечебным патоморфозом выявлено статистически значимое преобладание менее распространенных опухолей (в соответствии с категорией ypT и стадией). **Заключение.** В целом у 62 % больных зарегистрировано уменьшение стадии опухолевого процесса по данным морфологического исследования, по сравнению с клинической стадией. С учетом данных мировой литературы, свидетельствующих о высоких показателях выживаемости у пациентов с раком желудка с выраженной морфологической регрессией опухоли, весьма актуальной задачей является оптимизация и внедрение в практику методики неoadъювантной терапии.

Ключевые слова: лечебный патоморфоз, рак желудка, неoadъювантная химиолучевая терапия, комбинированное лечение, многоцентровое рандомизированное исследование.

ASSESSMENT OF HISTOPATHOLOGICAL RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMORADIOOTHERAPY IN GASTRIC CANCER PATIENTS: A MULTI-CENTER RANDOMIZED STUDY

V.Yu. Skoropad¹, S.G. Afanasyev², S.V. Gamayunov³, P.V. Sokolov¹,
Ye.S. Zhavoronkova¹, N.K. Silanteva¹, S.A. Ivanov¹, A.D. Kaprin¹

A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center affiliated to National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia¹

4, Koroleva Street, Obninsk-249036, Russia. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia²

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia²

Republic Clinical Cancer Center, of the Ministry of Health of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia³

31, Gladkova Street, 428020-Cheboksary, Russia³

Abstract

A multicenter randomized trial was conducted to assess histopathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. **Material and Methods.** Patients of the study group received conformal radiation therapy (total dose of 46 Gr/23 fractions) with concurrent chemotherapy consisted of capecitabine at a dose of 1850 mg/m² twice daily during the whole course of radiotherapy, and oxaliplatin at a dose of 85 mg/m² on days 1 and 21. After an interval of 4–6 weeks and a control examination, in the absence of disease progression, patients were scheduled for surgery (gastrectomy or D2 subtotal gastric resection) and 4 cycles of adjuvant chemotherapy according to the FOLFOX4 or CAPOX regimens. **Results.** The study included 70 patients, including of 35 patients in the study group. Men predominated (n=23), the age ranged from 22 to 76 years (median – 61 years). The middle third of the stomach was the most common tumor location (n=19); involvement of the entire stomach occurred in 5 cases. Ulcerative and diffuse infiltrative forms were the most common (n=29). Well- and moderately-differentiated adenocarcinoma was observed in 11 patients and poorly – differentiated adenocarcinoma in 24 patients, including signet ring-cell cancer (n=8). In accordance with the clinical T, N and M categories, patients were distributed as follows: T3 – 22 patients, T4a/b – 13; N0 – 13, N1 – 12, N2–3 – 10; M0 – 35; stage IIB – 12, and stage III–IVA – 23 patients. Gastrectomy was performed in 30 patients and subtotal resection of the stomach in 4 patients; D2 lymphodissection was performed in all cases. One patient was not operated on due to disease progression. Of the 47 patients achieving pathological response, 5 (14.7%) patients had a complete pathological response. Among patients achieving pathological response, a statistically significant predominance of less advanced tumors was found (in accordance with the ypT category and stage). **Conclusion.** In general, a decrease in the pathological tumor stage compared to clinical stage was registered in 62 % of patients. Taking into account the data available in the world literature on high survival rates in patients with pathological complete regression, the optimization and implementation of neoadjuvant therapy techniques is of great importance.

Key words: pathological response gastric cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, combination treatment, multicenter randomized trial.

Введение

Распространенность рака желудка среди злокачественных новообразований остается высокой, занимая 5-е место в мире в структуре заболеваемости и 3-е место в структуре смертности [1]. Данный вид

опухоли относится к злокачественным новообразованиям с неблагоприятным прогнозом, летальность в течение года от момента постановки диагноза составляет около 50 % [2]. Отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным раком

желудка остаются неудовлетворительными, 5-летняя выживаемость не превышает 20–30 % [3].

Современные подходы к лечению больных раком желудка сочетают радикальное хирургическое вмешательство и периоперационное лекарственное/лучевое воздействие в различных комбинациях. В последние годы все большее внимание уделяется применению химиолучевой терапии в неоадьювантном режиме [4]. В ряде исследований I–II фазы, а также в единичных исследованиях III фазы были получены обнадеживающие результаты. Отмечены хорошая переносимость неоадьювантной терапии (завершенность лечения составила 80–95 %), отсутствие роста послеоперационных осложнений по сравнению с хирургическим лечением, возможность достижения выраженного лечебного патоморфоза – в 24–37 % случаев, вплоть до полной морфологической регрессии опухоли [4–6]. По данным ряда авторов, у пациентов с выраженным лечебным патоморфозом первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов наблюдаются значимо более высокие показатели отдаленной выживаемости [5–7]. Однако до настоящего времени не определен оптимальный состав комбинированного метода лечения и его неоадьювантного компонента, продолжается активный поиск в данном направлении, что и определяет актуальность исследования.

В МРНИЦ имеется положительный опыт применения неоадьювантной химиолучевой терапии в рамках клинического исследования II фазы: показаны приемлемая токсичность и высокая непосредственная эффективность метода [8]. Актуальной задачей является подтверждение полученных результатов в рамках многоцентрового рандомизированного исследования с участием не только федеральных научных центров, но и учреждений практического здравоохранения.

Одной из целей, поставленных в рамках многоцентрового рандомизированного исследования, явилось изучение закономерностей развития лечебного патоморфоза как наиболее значимого критерия непосредственной эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии и комбинированного лечения в целом.

Материал и методы

Дизайн исследования и основные параметры его проведения были подробно описаны нами ранее [9]. Основным критерием включения больных в исследование являлся морфологически подтвержденный первичный рак желудка с T2–4N1–3, cT3–4N0–3; cM0 – IIA–IIIC стадии (UICC 8 издание классификации TNM, 2017 [3]). Перед включением в исследование больные должны были подписать информированное согласие. Для оценки лечебного патоморфоза использовали четырехуровневую систему оценки ответа опухоли, предложенную Becker [10] и рекомендуемую Японским обществом

исследования рака желудка (The Japanese Research Society for Gastric Cancer) [11]: Ia – отсутствие резидуальных опухолевых элементов; Ib – сохранено менее 10 % элементов опухоли; II – сохранено 10–50 % элементов опухоли; III – сохранено 50 % и более объема опухолевой ткани.

Диагностическая программа включала эндоскопическое исследование, морфологическое подтверждение рака (аденокарциномы) желудка, СКТ органов грудной и брюшной полостей, лапароскопию. При соответствии всем критериям включения/исключения и после подписания информированного согласия проводилась центральная блоковая рандомизация, в результате которой пациенты были разделены на 2 группы: исследуемую и контрольную.

Пациентам исследуемой группы на первом этапе лечения была проведена конформная лучевая терапия (РОД 2 Гр, СОД 46 Гр) на фоне химиотерапии препаратами Капецитабин в дозе 1850 мг/м² в два приема в течение всего курса лучевой терапии и Оксалиплатин в дозе 85 мг/м² в 1-й и 21-й дни курса. После 4–6-нед интервала и контрольного обследования, при отсутствии прогрессирования заболевания, осуществлялся хирургический этап лечения (гастрэктомия либо субтотальная резекция желудка с перигастральной лимфодиссекцией D2) с последующей адьювантной химиотерапией: 4 цикла по схеме FOLFOX4 или CAPOX. Программа лечения больных контрольной группы включала выполнение хирургического лечения в том же объеме непосредственно после рандомизации и проведение 6 циклов адьювантной химиотерапии по тем же схемам.

В 2016–18 гг. в исследование было включено 70 больных местнораспространенным раком желудка с равным распределением между группами сравнения. Материалом настоящего анализа явились 35 пациентов исследуемой группы, которым на первом этапе комбинированного лечения проводилась неоадьювантная химиолучевая терапия.

В анализируемой группе преобладали мужчины – 23 (65,7 %) больных. Возраст больных варьировал от 22 до 76 лет, медиана – 61 год. Наибольшее число больных (n=25, 71,4 %) имели статус ECOG, равный 1. Чаще всего опухоль локализовалась в средней трети желудка (n=19, 54,3 %); в 5 (14,3 %) случаях наблюдалось тотальное поражение органа. Наиболее часто встречались язвенно-инфильтративные и диффузно-инфильтративные формы РЖ – 29 (82,9 %) больных. По морфологическому строению опухоль была представлена высоко- и умереннодифференцированной аденокарциномой – в 11 (31,4 %) случаях и низкодифференцированной аденокарциномой, включая перстневидно-клеточный рак (n=8, 22,9 %), – в 24 (68,6 %) наблюдениях.

В соответствии с клиническими категориями TNM больные распределялись следующим образом: cT3 –

Таблица 1/Table 1

Корреляция между степенью лечебного патоморфоза и клинко-морфологическими факторами
Correlation between the degree of therapeutic pathomorphosis and clinical and morphological factors

Факторы/Factors	Степень лечебного патоморфоза/ Degree of therapeutic pathomorphosis	
	Ia/b (n=16)	II–III (n=18)
Возраст, годы/ Age, years	34–76 (ме – 62)	22–73 (ме – 61)
Пол, м:ж/ Gender, m:f	10:6	12:6
Локализация опухоли/Tumor location:		
Верхняя треть/Upper third	1 (2,9 %)	5 (14,7 %)
Средняя треть/Middle third	12 (35,3 %)	7 (20,6 %)
Нижняя треть/Lower third	2 (5,8 %)	3 (8,8 %)
Тотальное поражение/Total defeat	1 (2,9 %)	3 (8,8 %)
Макроскопический тип роста/ Microscopic tumor growth:		
Локализованный/Localized	4 (11,8%)	2 (5,8 %)
Язвенно- и диффузно-инфильтративный/Ulcerative and diffuse infiltrative	12 (35,3 %)	16 (47,1 %)
Морфологическое строение/ Morphological structure:		
Аденокарцинома G1–2/Adenocarcinoma G1–2	4 (11,8%)	6 (17,6 %)
Аденокарцинома G3/Adenocarcinoma G3	12 (35,3 %)	12 (35,3 %)
Размер опухоли, см*/ Tumor size, cm*	1–6 (2,5)	2–9 (4)
cT3*	13 (38,2 %)	8 (23,5 %)
cT4a	3 (8,8 %)	8 (23,5 %)
cT4b	0	2 (5,8 %)
cN0	5 (14,7 %)	7 (20,6 %)
cN1	7 (20,6 %)	5 (14,7 %)
cN2–3	4 (11,8%)	6 (17,6 %)
Стадия/Stage:		
IIb	5 (14,7 %)	6 (17,6 %)
III	11 (32,4 %)	11 (32,4 %)
IVA	0	1 (2,9 %)

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * – statistically significant differences ($p < 0,05$).

Таблица 2/Table 2

Корреляция между степенью лечебного патоморфоза и патоморфологической стадией опухоли, категориями ypT и ypN

Correlation between the degree of therapeutic pathomorphosis and the pathomorphological stage of the tumor, ypT and ypN categories

Стадия (yp), категории ypT и ypN/ Pathomorphological stage of the tumor (yp), ypT and ypN categories	Степень лечебного патоморфоза/ Degree of therapeutic pathomorphosis		p
	Ia/b (n=16)	II–III (n=18)	
ypT0–1b	8 (23,5 %)	1 (2,9 %)	0,015
ypT2–4b	8 (23,5 %)	17 (50,0 %)	
ypN0	12 (35,3 %)	13 (38,2 %)	
ypN1–3	4 (11,8%)	5 (14,7 %)	0,78
Стадия 0/Stage 0	5 (14,7 %)	0	0,03
Стадия I/Stage I	4 (11,8%)	3 (8,8 %)	
Стадия II/Stage II	4 (11,8%)	8 (23,5 %)	
Стадия III/Stage III	3 (8,8 %)	7 (20,6 %)	

22 (62,8 %), cT4a/b – 13 (37,1 %); cN0 – 13 (37,1 %), cN1 – 12 (34,3 %), cN2–3 – 10 (28,5 %); M0 – 35 (100 %); стадия IIb – 12 (34,3 %), стадия III/IVA – 23 (65,7 %) пациента. Хирургическое лечение было выполнено в объеме гастрэктомии у 30 (85,7 %)

и субтотальной резекции желудка у 4 (11,4 %) пациентов, во всех случаях объем лимфодиссекции соответствовал D2; 1 (2,9 %) больной не был оперирован в связи с прогрессированием опухоли.

Результаты и обсуждение

Лечебный патоморфоз (ЛП) первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов изучен у 34 больных: ЛП Ia степени имел место у 5 (14,7 %), Ib – у 11 (32,3 %), II – у 7 (20,7 %), III степени – у 11 (32,3 %) пациентов. Таким образом, почти половина – 16 (47 %) пациентов – были отнесены к так называемым «респондентам», то есть тем, чьи опухоли отреагировали на проводимое лечение. Согласно данным ряда зарубежных исследований, полученных в моноцентровых исследованиях I–II фаз, частота полной морфологической регрессии может варьировать в широких пределах – от 5 % до 20 %, а вместе со случаями выраженной регрессии (ЛП Ia + Ib степени) составлять 29–50 % [5, 12–15]. В этих исследованиях авторы применяли сходные схемы неоадьювантной химиолучевой терапии: СОД 45 Гр за 25 фракций, химиотерапевтический компонент включал в себя 5-Фторурацил/Капецитабин, Лейковорин, препараты платины; в ряде работ применяли таксаны и препарат S-1. Таким образом, результаты, полученные в настоящем многоцентровом рандомизированном исследовании, соответствуют лучшим данным современной мировой литературы.

Анализ представленных данных показал, что клиническими факторами, в отношении которых наблюдались статистически значимые различия между группами, была категория cT и размер первичной опухоли (табл. 1). В группе больных с выраженным патоморфозом (Ia/b степени) преобладали менее распространенные (cT3) и меньшие по размеру опухоли ($p=0,04$). Следует отметить, что четких параллелей между степенью ЛП и клинико-морфологическими факторами, которые можно было бы рассматривать в качестве достоверных предикторов эффективности неоадьювантной терапии, ни в одном из исследований до настоящего времени не выявлено.

Как следует из данных, представленных в табл. 2, среди пациентов с выраженным лечебным патоморфозом (Ia/b степени) при плановом послеоперационном морфологическом исследовании было выявлено статистически значимое преобладание менее распространенных опухолей (в соответствии с категорией ypT и стадией). В то же время количество больных, имевших метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, было равным. В целом уменьшение стадии опухолевого процесса по данным морфологического исследования, по сравнению с клинической стадией, зарегистрировано у 62 % больных. Полученные

результаты хорошо соотносятся и даже несколько превышают приводимые зарубежными коллегами данные (50–59 %) [4, 5, 12].

Влияние ЛП на отдаленные результаты лечения рака желудка продолжает оставаться предметом исследования, однако, по данным ряда авторов, пациенты, у которых достигнут выраженный лечебный патоморфоз первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов, имеют статистически значимо более высокие показатели выживаемости [5–7]. Н. Cho et al. [7] проанализировали данные о 22 больных с полной морфологической регрессией первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов после неоадьювантной химиотерапии. При этом показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости оказались весьма высокими и составили 85 % и 75 % соответственно, несмотря на то, что у абсолютного большинства пациентов имела место морфологически подтвержденная III–IV стадия рака желудка. По мнению авторов, именно высокая частота полной морфологической регрессии (pCR) может стать основным критерием выбора оптимального режима неоадьювантной терапии. Также авторы предположили, что, поскольку у больных с полной морфологической регрессией неоадьювантная терапия полностью уничтожает первичную опухоль и регионарные метастазы, то в случае, если неоадьювантная терапия также уничтожит микрометастазы, этот метод приведет к излечению больного от рака желудка.

По данным А.Р. Stark et al. [16], в случае полной морфологической регрессии первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов, медиана выживаемости больных превысила 10 лет, а общая 5-летняя выживаемость достигла 70 %. Следует отметить, что все пациенты имели клиническую стадию cT3–4, в том числе 58 % – метастазы в лимфатические узлы (cN+). Аналогичные результаты приводят и другие авторы [17, 18].

Заключение

Таким образом, полная морфологическая регрессия первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов, достигнутая после неоадьювантной терапии, не гарантирует излечения больного местнораспространенным раком желудка, однако позволяет добиться высоких показателей выживаемости. В связи с этим дальнейшая оптимизация и внедрение в практику более совершенных методик неоадьювантной терапии не только являются важной научной задачей, но и позволяют улучшить отдаленные результаты лечения у этой весьма сложной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rawla P., Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol.* 2019; 14(1): 26–38. doi: 10.5114/pg.2018.80001.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. 250 с. [Kaprין A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. The state of cancer care for the population of Russia in 2017. Moscow, 2018. 250 p. (in Russian)].

3. Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L., Byrd D.R., Brookland R.K., Washington M.K., Jessup J.M. *AJCC Cancer Staging Manual.* New York: Springer. 2017. 1032 p.

4. Leong T., Smithers B.M., Haustermans K., Michael M., Gebbski V., Miller D., Zalberg J., Boussioutas A., Findlay M., O'Connell R.L., Verghis J., Willis D., Kron T., Crain M., Murray W.K., Lordick F., Swallow C., Darling G., Simes J., Wong R. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative

Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol*. 2017 Aug; 24(8): 2252–2258. doi: 10.1245/s10434-017-5830-6.

5. Blank S, Stange A, Sisic L, Roth W, Grenacher L, Sterzing F, Burian M, Jäger D, Büchler M, Ott K. Preoperative therapy of esophago-gastric cancer: the problem of nonresponding patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2013 Feb; 398(2): 211–20. doi: 10.1007/s00423-012-1034-5.

6. Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, Pezzica E, Passalacqua R, Steccanella F, Turati L, Sgroi G, Barni S. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro-esophageal cancer: A meta-analysis of 17 published studies. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Sep; 43(9): 1607–1616. doi: 10.1016/j.ejso.2017.03.001.

7. Cho H, Nakamura J, Asaumi Y, Yabusaki H, Sakon M, Takasu N, Kobayashi T, Aoki T, Shiraishi O, Kishimoto H, Nunobe S, Yanagisawa S, Suda T, Ueshima S, Matono S, Maruyama H, Tatsumi M, Seya T, Tanizawa Y, Yoshikawa T. Long-term survival outcomes of advanced gastric cancer patients who achieved a pathological complete response with neoadjuvant chemotherapy: a systematic review of the literature. *Ann Surg Oncol*. 2015 Mar; 22(3): 787–92. doi: 10.1245/s10434-014-4084-9.

8. Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Аникина Е.Н., Полуэктова М.В., Титова Л.Н. Комплексный анализ токсичности при проведении неадекватной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка. *Сибирский онкологический журнал*. 2018; 17(3): 20–27. [Skoropad V.Yu., Kudryavtsev D.D., Anikina E.N., Poluaktova M.V., Titova L.N. Analysis of hematologic, hepatic and pancreatic toxicity during neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Siberian journal of oncology*. 2018; 17(3): 20–27. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-20-27.

9. Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Агабабян Т.А., Волков М.Ю., Глуценко С.А., Евдокимов Л.В., Корчагина К.С., Мозеров С.А., Михайлова О.А., Попова Н.О., Рухадзе Г.О., Самцов Е.Н., Сафонова М.А., Свеклова А.А., Старцева Ж.А., Титова Л.Н., Якушина З.К. Планируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование II фазы: неадекватная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 и адьювантной химиотерапией у больных местнораспространенным раком желудка. *Сибирский онкологический журнал*. 2016; 15(2): 12–20. [Skoropad V.Yu., Afanasyev S.G., Gamayunov S.V., Agababyan T.A., Volkov M.Yu., Glushchenko S.A., Evdokimov L.V., Korchagina K.S., Mozerov S.A., Mikhaylova O.A., Popova N.O., Rukhadze G.O., Samtsov E.N., Safonova M.A., Sveklova A.A., Startseva Z.A., Titova L.N., Yakushina Z.K. Planning phase 2 multicenter randomized trial of neoadjuvant chemo-radiotherapy followed by D2 gastrectomy and adjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Siberian journal of oncology*. 2016; 15(2): 12–20. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-12-20.

10. Becker K, Mueller J.D., Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Böttcher K, Siewert J.R., Höfler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003 Oct 1; 98(7): 1521–30. doi: 10.1002/cncr.11660.

11. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer*. 2011 Jun; 14(2): 113–23. doi: 10.1007/s10120-011-0042-4.

12. Chakravarty T, Crane C.H., Ajani J.A., Mansfield P.F., Briere T.M., Beddar A.S., Mok H., Reed V.K., Krishnan S., Delclos M.E., Das P. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jun 1; 83(2): 581–6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.035.

13. Inoue T, Yachida S, Usuki H, Kimura T, Hagiiike M, Okano K, Suzuki Y. Pilot feasibility study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 in patients with locally advanced gastric cancer featuring adjacent tissue invasion or JGCA bulky N2 lymph node metastases. *Ann Surg Oncol*. 2012 Sep; 19(9): 2937–45. doi: 10.1245/s10434-012-2332-4.

14. Lee D.J., Sohn T.S., Lim D.H., Ahn H.K., Park S.H., Lee J., Park J.O., Park Y.S., Lim H.Y., Choi D.I., Kim K.M., Choi M.G., Noh J.H., Bae J.M., Kim S., Min B.H., Kang W.K. Phase I study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 and oxaliplatin in patients with locally advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012; 69(5): 1333–8. doi: 10.1007/s00280-012-1836-8.

15. Trip A.K., Poppema B.J., van Berge Henegouwen M.I., Siemerink E., Beukema J.C., Verheij M., Plukker J.T., Richel D.J., Hulshof M.C., van Sandick J.W., Cats A., Jansen E.P., Hospers G.A. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and efficacy study. *Radiother Oncol*. 2014 Aug; 112(2): 284–8. doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.003.

16. Stark A.P., Ikoma N., Chiang Y.J., Estrella J.S., Das P., Minsky B.D., Blum M.M., Ajani J.A., Mansfield P., Badgwell B.D. Characteristics and Survival of Gastric Cancer Patients with Pathologic Complete Response to Preoperative Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(11): 3602–3610. doi: 10.1245/s10434-019-07638-8.

17. Gaca J.G., Petersen R.P., Peterson B.L., Harpole D.H. Jr, D'Amico T.A., Pappas T.N., Seigler H.F., Wolfe W.G., Tyler D.S. Pathologic nodal status predicts disease-free survival after neoadjuvant chemoradiation for gastroesophageal junction carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13(3): 340–6. doi: 10.1245/ASO.2006.02.023.

18. Fields R.C., Strong V.E., Gönen M., Goodman K.A., Rizk N.P., Kelsen D.P., Ilson D.H., Tang L.H., Brennan M.F., Coit D.G., Shah M.A. Recurrence and survival after pathologic complete response to preoperative therapy followed by surgery for gastric or gastroesophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 2011 Jun 7; 104(12): 1840–7. doi: 10.1038/bjc.2011.175.

Поступила/Received 02.04.2020
Принята в печать/Accepted 20.05.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скоропад Виталий Юрьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: skoropad@mtrc.obninsk.ru. SPIN-код: 2283-1111. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. ORCID: 0000-0002-4701-0375. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900.

Гамаюнов Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии, АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии (г. Чебоксары, Россия). SPIN-код: 9828-9522. AuthorID (РИНЦ): 744580.

Соколов Павел Викторович, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 8527-6278. AuthorID (РИНЦ): 1052617.

Жаворонкова Екатерина Сергеевна, врач-патологоанатом, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-7957-0115. Researcher ID (WOS): AAC-2154-2019. SPIN-код: 7368-8656.

Силантьева Наталья Константиновна, доктор медицинских наук, заведующая отделением компьютерной томографии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия).

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0001-8784-8415. Researcher ID (WOS): K-1445-2014.

ВКЛАД АВТОРОВ

Скоропад Виталий Юрьевич: главный исследователь, разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

Афанасьев Сергей Геннадьевич: соисследователь, разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

Гамаюнов Сергей Викторович: соисследователь, разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

Соколов Павел Викторович: анализ полученных результатов, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Жаворонкова Екатерина Сергеевна: анализ материала, составление черновика рукописи.

Силантьева Наталья Константиновна: проведение СКТ, анализ данных СКТ, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Иванов Сергей Анатольевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Каприн Андрей Дмитриевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vitaliy Yu. Skoropad, MD, DSc, Leading Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: skoropad@mrcc.obninsk.ru. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4701-0375. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900.

Sergey V. Gamajunov, MD, PhD, Republic Clinical Cancer Center (Cheboksary, Russia).

Pavel V. Sokolov, MD, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia).

Yekaterina S. Zhavoronkova, MD, pathologist, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7957-0115. Researcher ID (WOS): AAC-2154-2019.

Natalia K. Silanteva, MD, DSc, Head of the Department of Computer Tomography, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia).

Sergey A. Ivanov, MD, DSc, Director of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Andrey D. Kaprin, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, General Director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415. Researcher ID (WOS): K-1445-2014.

AUHOR CONTRIBUTION

Vitaliy Yu. Skoropad: study design and conception, data collection, data analysis, drafting of the manuscript.

Sergey G. Afanasyev: study design and conception, data collection, data analysis, drafting of the manuscript.

Sergey V. Gamajunov: study design and conception, data collection, data analysis, drafting of the manuscript.

Pavel V. Sokolov: data analysis, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Yekaterina S. Zhavoronkova: data analysis, drafting of the manuscript.

Natalia K. Silanteva: analysis of CT data, statistical data analysis, drafting of the manuscript

Sergey A. Ivanov: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Andrey D. Kaprin: study supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.