

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ CLINICAL STUDIES

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-5-14

УДК: 616.33-006.6-089-08:615.28:615.849.1

Для цитирования: *Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Соколов П.В., Иванов С.А., Каприн А.Д.* Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование 2 фазы: неoadъювантная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 и адъювантной химиотерапией у больных местнораспространенным раком желудка. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-5-14.

For citation: *Skoropad V. Yu., Afanasyev S. G., Gamayunov S. V., Silantyev N. K., Agababayan T. A., Sokolov P. V., Ivanov S. A., Kaprin A. D.* Phase 2 multicenter randomized clinical trial: neoadjuvant chemoradiotherapy followed by D2 gastrectomy and adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-5-14.

### МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 2 ФАЗЫ: НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ГАСТРЭКТОМИЕЙ D2 И АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

**В.Ю. Скоропад<sup>1</sup>, С.Г. Афанасьев<sup>2</sup>, С.В. Гамаюнов<sup>1,3</sup>, Н.К. Силантьева<sup>1</sup>,  
Т.А. Агабабян<sup>1</sup>, П.В. Соколов<sup>1</sup>, С.А. Иванов<sup>1</sup>, А.Д. Каприн<sup>1</sup>**

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – Филиал ФГБУ  
«НМИЦ радиологии» Минздрава, г. Обнинск, Россия<sup>1</sup>

Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Королева, 4. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru<sup>1</sup>

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия<sup>2</sup>

Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: AfanasyevSG@oncology.tomsk.ru<sup>2</sup>

АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии,  
г. Чебоксары, Россия<sup>3</sup>

Россия, г. Чебоксары, 428003, ул. Федора Гладкова, 31<sup>3</sup>

#### Аннотация

**Введение.** Рак желудка остается одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований с неблагоприятным прогнозом, занимая 5–6-е место в структуре заболеваемости и 3-е место в структуре смертности как в мире, так и в Российской Федерации. Стандартом лечения больных местнораспространенным раком желудка является комбинированный метод – сочетание радикального хирургического вмешательства и периоперационной/адъювантной терапии. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба была разработана и изучена в рамках клинического исследования 2 фазы оригинальная методика комбинированного лечения местнораспространенного рака желудка с неoadъювантной химиолучевой терапией. Полученные результаты показали безопасность и высокую непосредственную эффективность метода. С целью объективизации полученных результатов в 2016–18 гг. было инициировано многоцентровое рандомизированное исследование. **Целью исследования** явилось изучение непосредственной эффективности и безопасности неoadъювантной химиолучевой терапии по критерию степени терапевтического патоморфоза, частоты и степени выраженности токсических реакций и послеоперационных осложнений. Дополнительными целями исследования были: оценка точности дооперационного стадирования рака желудка; степени клинической регрессии первичной опухоли и регионарных лимфогенных метастазов по данным СКТ; результатов лечения по критерию частоты и времени развития рецидивов и метастазов; 1-, 2- и 3-летней выживаемости. **Материал и методы.** В исследование включено 70 больных с равным распределением между группами. Преобладали мужчины; медиана возраста составила 62 года. Основным критерием включения больных в исследование

являлся морфологически подтвержденный рак желудка cT2–4N1–3, cT3–4N0–3; cM0 – IIA–IIIC стадии. Больным первой (исследуемой) группы проводилось лечение в составе неoadъювантной химиолучевой терапии (СОД 46 Гр за 23 фракции на фоне химиотерапии препаратами капецитабин и оксалиплатин) с последующим хирургическим этапом лечения (гастрэктомия/субтотальная резекция желудка D2) и 4 циклами адъювантной химиотерапии. Больным второй (контрольной) группы выполнялось хирургическое лечение в том же объеме и 6 циклов адъювантной химиотерапии. **Результаты.** Наиболее часто опухоль локализовалась в средней и нижней третях желудка. Все опухоли имели строение аденокарциномы, преобладала низкая степень дифференцировки (47 больных). Ни у одного больного не было выявлено наличия отдаленных метастазов; преобладали IIB и III клинические стадии опухолевого процесса. Анализ соответствия клинической и патоморфологической стадий контрольной (хирургической) группы показал, что комплексное обследование, включая СКТ и лапароскопию, позволило правильно оценить стадию опухолевого процесса и сформировать контрольную группу соответственно основным критериям включения более чем у 90 % больных. Поскольку исследование носило рандомизированный характер, мы вправе экстраполировать данную закономерность и на исследуемую группу. Сравнение больных экспериментальной и контрольной групп показало, что они были хорошо сбалансированы по основным прогностически важным факторам. Различия между всеми параметрами являются статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ), что позволяет проводить их сравнение.

**Ключевые слова:** рак желудка, неoadъювантная химиолучевая терапия, гастрэктомия D2, адъювантная химиотерапия, многоцентровое рандомизированное исследование.

## PHASE 2 MULTICENTER RANDOMIZED CLINICAL TRIAL: NEOADJUVANT CHEMORADIO THERAPY FOLLOWED BY D2 GASTRECTOMY AND ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

V.Yu. Skoropad<sup>1</sup>, S.G. Afanasyev<sup>2</sup>, S.V. Gamayunov<sup>1,3</sup>, N.K. Silantyev<sup>1</sup>,  
T.A. Agababyan<sup>1</sup>, P.V. Sokolov<sup>1</sup>, S.A. Ivanov<sup>1</sup>, A.D. Kaprin<sup>1</sup>

A. Tsyb Medical Radiological Research Center branch of the National Research Radiology Center of the Health Ministry of the Russian, Obninsk, Russia<sup>1</sup>  
4, Korolyeva Street, 249031-Obninsk, Russia. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru<sup>1</sup>  
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia<sup>2</sup>  
5, Kooperativny Str., 634009, Tomsk, Russia.  
E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru<sup>2</sup>  
Republic Clinical Cancer Center of the Chuvash Health Ministry, Cheboksary, Russia<sup>3</sup>  
31, Fedora Gladkova Str., 428003-Cheboksary, Russia<sup>3</sup>

### Abstract

**Introduction.** Stomach cancer remains one of the most common malignancies with an unfavorable prognosis. It is the 5-th most frequent cancer and the 3rd leading cause of cancer death worldwide and in Russia as well. Combined modality treatment including radical surgery and perioperative / adjuvant therapy is the current therapeutic strategy for locally advanced gastric cancer. New approaches to combined modality treatment including neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced gastric cancer were developed at A. Tsyb Medical Radiological Research Center (Obninsk, Russia) and tested in a phase 2 randomized clinical trial. The results obtained showed the safety and high efficiency of the method. To objectify the results, a multicenter randomized trial was initiated in 2016. **The main objective of the study** was to assess the immediate efficacy and safety of neoadjuvant chemoradiotherapy using pathological response criteria and to evaluate the frequency/severity of toxic reactions and postoperative complications. Additional objectives of the study were to assess the accuracy of preoperative staging of gastric cancer; tumor regression grade of the primary tumor and regional lymph node metastases according to CT findings; treatment outcomes according to the criteria of frequency and time to recurrence/metastasis; 1-, 2-, and 3-year survival rates. **Material and Methods.** The study included 70 patients with equal distribution between the treatment groups. There were more males than women; the median age was 62 years. The main criterion for inclusion of patients into the study was morphologically confirmed gastric cancer of cT2–4N1–3, cT3–4N0–3; cM0, IIA–IIIC stages. Patients of the first (investigated) group were treated with neoadjuvant chemoradiotherapy (total dose of 46 Gy in 23 fractions and chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin) followed by surgery (gastrectomy/subtotal resection of the stomach with D2 lymph node dissection) and 4 cycles of adjuvant chemotherapy. Patients of the second (control) group underwent surgery (gastrectomy/subtotal resection of the stomach with D2 lymph

node dissection) followed by 6 cycles of adjuvant chemotherapy. **Results.** The tumor was localized in the middle and lower thirds of the stomach in most cases. There were mostly low-grade adenocarcinomas (47 patients). None of the patients showed the presence of distant metastases; 2B and 3 clinical tumor stages were mostly observed. The comparison of clinical and pathomorphological stages in the control (surgical) group showed that a comprehensive examination, including CT and laparoscopy, allowed the correct assessment of the tumor stage and formation of the control group according to the main inclusion criteria in more than 90 % of patients. Comparison of patients between the study and control groups showed that they were well balanced on the main prognostically important factors. The differences between all parameters were not statistically significant ( $p>0.05$ ).

**Key words:** gastric cancer, neoadjuvant chemo-radiotherapy, D2 gastrectomy, adjuvant chemotherapy, multicenter randomized trial.

## Введение

Рак желудка продолжает оставаться одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований с неблагоприятным прогнозом. В 2018 г. рак желудка занимал 5-е место в структуре заболеваемости (5,7 %) и 3-е место в структуре смертности (8,2 %) в мире [1]. В Российской Федерации в 2017 г. рак желудка занимал 6-е место среди ведущих локализаций в структуре онкологической заболеваемости (6,0 %) и 2-е место (9,8 %) в структуре смертности от злокачественных новообразований. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза рака желудка за последние 10 лет несколько снизилась, однако до настоящего времени составляет около 50 % [2]. Стандартом лечения больных местнораспространенным раком желудка в настоящее время является сочетание радикального хирургического вмешательства и периперационной/адьювантной терапии [3]. В последние годы все большее внимание исследователей привлекает применение химиолучевой терапии в неoadьювантном режиме [4]. В ряде исследований в рамках 1–2-й фаз, а также единичных исследованиях 3-й фазы были продемонстрированы хорошая переносимость неoadьювантной терапии, отсутствие роста числа послеоперационных осложнений, возможность достижения выраженного лечебного патоморфоза, вплоть до полной морфологической регрессии опухоли [4–6]. Последнее, по данным ряда авторов, является независимым фактором благоприятного прогноза [5], что стимулирует продолжение исследований в данном направлении. В Российской Федерации опытом применения неoadьювантной химиолучевой терапии обладают единичные учреждения, безусловным лидером среди которых является МРНЦ им. А.Ф. Цыба, где была разработана и изучена в рамках клинического исследования 2-й фазы оригинальная методика комбинированного лечения местнораспространенного рака желудка с неoadьювантной химиолучевой терапией. Полученные результаты показали безопасность и высокую непосредственную эффективность неoadьювантной химиолучевой терапии [7]. С целью объективизации полученных результатов в 2016 г. было инициировано многоцентровое рандомизированное исследование [8].

**Основными целями** многоцентрового рандомизированного клинического исследования было изучение непосредственной эффективности и безопасности неoadьювантной химиолучевой терапии по критерию степени терапевтического патоморфоза; частоты и степени выраженности токсических реакций и послеоперационных осложнений. Дополнительными целями исследования были: оценка точности дооперационного стадирования рака желудка; степени клинической регрессии первичной опухоли и регионарных лимфогенных метастазов по данным СКТ; результатов лечения по критерию частоты и времени развития рецидивов и метастазов; 1-, 2- и 3-летней выживаемости.

## Материал и методы

Основным критерием включения больных в исследование являлся морфологически подтвержденный рак желудка cT2–4N1–3, cT3–4N0–3; cM0 – IIA–IIIC стадии (UICC 7-е издание, 2009). Необходимо отметить, что после публикации в 2017 г. 8-го издания классификации TNM [9] в рамках исследования использовались классификации: cTNM, pTNM, ypTNM. Также критериями включения больных в исследование были: возраст от 18 до 75 лет; статус активности по ECOG ВОЗ 0–2; адекватные показатели кровотока, функции почек и печени; отсутствие активных инфекционных, психических заболеваний, выраженных аллергических состояний. Перед включением в исследование больные должны были подписать информированное согласие.

Критерии исключения больных: наличие отдаленных метастазов по данным клинического обследования, включая лапароскопию (в том числе Су+ по данным цитологического исследования лаважа брюшной полости); опухолевые осложнения, препятствующие проведению неoadьювантной терапии; наличие вторых злокачественных опухолей; гиперчувствительность к препаратам платины, капецитабину, фторурацилу или их компонентам; нежелание больного продолжать участие в исследовании.

Больным первой (исследуемой) группы планировалось проведение лечения в составе неoadьювантной химиолучевой терапии (СОД 46 Гр за 23 фракции на фоне химиотерапии препаратами

капецитабин и оксалиплатин) с последующим хирургическим этапом лечения (гастрэктомия/ субтотальная резекция желудка D2) и 4 циклами адьювантной химиотерапии. Больным второй (контрольной) группы – выполнение хирургического лечения в том же объеме и 6 циклов адьювантной химиотерапии.

Дизайн исследования и основные параметры его проведения были подробно описаны нами ранее [8]. Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, его проведение было одобрено локальными этическими комитетами всех учреждений-соисполнителей. Протокол исследования был утвержден на за-

Таблица 1/Table 1

**Распределение включенных в исследование больных по участвующим центрам**  
**Distribution of patients by oncology centers**

| Центр/Oncology Center   | Количество включенных больных/<br>Number of patients |                  |                  |
|---|--|------------------|------------------|
|   | Всего/Total  | Группа 1/Group 1 | Группа 2/Group 2 |
| МРНЦ, Обнинск/<br>Medical Radiology Research Center (MRRC)<br>Obninsk | 47   | 22               | 25               |
| НИИ онкологии, Томск/<br>Cancer Research Institute (CRI), Tomsk       | 11   | 5                | 6                |
| РКОД, Чебоксары/<br>Republic Cancer Center (RCC), Cheboksary          | 12   | 8                | 4                |
| Всего/Total   | 70   | 35               | 35               |

Таблица 2/Table 2

**Клинико-морфологические показатели включенных в исследование больных**  
**Clinical and morphological parameters of patients**

| Показатели/<br>Parameters  | Всего/Total | Количество больных/Number of patients |                                       |                                       |
|--|-------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
|  |             | МРНЦ, Обнинск/<br>MRRC Obninsk        | НИИ онкологии,<br>Томск/<br>CRI Tomsk | РКОД,<br>Чебоксары/<br>RCC Cheboksary |
| Пол: м/ж/<br>Gender: male/female                                   | 48/22       | 29/18                                 | 10/1                                  | 9/3                                   |
| Возраст, лет: min-max (Me)/Age, years                              | 22–75 (62)  | 22–75 (62)                            | 43–69 (61)                            | 51–73 (66)                            |
| Статус ECOG: 0/1/2/<br>Status ECOG: 0/1/2                          | 12/51/7     | 8/33/6                                | 1/10/0                                | 3/8/1                                 |
| <b>Локализация опухоли/Tumor localization</b>                      |             |                                       |                                       |                                       |
| Нижняя треть/Lower   | 17          | 11                                    | 2                                     | 4                                     |
| Средняя треть/Middle   | 37          | 28                                    | 4                                     | 5                                     |
| Верхняя треть/Upper  | 10          | 5                                     | 4                                     | 1                                     |
| Тотальное поражение/Total lesion                                   | 6           | 3                                     | 1                                     | 2                                     |
| <b>Макроскопический тип роста/Macroscopic growth type</b>          |             |                                       |                                       |                                       |
| Экзофитный/язвенный/Exophytic/ulcerative                           | 14          | 9                                     | 2                                     | 3                                     |
| Язвенно-инфильтративный /Ulcerative-infiltrative                   | 42          | 29                                    | 7                                     | 6                                     |
| Диффузно-инфильтративный/Ddiffuse-infiltrative                     | 14          | 9                                     | 2                                     | 3                                     |
| <b>Степень дифференцировки опухоли/Tumor differentiation grade</b> |             |                                       |                                       |                                       |
| G1–2   | 22          | 12                                    | 5                                     | 5                                     |
| G3   | 47 (16)     | 35 (13)                               | 6 (0)                                 | 6 (3)                                 |
| G4   | 1           | 0                                     | 0                                     | 1                                     |
| <b>Микроскопический тип роста/Microscopic tumor growth</b>         |             |                                       |                                       |                                       |
| Кишечный/Intestinal  | 23          | 13                                    | 5                                     | 5                                     |
| Диффузный/Diffuse  | 42          | 29                                    | 6                                     | 7                                     |
| Смешанный/Mixed  | 5           | 5                                     | 0                                     | 0                                     |

седании Ученого совета МРНЦ им. А.Ф. Цыба – Филиала ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России.

**Результаты и обсуждение**

Набор больных в исследование был начат в январе 2016 г. и закончен в августе 2018 г. Применялась центральная рандомизация. Всего было включено 70 больных с равным распределением между группами (табл. 1). Как следует из представленных данных, 2/3 больных получили лечение в МРНЦ и 1/3 – в Томском НИИ онкологии и РКОД Чувашии.

В табл. 2 и 3 представлена характеристика включенных в исследование больных в зависимости от основных клинко-морфологических факторов в целом по группе и распределение по участвующим центрам. В исследовании преобладали мужчины; медиана возраста составила 62 года; статус ECOG наиболее часто был равен 1. В большинстве случаев опухоль была локализована в средней и нижней третях желудка. В зависимости от макроскопического типа роста преобладали язвенно-инфильтративные и диффузно-инфильтративные опухоли (56 больных). Все опухоли имели строение аденокарциномы, преобладала низкая степень дифференцировки (47 больных), в том числе перстневидно-клеточный рак – в 16 случаях. Чаше (42 больных) встречались опухоли диффузного типа (по классификации Laugen).

Клиническая категория Т у подавляющего числа больных была расценена как сТ3–сТ4а (66 боль-

ных). В 29 случаях данных за наличие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов выявлено не было, у 41 больного было диагностировано сN1–3а. Ни у одного больного не было выявлено отдаленных метастазов. Преобладали IIВ и III клинические стадии опухолевого процесса. Таким образом, все больные соответствовали критериям включения/исключения проводимого исследования.

Одной из основных проблем проведения неoadъювантной терапии у больных раком желудка является недостаточная точность дооперационной (клинической) диагностики и в связи с этим назначение терапии тем больным, которым она не показана. По данным различных авторов, чувствительность КТ в определении категории Т составляет 60–65 %, а категории N – 50–78 % [10, 11]. В МРНЦ в последние годы последовательно изучались симптомокомплексы распространенности рака желудка, позволившие повысить точность КТ-диагностики до 80 % и более [12]. В настоящем исследовании основными методами стадирования опухоли были СКТ и лапароскопия. Мы сравнили клиническую и патоморфологическую стадии (сTNM и rTNM) в контрольной группе, то есть у больных, которым непосредственно после обследования и рандомизации выполнялось хирургическое лечение (табл. 4). Анализ показал, что в 19 (54 %) случаях имело место полное совпадение категории сТ. Наибольшие сложности представляло разграничение категорий сТ3 и сТ4а. У 6 больных, клинически отнесенных к категории сТ4а, при

Таблица 3/Table 3

**Распределение включенных в исследование больных по категориям сТ, сN, сM и клинической стадии**  
**Distribution of patients by categories сТ, сN, сM, and clinical stage**

| Показатели/Parameters | Количество больных/Number of patients |                                |                                    |                                    |
|-----------------------|---------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|                       | Всего/Total                           | МРНЦ, Обнинск/<br>MRRC Obninsk | НИИ онкологии, Томск/<br>CRI Tomsk | РКОД, Чебоксары/<br>RCC Cheboksary |
| <b>сТ</b>             |                                       |                                |                                    |                                    |
| 2                     | 1                                     | 0                              | 1                                  | 0                                  |
| 3                     | 41                                    | 30                             | 8                                  | 3                                  |
| 4a                    | 25                                    | 16                             | 1                                  | 8                                  |
| 4b                    | 3                                     | 1                              | 1                                  | 1                                  |
| <b>сN</b>             |                                       |                                |                                    |                                    |
| 0                     | 29                                    | 19                             | 4                                  | 6                                  |
| 1                     | 20                                    | 13                             | 4                                  | 3                                  |
| 2                     | 19                                    | 14                             | 3                                  | 2                                  |
| 3a                    | 2                                     | 1                              | 0                                  | 1                                  |
| <b>сM</b>             |                                       |                                |                                    |                                    |
| 0                     | 70                                    | 47                             | 11                                 | 12                                 |
| <b>Стадия</b>         |                                       |                                |                                    |                                    |
| IIA                   | 1                                     | 0                              | 1                                  | 0                                  |
| IIВ                   | 28                                    | 19                             | 3                                  | 6                                  |
| III                   | 39                                    | 27                             | 7                                  | 5                                  |
| IVA                   | 2                                     | 1                              | 0                                  | 1                                  |

морфологическом исследовании первичная опухоль соответствовала pT3; в 7 случаях наблюдалась обратная картина. Следует подчеркнуть, что эти случаи не выходили за рамки критериев включения в исследование. Только в 3 случаях имела место гипердиагностика: две опухоли, расцененные как cT3 и cT2, оказались pT2 и pT1b соответственно. В целом соответствие категории pT критериям включения имело место у 91 % больных. Точная клиническая диагностика категории N (разграничение категорий cN1/2/3) в связи с особенностями классификации является крайне сложной. Основной задачей в рамках данного исследования было разделение категорий N0 и N+. В 24 случаях (69 %) имело место полное совпадение клинической и морфологической оценки состояния регионарных лимфатических узлов. Еще у 8 больных имела место гиподиагностика: опухоли, расцененные как cN0, при морфологическом исследовании оказались pN+. Только в 3 случаях (9 %) лимфатические узлы, клинически расцененные как cN+, при морфологическом исследовании оказались интактными. Также только в одном (3 %) случае в процессе

операции был обнаружен ограниченный канцероматоз брюшины в области прилегания опухоли к диафрагме, не выявленный при диагностической лапароскопии. Таким образом, комплексное обследование, включая СКТ и лапароскопию, позволило правильно оценить стадию опухолевого процесса и сформировать контрольную группу соответственно основным критериям включения более чем у 90 % больных (табл. 5). Поскольку исследование носило рандомизированный характер, мы вправе экстраполировать данную закономерность и на исследуемую группу.

В табл. 6 представлена сравнительная характеристика больных экспериментальной и контрольной групп, включенных в рандомизированное исследование в соответствии с основными клинкоморфологическими параметрами. Из представленных данных следует, что, несмотря на относительно небольшой объем выборки, группы были хорошо сбалансированы по основным прогностически важным факторам. Различия между всеми параметрами являются статистически не значимыми ( $p > 0,05$ ), что позволяет проводить их сравнение.

Таблица 4/Table 4

**Сравнение категорий cTNM и pTNM в хирургической группе (35 больных)**  
**Comparison of cTNM and pTNM categories in surgical group (35 patients)**

| Категории T и N/Criteria T and N | Количество больных/Number of patients                           |  |
|----------------------------------|---|--|
|                                  | Клиническая классификация (cTNM)/Clinical Classification (cTNM) | Морфологическая классификация (pTNM)/Morphological classification (pTNM) |
| <b>T</b>                         |   |  |
| 1b                               | 0   | 1  |
| 2                                | 1   | 2  |
| 3                                | 19  | 16   |
| 4a                               | 14  | 12   |
| 4b                               | 1   | 4  |
| <b>N</b>                         |   |  |
| 0                                | 16  | 11   |
| 1                                | 8   | 3  |
| 2                                | 10  | 8  |
| 3a                               | 1   | 11   |
| 3b                               | 0   | 2  |
| <b>M</b>                         |   |  |
| 0                                | 35  | 34   |
| 1                                | 0   | 1  |

Таблица 5/Table 5

**Стадия опухоли по данным морфологического исследования в хирургической группе (35 больных)**  
**Tumor stage according to morphological study in surgical group (35 patients)**

| Стадия/Stage | Количество больных/Number of patients |
|--------------|---------------------------------------|
| IB           | 2                                     |
| IIA          | 6                                     |
| IIB          | 6                                     |
| IIIA         | 6                                     |
| IIIB         | 10                                    |
| IIIC         | 4                                     |
| IV           | 1                                     |

**Заключение**

Сопоставление клинической и патоморфологической стадии больных контрольной (хирургической) группы показало, что комплексное обследование, включая СКТ и лапароскопию, позволило правильно оценить распространенность опухолевого процесса и сформировать исследуемую группу соответственно основным критериям

включения более чем у 90 % больных. Исследуемая и контрольная группы были хорошо сбалансированы по основным прогностически важным факторам (все различия между ними являются статистически не значимыми,  $p > 0,05$ ), что позволяет проводить их сравнение. Ближайшие и отдаленные результаты исследования будут изложены в последующих публикациях.

Таблица 6/ Table 6

**Сравнительная характеристика больных экспериментальной и контрольной групп, включенных в рандомизированное исследование**  
**Comparative characteristics of patients of the study and control groups included in the randomized study**

| Показатели/Parameters  | Количество больных/Number of patients               |   |                  |
|--|---|---|------------------|
|  | 1 группа<br>(исследуемая)/<br>Group 1 (study group) | 2 группа<br>(контрольная)/<br>Group 2 (control) | Всего/<br>Total  |
| Пол: м/ж/Gender: male/female                                 | 23/12   | 25/10   | 48/22            |
| Возраст: min-max (Me)/Age                                    | 22–75 (61)  | 31–75 (63)                                      | 22–75 (62)       |
| Статус ECOG (0/1/2)/<br>ECOG status (0/1/2)                  | 6/25/4  | 6/26/3  | 12/51/7          |
| Индекс массы тела min-max (Me)/<br>Body mass index min-max   | 19,5–37,7 (24)                                      | 17,9–45,3 (26)                                  | 17,9–45,3 (26,0) |
| <b>Локализация опухоли/Tumor localization</b>                |   |   |                  |
| Нижняя треть/Lower   | 5   | 12  | 17               |
| Средняя треть/Middle   | 19  | 18  | 37               |
| Верхняя треть/Upper  | 6   | 4   | 10               |
| Тотальное поражение/Total lesion                             | 5   | 1   | 6                |
| <b>Макроскопический тип роста/Macroscopic tumor growth</b>   |   |   |                  |
| 1–2  | 6   | 8   | 14               |
| 3  | 22  | 20  | 42               |
| 4  | 7   | 7   | 14               |
| <b>Степень дифференцировки опухоли/Differentiation grade</b> |   |   |                  |
| G1–2   | 11  | 11  | 22               |
| G3   | 24 (8)  | 23 (8)  | 47 (16)          |
| G4   | 0   | 1   | 1                |
| <b>Микроскопический тип роста/Microscopic tumor growth</b>   |   |   |                  |
| 1  | 14  | 9   | 23               |
| 2  | 19  | 23  | 42               |
| 3  | 2   | 3   | 5                |
| <b>cT</b>  |   |   |                  |
| 2  | 0   | 1   | 1                |
| 3  | 22  | 19  | 41               |
| 4a   | 11  | 14  | 25               |
| 4b   | 2   | 1   | 3                |
| <b>cN</b>  |   |   |                  |
| 0  | 13  | 16  | 29               |
| 1  | 12  | 18  | 20               |
| 2  | 9   | 10  | 19               |
| 3a   | 1   | 1   | 2                |
| <b>cM</b>  |   |   |                  |
| 0  | 35  | 35  | 70               |
| <b>Стадия/Stage</b>  |   |   |                  |
| IIA  | 0   | 1   | 1                |
| IIB  | 12  | 16  | 28               |
| III  | 22  | 17  | 39               |
| IVA  | 1   | 1   | 2                |

## 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.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The status of cancer care for the population of Russia in 2017. Moscow, 2018. 250 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., Stoehlmacher J., Folprecht G., Probst S., Prasnikar N., Fischbach W., Mahlberg R., Trojan J., Koeningmann 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., Daum S., Schulmann K., Weniger J., Belle S., Gaiser T., Oduncu F.S., Guntner M., Hozaeel 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 May 11; 393(10184): 1948–1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
4. Leong T., Smithers B.M., Haustermans K., Michael M., Gebksi 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. 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 Sep; 43(9): 1607–1616. doi: 10.1016/j.ejso.2017.03.001.
6. 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.
7. Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Аникина Е.Н., Полуэктова М.В., Титова Л.Н. Комплексный анализ токсичности при проведении неoadъювантной химиолучевой терапии у больных местно-

- распространенным 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.
8. Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Агабабян Т.А., Волков М.Ю., Глуценко С.А., Евдокимов Л.В., Кorchagina 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 2 фазы: неoadъювантная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 и адъювантной химиотерапией у больных местно-распространенным раком желудка. *Сибирский онкологический журнал.* 2016; 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.Yu., 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 II multicenter randomized trial of neoadjuvant chemo-radiotherapy followed by D2 gastrectomy and adjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2016; 2: 12–20. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-12-20.
  9. Amin M.B., Edge S., Greene F., Byrd D.R., Brookland R.K., Washington M.K., Gershenwald J.E., Compton C.C., Hess K.R., Sullivan D.C., Jessup J.M., Brierley J.D., Gaspar L.E., Schilsky R.L., Balch C.M., Winchester D.P., Asare E.A., Madera M., Gress D.M., Meyer L.R. AJCC Cancer Staging Manual. Eight edition. Springer. 2017. 1032 p.
  10. Jeong O., Jung M.R., Kang J.H., Ryu S.Y. Prognostic Performance of Preoperative Staging: Assessed by Using Multidetector Computed Tomography—Between the New Clinical Classification and the Pathological Classification in the Eighth American Joint Committee on Cancer Classification for Gastric Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2020 Feb; 27(2): 545–551. doi: 10.1245/s10434-019-07845-3.
  11. Indrakumar A., Mandakulatur G.S., Banavara K.R. Role of staging laparoscopy in upstaging CT findings and influencing treatment decisions in gastric cancers. *Int J Res Med Sci.* 2016; 4: 5212–16. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20164182.
  12. Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Скоропад В.Ю., Гришина О.Г. Задачи компьютерной томографии при обследовании больных раком желудка в онкордиологической клинике. *Сибирский онкологический журнал.* 2015; 5: 5–13. [Silanteva N.K., Agababian T.A., Skoropad V.Yu., Grishina O.G. The role of computed tomography in patients with gastric cancer in radio-oncological hospital. *Siberian Journal of Oncology.* 2015; 5: 5–13. (in Russian)].

Поступила/Received 28.10.2019  
Принята в печать/Accepted 10.01.2020

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Скоропад Виталий Юрьевич**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2283-1111. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

**Афанасьев Сергей Геннадьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий абдоминальным отделением, 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, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 9828-9522. Researcher ID (WOS): E-4857-2014. ORCID: 0000-0002-0223-0753.

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

**Агабабян Татев Артаковна**, кандидат медицинских наук, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия).

**Соколов Павел Викторович**, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия).

**Иванов Сергей Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, директор МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «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 «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 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

**Виталий Юрьевич Скоропад**: 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.

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

**Агабабян Татев Артаковна**: проведение СКТ, анализ данных СКТ, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

**Соколов Павел Викторович**: анализ полученных результатов, 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@mrrc.obninsk.ru. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994. 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. Gamayunov**, MD, PhD, 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). Researcher ID (WOS): E-4857-2014. ORCID: 0000-0002-0223-0753.

**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).

**Tatev A. Agababyan**, MD, PhD, Radiologist, 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).

**Pavel V. Sokolov**, 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.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Vitaliy Yu. Skoropad**: concept development, study design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

**Sergey G. Afanasyev**: study concept and design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

**Sergey V. Gamayunov**: study concept and design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

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

**Tatev A. Agababyan:** analysis of CT data, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

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

**Sergey A. Ivanov:** data analysis, critical review with valuable intellectual content.

**Andrey D. Kaprin:** data analysis, critical review with valuable intellectual content.

### ***Funding***

*This study required no funding.*

### ***Conflict of interest***

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