

© В.Ю. Скоропад<sup>1</sup>, Д.Ю. Миронова<sup>1</sup>, Д.Д. Кудрявцев<sup>1</sup>, С.А. Иванов<sup>1,3</sup>,  
А.Д. Каприн<sup>2,3,4</sup>

## Закономерности развития патоморфологического регресса опухоли после проведения неoadъювантной химиотерапии и последующей химиолучевой терапии у пациентов с местно-распространенным раком желудка

<sup>1</sup>Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Vitaliy Yu. Skoropad<sup>1</sup>, Diana Yu. Mironova<sup>1</sup>, Dmitriy D. Kudryavtsev<sup>1</sup>,  
Sergey A. Ivanov<sup>1,3</sup>, Andrey D. Kaprin<sup>2,3,4</sup>

## Patterns of the Development of Pathological Tumor Response after Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer

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

<sup>2</sup>National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, the Russian Federation

<sup>4</sup>P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

**Введение.** В работе представлен анализ патоморфологического регресса после проведения 2 циклов неoadъювантной химиотерапии с последующей химиолучевой терапией и радикальным хирургическим вмешательством у пациентов с местно-распространенным раком желудка.

**Материалы и методы.** В МРНЦ им. А.Ф. Цыба с 2019 по 2021 гг. проведено проспективное клиническое исследование II фазы. Пациентам проводилось два индукционных цикла химиотерапии по схеме FLOT с последующей химиолучевой терапией до суммарной очаговой дозой 46 Гр на фоне химиотерапии препаратами капецитабин (1850 мг/м<sup>2</sup> в сутки; ежедневно в 2 приема) и оксалиплатин (85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 22-й дни лучевого лечения) с последующим контрольным обследованием через 5–7 недель и радикальным хирургическим лечением.

**Результаты.** В исследование включено 47 пациентов с местно-распространенным раком желудка в возрасте от 40 до 75 лет (медиана — 61 год). Представителей мужского пола — 26 (55,3 %) больных. Наиболее часто опухоль локализовалась в верхней трети желудка (19 пациентов), в 9 случаях имело место распространение на пищевод. Наиболее часто опухоль имела строение низкодифференцированной аденокарциномы (49 %). Поражение лимфатических коллекторов было выявлено у 27 (57,4 %) больных. К хирургическому этапу лечения приступило 93,6 % (44/47)

**Introduction.** In this paper we present the frequency of pathological response after 2 cycles of neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiotherapy and radical surgery in patients with locally advanced gastric cancer.

**Materials and Methods.** Between 2019 and 2021 a prospective phase II clinical trial was conducted at the A. Tsyb MRRC. Patients were treated with 2 cycles of chemotherapy (FLOT) followed by chemoradiotherapy to a total dose of 46 Gy with concurrent chemotherapy containing capecitabine (1850 mg/m<sup>2</sup> per day) and oxaliplatin (85 mg/m<sup>2</sup> on the 1st and 22nd day of radiotherapy), followed by a control assessment after 5–7 weeks and surgical treatment.

**Results.** The trial included 47 patients with locally advanced gastric cancer aged between 40 and 75 years (median — 61 years). There were 26 (55.3 %) males. The most common location of the tumor was in the upper third of the stomach (19 patients); in 9 cases there was a spread to the esophagus. The most frequent histological type was adenocarcinoma G3 (49 %). Metastatic lymph nodes were present in 27 (57.4 %) patients. Radical surgical treatment was possible in 93.6 % (44/47) of the cases. Expressed tumor regression (grade Ia and Ib according to K. Becker classification) was ob-

пациентов. Выраженный патоморфологический регресс (Ia и Ib степени по классификации К. Becker) был выявлен у 66 % пациентов, в т. ч. полный морфологический регресс первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов (Ia степень) — в 7 случаях (16 %). Клинических факторов, достоверно влияющих на степень патоморфологического регресса, выявлено не было. У пациентов с выраженным патоморфологическим регрессом было отмечено статистически значимое преобладание менее распространенных опухолей (в соответствии с категорией ypT и стадией).

**Выводы.** Выраженный патоморфологический регресс (степень Ia и Ib по классификации К. Becker) был выявлен у 66 % (29/44) больных, получивших мультимодальную неoadъювантную терапию. Согласно данным литературы, эти пациенты относятся к «респондентам» и имеют более благоприятный прогноз.

**Ключевые слова:** неoadъювантная химиолучевая терапия; местно-распространенный рак желудка; комбинированное лечение; патоморфологический регресс

**Для цитирования:** Скоропад В.Ю., Миронова Д.Ю., Кудрявцев Д.Д., Иванов С.А., Каприн А.Д. Закономерности развития патоморфологического регресса опухоли после проведения неoadъювантной химиотерапии и последующей химиолучевой терапии у пациентов местно-распространенным раком желудка. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(5): 948-956.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-948-956

✉ Контакты: Миронова Диана Юрьевна, diana.mironova2011@yandex.ru

## Введение

Рак желудка является одним из ведущих злокачественных новообразований, как по распространенности, так и в качестве причины смерти от злокачественных новообразований во всем мире, в т. ч. в России [1]. При первичной диагностике почти у 50 % пациентов заболевание выявляется в местно-распространенных стадиях, что требует сочетания различных методов противоопухолевого воздействия [1]. По современным стандартам лечения в России, этой категории пациентов рекомендуется проведение периоперационной химиотерапии по схеме FLOT в сочетании с радикальным хирургическим вмешательством. Однако, несмотря на преимущества данного режима химиотерапии, продемонстрированные в оригинальном исследовании FLOT4-AIO [2], отдаленные результаты лечения нельзя признать удовлетворительными, что требует дальнейших поисков более эффективных схем противоопухолевого воздействия. Лучевой компонент лечения в неoadъювантном режиме в настоящее время не включен в стандарты лечения больных раком желудка в РФ, однако в зарубежных рекомендациях предоперационная химиолучевая терапия представлена как одна из возможных опций выбора терапии. В настоящее время продолжается активное изучение эффективности химиолучевого компонента на неoadъювантном этапе лечения в рамках международных рандомизированных клинических исследований — TOPGEAR, PRACT, CRITICS-II

served in 66 % of patients, including complete morphological regression of the primary tumor and metastatic lymph nodes (grade Ia) in 7 (16 %) cases. No clinical factors significantly influenced the degree of regression. There was a statistically significant predominance of less advanced tumors (according to ypT category and stage) in patients with a major tumor response.

**Conclusion.** Pathological tumor response (grade Ia and Ib according to Becker) of patients who received multimodal neoadjuvant therapy was 66 % (29/44). According to the literature, these patients are classified as ‘responders’ and have a more favorable prognosis.

**Keywords:** neoadjuvant chemoradiotherapy; locally advanced gastric cancer; multimodality treatment; pathological response

**For Citation:** Vitaliy Yu. Skoropad, Diana Yu. Mironova, Dmitry D. Kudryavtsev, Sergey A. Ivanov, Andrey D. Kaprin. Patterns of the development of pathological tumor response after neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(5): 948-956. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-948-956

[3, 4, 5]. Опубликованные промежуточные результаты продемонстрировали отсутствие роста показателей токсичности, послеоперационных осложнений и летальности при применении неoadъювантной химиолучевой терапии, по сравнению с химиотерапией [3].

## Материал и методы

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба с 2019 по 2021 гг. проведено проспективное клиническое исследование II фазы, целью которого являлось изучение безопасности и эффективности оригинального метода комплексного лечения пациентов с местно-локализованным раком желудка. Схема лечения включала проведение 2 индукционных циклов химиотерапии по схеме FLOT (50 мг/м<sup>2</sup> доцетаксела, 85 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатина, 200 мг/м<sup>2</sup> кальция фолината и 2600 мг/м<sup>2</sup> фторурацила в виде суточной инфузии в первый день) с последующей химиолучевой терапией в РОД 2 Гр, до СОД 46 Гр на фоне химиотерапии препаратами капецитабин (1850 мг/м<sup>2</sup>, per os, 2 раза в день) в течение всего курса лучевой терапии и оксалиплатин (85 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно) в 1 и 22 дни.

Через 5–7 нед. после завершения предоперационного этапа лечения, пациентам выполнялось контрольное обследование: компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием, эзофагогастродуоденоскопия, по показаниям — другие диагностические методы; при отсутствии признаков

прогрессирования опухоли выполнялся хирургический этап лечения.

После операции удаленный препарат подлежал гистологическому исследованию с целью изучения распространенности опухолевого процесса, радикальности проведенной операции и оценки степени патоморфологического регресса опухоли. Для оценки степени патоморфологического регресса использовали четырехуровневую систему оценки ответа опухоли, предложенную К. Becker [6], где: 1a степень — жизнеспособные опухолевые клетки не определяются; 1b — присутствует менее 10 % опухолевых клеток; 2 — присутствуют 10–50 % опухолевых клеток; 3 — опухолевые клетки составляют 50 % и более объема.

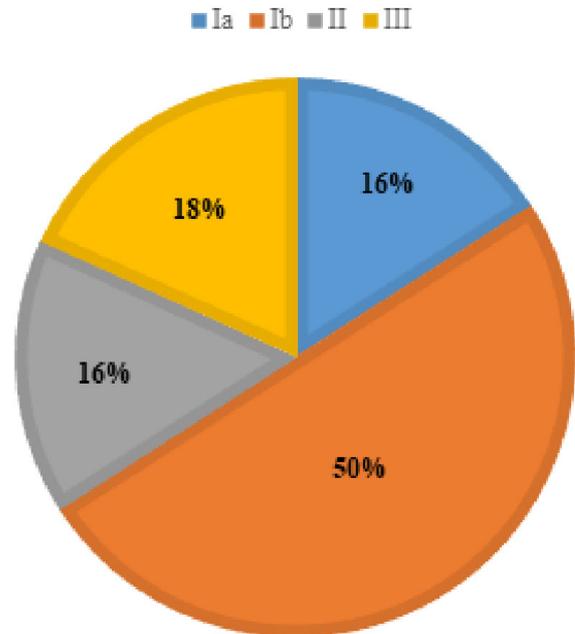
В исследование включено 47 пациентов с диагнозом «местно-распространенный рак желудка» в возрасте от 40 до 75 лет, преобладали мужчины — 26. Стадирование пациентов проведено согласно классификации TNM (8-й пересмотр). Распределение пациентов в соответствии с клинической категорией T составило: cT3 — 26 больных, cT4a/b — 21 больной. В 27 случаях было выявлено метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Преобладала низкодифференцированная аденокарцинома (23 пациента), умеренно- и высокодифференцированная имела место в 13 и 7 случаях соответственно; у 4 пациентов был выявлен перстневидно-клеточный рак.

Опухоль локализовалась преимущественно в верхней трети желудка — 19 (40,4 %) пациентов (в 9 случаях отмечалось распространение на пищевод); в средней трети желудка — у 13 (27,7 %) пациентов, в нижней трети — у 14 (29,8 %); у одного (2,1 %) больного имело место тотальное поражение органа.

## Результаты

Из 47 включенных в исследование пациентов, прооперированы 45, в т. ч. 44 (94 %) — в радикальном объеме. Таким образом, патоморфологический регресс первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов изучен у 44 пациентов (рисунок).

Как следует из представленных на рисунке данных, наиболее часто имела место 1b степень патоморфологического регресса (22 пациента — 50 %), также достаточно часто отмечалась 1a степень (7 пациентов — 16 %). Следует отметить, что согласно данным зарубежной литературы, а также нашим ранее проведенным исследованиям [7, 8, 9, 10], пациенты с 1a/b степенью патоморфологического регресса («выраженный патоморфологический регресс») относятся к так называемым «респондентам», т. е. пациентам,



Степени патоморфологического регресса опухоли после проведенной неадьювантной терапии (классификация К. Becker, 2003 г.) [6]

Degrees of therapeutic pathomorphosis of the tumor after neoadjuvant therapy (classification by K. Becker, 2003) [6]

хорошо отреагировавшим на проводимую терапию. Было показано, что именно эти больные имеют максимальный выигрыш в плане улучшения отдаленных результатов лечения.

Нами было проанализировано влияние клинических факторов, к которым мы отнесли возраст, пол, ECOG статус и индекс массы тела пациента на степень патоморфологического регресса. Как следует из приведенных в табл. 1 данных, статистически значимой корреляции между степенью патоморфологического регресса и рассмотренными клиническими факторами выявлено не было.

Нами также было проанализировано влияние на степень патоморфологического регресса факторов, характеризующих опухоль (локализация, макроскопический тип роста, степень дифференцировки, тип опухоли по Lauren, клинические категории T и N, клиническая стадия заболевания). Результаты анализа также показали отсутствие достоверного влияния данных факторов на выраженность ответа опухоли (табл. 2).

Факт завершенности химиолучевой терапии в целом, как и ее компонентов, а также интервал времени до операции, также не оказывали достоверного влияния на степень выраженности патоморфологического регресса (табл. 3). Следует отметить, что все рассматриваемые показатели были выше в группе пациентов с выраженным ответом опухоли на проведенное лечение, однако различие не достигало статистической значимости.

**Таблица 1. Степень патоморфологического регресса опухоли в зависимости от клинических факторов**  
**Table 1. The degree of therapeutic pathomorphosis of the tumor depending on clinical factors**

Фактор	Степень патоморфологического регресса		P
	1a/b (n = 29)	2-3 (n = 15)	
Возраст: min-max (mediana)	41–75 (61)	40–74 (63)	0,05
Пол: м /ж	14/15 (48/52 %)	10/5 (67/33 %)	
ECOG 0	19 (66 %)	11 (74 %)	
1	10 (34 %)	4 (26 %)	
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> ): min-max (mediana)	19,6–34,8 (27,0)	19,8–32,5 (26,2)	

**Таблица 2. Степень патоморфологического регресса в зависимости от характеристик опухоли**  
**Table 2. The degree of therapeutic pathomorphosis depending on the characteristics of the tumor**

Фактор	Степень патоморфологического регресса		P
	1a/b (n = 29) (%)	2–3 (n = 15) (%)	
Локализация опухоли: - верхняя треть - средняя треть - нижняя треть - тотальное поражение <i>В т. ч. распространение опухоли на пищевод</i>	12 (41,4) 7 (24) 9 (31) 1 (3,4) 4 (13,8)	6 (40) 5 (33,3) 4 (26,7) 0 3 (20)	0,27
Тип опухоли по классификации Borrmann: - локализованный (1-2) - язвенно-инфильтративный (3) - диффузно-инфильтративный (4)	5 (17,2) 13 (44,8) 11 (37,9)	1 (6,7) 11 (73,3) 3 (20)	0,4
Степень дифференцировки: G1-2 G3 <i>В т.ч. перстневидноклеточный рак</i>	13 (44,8) 16 (55,2) 4 (13,8)	6 (40) 9 (60) 1 (6,7)	0,9
Тип опухоли по классификации Lauren: - кишечный - диффузный - смешанный	11 (37,9) 13 (44,8) 5 (17,2)	4 (26,7) 7 (46,7) 4 (26,7)	0,5
Клиническая категория T: cT3 cT4a/b	20 (69) 8 (27,6)/1 (3,4)	5 (33,3) 9 (60)/ 1 (6,7)	0,35
Клиническая категория N: cN0 cN1-3	10 (34,5) 19 (65,5)	8 (53,3) 7 (46,7)	0,53
Клиническая стадия: 2b 3 4a	10 (34,5) 18 (62,1) 1 (3,4)	6 (40) 8 (53,3) 1 (6,7)	0,56

**Таблица 3. Степень патоморфологического регресса опухоли в зависимости от завершенности химиолучевой терапии и клинической регрессии опухоли**

**Table 3. The degree of therapeutic pathomorphosis of the tumor depending on the completion of chemoradiotherapy and clinical regression of the tumor**

Фактор	Степень патоморфологического регресса		P
	1a/b (n = 29)	2–3 (n = 15)	
Завершенность химиолучевой терапии	20 (69)	7 (47)	p > 0,05
Завершенность лучевой терапии	29 (100)	13 (87)	
Завершенность химиотерапии	19 (65)	9 (60)	
Клиническая оценка регрессии опухоли: - полный/частичный ответ - стабилизация - прогрессирование	2 / 14 (6,9/48,3 %) 13 (44,8 %) 0	0 / 8 (0/53,3 %) 7 (46,7 %) 0	
Интервал до операции, дни min-max (mediana)	40-77 (54)	36-69 (53)	

Одной из задач нашего исследования было определение взаимосвязи между степенью патоморфологического регресса и посттерапевтической патоморфологической стадией заболевания (ypT и ypN). В настоящее время данной проблеме уделяется значительное внимание в зарубежной литературе, и опубликованные результаты исследований неоднозначны. Полученные нами данные выявили прямую корреляцию между степенью патоморфологического регресса и патоморфологической стадией болезни (табл. 4).

В тех случаях, когда патоморфологическая стадия была 0-I, выраженный патоморфологи-

ческий регресс (степень 1a и 1b) имел место в 5 раз чаще — 25 и 5 пациентов соответственно. Аналогичная корреляция была выявлена для категорий ypT и ypN, различия были статистически значимы.

В настоящем исследовании из 44 пациентов, у которых был изучен патоморфологический регресс, полная морфологическая регрессия первичной опухоли была выявлена у 10 пациентов (23 %). Полный морфологический ответ — pCR (отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток в первичной опухоли, регионарных лимфатических узлах и других удаленных во время

**Таблица 4. Корреляция между степенью патоморфологического регресса опухоли и пост-терапевтической патоморфологической стадией опухоли (yp), категориями ypT и ypN**  
**Table 4. Correlation between the degree of therapeutic pathomorphosis of the tumor and the post-therapeutic pathomorphological stage of the tumor (yp), categories ypT and ypN**

Патоморфологическая (yp) стадия, T, N		Степень патоморфологического регресса		P
		1a/b (n = 29) (%)	2-3 (n = 15) (%)	
Стадия	0	7 (24,1)	0 (0)	0,007
	1	18 (62,1)	5 (33,3)	
	2	2 (6,9)	3 (20)	
	3	1 (3,4)	6 (40)	
	4	1 (3,4)	1 (6,7)	
ypT0-1b	всего	18 (62,1)	4 (26,7)	0,05
	0	10 (34,5)	0 (0)	
	1a	2 (6,9)	1 (6,7)	
	1b	6 (20,7)	3 (20)	
ypT0-4b	всего 2 – 4b	11 (37,9)	11 (73,3)	0,017
	2	8 (27,6)	3 (20)	
	3	1 (3,4)	4 (26,7)	
	4a	2 (6,9)	2 (13,3)	
	4b	0 (0)	2 (13,3)	
ypN	0	23 (79,3)	6 (40)	0,017
	1	6 (20,7)	3 (20)	
	2	0 (0)	4 (26,7)	
	3a-b	0 (0)	2 / 0 (0)	

**Таблица 5. Частота развития полного и выраженного патоморфологического регресса опухоли после проведения неoadьювантной химиотерапии FLOT и химиолучевой терапии, по данным зарубежных и отечественных исследований**

**Table 5. Frequency of development of complete and pronounced tumor pathomorphism after neoadjuvant FLOT chemotherapy and chemoradiotherapy according to foreign and domestic studies**

Авторы, год публикации	Количество пациентов	Схема неoadьювантной терапии	Степень патоморфологического регресса по классификации K. Becker		
			1a, %	1b, %	1a+1b, %
Al-Batran, 2016. Германия (Ранд) [2]	148	4 FLOT	16	21	37
Sah, 2020. Китай (Ранд) [11]	40	4 FLOT	2,5	17,5	20
Glatz, 2020. Германия [12]	97	4 FLOT	11	28	39
Sisic, 2023. Германия [13]	263	4 FLOT	6	26	32
Беляк, 2022. РФ [14]	74	4 FLOT	11	16	27
Скоропад, 2020. РФ [9]	45	ЛТ 45 Гр /18 фр. (1+1,5 Гр) + Cap, Ox	7	38	45
Скоропад, 2020. РФ. (Ранд) [10]	35	ЛТ 46 Гр/23 фр. (2 Гр) + Cap, Ox	15	32	47
Настоящее исследование	47	4 FLOT + ЛТ 46 Гр/23 фр. (2 Гр) + Cap, Ox	16	50	66

Ранд. — рандомизированное исследование  
ЛТ — лучевая терапия; фр — фракция

хирургического вмешательства органах и тканях) — был зафиксирован в 7 случаях (16 %). Еще в 3 случаях имел место полный морфологический ответ со стороны первичной опухоли, при этом определялись единичные метастазы в регионарных лимфатических узлах. Динамическое наблюдение за пациентами показало, что в случае полного морфологического ответа опухоли на проведенную неоадьювантную терапию, прогрессирование опухоли было выявлено в одном из 7 случаев (у пациента имело место метастатическое поражение костей скелета через 18 мес. после завершения лечения, продолжительность жизни составила 24 мес.). Остальные пациенты живы без признаков прогрессирования опухоли в течение 8–60 мес. (медиана — 45 мес.). В то же время при наличии метастатического поражения одного регионарного лимфатического узла и отсутствии жизнеспособных опухолевых клеток в первичной опухоли, у двух из трех пациентов имело место прогрессирование опухоли через 14 и 38 мес. после завершения лечения.

### Обсуждение

Рандомизированное исследование FLOT4-AIO [2], проведенное в Германии, обозначило новые рекомендации по лечению больных раком желудка с использованием периоперационной полихимиотерапии по схеме FLOT. Исследование показало, что у 37 % пациентов после 4 циклов неоадьювантной химиотерапии наблюдался полный и выраженный патоморфологический ответ опухоли (1a/1b по K. Becker) (табл. 5). Результаты исследования также продемонстрировали преимущество применения периоперационной химиотерапии FLOT, по сравнению с химиотерапией ECF/ECX, медиана выживаемости составила 50 и 35 мес. соответственно ( $p = 0,012$ ). В табл. 5 в сравнительном аспекте представлена частота развития полного (1a) и выраженного (1b) патоморфологического регресса опухоли после проведения 4 циклов химиотерапии по схеме FLOT [2, 11, 12, 13, 14] и различных вариантов неоадьювантной химиолучевой терапии [9, 10], а также результаты настоящего исследования.

Как следует из представленных в табл. 5 данных, результаты исследования FLOT4-AIO частично удалось воспроизвести только в работе Glatz, также выполненной в Германии [12]. Частота выявления полного патоморфологического ответа в исследованиях Sisic (Германия, 2023) и Sah (Китай, 2020) была существенно меньше (6 и 2,5 % соответственно). Опубликованные результаты отечественного исследования, выполненного в Санкт-Петербурге

(Н.П. Беляк и соавт., 2022), также показали меньшую частоту выявления как полного, так и выраженного патоморфологического регресса опухоли. Таким образом, применение одной и той же схемы неоадьювантной химиотерапии, по данным различных авторов приводило к существенно отличающимся результатам по критерию патоморфологически выявленного ответа опухоли: частота развития патоморфологического регресса 1a степени варьировала от 2,5 до 16 %; 1b степени — от 17,5 до 28 %; 1a + 1b степени — от 20 до 39 %. Подобные значительные отличия, на наш взгляд, могут быть связаны с рядом факторов: различной популяцией пациентов (Германия / Китай / Россия); использованием химиопрепаратов-дженериков; отсутствием стандартизованных подходов к определению степени патоморфологического регресса.

Нами, как и зарубежными коллегами [7, 8], не было выявлено влияние на степень ответа опухоли (полного либо выраженного патоморфологического регресса), клинических факторов, которые могли бы быть определены на дооперационном этапе.

В течение последнего десятилетия в МРНЦ им. А.Ф. Цыба было последовательно проведено три исследования II фазы (в т. ч. одно рандомизированное исследование), в рамках которых была осуществлена разработка, клиническая реализация и изучение результатов применения различных вариантов неоадьювантной химиолучевой терапии. В первом из них [9] была применена методика ускоренного гиперфракционирования, дневная очаговая доза 2,5 Гр была разделена на две фракции 1 Гр и 1,5 Гр, которые подводились с интервалом 4–5 ч. до СОД 45 Гр. Во втором была использована классическая методика фракционирования: РОД составила 2 Гр, СОД — 46 Гр. Методика настоящего исследования была описана выше, впервые было применено сочетание наиболее эффективной схемы системной терапии (FLOT) и химиолучевой терапии. Во всех случаях лучевая терапия проводилась на фоне химиотерапии препаратами капецитабин и оксалиплатин. Как следует из представленных в табл. 5 данных, частота полных и выраженных патоморфологических ответов при применении неоадьювантной химиолучевой терапии была выше, чем при применении химиотерапии по схеме FLOT; и достигла максимального значения 66 % в настоящем исследовании. Полученные результаты также существенно превосходят все ранее опубликованные данные относительно эффективности неоадьювантной терапии.

До настоящего времени в литературе отсутствует однозначное мнение относительно влияния степени патоморфологического регресса

опухоли желудка после неоадьювантной терапии на отдаленные результаты лечения пациентов. F. Petrelli и соавт. [15] изучили взаимосвязь между степенью патоморфологического регресса опухоли после неоадьювантной терапии и показателями общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с опухолями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В рамках проведенного мета-анализа были изучены результаты 22 рандомизированных исследований, включивших 4 749 пациентов. Следует отметить, что рак желудка имел место менее чем у 300 пациентов, в остальных случаях опухоль локализовалась в пищеводе и пищеводно-желудочном переходе. Авторы не выявили достоверной корреляции между степенью патоморфологического регресса (pCR) и общей выживаемостью, и сделали вывод о том, что данный показатель не следует рассматривать как суррогатный критерий эффективности лечения после проведенной неоадьювантной терапии.

В то же время опубликовано значительное количество исследований, в которых было убедительно показано позитивное влияние степени патоморфологического регресса, в т. ч. полной морфологической регрессии первичной опухоли и метастазов в регионарных лимфатических узлах, на показатели выживаемости. S. Blank и соавт. [7] изучили отдаленные результаты лечения 607 пациентов с опухолями верхних отделов ЖКТ, из которых в 203 случаях имела место аденокарцинома желудка, а в 293 — пищеводно-желудочного перехода. Пациенты получали первично хирургическое лечение (326 больных), либо неоадьювантную терапию (281 больной). Последняя группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от степени ответа опухоли: «респонденты» (1a + 1b степени по классификации K. Becker, 29 %) и «нереспонденты» (2–3 степень патоморфологического регресса, 71 %). Медиана выживаемости в случае выраженного ответа опухоли составила 43,5 мес., и была статистически значимо выше ( $p = 0,002$ ), чем в двух других подгруппах (24,3 и 20,8 мес.). Полученные нами ранее результаты (В.Ю. Скоропад и соавт., [9, 10]), подтвердили приведенные данные: после проведения неоадьювантной химиолучевой терапии медиана выживаемости в группе «респондентов» составила 49,5 мес., а «не-респондентов» — 24,5 мес. ( $p = 0,003$ ).

В последние годы публикуется все возрастающее количество работ, в т. ч. мета-анализов, посвященных сравнению непосредственных и отдаленных результатов неоадьювантной химиотерапии и химиолучевой терапии у пациентов с местно-распространенными опухолями верхних отделов ЖКТ, в т. ч. раком желудка [8, 16, 17].

G. Tomasello и соавт. [8], в рамках проведенного мета-анализа результатов лечения 3 145 пациентов в 17 опубликованных клинических исследованиях, показали, что выраженный морфологический ответ опухоли (1a/1b степени по классификации K. Becker) после неоадьювантной терапии по поводу гастроэзофагеального рака был связан с достоверным увеличением показателей общей и безрецидивной выживаемости ( $p < 0,001$ ).

L.M. Janczewski и соавт. [17] опубликовали анализ, посвященный выработке оптимальной стратегии неоадьювантной терапии у больных местно-распространенным раком желудка. В ретроспективное исследование были включены 9 831 пациент, которым в 2006–2018 гг. была проведена неоадьювантная химиотерапия (43 %) и химиолучевая терапия (57 %). Представленные результаты оказались достаточно противоречивыми. После неоадьювантной химиолучевой терапии статистически значимо чаще имел место полный морфологический ответ (14,7 и 7,2 %;  $p < 0,001$ ); количество R0 резекций (95,6 и 91,0 %;  $p < 0,001$ ), категория ypN0 (59,2 и 45,7 %,  $p < 0,001$ ), являющиеся важнейшими прогностическими факторами. В то же время, по данным авторов, медиана общей выживаемости была выше в группе пациентов, которым была проведена неоадьювантная химиотерапия (36,8 и 33,6 мес.,  $p < 0,001$ ). На наш взгляд, учитывая ретроспективный характер исследования, применение различных методик химиотерапии и лучевой терапии, незначительное различие в абсолютных цифрах выживаемости, полученные данные следует принять к сведению и дальнейшему осмыслению, однако при выработке тактики лечения следует опираться на результаты современных многоцентровых рандомизированных исследований [3, 4, 5].

В аналогичной по поставленной задаче работе Y. Zhu и соавт. [18], были включены 17 исследований, в т. ч. 7 рандомизированных; общее число пациентов составило 6 831. В результате проведенного мета-анализа авторы показали, что у больных раком желудка неоадьювантная химиолучевая терапия, по сравнению с неоадьювантной химиотерапией, имеет статистически значимые преимущества по следующим показателям: частота достижения полного и выраженного клинического и патоморфологического регресса опухоли (частота pCR составила 15 и 5 % соответственно), частота выполнения R0 операций, 3-летняя общая выживаемость. В то же время показатель общей 5-летней выживаемости (был приведен только в 5 из 17 исследований), статистически значимо не отличался.

## Заключение

Разработанная и апробированная в рамках клинического исследования 2 фазы, методика комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка представляет оптимальное сочетание системного и локорегионарного противоопухолевого воздействия на опухоль. Полученные нами результаты в отношении воспроизводимости, безопасности и непосредственной эффективности (по критерию степени патоморфологического регресса опухоли) метода превышают отечественные и зарубежные аналоги. Прогностическая значимость степени патоморфологического регресса, в т. ч. в зависимости от характера неoadьювантной терапии, не определена и нуждается в дальнейшем изучении.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба от 30.08.2018 г. (протокол № 310), и утверждено на заседании Ученого Совета ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ от 23.10.2018 г. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

### Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human subjects were conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki Protocol (2013). This study was approved by the Local Ethics Committee of the A. Tsyb Medical Radiological Research Center (MRRC) (Protocol No. 310, dated 30.08.2018) and by the Scientific Council of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, dated 23.10.2018. All patients gave written informed consent to participate in the study.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Financing

The work was performed without external funding.

### Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Скоропад В.Ю. — идея публикации, разработка дизайна исследования, оценка результатов исследования, анализ и интерпретация данных, статистический анализ;

Миронова Д.Ю. — обработка материала, оценка результатов исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование;

Кудрявцев Д.Д. — ведение и оперативное лечение пациентов, сбор материала исследования;

Иванов С.А. — статистический анализ, научное редактирование;

Каприн А.Д. — научное редактирование.

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

### Authors' contributions

The authors declare the conformity of their authorship in accordance with the international ICMJE criteria.

Skoropad V.Yu. — provided the idea for the publication, developed the research design, assessed the results, analysed and interpreted the data, performed statistical analysis;

Mironova D.Yu. — processed the material, assessed the results, drafted the article, analysed and interpreted the data, reviewed the publications on the topic of the article, performed technical editing;

Kudryavtsev D.D. — managed patients, performed surgical treatment, collected study materials;

Ivanov S.A. — performed statistical analysis and scientific editing;

Kaprin A.D. performed the scientific editing.

All authors contributed equally to the preparation of the publication: conceptualized the article, collected and analyzed data, drafted and edited the text of the article, and reviewed and approved the text of the article.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. *Сибирский онкологический журнал*. 2023; 22(5): 5-13.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>. [Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V. Cancer care to the population of Russia in 2022. *Siberian Journal of Oncology*. 2023; 22(5): 5-13.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>. (In Rus)].
2. Al-Batran S.E., Hofheinz R.D., Pauligk C., 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; 17(12): 1697-1708.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30531-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30531-9).
3. Leong T., Smithers B.M., Haustermans K., et al. 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; 24(8): 2252-2258.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5830-6>.
4. Liu X., Jin, J., Cai H., et al. 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: 606.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5728-8>.
5. Slagter A.E., Jansen E.P.M., van Laarhoven H.W.M., et al. 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; 10: 18(1): 877.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4770-2>.
  6. Becker K., Mueller J.D., Schulmacher C., et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003; 1; 98(7): 1521-30.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.11660>.
  7. Blank S., Stange A., Sasic L., et al. Preoperative therapy of esophagogastric cancer: the problem of nonresponding patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2013; 398(2): 211-220.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00423-012-1034-5>.
  8. Tomasello G., Petrelli F., Ghidini M., et al. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastroesophageal cancer: A meta-analysis of 17 published studies. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(9): 1607-1616.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.03.001>.
  9. Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Титова Л.Н., et al. Лечебный патоморфоз после неoadъювантной химиолучевой терапии у больных местно-распространенным раком желудка. *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19(3): 38-46.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-38-46>. [Skoropad V.Yu., Kudryavtsev D.D., Titova L.N., et al. Pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(3): 38-46.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-38-46>. (In Rus)].
  10. Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., et al. Закономерности развития лечебного патоморфоза при комбинированном лечении рака желудка с неoadъювантной химиолучевой терапией (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19(5): 21-27.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-5-21-27>. [Skoropad V.Yu., Afanasyev S.G., Gamayunov S.V., et al. 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: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-5-21-27>. (In Rus)].
  11. Sah B.K., Zhang B., Zhang H., et al. Neoadjuvant FLOT versus SOX phase II randomized clinical trial for patients with locally advanced gastric cancer. *Nat Commun*. 2020; 30; 11(1): 6093.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19965-6>.
  12. Glatz T., Verst R., Kuvendjiska J., et al. Pattern of recurrence and patient survival after perioperative chemotherapy with 5-FU, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) for locally advanced esophagogastric adenocarcinoma in patients treated outside clinical trials. *J Clin Med*. 2020; 16; 9(8): 2654.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9082654>.
  13. Sasic L., Crnovrsanin N., Nienhueser H., et al. Perioperative chemotherapy with 5-FU, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for esophagogastric adenocarcinoma: ten years real-life experience from a surgical perspective. *Langenbecks Arch Surg*. 2023; 10; 408(1): 81.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00423-023-02822-7>.
  14. Беляк Н.П., Орлова Р.В., Кутукова С.И., et al. Патоморфологический регресс как показатель эффективности периоперационной FLOT/FOLFOX у пациентов с операбельным раком желудка. *Фарматека*. 2022; 29(7): 78-82.-DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.78-82>. [Belyak N.P., Orlova R.V., Kutukova S.I., et al. Pathomorphological regression as an indicator of the effectiveness of perioperative FLOT/FOLFOX in patients with operable gastric cancer. *Pharmateca*. 2022; 29(7): 78-82.-DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.78-82>. (In Rus)].
  15. 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: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.01.032>.
  16. Sinnamon A.J., Savoldy M., Mehta R., et al. Tumor regression grade and overall survival following gastrectomy with preoperative therapy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2023; 30(6): 3580-3589.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-023-13151-w>.
  17. Janczewski L.M., Logan C.D., Vitello D.J., et al. Comparison of perioperative and histopathologic outcomes among neoadjuvant treatment strategies for locoregional gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2024; 129(3): 481-488.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.27521>.
  18. Zhu Y., Chen J., Sun X., et al. Survival and complications after neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023; 13: 1177557.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1177557>.

Поступила в редакцию / Received / 02.05.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 28.06.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

#### Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Виталий Юрьевич Скоропад / Vitaliy Yu. Skoropad / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2136-1994>, SPIN: 2283-1111.

Диана Юрьевна Миронова / Diana Yu. Mironova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6665-5355>, SPIN: 3585-5146.

Дмитрий Дмитриевич Кудрявцев / Dmitriy D. Kudryavtsev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0406-0046>, SPIN: 1680-5735.

Сергей Анатольевич Иванов / Sergey A. Ivanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN-код: 4264-5167.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN-код: 1759-8101.

