

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ CLINICAL STUDIES

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-38-46

УДК: 616.33-006.6-08:615.28+615.849.1

Для цитирования: *Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Титова Л.Н., Мозеров С.А., Агабабян Т.А., Иванов С.А., Каприн А.Д.* Лечебный патоморфоз после неoadъювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(3): 38–46. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-38-46.

For citation: *Skoropad V. Yu., Kudriavtsev 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. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-38-46.

ЛЕЧЕБНЫЙ ПАТОМОРФОЗ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

**В.Ю. Скоропад, Д.Д. Кудрявцев, Л.Н. Титова, С.А. Мозеров, Т.А. Агабабян,
С.А. Иванов, А.Д. Каприн**

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Жукова, 10. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru

Аннотация

Введение. В работе представлен анализ лечебного патоморфоза (закономерности развития, влияния на отдаленные результаты лечения) после проведения пролонгированной неoadъювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка (РЖ). Лучевая терапия в СОД 45 Гр проводилась по методике дневного дробления дозы на фоне химиотерапии препаратами капецитабин и оксалиплатин. **Материал и методы.** В исследование включено 45 больных. Преобладали мужчины, медиана возраста пациентов составила 62 года. Наиболее часто опухоль располагалась в верхней (46 %) и средней (38 %) третях желудка. Среди морфологических вариантов преобладали низкодифференцированная аденокарцинома и перстневидно-клеточный рак. По данным комплексного обследования, включая СКТ и лапароскопию, опухоль желудка в пределах субсерозного слоя стенки желудка была диагностирована у 17 (37,8 %) больных, прорастание серозной оболочки либо вовлечение окружающих структур – у 28 (62,2 %) больных. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов было выявлено в 38 (84,4 %) случаях. **Результаты и обсуждение.** У абсолютного большинства больных была выполнена гастрэктомия – в 43 (96 %) случаях. Показано, что лечебный патоморфоз (ЛП) Ia и Ib степени имел место практически у половины больных – в 45,4 % случаев. Преобладающим путем прогрессирования опухоли были перитонеальные метастазы, развитие которых чаще наблюдалось при низкодифференцированных формах РЖ. При монофакторном анализе не выявлено влияния на степень лечебного патоморфоза ни одного из факторов, характеризующих больного, опухоль и завершенность лечения. В то же время отмечена корреляция между клинической и морфологической оценкой регрессии опухоли: в тех случаях, когда был зафиксирован полный либо частичный ответ первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов на химиолучевую терапию, ЛП Ia и Ib степени наблюдали значимо чаще. Также показано наличие прямой корреляции между степенью лечебного патоморфоза и патоморфологической стадией опухоли (yp), категориями ypT и ypN. Анализ отдаленных результатов лечения продемонстрировал, что показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости были статистически значимо выше в группе больных, у которых был зарегистрирован лечебный патоморфоз Ia и Ib степени. Общая 3-летняя выживаемость составила $70 \pm 10\%$ и $41 \pm 11\%$ соответственно ($p=0,003$). Многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса подтвердил статистически значимое независимое влияние степени лечебного патоморфоза на общую выживаемость ($p=0,015$). **Заключение.** Выраженный лечебный патоморфоз (Ia и Ib степени по Becker) имеет место практически у половины больных после проведения неoadъювантной химиолучевой терапии по поводу местнораспространенного рака желудка. Не выявлено клинико-морфологических факторов, влияющих на степень лечебного патоморфоза. Отмечена корреляция между клинической и

морфологической оценкой регрессии опухоли. Больные, у которых отмечен патоморфоз Ia и Ib степени, имеют статистически значимо более высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: рак желудка, неoadъювантная химиолучевая терапия, комбинированное лечение, лечебный патоморфоз, выживаемость.

PATHOLOGICAL COMPLETE RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

Skoropad V.Yu., Kudriavtsev D.D., Titova L.N., Moserov S.A., Agababyan T.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D.

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
10, Zhukov Street, Obninsk, 249031, Russia. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru

Abstract

The impact of pathological complete response (pCR) on long-term treatment outcomes was analyzed in patients with locally advanced gastric cancer, who received prolonged neoadjuvant chemoradiotherapy. **Material and Methods.** The study included 45 patients with locally advanced gastric cancer. Neoadjuvant hyperfractionated accelerated radiotherapy at a total dose of 45 Gy was given concurrently with capecitabine and oxaliplatin chemotherapy. There were more men than women. The median age of the patients was 62 years. Tumors were most commonly located in the upper (46 %) and middle (38 %) thirds of the stomach. Low-grade adenocarcinoma and signet-ring cell carcinoma were the most common (65 %). According to a comprehensive examination, including CT and laparoscopy, tumors which invaded the subserous layer of the stomach wall were diagnosed in 17 (37.8 %) patients, and tumors which penetrated the serous layer or surrounding structures were found in 28 (62.2 %) patients. Regional lymph node metastases were detected in 38 (84.4 %) cases. **Results.** The absolute majority of patients underwent gastrectomy (43 patients, 96 %). Grade IaIb pathological response occurred in almost half of the patients (45.4 % of cases). Peritoneal metastases were found to be the most common mode of cancer dissemination; they were mostly observed in patients with poorly differentiated gastric cancer. Multivariate analysis revealed no effect of any of the factors characterizing the patient, tumor and completeness of treatment on the pathological response grade. However, a correlation between the clinical and morphological assessments of tumor regression was observed. In cases with complete or partial responses of the primary tumor and regional lymph nodes to chemoradiotherapy, IaIb grades of pathological response were more frequently observed. It was also demonstrated a direct correlation between the pathological response grade and pathomorphological stage of the tumor (yp), as well as ypT and ypN categories. Analysis of long-term treatment outcomes showed that the overall and relapse-free 5-year survival rates were significantly higher in patients with 1a and Ib grades of pathological response. The overall 3-year survival rates were 70 ± 10 % and 41 ± 11 %, respectively ($p=0.003$). Multivariate analysis using the Cox regression model confirmed a statistically significant independent effect of the pathological response grade on the overall survival ($p=0.015$). **Conclusion.** Grade IaIb pathological response was observed in almost half of the patients, who received neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced gastric cancer. No clinical and morphological factors influencing the pathological response grade were found. A correlation between the clinical and morphological assessments of tumor regression was observed. Patients with Ia-Ib pathological response had significantly higher overall and disease-free survival rates.

Key words: gastric cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, combined modality treatment, pathological response, survival.

Введение

Несмотря на значительное снижение заболеваемости, рак желудка (РЖ) является одной из наиболее частых злокачественных опухолей человека [1]. В 2017 г. в Российской Федерации рак желудка занимал 6-е место (6,0 %) среди ведущих локализаций в общей структуре онкологической заболеваемости и 2-е место (9,8 %) в структуре смертности от злокачественных новообразований [2]. В лечении рака желудка хирургический метод является основным, однако его результаты

остаются неутешительными: абсолютное большинство больных умирает от прогрессирования заболевания. В связи с этим в настоящее время общепризнанным стандартом в лечении местнораспространенного РЖ является применение наряду с операцией дополнительных методов противоопухолевого воздействия в пред- и/или послеоперационном периоде.

По данным многих авторов, проведение терапии в неoadъювантном режиме имеет существенные преимущества по сравнению с адъювантной

терапией, поскольку позволяет увеличить частоту радикальных (R0) операций, а также приводит к достижению полного или выраженного лечебного патоморфоза (ЛП) у ряда больных раком желудка. В свою очередь, ряд исследователей демонстрируют прямую корреляцию между степенью патоморфоза и показателями выживаемости [3–5]. Следует отметить, что работ, посвященных изучению особенностей ЛП после неоадьювантной химиолучевой терапии рака желудка и его влиянию на отдаленные результаты лечения, в мировой литературе немного, а в отечественной литературе они практически отсутствуют. В МРНЦ разработана и внедрена в рамках 2-й фазы клинического исследования оригинальная методика неоадьювантной химиолучевой терапии (НХЛТ) с последующей гастрэктомией D2 при лечении местнораспространенного рака желудка [6].

Целью исследования явился анализ лечебного патоморфоза, включая факторный анализ закономерностей его развития и влияния на отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным раком желудка.

Материал и методы

Основным критерием включения больных в исследование были: подписанное информированное добровольное согласие, морфологически подтвержденный рак желудка cT3–4N0, cT2–4N1–3; M0. Клинический диагноз выставлялся на основании комплексного обследования, включая СКТ и лапароскопию. Лучевая терапия проводилась в СОД 45 Гр с дневным дроблением дозы (1 Гр + 1,5 Гр с интервалом 4–5 ч). Одновременная химиотерапия проводилась препаратами капецитабин (в дозе 1850 мг/м² per os за 2 приема с интервалом 12 ч в течение всего курса лучевой терапии) и оксалиплатин (в дозе 85 мг/м² вводился внутривенно в 1-й и 21-й дни). Контрольное обследование и хирургическое лечение планировали через 4–6 нед после завершения курса химиолучевой терапии.

В исследование включено 45 больных: 28 мужчин и 17 женщин. Возраст пациентов – 40–77 лет (медиана – 62 года). Наиболее часто опухоль располагалась в верхней (46 %) и средней (38 %) третях желудка. Среди морфологических вариантов преобладали низкодифференцированная аденокарцинома и перстневидно-клеточный рак (65 %). По данным комплексного обследования, РЖ в пределах субсерозного слоя стенки желудка диагностирован у 17 (37,8 %), прорастание серозной оболочки либо вовлечение окружающих структур – у 28 (62,2 %) больных. Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов выявлено в 38 (84,4 %) случаях. В большинстве случаев выполнялась гастрэктомия – у 43 (96 %) больных. В 1 (2 %) наблюдении выполнена дистальная субтотальная резекция желудка, в 1 (2 %) – хирургическое вмешательство ограничилось лапаротомией. Операция

расценена как радикальная у 43 (96 %) больных, в 1 случае она носила паллиативный характер ввиду наличия отдаленных метастазов.

При анализе материала применяли международную классификацию TNM, 8 издание (2017 г.). Для оценки лечебного патоморфоза использовали четырехуровневую систему оценки ответа опухоли, предложенную Becker [7] и рекомендуемую Японским обществом исследования рака желудка (The Japanese Research Society for Gastric Cancer) [8]: Ia – отсутствие резидуальных опухолевых элементов; Ib – сохранено менее 10 % элементов опухоли; II – сохранено 10–50 %; III – сохранено 50 % и более объема опухолевой ткани.

Статистическая обработка проведена с использованием статистического пакета SPSS 22.0. Анализ общей и безрецидивной выживаемости больных производили по методу Kaplan–Meier. Для сравнения кривых выживаемости использовали логарифмический ранговый критерий (log-rank test). Достоверность различий между показателями оценивали с помощью точного критерия Фишера, между средними значениями – с помощью двустороннего непарного критерия *t* и теста Mann–Whitney. Для выявления независимых факторов прогноза применяли многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса. Различия считали статистически значимыми, если величина *p* была меньше 0,05.

Результаты и обсуждение

Лечебный патоморфоз первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов изучен у 44 больных, поскольку в 1 случае хирургическое вмешательство было ограничено эксплоративной лапаротомией (табл. 1). Патоморфоз Ia и Ib степени имел место практически у половины больных (45,4 % случаев). Такие случаи в зарубежной литературе принято относить к «респондентам», то есть больным, опухоли которых отреагировали на НХЛТ.

В табл. 2 представлены методики неоадьювантной химиолучевой терапии и непосредственные результаты лечения (завершенность НХЛТ и степени лечебного патоморфоза), полученные в зарубежных клинических исследованиях I–II фазы в сравнительном аспекте с результатами нашего исследования. Как следует из представленных данных, количество включенных в исследования больных было относительно небольшим (12–43 больных). Лучевая терапия, как правило, проводилась в СОД 45 Гр за 25 фракций. Химиотерапевтический компонент наиболее часто включал в себя 5-фторурацил и лейковорин, а также препараты платины. У ряда больных применялись таксаны и препарат S-1. Следует отметить весьма высокий показатель завершенности НХЛТ – 83–100 %. Частота полной морфологической регрессии варьировала в широких пределах – 5–26 %, а вместе со

Таблица 1/Table 1

Степень лечебного патоморфоза опухоли
Pathological response grades

Степень патоморфоза/ Pathological response grades	Количество пациентов/ Number of patients
Ia	3 (6,8 %)
Ib	17 (38,6 %)
II	6 (13,6 %)
III	18 (41,0 %)

Таблица 2/Table 2

Методика и непосредственные результаты лечения, полученные в клинических исследованиях в рамках I–II фаз

Radiation therapy and chemotherapy regimens and immediate treatment outcomes obtained in phase I–II clinical trials

Автор, год публикации/ Authors, publication years	Количество больных (завершенность НХЛТ)/ Number of patients (completeness of NACH)	Методика лучевой терапии/ Regime of radiation therapy	Методика химиотерапии/ Regime of chemotherapy	Ia + Ib степени патоморфоза (%) / Ia + Ib grades of pathological response
Lowy et al., 2001 [9]	24 (96 %)	45 Гр/25 фракций/ 45 Gy/25 fractions	5ФУ (длительная инфузия, 300 мг/м ² , в день)/ 5FU (long infusion, 300 mg/m ² /day)	11 + 16=27
Roth et al., 2003 [10]	19 (95 %)	31/38/45 Гр/Gy	5ФУ (800мг/м ²), лейковорин (60 мг/м ²); дни 1–4 и 22–25; цисплатин (100 мг/м ²), дни 1, 22/ 5FU (800 mg/m ²), leucovorin (60 mg/m ²), days 1–4 and 22–25; cisplatin (100 mg/m ²) days 1, 22	5 + НД/ND
Klautke et al., 2004 [11]	21 (100 %)	45 Гр/25 фракций + 5,4 Гр/ 45 Gy/25 fr + 5.4 Gy «boost»	5ФУ (800 мг/м ²), цисплатин (20 мг/м ²); дни 1–5 и 29–33 или паклитаксел (135 мг/м ²); дни 1 и 29/ 5FU (800 mg/m ²), cisplatin (20 mg/m ²), days 1–5 and 29–33 or paclitaxel (135 mg/m ²), days 1 and 29	14 + 10=24
Ajani et al., 2006 [12]	43 (100 %)	45 Гр/25 фракций/ 45 Gy/25 fractions	5ФУ (длительная инфузия, 300 мг/м ² , в день), паклитаксел (45 мг/м ² , 1 раз в нед)/ 5FU (long infusion, 300 mg/m ² /day), paclitaxel (45 mg/m ² , once a week)	26 + НД/ND
Wydmański et al., 2007 [13]	40 (95 %)	45 Гр/25 фракций/ 45 Gy/25 fractions	5ФУ (325 мг/м ²) ± лейковорин (20 мг/м ²); дни 1–3 и 29–33/ 5FU (325 mg/m ² ± leucovorin (20 mg/m ²); days 1–3 and 29–33.	17 + 20=37
Chakravarty et al., 2012 [14]	25 (100 %)	45 Гр/25 фракций/ 45 Gy/25 fractions	5ФУ + оксалиплатин/капецитабин/ 5FU + oxaliplatin/capecitabine	20 + НД/ND
Inoue et al., 2012 [15]	12 (83 %)	50 Гр/ 25 фракций/ 50 Gy/25 fractions	S-1 (65 мг/м ² /день); 1–14 и 22–35 дни. S-1 (65 mg/m ²); days 1–14 and 22–35	8 + НД/ND
Lee et al., 2012 [16]	12 (83 %)	41,4 Гр/23 фракций/ 41.4 Gy/23 fractions	S-1 (6080 мг/м ² /день) + оксалиплатин (40 мг/м ²) – 1, 8, 15 и 22 дни/ S-1 (6080 mg/m ²) + oxaliplatin (40 mg/m ²) – days 1, 8, 15 and 22	8 + 43=51
Trip et al., 2014 [17]	25 (92 %)	45 Гр/25 фракций/ 45 Gy/25 fractions	Карбоплатин (AUC 2) + паклитаксел (50 мг/м ²); 1, 8, 15, 22, 29 дни/ Carboplatin (AUC 2) + paclitaxel (50 mg/m ²) – days 1, 8, 15, 22 and 29	16 + 24=40
Настоящее исследование/ Our study	45 (87 %)	45 Гр/18 фракций (1 + 1,5 Гр)/ 45 Gy/18 fractions (1 + 1,5 Gy)	Капецитабин (1850 мг/м ² /день) + оксалиплатин (85 мг/м ² , 1 и 21 дни)/ Capecitabine (1850 mg/m ² /day) + oxaliplatin (85 mg/m ² , days 1 and 21)	7 + 38=45

Примечание: НД – данные отсутствуют; Notes: ND – no dates.

Таблица 3/Table 3

Пути реализации рецидивов и метастазов в зависимости от степени лечебного патоморфоза и морфологического строения опухоли

Sites of relapse and metastasis with respect to the grade of pathological response and morphological structure of the tumor

Локализация развития рецидива/метастазов/ Sites of relapse and metastasis	Патоморфоз Ia/в степени/ Grade Ia/b pathological response			Патоморфоз II–III степени/ Grade II–III pathological response		
	Всего/ Total	G1–2	G3–4	Всего/ Total	G1–2	G3–4
Перитонеальные метастазы/ Peritoneal metastases	3	0	3	9	1	8
Гематогенные метастазы/ Hematogenous metastases	2	1	1	5	2	3
Регионарный рецидив/ Regional metastases	0	0	0	1	1	0
Всего больных с рецидивами/метастазами/ Total number of patients with recurrences and metastases	5	1	4	15	4	11

Таблица 4/Table 4

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

The correlation between the pathological response grade and pathomorphological stage of the tumor, categories of ypT and ypN

Стадия (yp), категории ypT и ypN/ Stage(yp), ypT and ypN categories	Степень лечебного патоморфоза/Pathological response grade		p
	Ia/b (n=20)	II–III (n=24)	
	Стадия/Stage		
0	3	0	0,012
I	9	4	
II	6	11	
III	2	7	
IV	0	2	
	ypT		
0–1B	7	1	0,015
2–4B	13	23	
	ypN		
0	18	13	0,018
1	0	2	
2	2	8	
3a/в	0	1	

случаями выраженной регрессии, когда в препарате обнаруживали менее 10 % жизнеспособных раковых клеток, составляла 24–51 %. Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты соответствуют данным мировой литературы.

У 20 больных сроки развития и локализация рецидивов и метастазов были достоверно установлены в МРНЦ методами визуализации (СКТ, МРТ, УЗИ), при гистологическом исследовании, а также при выполнении повторных операций (табл. 3). Локального (внутрипросветного) рецидива не зафиксировано ни в одном случае. Регионарный рецидив был выявлен и морфологически подтверж-

ден у 1 больного (ЛП III степени). Преобладали перитонеальные метастазы, развитие которых чаще всего наблюдалось при низкодифференцированных формах рака желудка.

Нами проведен анализ зависимости степени лечебного патоморфоза от различных факторов, характеризующих больного, опухоль и лечение. При монофакторном анализе не было выявлено влияния на степень лечебного патоморфоза таких характеризующих больного факторов, как пол, возраст, статус ECOG, индекс массы тела ($p=0,63-0,90$). Факторы, характеризующие опухоль (локализация, макроскопический тип роста,

Таблица 5/Table 5

Клинико-морфологические характеристики и продолжительность жизни больных, у которых была зарегистрирована полная морфологическая регрессия опухоли после неoadъювантной химиолучевой терапии

Clinical/morphological characteristics and survival of patients with complete pathological response after neoadjuvant chemoradiotherapy

Пол, возраст/ Gender, age	Клиническая стадия, морфология/ Clinical stage, morphology	Локализация/ Localization	Интервал до операции, дни/ Interval before surgery, days	Выживаемость, мес/ Survival, months
М., 72	cT4aN0M0 G2	В/3 + пищевод/ Proximal part + esophagus	48	36+
Ж., 70	cT3N0M0 G1	В/3 + пищевод/ Proximal part + esophagus	75	76+
М., 60	cT3N1M0 G3	В/3/ Proximal part	42	80+

Таблица 6/Table 6

Отдаленные результаты лечения в зависимости от степени лечебного патоморфоза
Long-term treatment outcomes with respect to the pathological response grade

Параметр/ Parameter	Степень патоморфоза/Pathological response grade		P
	Ia/Ib (n=20)	II/III (n=24)	
Безрецидивная выживаемость, мес/ Disease-free survival, months	7,6–122,0 (Me – 64,6)	4,9–78,0 (Me – 11,6)	0,0001
Общая выживаемость, мес/ Overall survival, months	8,6–122,0 (Me – 65,3)	6,1–78,0 (Me – 19,0)	0,0001

степень дифференцировки, тип опухоли по классификации Laugen, клинические категории T, N, стадия), также достоверного влияния на степень лечебного патоморфоза не оказывали (p=0,36–0,79). Тем не менее следует отметить, что в 7 из 11 случаев проксимальной локализации опухоли с распространением на пищевод был выявлен патоморфоз Ia и Ib степени (а в отношении первичной опухоли – в 8 из 11 случаев). В то же время при диффузно-инфильтративном типе роста опухоли желудка в большинстве случаев (10 из 14) выявлен ЛП II–III степени.

Факт завершенности химиолучевой терапии в целом и ее компонентов, а также интервал времени до операции не отразились на степени патоморфоза. В связи с этим следует отметить, что химиолучевая терапия была завершена в полном объеме у абсолютного большинства больных. В то же время нами отмечена корреляция между клинической (по данным СКТ) и морфологической оценкой регрессии опухоли. Так, в тех случаях, когда был зафиксирован полный либо частичный клинический ответ первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов на проведенную химиолучевую терапию, ЛП Ia и Ib степени наблюдали в 3 раза чаще; в случаях стабилизации либо прогрессирования опухоли имела место противоположная ситуация – значительно чаще преобладал ЛП II и III степени (p=0,002). Полученные результаты подтвердили ранее опубликованные данные об эффективности СКТ в объективной количественной оценке регрессии опухоли после неoadъювантной терапии [18].

Ожидаемо наше исследование продемонстрировало наличие прямой корреляции между степенью лечебного патоморфоза и патоморфологической стадией опухоли (ур), а также категориями урТ и урN (табл. 4). В тех случаях, когда патоморфологическая стадия была 0–I, лечебный патоморфоз Ia и Ib степени наблюдали в 3 раза чаще (12 vs 4); в то время как при наличии у больного II–IV стадии преобладал патоморфоз II–III степени (20 vs 8). Аналогичная зависимость имела место и для категорий урТ (0–1В vs 2–4В) и урN (0 vs 1–3), все различия статистически значимы.

Влияние степени лечебного патоморфоза на отдаленные результаты лечения рака желудка продолжает оставаться предметом исследования. Cho et al. [3] проанализировали данные о 22 больных с полной морфологической регрессией первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов после неoadъювантной химиотерапии. При этом показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости оказались весьма высокими и составили 85 % и 75 % соответственно. В нашем исследовании трое больных с ЛП Ia степени живы без признаков прогрессирования более 3 лет после лечения (табл. 5).

Для дальнейшего анализа случаи ЛП Ia и Ib степени, как это принято в зарубежных публикациях, были объединены в одну группу («респонденты»), как и случаи ЛП II и III степени («не-респонденты»). При этом показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости были значительно выше в группе больных, у которых заре-

гистрирован ЛП Ia и Ib степени (табл. 6). Общая 3-летняя выживаемость составила $70 \pm 10\%$ и $41 \pm 11\%$ соответственно ($p=0,003$). Многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса подтвердил статистически значимое независимое влияние степени лечебного патоморфоза на общую выживаемость ($p=0,015$).

Полученные в нашем исследовании результаты хорошо коррелируют с данными зарубежных исследований. Blank et al. [4] проанализировали отдаленные результаты лечения 607 больных, из которых неoadъювантная терапия была проведена 281, в том числе химиотерапия – 190, химиолучевая терапия – 91 пациенту. Медиана выживаемости у «респондентов» составила 43,5 мес и была значимо выше, чем у «не-респондентов» – 24,3 мес и при хирургическом лечении – 20,8 мес. Kumagai et al. [19] представили результаты метаанализа, включившего 14 исследований I–II фазы, посвященных неoadъювантной химио- и химиолучевой терапии при гастроэзофагеальном раке. Авторы подтвердили отсутствие роста частоты послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности и продемонстрировали значимое увеличение показателя выживаемости больных после неoadъювантной

терапии ($p=0,001$) по сравнению с хирургическим лечением. Tomasello et al. [20] при метаанализе 17 клинических исследований (3 145 пациентов) также показали, что выраженный морфологический ответ опухоли (Gr Ia/Ib) после неoadъювантной терапии по поводу гастроэзофагеального рака был связан с достоверным увеличением общей и безрецидивной выживаемости ($p<0,001$).

Заключение

Выраженный лечебный патоморфоз (Ia и Ib степени по Becker) имеет место практически у половины больных с местнораспространенным раком желудка после неoadъювантной химиолучевой терапии (СОД 45 Гр на фоне капецитабина и оксалиплатина). Не выявлено клинико-морфологических факторов, влияющих на степень лечебного патоморфоза. Отмечена корреляция между клинической (по данным СКТ) и морфологической оценкой регрессии опухоли. Пути прогрессирования определяются в первую очередь морфологическим строением опухоли желудка. Больные, у которых отмечен патоморфоз Ia и Ib степени, имеют статистически значимо более высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rawla P., Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol.* 2019; 14(1): 26–38. doi: 10.5114/pg.2018.80001.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. 250 с. [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. Cho H., Nakamura J., Asaumi Y., Yabusaki H., Sakon M., Takasu N., Kobayashi T., Aoki T., Shiraishi O., Kishimoto H., Numobe S., Yanagisawa S., Suda T., Ueshima S., Matono S., Maruyama H., Tatsumi M., Seya T., Tanizawa Y., Yoshikawa T. Long-term survival outcomes of advanced gastric cancer patients who achieved a pathological complete response with neoadjuvant chemotherapy: a systematic review of the literature. *Ann Surg Oncol.* 2015 Mar; 22(3): 787–92. doi: 10.1245/s10434-014-4084-9.
4. Blank S., Stange A., Sisis L., Roth W., Grenacher L., Sierzing F., Burian M., Jäger D., Büchler M., Ott K. Preoperative therapy of esophagogastric cancer: the problem of nonresponding patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2013 Feb; 398(2): 211–20. doi: 10.1007/s00423-012-1034-5.
5. Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Давыдов И.М., Волков М.Ю. Неoadъювантная химиотерапия при комбинированном лечении рака желудка. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2014; 2(6): 13–18. [Afanas'ev S.G., Avgustinovich A.V., Davydov I.M., Volkov M.Yu. Neoadjuvant chemotherapy in the combined treatment of gastric cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2014; 2(6): 13–18. (in Russian)].
6. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Титова Л.Н., Евдокимов Л.В. Способ комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка. Патент на изобретение № 2478407. Заявл. 05.09.2011. Опубл. от 10.04.2013. [Berdov B.A., Skoropad V.Yu., Titova L.N., Evdokimov L.V. A method for the combined treatment of locally advanced cancer of the stomach. Patent for invention № 2478407. 09.05.2011. Publ. from 04.10.2013. (in Russian)].
7. Becker K., Mueller J.D., Schulmacher C., Ott K., Fink U., Busch R., Bötcher K., Siewert J.R., Höfler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2003; 98(7): 1521–30. doi: 10.1002/cncr.11660.
8. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010. *Gastric Cancer.* 2011; 14(2): 113–23. doi: 10.1007/s10120-011-0042-4.
9. Lowy A.M., Feig B.W., Janjan N., Rich T.A., Pisters P.W., Ajani J.A., Mansfield P.F. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for respectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8: 519–524. doi: 10.1007/s10434-001-0519-1.
10. Roth A.D., Allal A.S., Bründler M.A., de Peyer R., Mermillod B., Morel P., Huber O. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced

- gastric cancer: a phase I-2 study. *Ann Oncol.* 2003; 14: 110–5. doi: 10.1093/annonc/mdg023.
11. Klautke G., Foitzik T., Ludwig K., Ketterer P., Klar E., Fietkau R. Neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced gastric carcinoma. *Strahlenther Onkol.* 2004 Nov; 180(11): 695–700. doi: 10.1007/s00066-004-9194-z.
12. Ajani J.A., Winter K., Okawara G.S., Donohue J.H., Pisters P.W., Crane C.H., Greskovich J.F., Anne P.R., Bradley J.D., Willett C., Rich T.A. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20; 24(24): 3953–8. doi: 10.1200/JCO.2006.06.4840.
13. Wydmański J., Suwinski R., Poltorak S., Maka B., Miszczyk L., Wolny E., Bielaczyc G., Zajusz A. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study. *Radiother Oncol.* 2007; 82(2): 132–6. doi: 10.1016/j.radonc.2007.01.009.
14. Chakravarty T., Crane C.H., Ajani J.A., Mansfield P.F., Briere T.M., Beddar A.S., Mok H., Reed V.K., Krishnan S., Delclos M.E., Das P. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jun 1; 83(2): 581–6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.035.
15. Inoue T., Yachida S., Usuki H., Kimura T., Hagiike M., Okano K., Suzuki Y. Pilot feasibility study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 in patients with locally advanced gastric cancer featuring adjacent tissue invasion or JGCA bulky N2 lymph node metastases. *Ann Surg Oncol.* 2012 Sep; 19(9): 2937–45. doi: 10.1245/s10434-012-2332-4.
16. Lee D.J., Sohn T.S., Lim H.Y., Choi D.I., Kim K.M., Choi M.G., Noh J.H., Bae J.M., Park S., Min B.H., Kang W.K. Phase I study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 and oxaliplatin in patients with locally advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012; 69(5): 1333–8. doi: 10.1007/s00280-012-1836-8.
17. 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., Hossers 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.
18. Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Скоропад В.Ю., Гришина О.Г. Задачи компьютерной томографии при обследовании больных раком желудка в онкорadiологической клинике. *Сибирский онкологический журнал.* 2015; 5: 5–13. [Silant'eva N.K., Agababian T.A., Skoropad V.Y., Grishina O.G. The role of computed tomography in patients with gastric

cancer in radiooncological hospital. Siberian Journal of Oncology. 2015; 5: 5–13. (in Russian)].

19. Kumagai K., Rouvelas I., Tsai J.A., Mariosa D., Lind P.A., Lindblad M., Ye W., Lundell L., Schuhmacher C., Mauer M., Burmeister B.H., Thomas J.M., Stahl M., Nilsson M. Survival benefit and additional value of preoperative chemoradiotherapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer: a direct and adjusted indirect comparison

meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2015 Mar; 41(3): 282–94. doi: 10.1016/j.ejso.2014.11.039.

20. Tomasello G., Petrelli F., Ghidini M., Pezzica E., Passalacqua R., Steccanella F., Turati L., SgROI G., Barni S. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro-esophageal cancer: A meta-analysis of 17 published studies. Eur J Surg Oncol. 2017; 43(9): 1607–16. doi: 10.1016/j.ejso.2017.03.001.

Поступила/Received 28.10.2019
Принята в печать/Accepted 13.02.2020

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» Министерства здравоохранения РФ (г. Обнинск, Россия). E-mail: skoropad@mrcc.obninsk.ru. SPIN-код: 2283-1111. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Кудрявцев Дмитрий Дмитриевич, научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1680-5735. Researcher ID (WOS): C-8505-2018. ORCID: 0000-0003-0406-0046.

Титова Людмила Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-радиолог, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-6038-2851.

Мозеров Сергей Алексеевич, доктор медицинских наук, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1604-0795. Researcher ID (WOS): G-3860-2016. AuthorID (РИНЦ): 639658, ORCID: 0000-0002-2168-2616.

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

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

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

ВКЛАД АВТОРОВ

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

Кудрявцев Дмитрий Дмитриевич: набор клинического материала, анализ полученных результатов, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Титова Людмила Николаевна: планирование и проведение лучевой терапии, анализ данных, составление черновика рукописи.

Мозеров Сергей Алексеевич: проведение гистологических исследований, анализ данных гистологических исследований и степени патоморфоза, составление черновика рукописи.

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

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

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

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

Dmitriy D. Kudryavtsev, MD, 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). Researcher ID (WOS): C-8505-2018. ORCID: 0000-0003-0406-0046.

Lyudmila N. Titova, 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). ORCID: 0000-0002-6038-2851.

Sergey A. Mozerov, MD, DSc, 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): G-3860-2016. ORCID: 0000-0002-2168-2616.

Tatev A. Agababyan, 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).

Sergey A. Ivanov, MD, PhD, 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: study design and conception, data collection, analysis of study results, drafting of the manuscript.

Dmitriy D. Kudryavtsev: data collection, analysis of the study results, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Lyudmila N. Titova: planning of the radiation therapy, data analysis, drafting of the manuscript.

Sergey A. Mozerov: histological studies, data analysis, drafting of the manuscript.

Tatev A. Agababyan: SCT data analysis, statistical data processing, drafting of the manuscript.

Sergey A. Ivanov: analysis of the study results, critical revision for the important intellectual content.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.