

Для цитирования: Скоропад В.Ю., Миронова Д.Ю., Колобаев И.В., Агабабян Т.А., Жаворонкова Е.С., Гриневич В.Н., Иванов С.А., Каприн А.Д. Выраженный клиничко-морфологический ответ у больного местнораспространенным раком желудка после проведения неoadъювантной химиотерапии с последующей химиолучевой терапией (клиническое наблюдение). Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 153–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-153-161

For citation: Skoropad V.Yu., Mironova D.Yu., Kolobaev I.V., Agababyan T.A., Zhavoronkova E.S., Grinevich V.N., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Clinical and morphological response to neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiotherapy in a patient with locally advanced gastric cancer: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 153–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-153-161

## ВЫРАЖЕННЫЙ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ У БОЛЬНОГО МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

В.Ю. Скоропад<sup>1</sup>, Д.Ю. Миронова<sup>1</sup>, И.В. Колобаев<sup>1</sup>, Т.А. Агабабян<sup>1</sup>,  
Е.С. Жаворонкова<sup>1</sup>, В.Н. Гриневич<sup>1</sup>, С.А. Иванов<sup>1,2</sup>, А.Д. Каприн<sup>2,3,4</sup>

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия<sup>1</sup>

Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru<sup>1</sup>

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия<sup>2</sup>

Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6<sup>2</sup>

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия<sup>3</sup>

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3<sup>3</sup>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия<sup>4</sup>

Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4<sup>4</sup>

### Аннотация

**Актуальность.** В нашей стране и в мире рак желудка входит в число онкологических заболеваний с наиболее высокими показателями заболеваемости и смертности. Стандартом лечения местнораспространенного рака желудка признаны хирургическое вмешательство в объеме гастрэктомии/субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией D2 и периоперационной химиотерапией по схеме FLOT. До настоящего времени не определена роль химиолучевой терапии в лечении данного заболевания. За рубежом проводятся 3 крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследования, посвященных данной теме. В 2019–21 гг. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба проведено проспективное клиническое исследование в рамках 2-й фазы по изучению безопасности и эффективности неoadъювантной терапии в составе: индукционная химиотерапия FLOT (2 цикла) и химиолучевая терапия (СОД 46 Гр, на фоне химиотерапии препаратами капецитабин и оксалиплатин) с последующей операцией. **Цель исследования** – демонстрация успешного проведения курса неoadъювантной терапии по поводу местнораспространенного рака желудка, с достижением выраженного патоморфоза опухоли, существенным эффектом снижения стадии (“downstaging”) и более чем 2,5-летней безрецидивной выживаемости. **Описание клинического случая.** Пациент Т., 48 лет, обратился с жалобами на тянущие боли в эпигастрии, беспокоящие в течение 2 мес. При гастроскопии с биопсией выявлен рак желудка. При комплексном обследовании в МРНЦ установлен диагноз: рак проксимального отдела желудка с распространением на абдоминальный сегмент пищевода cT3N3aM0, III стадия. Пациенту предложено участие в клиническом исследовании, получено информированное добровольное согласие. Было проведено комплексное лечение – 2 цикла химиотерапии по схеме FLOT с последующей химиолучевой терапией и хирургическим вмешательством в объеме гастрэктомии с резекцией абдоминального сегмента пищевода и лимфодиссекцией D2. При морфологическом исследовании операционного материала зарегистрирована 1b степень лечебного параморфоза по К. Becker. При исследовании лимфатических узлов определялся полный лечебный патоморфоз. На момент анализа в течение более

33 мес после начала лечения пациент жив, без признаков прогрессирования опухоли. **Заключение.** В данном клиническом случае применение неoadъювантной индукционной химиотерапии с последующей химиолучевой терапией позволило достичь выраженного лечебного патоморфоза и снижения стадии заболевания, а также безрецидивной выживаемости в течение 2,5 лет.

**Ключевые слова:** местнораспространенный рак желудка, неoadъювантная химиолучевая терапия, лечебный патоморфоз, гастрэктомия, безрецидивная выживаемость.

## CLINICAL AND MORPHOLOGICAL RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY CHEMORADIO THERAPY IN A PATIENT WITH LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER: A CASE REPORT

V.Yu. Skoropad<sup>1</sup>, D.Yu. Mironova<sup>1</sup>, I.V. Kolobaev<sup>1</sup>, T.A. Agababyan<sup>1</sup>, E.S. Zhavoronkova<sup>1</sup>, V.N. Grinevich<sup>1</sup>, S.A. Ivanov<sup>1,2</sup>, A.D. Kaprin<sup>2,3,4</sup>

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, Obninsk, Russia<sup>1</sup>

10, Zhukov St., 249031, Obninsk, Russia. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru<sup>1</sup>

RUDN University, Moscow, Russia<sup>2</sup>

6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia<sup>2</sup>

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia<sup>3</sup>

3, 2nd Botkinsky proezd, 125284, Moscow, Russia<sup>3</sup>

National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, Obninsk, Russia<sup>4</sup>

4, Koroleva St., 249036, Obninsk, Russia<sup>4</sup>

### Abstract

**Background.** Gastric cancer is one of the most common cancers with the highest incidence and mortality rates worldwide. Gastrectomy/distal subtotal resection with D2 lymphadenectomy and perioperative chemotherapy with FLOT is the standard treatment for locally advanced gastric cancer. Currently, the role of chemoradiation therapy in the treatment of gastric cancer has not been well determined. From 2019 to 2021, a prospective phase 2 clinical trial was undertaken at A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (MRRC) to evaluate the safety and efficacy of neoadjuvant therapy: induction chemotherapy with FLOT (2 cycles) and chemoradiotherapy (total dose of 46 Gy with the concurrent chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin) followed by surgery. **The aim of the study** was to demonstrate the effectiveness of neoadjuvant therapy for locally advanced gastric cancer with a favorable pathological response, downstaging and more than 2.5-year disease-free survival. **Case description.** A 48 year-old male patient was admitted to the MRRC with complain of epigastric pains for 2 months. Gastroscopic biopsy revealed gastric cancer. The comprehensive examination revealed proximal gastric cancer involving the abdominal segment of the esophagus (cT3N3aM0, stage III). The patient was invited to participate in the clinical trial. The patient accepted to participate voluntarily and signed an informed consent. He received 2 cycles of FLOT chemotherapy followed by chemoradiotherapy and surgery (gastrectomy with resection of the abdominal segment of the esophagus and D2 lymph node dissection). Histological examination of the surgical specimen revealed grade 1b pathological response (Becker criteria). Histological examination of lymph nodes revealed pathological complete response. The patient is alive after 33 months of follow-up without the evidence of disease progression. **Conclusion.** Neoadjuvant induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy resulted in a favorable pathological response, downstaging and 2.5-year disease-free survival.

**Key words:** locally advanced gastric cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, pathological response, gastrectomy, disease-free survival.

### Введение

Рак желудка входит в число онкологических заболеваний с наиболее высокими показателями заболеваемости и смертности в Российской Федерации и в мире [1, 2]. Согласно современным клиническим рекомендациям, в случае местнораспространенного процесса стандартом лечения

является хирургическое вмешательство в объеме гастрэктомии/субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией D2 и периоперационной химиотерапией по схеме FLOT. Данные рекомендации основаны на положительных результатах проведенного в Германии крупного рандомизированного клинического исследования [3]. Эффективность

применения химиолучевой терапии (ХЛТ) при лечении рака желудка до настоящего времени окончательно не определена. Согласно рекомендациям АОР и RUSSCO, показаниями к адьювантной ХЛТ при раке желудка являются нерадикально выполненное хирургическое вмешательство, а также неадекватный объем лимфодиссекции (менее D2). В то же время в зарубежных рекомендациях (NCCN Guidelines, 2022 г.) неоадьювантная химиолучевая терапия включена в число рекомендуемых лечебных опций (Category 2B). С целью оценки преимуществ неоадьювантной ХЛТ, в том числе в сочетании с индукционной химиотерапией, по сравнению с неоадьювантной химиотерапией в настоящее время за рубежом проводятся 3 крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследования [4–6]. МРНЦ им. А.Ф. Цыба является лидером в Российской Федерации по исследованиям различных аспектов комбинированного лечения рака желудка, в том числе с применением неоадьювантной ХЛТ. В 2019–21 гг. в Центре проведено проспективное клиническое исследование в рамках 2-й фазы по изучению безопасности и эффективности неоадьювантной терапии в составе: индукционная химиотерапия по схеме FLOT (2 цикла) и химиолучевая терапия (СОД 46 Гр, на фоне химиотерапии капецитабином и оксалиплатином) с последующим хирургическим вмешательством.

В настоящей статье мы хотим поделиться клиническим наблюдением успешного проведения курса неоадьювантной терапии по поводу местнораспространенного рака желудка, в результате которой был достигнут существенный эффект снижения стадии (“downstaging”) и более чем 2,5-летняя безрецидивная выживаемость.

### Клинический случай

Пациент Т., 48 лет, обратился по месту жительства с жалобами на тянущие боли в эпигастрии в течение 2 мес. Выполнена ФГДС, при которой выявлена очаговая поверхностная гастропатия; при исследовании биопсийного материала обнаружены фрагменты слизистой желудка с инвазивным ростом аденокарциномы low grade (рис. 1). При иммуногистохимическом исследовании экспрессия онкопротеина *cerbB-2* +1. После этого пациент самостоятельно обратился в МРНЦ им. А.Ф. Цыба.

По данным СКТ с внутривенным контрастированием определялась опухоль проксимального отдела желудка с признаками распространения на пищевод и гепато-гастральную связку, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (рис. 2А, Б). По результатам анализов наблюдалось значительное повышение уровня раково-эмбрионального антигена (324 нг/мл). При объективном обследовании выявлена шейная лимфаденопатия, в связи с чем с целью исключения

отдаленных метастазов выполнено УЗИ этой зоны с тонкоигольной аспирационной биопсией. При цитологическом исследовании клетки злокачественного новообразования не обнаружены. На заключительном этапе обследования 10.04.20 выполнена диагностическая лапароскопия. По данным визуального осмотра и цитологического исследования смывов с брюшины признаков канцероматоза не обнаружено. Таким образом, был выставлен клинический диагноз: Рак проксимального отдела желудка с распространением на абдоминальный сегмент пищевода cT3N3aM0, III стадия.

На междисциплинарном онкологическом консилиуме с учетом гистотипа опухоли и распространенности процесса был выработан план комплексного лечения. Пациенту предложено участие в клиническом исследовании, получено информированное добровольное согласие.

На первом этапе лечения, с 14.04. по 01.05.2020, проведено 2 цикла химиотерапии по схеме FLOT (Доцетаксел 50 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно в 1-й день + Оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + Кальция фолинат 200 мг/м<sup>2</sup> (2-часовая внутривенная инфузия) в 1-й день + 5-фторурацил 2600 мг/м<sup>2</sup>, 24-часовая внутривенная инфузия в 1-й день), повтор курса каждые 2 нед. Лечение проводилось на фоне премедикации и сопроводительной терапии, в том числе с профилактикой гематологической токсичности препаратом лейкостим в дозе 300 мг подкожно. В процессе химиотерапии отмечались явления гастроинтестинальной токсичности I степени по шкале CTCAE.

После завершения двух циклов неоадьювантной полихимиотерапии с 21.05. по 19.06.20 проведен курс конформной дистанционной лучевой терапии на область желудка и зоны регионарного лимфогенного метастазирования на фоне химиотерапии (капецитабин – 1850 мг/м<sup>2</sup>, per os, 2 раза в день,

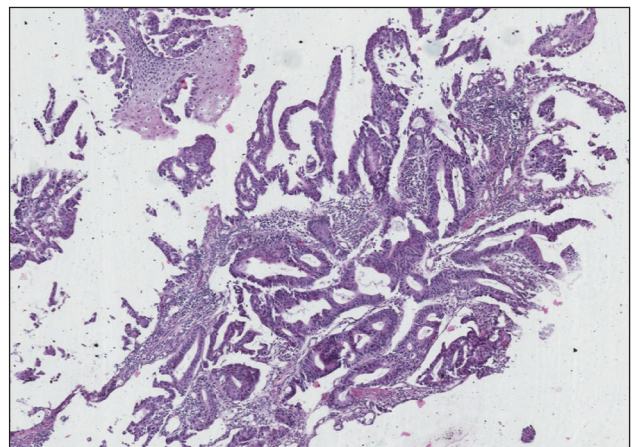


Рис. 1. Морфологическое исследование биопсийного материала. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 1. Morphological study of the biopsy specimen. Hematoxylin-eosin staining, ×200



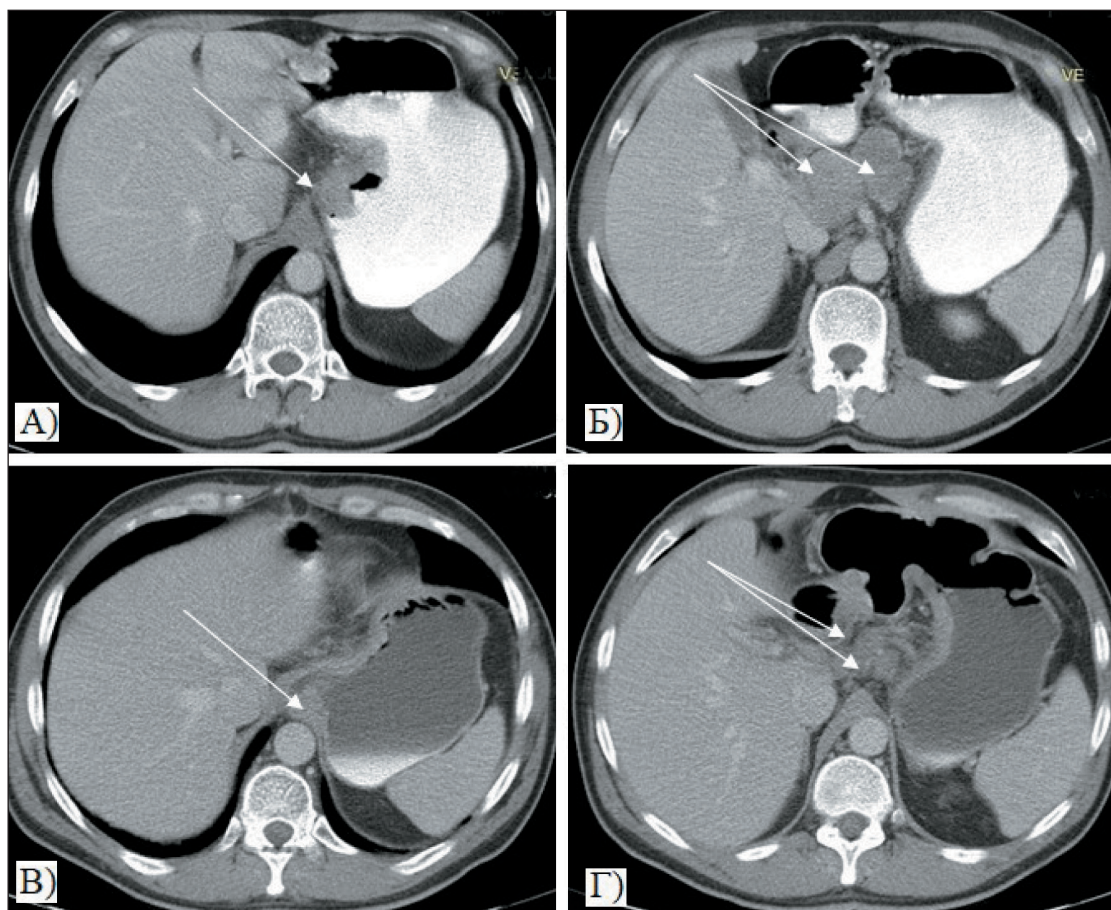


Рис. 2. КТ органов брюшной полости до (А, Б) и после (В, Г) неoadъювантной химиолучевой терапии: А) КТ-картина опухоли проксимальной трети желудка с признаками распространения на гепато-гастральную связку (стрелка); Б) метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов в виде конгломератов максимальными размерами 45×32 мм (стрелки); В) уменьшение размеров опухоли желудка после завершения неoadъювантной терапии (стрелка); Г) уменьшение количества и размеров метастатических лимфатических узлов после завершения неoadъювантной терапии до 24×22 мм (стрелки)

Fig. 2. CT of abdomen before (A,B) and after (C,D) neoadjuvant chemoradiation therapy:

- A) Axial CT image shows mural thickening in proximal stomach with tumor extending along gastrohepatic ligament (arrow); B) Numerous enlarged 45x32mm perigastric lymph nodes are present (arrows). C) After chemoradiation therapy, the size of the tumor is markedly decreased on CT; D) Reduction of the number and size of metastatic lymph nodes after chemoradiation therapy up to 24x22mm (arrows)

ежедневно; оксалиплатин – 85 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно, 1-й и 21-й дни). Лучевую терапию проводили на линейном ускорителе электронов Elekta Synergy S в режиме традиционного фракционирования (РОД 2 Гр, СОД 46 Гр) с использованием технологии объемной визуализации мишени (IGRT) и индивидуальных фиксирующих устройств. В процессе лечения наблюдалась печеночная и гематологическая токсичность I степени, а также гастроинтестинальная токсичность II степени.

При контрольном обследовании после неoadъювантного лечения зарегистрирован частичный ответ, который выражался в уменьшении объема поражения лимфатических узлов на 31 % по RECIST 1.1. Отмечалось уменьшение размеров опухоли проксимального отдела желудка, сохранялись признаки перехода на нижнюю треть пищевода и распространения на гепато-гастральную связку в меньшей степени выраженности по сравнению с предыдущим исследованием (рис. 2 В, Г). По

данным ФГДС (27.07.20): пищевод свободно проходим, признаков опухолевого роста нет. Проксимальная граница опухоли определяется на уровне 1/3 тела на границе с субкардиальным отделом. Антральный отдел не изменен. Заключение: выраженное сокращение проксимальной границы опухоли желудка.

10.08.20 выполнена гастрэктомия с резекцией абдоминального сегмента пищевода и лимфодиссекцией D2. Длительность операции составила 270 мин, объем кровопотери – 150 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан на 8-е сут после операции в удовлетворительном состоянии.

При микроскопическом исследовании операционного материала в подслизистом и мышечном слоях стенки желудка определялось разрастание рыхлой волокнистой соединительной ткани с полнокровными, тонкостенными сосудами капиллярного типа, очаговой лимфоплазмочитарной



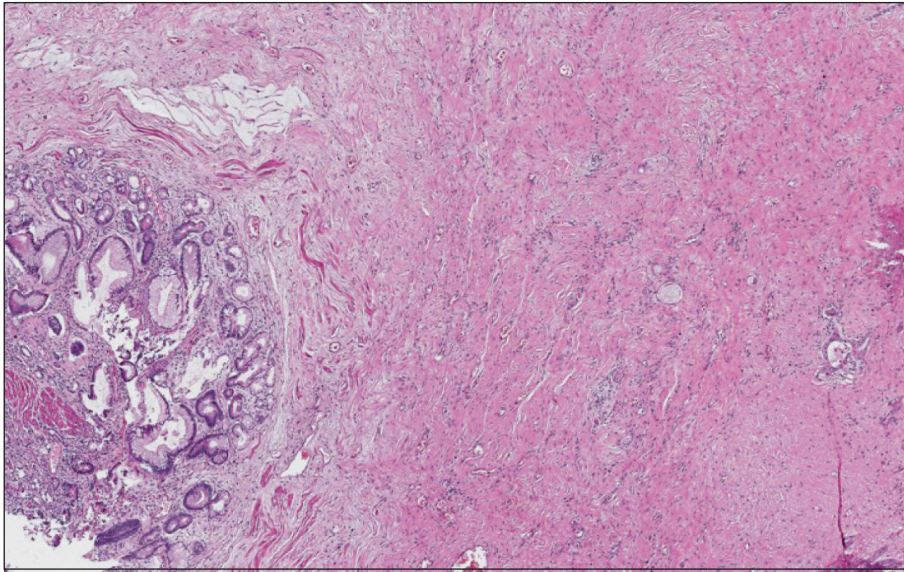


Рис. 3. Морфологическое исследование операционного материала (фрагмент стенки желудка). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 50$

Fig. 3. Morphological study of the surgical specimen. Hematoxylin-eosin staining,  $\times 50$

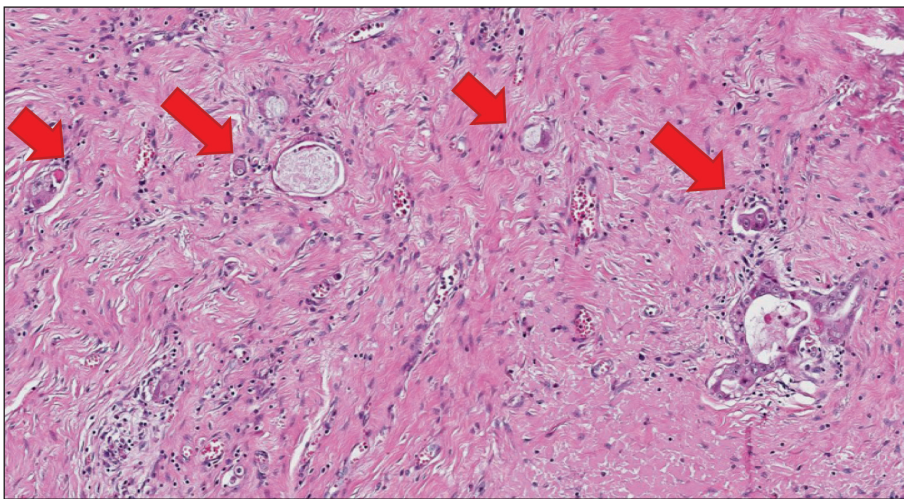


Рис. 4. Морфологическое исследование операционного материала (тот же фрагмент, большее увеличение). Стрелками указаны дискретно расположенные опухолевые клетки и комплексы аденокарциномы. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

Fig. 4. Morphological study of the surgical specimen (the same fragment but larger magnification). The arrows indicate discretely located tumor cells and adenocarcinoma complexes. Hematoxylin-eosin staining,  $\times 200$

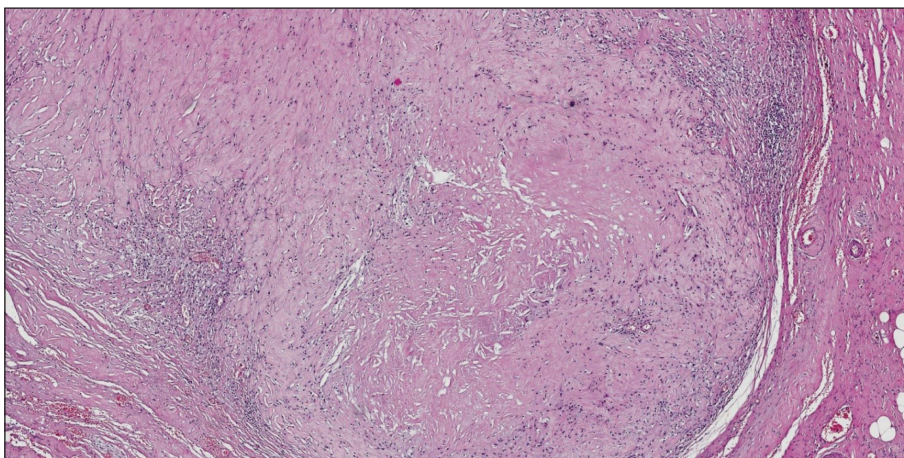


Рис. 5. Морфологическое исследование операционного материала (лимфатический узел). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

Fig. 5. Morphological study of the surgical specimen (lymph node). Hematoxylin-eosin staining,  $\times 100$

инфильтрацией и наличием дискретно расположенных клеток, групп клеток и очагов инвазивного роста аденокарциномы желудка, что соответствует Ib степени лечебного параморфоза по К. Becker (рис. 3, 4). В части лимфатических узлов определялось субтотальное замещение лимфоидной ткани разрастанием рыхлой волокнистой

соединительной ткани с обширными очагами некроза, что соответствовало полному лечебному патоморфозу (рис. 5).

Пациент находился под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования опухоли в течение более 33 мес после начала лечения. При телефонном контакте (январь 2023 г.) – само-



*чувствие удовлетворительное, социально активен, работает по основной профессии, жалоб не предъявляет.*

### Обсуждение

Основной задачей применения неоадьювантной терапии (химиотерапии и/или химиолучевой терапии) является достижение повреждения опухоли (лечебного патоморфоза), снижения стадии заболевания, эрадикации микрометастазов, повышения радикальности хирургического вмешательства и в результате увеличения показателя выживаемости. «Золотым стандартом» оценки отдаленных результатов лечения является показатель общей пятилетней выживаемости. Однако широкое внедрение различных методик неоадьювантной терапии привело к активному поиску «непосредственных», в том числе патоморфологических, критериев оценки эффективности лечения. Такие «суррогатные» критерии могут быть важны не только в плане оценки прогноза выживаемости, но и определения показаний к проведению адьювантной терапии [7]. К ним в первую очередь следует отнести степень лечебного патоморфоза опухоли, прогностическая значимость которого при раке желудка до настоящего времени не является общепризнанной [8], хотя многие авторы отмечают статистически значимое увеличение показателя выживаемости у «респондентов», то есть пациентов с полным и выраженным (степень Ia/b) терапевтическим повреждением опухоли [9–11]. В данном клиническом наблюдении, несмотря на значительное первичное лок-регионарное распространение опухоли, достигнута Ib степень лечебного патоморфоза по K. Becker.

В последние годы в зарубежной литературе все более активно обсуждается феномен «снижения стадии» (“downstaging”), включая его потенциальную прогностическую значимость. Наибольшее внимание уделяется посттерапевтическому статусу регионарных лимфатических узлов (ypN), поскольку сохранение их метастатического поражения (ypN+) после проведения неоадьювантной терапии является наиболее значимым фактором неблагоприятного прогноза [12]. Принципиально важным является доказательство того факта, что показатель выживаемости пациентов, у которых после проведения неоадьювантной терапии зафиксирована категория ypN0, в том числе ранее имевших категорию cN+ (конверсия cN+ → ypN0), не отличается от аналогичных показателей пациентов с исходной категорией cN0 → ypN0 и pN0.

L. Wu et al. [13] проанализировали показатели выживаемости 125 пациентов с раком желудка, которым проведена неоадьювантная химиотерапия с последующей операцией. У всех пациентов была клиническая стадия cT4N+M0. По результатам патоморфологического исследования больные разделены на 2 группы: ypN0 (n=39) и ypN+ (n=86).

Показатели 3-летней (83 vs 44 %) и 5-летней (75 vs 35 %) общей выживаемости оказались значимо ( $p<0,05$ ) выше в группе пациентов ypN0. По данным многофакторного анализа посттерапевтический статус лимфатических узлов являлся значимым независимым фактором прогноза в отношении общей выживаемости ( $p=0,027$ ). Авторы заключили, что снижение стадии пораженных лимфатических узлов (cN+ → ypN0) является важным фактором, отражающим эффективность неоадьювантной терапии и положительно влияющим на показатели выживаемости.

В работе N. Ikoma et al. [14] представлен анализ выживаемости 316 пациентов с раком желудка, которым проведена неоадьювантная химиотерапия или химиолучевая терапия с последующим радикальным (R0) хирургическим вмешательством. Пациенты, выделенные из базы данных MD Anderson Cancer Center, США, разделены на 3 группы: (1) cN0 → ypN0 (n=94, 30 %); (2) cN+ → ypN0 (n=93, 29 %); (3) ypN+ (n=129, 41 %). Медиана общей выживаемости составила 7,7 года; общая пятилетняя выживаемость – 60,3 %. По данным многофакторного анализа, показатели общей выживаемости не различались в 1 и 2-й группах (cN0/cN+ → ypN0,  $p=0,066$ ). В то же время у пациентов ypN+ показатели выживаемости были значимо ниже ( $p=0,001$ ). По мнению авторов, достижение статуса ypN0 является наиболее важным фактором, демонстрирующим эффективность неоадьювантной терапии рака желудка. Данное исследование еще раз подтвердило более значимое влияние категории ypTNM по сравнению с категорией cTNM на отдаленные результаты лечения больных раком желудка.

N. Ikoma et al. [15] при анализе базы данных онкологического центра М.Д. Андерсона Университета Техаса и национальной базы данных США выявили 3 375 больных раком желудка, которым выполнено радикальное хирургическое вмешательство после неоадьювантной химио-/химиолучевой терапии в 1995–2015 гг. Авторы изучили влияние категории ypT в тех случаях, когда по данным патоморфологического исследования не были выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы (ypT0–3N0M0). По данным многофакторного анализа установлено, что категория ypT не оказывала значимого влияния на общую выживаемость ( $p=0,5–0,7$ ). Также показано минимальное влияние клинической категории cN на отдаленные результаты лечения. Проведение неоадьювантной химиолучевой терапии по сравнению с химиотерапией сопровождалось значимо более высокими показателями выживаемости, по данным монофакторного и многофакторного анализа ( $p=0,03$ ). Таким образом, авторы еще раз подтвердили основополагающее прогностическое влияние категории ypN, которое следует учитывать при последующих модификациях посттерапевтической классифика-

ции рака желудка, а также преимущество неоадьювантной химиолучевой терапии по сравнению с неоадьювантной химиотерапией.

В обзорной работе Z. Pelc et al. [12] в очередной раз было показано достижение высокого показателя выживаемости у пациентов с полным патоморфологическим ответом по лимфоузлам — ypN0, который не отличался от аналогичного показателя пациентов с изначальным статусом cN0/pN0. Авторы подчеркнули необходимость повышения точности дооперационного стадирования и посттерапевтической оценки состояния регионарных лимфатических узлов, а также применения персонализированной периоперационной терапии. В этой связи следует отметить результаты популяционного исследования в Центральной Норвегии, в котором показано, что единого мнения относительно методики оценки ответа опухоли после неоадьювантной химиотерапии при раке желудка не существует [16]. Авторами показана низкая точ-

ность КТ-стадирования после неоадьювантного лечения. В перспективе предлагается обратить внимание на количественные параметры, отражающие патофизиологические или метаболические характеристики опухоли, полученные с помощью таких методик, как перфузионная визуализация, радиометрический анализ и т.д.

### Заключение

Применение неоадьювантной индукционной химиотерапии с последующей химиолучевой терапией позволило достичь выраженного лечебного патоморфоза (Ib степень по классификации K. Becker) и снижения стадии заболевания, включая категории T и N (cT3N3aM0, III стадия → ypT2N0M0, I стадия), а также безрецидивной выживаемости. Валидизация прогностической значимости описанных критериев требует накопления материала, в том числе в рамках рандомизированных исследований.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 252 с. [*Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 252 p. (in Russian)].
3. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., Goetze T.O., Meiler J., Kasper S., Kopp H.G., Mayer F., Haag G.M., Luley K., Lindig U., Schmiegel W., Pohl M., Stoecklacher J., Folprecht G., Probst S., Prasnikar N., Fischbach W., Mahlberg R., Trojan J., Koenigsmann M., Martens U.M., Thuss-Patience P., Egger M., Block A., Heinemann V., Illerhaus G., Moehler M., Schenk M., Kullmann F., Behringer D.M., Heike M., Pink D., Teschendorf C., Lohr C., Bernhard H., Schuch G., Rethwisch V., von Weikersthal L.F., Hartmann J.T., Kneba M., Damm S., Schulmann K., Weniger J., Belle S., Gaiser T., Oducci F.S., Güntner M., Hozael W., Reichart A., Jäger E., Kraus T., Mönig S., Bechstein W.O., Schuler M., Schmalenberg H., Hofheinz R.D.; 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; 393(10184): 1948–57. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
4. Leong T., Smithers B.M., Haustermans K., Michael M., Gebbski V., Miller D., Zalberg J., Boussiotas 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 AGO, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(8): 2252–8. doi: 10.1245/s10434-017-5830-6.
5. Liu X., Jin J., Cai H., Huang H., Zhao G., Zhou Y., Wu J., Du C., Long Z., Fang Y., Ma M., Li G., Zhou M., Yin J., Zhu X., Zhu J., Sheng W., Huang D., Zhu H., Zhang Z., Lu Q., Xie L., Zhang Z., Wang Y. Study protocol of a randomized phase III trial of comparing preoperative chemoradiation with preoperative chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer or esophagogastric junction adenocarcinoma: PREACT. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 606. doi: 10.1186/s12885-019-5728-8.
6. Slagter A.E., Jansen E.P.M., van Laarhoven H.W.M., van Sandick J.W., van Grieken N.C.T., Sikorska K., Cats A., Muller-Timmermans P., Hulshof M.C.C.M., Boot H., Los M., Beerepoot L.V., Peters F.P.J., Hospers G.A.P., van Etten B., Hartgrink H.H., van Berge Henegouwen M.L., Nieuwenhuijzen G.A.P., van Hillebers R., van der Peet D.L., Grabsch H.L., Verheij A. CRITICS-II: a multicentre randomised phase II trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemotherapy and subsequent chemoradiotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in resectable gastric cancer. *BMC Cancer.* 2018; 18(1): 877. doi: 10.1186/s12885-018-4770-2.
7. Su P., Zhang Y., Yu T., Jiang L., Kang W., Liu Y., Yu J. Does postoperative chemotherapy improve overall survival of patients with ypT1-2N0 cancer? *World J Surg Oncol.* 2022; 20(1): 408. doi: 10.1186/s12957-022-02881-y.
8. Petrelli F., Tomasello G., Barni S. Surrogate end-points for overall survival in 22 neoadjuvant trials of gastro-oesophageal cancers. *Eur J Cancer.* 2017; 76: 8–16. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.032.
9. 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-oesophageal cancer: A meta-analysis of 17 published studies. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(9): 1607–16. doi: 10.1016/j.ejso.2017.03.001.
10. 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): 3602–10. doi: 10.1245/s10434-019-07638-8.
11. Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Титова Л.Н., Мозеров С.А., Агабабян Т.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Лечебный патоморфоз после неоадьювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка. *Сибирский онкологический журнал.* 2020; 19(3): 38–46. [Skoropad V.Yu., Kudryatsev D.D., Titova L.N., Moserov S.A., Agababayan T.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Siberian journal of oncology.* 2020; 19(3): 38–46. (in Russian)]. doi: 10.1294/1814-4861-2020-19-3-38-46.
12. Pelc Z., Skórzyńska M., Rawicz-Pruszyński K., Polkowski W.P. Lymph Node Involvement in Advanced Gastric Cancer in the Era of Multimodal Treatment-Oncological and Surgical Perspective. *Cancers (Basel).* 2021; 13(10): 2509. doi: 10.3390/cancers13102509.
13. Wu L., Xing Z., Huang M., Yu H., Qin Y., Jin Q., Zhou Z., Chen J. Nodal downstaging to ypN0 after neoadjuvant chemotherapy positively impacts on survival of cT4N+ GC/GEJ patients. *J Surg Oncol.* 2022; 126(8): 1403–12. doi: 10.1002/jso.27065.
14. Ikoma N., Estrella J.S., Hofstetter W., Das P., Minsky B.D., Ajani J.A., Fournier K.F., Mansfield P., Badgwell B.D. Nodal Downstaging in Gastric Cancer Patients: Promising Survival if ypN0 is Achieved. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25(7): 2012–17. doi: 10.1245/s10434-018-6471-0.
15. Ikoma N., Hofstetter W.L., Estrella J.S., Das P., Minsky B.D., Fournier K.F., Mansfield P.F., Ajani J.A., Badgwell B.D. The ypT category does not impact overall survival in node negative gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2018; 117(8): 1721–8. doi: 10.1002/jso.25081.
16. Sando A.D., Fougner R., Gronbech J.E., Bringeland E.A. The value of restaging CT following neoadjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer. A population-based study. *World J Surg Oncol.* 2021; 19(1): 212. doi: 10.1186/s12957-021-02313-3.

Поступила/Received 13.03.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 04.05.2023

Принята к публикации/Accepted 25.05.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Скоропад Виталий Юрьевич**, доктор медицинских наук, заведующий отделом торако-абдоминальной онкологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 2283-1111. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

**Миронова Диана Юрьевна**, врач-ординатор по специальности «онкология», Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-6665-5355.

**Колобаев Илья Владимирович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1382-5529. ORCID: 0000-0002-3573-6996.

**Агабабян Татев Артаковна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 5752-3393.

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

**Гриневич Вячеслав Николаевич**, кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0003-1908-2256.

**Иванов Сергей Анатольевич**, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

**Каприн Андрей Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Скоропад Виталий Юрьевич**: анализ научной работы и ее структуризация, внесение ценного интеллектуального содержания, утверждение версии статьи, подлежащей публикации.

**Миронова Диана Юрьевна**: сбор материала, поиск и анализ источников литературы, написание черновика статьи.

**Колобаев Илья Владимирович**: клиническая часть работы, внесение ценного интеллектуального содержания.

**Агабабян Татев Артаковна**: клиническая часть работы, связанная с проведением компьютерно-томографического исследования и анализа степени клинической регрессии опухоли, внесение ценного интеллектуального содержания.

**Жаворонкова Екатерина Сергеевна**: клиническая часть работы, связанная с проведением морфологического исследования и анализа степени патоморфоза, внесение ценного интеллектуального содержания.

**Гриневич Вячеслав Николаевич**: клиническая часть работы, связанная с проведением морфологического исследования и анализа степени патоморфоза, внесение ценного интеллектуального содержания.

**Иванов Сергей Анатольевич**: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Каприн Андрей Дмитриевич**: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Vitaliy Yu. Skoropad**, MD, DSc, Head of the Department of Thoracic and Abdominal Oncology, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

**Diana Yu. Mironova**, Medical Resident, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6665-5355.

**Ilya V. Kolobaev**, MD, PhD, Head of the Department, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3573-6996.

**Tatev A. Agababyan**, MD, PhD, Head of the Department, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia).



**Ekaterina S. Zhavoronkova**, MD, Pathologist, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAC-2154-2019. ORCID: 0000-0002-7957-0115.

**Vyacheslav N. Grinevich**, MD, PhD, Head of the Department of Pathology, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1908-2256.

**Sergey A. Ivanov**, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia); Professor of Chair of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko, RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

**Andrey D. Kaprin**, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko, RUDN University; Director of P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia); General Director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Vitaliy Yu. Skoropad**: research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content, final approval of the version to be published.

**Diana Yu. Mironova**: data collection and analysis, data collection and analysis, drafting of the manuscript.

**Ilya V. Kolobaev**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Tatev A. Agababyan**: assessment of tumor regression, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Ekaterina S. Zhavoronkova**: morphological study, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Vyacheslav N. Grinevich**: morphological study, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Sergey A. Ivanov**: critical revision with the introduction of a valuable intellectual content.

**Andrey D. Kaprin**: critical revision with the introduction of a valuable intellectual content.

#### **Funding**

*This study required no funding.*

#### **Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*