

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

АМЕЛИНА

Инна Дмитриевна

**КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
ПЛАНИРОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.25. Лучевая диагностика

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

**д.м.н. Карачун Алексей Михайлович**

**к.м.н. Шевкунов Лев Николаевич**

Санкт-Петербург – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1. Эпидемиологические сведения.....	15
1.2. Классификация типов рака желудка .....	15
1.3. Принципы стадирования рака желудка по системе TNM.....	18
1.4. Понятие раннего и местно-распространенного рака желудка .....	19
1.5. Методы инструментальной диагностики в клиническом стадировании рака желудка (определении категории Т).....	20
1.6. Общие принципы лечения рака желудка .....	33
1.7. Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии .....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	50
2.1. Общая характеристика исследования .....	50
2.2. Методика компьютерной томографии по стандартному протоколу .....	61
2.3. Методика компьютерно-томографической пневмогастрографии .....	62
2.4. Компьютерно-томографическая семиотика опухолевой инвазии стенки желудка .....	66
2.5. Биомаркеры визуализации, используемые для определения типов рака желудка по классификации Lauren и степени ответа на неоадьювантную химиотерапию .....	73
2.6. Патоморфологическая оценка послеоперационного материала .....	77
2.7. Методы статистической обработки результатов исследования .....	79
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ ПНЕВМОГАСТРОГРАФИИ В ДИАГНОСТИРОВАНИИ РАКА ЖЕЛУДКА В СРАВНЕНИИ С ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ .....	82
3.1. Визуализация рака желудка и определение категории Т .....	82
3.1.1. Оценка эффективности компьютерной томографии по стандартному протоколу в диагностировании рака желудка и определении категории Т .....	82

3.1.2. Оценка эффективности компьютерно-томографической пневмогастрографии в диагностировании рака желудка и определении категории Т .....	84
3.1.3. Сравнение показателей эффективности компьютерной томографии по стандартному протоколу и компьютерно-томографической пневмогастрографии в диагностировании рака желудка и определении категории Т .....	90
3.4. Возможности компьютерно-томографической пневмогастрографии в определении типов рака желудка по классификации Lauren .....	91
3.5. Возможности компьютерно-томографической пневмогастрографии в оценке степени регресса опухоли после неoadьювантной химиотерапии (TRG) .....	104
<b>ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА .....</b>	<b>124</b>
4.1. Оценка выживаемости оперированных больных раком желудка .....	124
4.1.1. Оценка выживаемости оперированных больных раком желудка без неoadьювантной химиотерапии .....	126
4.1.2. Оценка выживаемости оперированных больных раком желудка после неoadьювантной химиотерапии .....	127
4.2. Анализ выживаемости оперированных больных раком желудка без неoadьювантной химиотерапии: сравнение категории сТ и рТ .....	129
4.2.1. Анализ безрецидивной выживаемости больных без неoadьювантной химиотерапии: сравнение категории сТ и рТ ....	131
4.2.2. Анализ общей выживаемости больных без неoadьювантной химиотерапии: сравнение категории сТ и рТ ....	134
4.3. Анализ выживаемости оперированных больных раком желудка после неoadьювантной химиотерапии: сравнение категории усТ и урТ ..	137
4.3.1. Анализ безрецидивной выживаемости больных после неoadьювантной химиотерапии: сравнение категории усТ и урТ .....	139

4.3.2. Анализ общей выживаемости больных после неoadьювантной химиотерапии: сравнение категории усТ и урТ .....	141
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	144
ВЫВОДЫ .....	155
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	157
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	161
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	162
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	164

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Рак желудка остается одним из самых распространенных онкологических заболеваний во всем мире, особенно среди мужчин [25]. По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) за 2018 год, рак желудка занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости и 3-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний в мире [63]. В России в 2018 году было зарегистрировано 34 157 больных раком желудка, из которых 62,8% имели III–IV стадию заболевания [16]. Несмотря на проводимое лечение, летальность на первом году с момента установки диагноза составила 47,4% [16].

Неудовлетворительные результаты лечения рака желудка в значительной степени связаны не только с его поздней диагностикой, но и с неправильным стадированием на дооперационном этапе, что влечет за собой выбор неверной тактики лечения [21]. Хирургический метод остается основным в обеспечении радикальности лечения рака желудка [13], а системная противоопухолевая терапия способствует улучшению прогноза резектабельных пациентов с местно-распространенным заболеванием [5].

Стадия заболевания и радикальность выполненного оперативного вмешательства являются основными прогностическими факторами при раке желудка [11]. Обеспечение абластики может быть достигнуто дооперационным планированием объема оперативного вмешательства для уменьшения развития локорегиональных рецидивов и улучшения общей выживаемости [4; 8]. Наиболее важным аспектом стадирования с последующим выбором оптимального подхода к лечению конкретного пациента является качественная и достоверная визуализация, в том числе с использованием лучевых методов диагностики [39]. Компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием рассматривается как один из основных методов оценки местного распространения опухолевого процесса и исключения отдаленных метастазов [185].

Патоморфологическая система оценки степени регресса опухоли (Tumour Regression Grade – TRG), основанная на соотношении остаточной опухолевой ткани, способной к пролиферации, к ложу опухоли, как реакция на неоадьювантную химиотерапию является хорошим прогностическим фактором. Степень регресса опухоли, стадия опухолевого процесса, радикальность проведенного оперативного вмешательства позволяют оценивать дальнейший прогноз, помогают принять решение о проведении адьювантной химиотерапии. Однако, как правило, информацию по стадии заболевания, по морфологическому типу опухоли возможно получить только после проведения оперативного лечения, что не дает возможности скорректировать тактику ведения больного на предоперационном этапе, что также актуально для неоперабельных пациентов. Поэтому изучение возможностей лучевых методов диагностики, в частности, компьютерной томографии (КТ), имеет большой потенциал для индивидуально ориентированного планирования лечения больных раком желудка.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время нет единого подхода в предпочтении лучевого метода диагностики и алгоритма его проведения для клинического стадирования по системе TNM больных раком желудка [20; 144]. Непосредственных стандартизированных протоколов компьютерно-томографического сканирования при раке желудка нет. Также имеется ограниченное число публикаций относительно сравнения общей и безрецидивной выживаемости больных раком желудка с клинической стадией, установленной методом КТ.

Литературные данные диагностического потенциала КТ в отношении стадирования рака желудка, в том числе после проведения неоадьювантной химиотерапии, достаточно противоречивы [29]. Остается высокой актуальность проблемы оценки эффективности проведенного лечения как для операбельных, так и для неоперабельных пациентов; на сегодняшний день систематизированного подхода в оценке ответа опухоли желудка на предоперационную химиотерапию на основе данных КТ нет.

Крайне неблагоприятным прогнозом обладают рак из плохо сцепленных клеток и перстневидноклеточный рак, характеризующиеся меньшей чувствительностью к химиотерапии, а также особенностями роста – внутрислизистой, интрамуральной инфильтрацией, с минимальными, а иногда и вообще не проявляющимися изменениями на поверхности слизистой оболочки стенки желудка, в некоторых случаях с сохранением рельефа слизистой и сохраненной перистальтикой [28]. Традиционная рентгеноскопия желудка, а также эндоскопическая диагностика претерпевают неизбежные трудности выявления данных типов опухоли [32]. Адекватно оценить точную локализацию опухоли, распространение на пищевод или двенадцатиперстную кишку для планирования объема и доступа хирургического вмешательства данными методами диагностики затруднительно [24]. Однако отдельных рекомендаций по диагностике данного типа опухоли нет, и эта проблема диктует необходимость совершенствования традиционных методов исследования, а также поиск и внедрение новых методических подходов.

Анализируя литературные данные исследований, проведенных в России, не встретились статьи, демонстрирующие диагностические возможности КТ в определении морфологического типа рака желудка. В клинической практике морфологическая классификация по Lauren (1965), классификация по Vogtmann (1926) являются основой для принятия решения относительно хирургической тактики и важным прогностическим фактором [40; 89; 120]. По данным ряда исследований, имеются различия патоморфологических данных биопсии и патоморфологических данных анализа операционного материала одних и тех же пациентов [168; 218].

Таким образом, нерешенность вышеизложенных вопросов повышает значимость проблемы, обуславливает высокую степень актуальности изучения вопроса непосредственных и отдаленных результатов применения компьютерной томографии с использованием методики пневмогастрографии и позволяет обосновать цель и задачи исследования.

## **Цель исследования**

Оптимизация лечебной тактики больных раком желудка за счет повышения эффективности диагностики с использованием компьютерно-томографической пневмогастрографии.

## **Задачи исследования**

1. Определить клиническую категорию T и уT операбельных больных раком желудка методом компьютерно-томографической пневмогастрографии.

2. Изучить типы рака желудка по классификации Lauren с помощью компьютерно-томографической пневмогастрографии.

3. Оценить возможности компьютерно-томографической пневмогастрографии в оценке эффекта лечения рака желудка после проведения неоадьювантной химиотерапии.

4. Провести сравнительный анализ общей и безрецидивной двухлетней выживаемости оперированных больных раком желудка с аналогичной категорией T и уT: клинической, установленной методом КТ-пневмогастрографии, и патоморфологической.

5. Оптимизировать компьютерно-томографический протокол сканирования при раке желудка, в том числе для оценки ранних форм (КТ-пневмогастрография).

## **Научная новизна исследования**

Проведен сравнительный анализ эффективности диагностирования раннего и местно-распространенного рака желудка с помощью компьютерно-томографической пневмогастрографии и компьютерной томографии по стандартному протоколу сканирования. В определении категории T как раннего, так и местно-распространенного рака желудка доказана высокая эффективность компьютерно-томографической пневмогастрографии путем сравнения с патоморфологическими данными. Сформулирована компьютерно-томографическая семиотика глубины опухолевой инвазии стенки желудка.



На основе особенностей роста опухоли, изученных качественных и количественных биомаркеров визуализации, в сравнении с патоморфологическими данными, разработана оригинальная компьютерно-томографическая классификация, помогающая в определении типов рака желудка по классификации Lauren и определении степени ответа на неоадьювантную химиотерапию.

Разработан алгоритм и доказана высокая точность определения типов рака желудка по классификации Lauren с помощью компьютерно-томографической пневмогастрографии (Патент РФ на изобретение № 2743221 «Способ определения типа рака желудка по классификации Lauren методом компьютерной томографии»).

Определены возможности компьютерно-томографической пневмогастрографии в оценке степени ответа рака желудка после неоадьювантной химиотерапии в сравнении с патоморфологическими данными. Разработан алгоритм и доказана высокая точность оценки степени ответа рака желудка после неоадьювантной химиотерапии (Патент РФ на изобретение № 2749359 «Способ определения степени регрессии местно-распространенного рака желудка после проведения неоадьювантной химиотерапии методом компьютерной томографии»).

Оценена выживаемость оперированных больных раком желудка и проведен сравнительный анализ общей и безрецидивной двухлетней выживаемости оперированных больных раком желудка с аналогичной категорией T и yT, установленной патоморфологически и клинически методом компьютерно-томографической пневмогастрографии. Доказано, что общая и безрецидивная двухлетняя выживаемость оперированных больных раком желудка с аналогичной категорией T и yT, установленной патоморфологически и клинически методом компьютерно-томографической пневмогастрографии, достоверных различий не имеет.

Разработан протокол и четкий алгоритм компьютерно-томографического исследования для клинического стадирования рака желудка, способствующий

выбору оптимальной хирургической тактики и стратификации пациентов для проведения неоадьювантной химиотерапии (Патент РФ на изобретение № 2621952 «Способ компьютерно-томографического исследования желудка»).

### **Научная и практическая значимость работы**

Показаны возможности компьютерно-томографической пневмогастрографии у больных ранним и местно-распространенным раком желудка в оценке распространенности процесса, в частности диагностическая эффективность определения глубины опухолевой инвазии, влияющие на выбор тактики лечения, в частности оптимального объема хирургического вмешательства, стратификацию пациентов для проведения неоадьювантной химиотерапии с целью снижения вероятности возникновения рецидива.

Алгоритмы оценки степени ответа рака желудка после проведения неоадьювантной химиотерапии и определения типов рака желудка по классификации Lauren, как одних из наиболее важных предикторов отдаленных результатов, позволяют более дифференцированно подойти к выбору тактики лечения.

Полученные данные об отсутствии достоверных различий общей и безрецидивной выживаемости оперированных больных раком желудка с аналогичной категорией T и yT, установленной патоморфологически и клинически методом компьютерно-томографической пневмогастрографии, подтверждают высокую актуальность метода и способствуют оценке адекватного прогноза.

### **Методология и методы исследования**

Выполнение настоящего научного исследования осуществлялось на клинической базе хирургического отделения абдоминальной онкологии и отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, основано на проспективном и ретроспективном анализе данных 479 пациентов в период с 2011 по 2018 год. Все пациенты были

прооперированы в объеме субтотальной резекции желудка или гастрэктомии, 212 пациентам была проведена неоадьювантная химиотерапия. Пациенты стратифицированы на группы в зависимости от поставленных задач: группу оценки эффективности определения клинической категории Т и уТ операбельных больных раком желудка с помощью разработанной методики (компьютерно-томографической пневмогастрографии) в сравнении с компьютерной томографией по стандартному протоколу, сравнения методик в диагностировании и оптимизации протокола сканирования раннего и местно-распространенного рака желудка, группу оценки диагностических возможностей компьютерно-томографической пневмогастрографии в определении типа рака желудка по классификации Lauren, группу определения диагностических возможностей компьютерно-томографической пневмогастрографии в оценке эффекта лечения рака желудка после проведения неоадьювантной химиотерапии, группу оценки общей и безрецидивной двухлетней выживаемости оперированных больных раком желудка с аналогичной клинической и патоморфологической категорией Т и уТ. Данная работа проводилась с учетом рекомендаций ведущих российских и зарубежных профессиональных организаций.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Клиническая категория Т и уТ операбельных больных раком желудка и местное распространение опухоли, определенные методом компьютерно-томографической пневмогастрографии способствуют выбору оптимальной хирургической тактики и стратификации пациентов для проведения неоадьювантной химиотерапии.

2. Типы рака желудка по классификации Lauren возможно с высокой точностью оценивать с помощью компьютерно-томографической пневмогастрографии.

3. Степень ответа рака желудка после неоадьювантной химиотерапии возможно эффективно определить методом компьютерно-томографической пневмогастрографии.

4. Отдаленные результаты (общая и безрецидивная двухлетняя выживаемость) оперированных больных раком желудка с аналогичной категорией T и уT, установленной патоморфологически и клинически, методом компьютерно-томографической пневмогастрографии, достоверных различий не имеют.

5. Оптимизированный компьютерно-томографический протокол сканирования (КТ-пневмогастрография) позволяет диагностировать рак желудка, в том числе ранние формы в пределах слизистого и подслизистого слоя стенки.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

О степени достоверности результатов свидетельствует репрезентативная выборка наблюдений (479 пациентов), выбранных в соответствии с целью и задачами исследования, а также использование адекватных статистических методов анализа данных.

Доклады по материалам диссертации были представлены на различных конференциях и форумах: Научно-практические конференции научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Научно-практические заседания РОО «Санкт-Петербургское радиологическое общество» (СПб., 29 марта 2016, 18 октября 2016, 17 октября 2017, 28 сентября 2021); Юбилейный Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (М., 8–10 ноября 2016); III Санкт-Петербургский Международный онкологический форум «Белые ночи – 2017» (СПб., 24–27 июня 2017); Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (М., 8–10 ноября 2017); IV Санкт-Петербургский Международный онкологический форум «Белые ночи – 2018» (СПб., 7–8 июля 2018); Санкт-Петербургская научно-практическая конференция (СПб., 25–26 октября 2018); II Всероссийский научно-образовательный конгресс с Международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (М., 15–16 февраля 2019); XII Международный конгресс «Невский радиологический форум – 2021» (СПб.,

07–10 апреля 2021); Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (М., 8–10 ноября 2021).

Апробация результатов диссертационной работы состоялась 24 февраля 2021 года на Объединенной научно-практической конференции отделения опухолей желудочно-кишечного тракта и отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты настоящего исследования используются для клинического стадирования, при выборе тактики лечения больных раком желудка, находящихся на обследовании и лечении в клинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» г. Архангельска, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» г. Санкт-Петербурга. Материалы исследования используются в учебном процессе на циклах повышения квалификации и тематического усовершенствования врачей, при обучении клинических ординаторов на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Автором разработана новая методика компьютерно-томографической диагностики рака желудка (Патент РФ на изобретение № 2621952 «Способ компьютерно-томографического исследования желудка»). Автор участвовал на всех этапах настоящего научного исследования: разработка его дизайна, обзор отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой проблеме, обоснование и формулирование актуальности исследования, цели, задач, этапов исследования, интерпретации и описания компьютерно-томографических исследований органов живота, анализ архивных и ретроспективных данных. Автор участвовал в патоморфологическом анализе послеоперационных резекционных материалов, изучении отдаленных результатов лечения и

выживаемости пациентов, проведена статистическая обработка полученных материалов. Автором разработан рентгенологический протокол описания и заключения при раке желудка, разработан алгоритм определения типов рака желудка по классификации Lauren с помощью компьютерно-томографической пневмогастрографии (Патент РФ на изобретение № 2743221 «Способ определения типа рака желудка по классификации Lauren методом компьютерной томографии») и алгоритм степени ответа рака желудка после неoadьювантной химиотерапии (Патент РФ на изобретение № 2749359 «Способ определения степени регрессии местно-распространенного рака желудка после проведения неoadьювантной химиотерапии методом компьютерной томографии»). Автором написан текст диссертации и автореферата, сформулированы выводы и практические рекомендации.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 3 патента и 4 статьи в журналах, рецензируемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 193 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы, который содержит 266 источников, из них 42 отечественных и 224 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 62 рисунками и 41 таблицей.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Эпидемиологические сведения

По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) в 2018 году зарегистрировано 18,1 миллиона новых случаев заболевания раком, из которых на рак желудка (РЖ) приходится 1,033701 случай (5,7%), и 9,6 миллиона случаев смерти от рака, из которых 782 685 случаев (8,2%) связаны с раком желудка [128; 204]. В структуре онкологической заболеваемости у обоих полов рак желудка находится на 5-м месте и на 3-м месте в структуре смертности от онкологических заболеваний во всем мире, уступая раку легких и колоректальному раку [55].

По статистике пик заболеваемости приходится на людей в возрасте около 60 лет [188]. Удельный вес рака желудка в структуре онкологической заболеваемости среди мужской популяции составляет 7,2%, среди женской – 4,1% [49]. Показатели распространенности заболеваемости раком желудка в России с 2008 по 2018 год остаются практически неизменными – 93,3–95,1 случая на 100 тыс. населения [16].

Несмотря на то, что начиная с 2008 к 2018 году в России наметилась тенденция к увеличению показателей выявления больных с опухолевым процессом на I–II стадии с 25,1% до 35,1%, большая часть приходится на первичных больных с опухолевым процессом на III–IV стадии [9; 35]. По показателям несвоевременной диагностики злокачественные новообразования желудка находятся на 3-м месте [17]. Пятилетняя выживаемость на IV стадии составляет 3–10%, а при I стадии достигает 90% [2; 30].

## 1.2. Классификация типов рака желудка

Общепринята Международная классификация злокачественных новообразований Объединенного американского комитета по раку (The American Joint Committee on Cancer, AJCC) и Союза международного контроля над

раковыми заболеваниями (Union for International Cancer Control, UICC), где эпителиальные опухоли желудка разделены на две основные группы: доброкачественные опухоли и преинвазивные процессы и злокачественные опухоли [189]. Примерно 95% от всех типов злокачественных опухолей желудка составляет аденокарцинома [82]. На долю перстневидноклеточного рака приходится до 30–50% случаев, а средний возраст больных перстневидноклеточным раком желудка составляет около 37 лет [224].

По степени дифференцировки различают: высокодифференцированные (G1); умереннодифференцированные (G2); низкодифференцированные (G3); недифференцированные (G4) опухоли [106]. Учитывая классификацию Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization; ВОЗ; WHO, 2019), данную четырехступенчатую схему деления аденокарцином решено заменить на двухступенчатую с выделением карцином низкой (Low grade) и высокой (High grade) степени злокачественности: к аденокарциномам низкой степени злокачественности относят высоко- и умереннодифференцированные, к аденокарциномам высокой степени злокачественности – низкодифференцированные и недифференцированные [228; 242].

Финским патологоанатомом Р.А. Lauren в 1965 году была предложена гистологическая классификация рака желудка с учетом различных клинических и молекулярных характеристик, включая гистогенез, дифференцировку клеток, эпидемиологию, этиологию, канцерогенез, биологическое поведение, прогноз, с разделением на следующие типы: кишечный, диффузный, смешанный и недифференцированный [75].

Тип опухоли по Lauren является независимым фактором прогноза. Так, рак из плохо сцепленных клеток с обильной фиброзной стромой обладает наихудшим прогнозом, с 5-летней выживаемостью менее 15% [239].

Сопоставление классификаций рака желудка по Lauren (1965) и WHO (2019, 5th edition) представлено в таблице 1.



Таблица 1 – Сопоставление классификаций РЖ по Lauren (1965) и WHO (2019, 5th edition)

Lauren (1965) classifications of gastric cancer	WHO (2019) classifications of gastric cancer
Кишечный	Папиллярная аденокарцинома Тубулярная, высокодифференцированная Тубулярная, умереннодифференцированная
Неопределенный	Тубулярная, низкодифференцированная
Диффузный	Рак из плохосцепленных клеток Перстневидноклеточный
Кишечный/неопределенный/диффузный	Муцинозная аденокарцинома
Смешанный	Смешанная аденокарцинома
Недифференцированный	Аденосквамозная карцинома Плоскоклеточная карцинома Недифференцированная карцинома Карцинома с лимфоидной стромой Гепатоидная карцинома Микропапиллярная аденокарцинома и др. гистологические подтипы

R. Borrmann в 1926 году предложил классификацию рака желудка в зависимости от макроскопического характера роста опухоли, в которой выделяют 4 типа: 1 – полиповидный (обычно на широком основании), 2 – язвенный (с четко отграниченными и поднятыми краями); 3 – инфильтративно-язвенный (без четких границ); 4 – диффузно-инфильтративный (неизъязвленный) [108]. Доказано, что РЖ IV типа по Borrmann обладает агрессивными клинико-патологическими характеристиками, особенно у молодых пациентов (младше 40 лет) с местно-распространенным РЖ, сопровождается более низкой частотой радикальной хирургической резекции, а также является независимым фактором плохого прогноза с 5-летней выживаемостью не более 20,0% [120].

A.C. Accetta et al. [43] говорят о медиане выживаемости 29 месяцев оперированных больных при местно-распространенном РЖ IV типа по Borrmann. K. Hosoda et al. [106] приводят данные о 5-летней выживаемости больных РЖ с III и IV типами по Borrmann в диапазоне 16,6–17,6%. Японским обществом по изучению рака желудка (JGCA) была модифицирована данная классификация: добавлен 5 тип – неклассифицируемый (неподдающийся классификации) для

запущенных опухолей и 0 тип – поверхностный (в том числе с элевацией или депрессией) для ранних форм рака желудка (Парижская классификация 2002 г.) [229].

### 1.3. Принципы стадирования рака желудка по системе TNM

Как уже отмечено, общепринятой считается Международная классификация злокачественных новообразований Объединенного американского комитета по раку (AJCC) и Союза международного контроля над раковыми заболеваниями (UICC). Согласно последней, 8-й редакции, для стадирования рака желудка используются категории T (Tumor), N (Nodus), M (Metastasis) (таблица 2).

Таблица 2 – TNM-стадирование типов рака желудка AJCC, 8-е издание

Определение категории T – первичной опухоли	
1	2
<b>Tx</b>	первичная опухоль не может быть оценена
<b>T0</b>	отсутствие данных о первичной опухоли
<b>Tis</b>	рак in situ- интраэпителиальная опухоль без инвазии собственной пластинки слизистой оболочки, тяжелая дисплазия
<b>T1</b>	опухоль прорастает слизистую оболочку и подслизистый слой
<b>T1a</b>	опухоль прорастает слизистую оболочку
<b>T1b</b>	опухоль прорастает подслизистый слой
<b>T2</b>	опухоль прорастает мышечный слой
<b>T3</b>	опухоль прорастает субсерозный слой
<b>T4</b>	опухоль прорастает поверхность висцеральной брюшины или врастает в соседние органы
<b>T4a</b>	опухоль прорастает поверхность висцеральной брюшины
<b>T4b</b>	опухоль врастает в соседние органы и структуры
при прорастании опухолью мышечной оболочки стенки желудка на уровне малого и большого сальника без инвазии висцеральной брюшины, покрывающей эти структуры, опухоль расценивается как T3, при инвазии висцеральной брюшины – как T4a	
Определение категории N – региональные лимфатические узлы	
<b>Nx</b>	региональные лимфатические узлы не могут быть оценены
<b>N0</b>	поражения региональных лимфатических узлов нет

1	2
<b>N1</b>	метастазы в 1–2 региональных лимфатических узлах
<b>N2</b>	метастазы в 3–6 региональных лимфатических узлах
<b>N3</b>	метастазы в 7 и более региональных лимфатических узлах
<b>N3a</b>	метастазы в 7–15 региональных лимфатических узлах
<b>N3b</b>	метастазы в 16 и более лимфатических узлах
<b>Определение категории М – отдаленные метастазы</b>	
<b>M0</b>	нет отдаленных метастазов
<b>M1</b>	есть отдаленные метастазы
отдаленные метастазы также включают положительные цитологические перитонеальные смывы и метастазы в малый и большой сальник, не являющиеся частью непрерывной опухолевой инфильтрации	

Система TNM-классификации используется не только для определения стадии опухолевого процесса, но и имеет большое научно-практическое значение [178]. Стадия процесса по TNM-классификации является независимым предиктором выживаемости пациентов с РЖ [232], одним из наиболее важных прогностических факторов, влияющих на частоту рецидивов заболевания [180]. Y. Zhou et al. [260] говорят о T-статусе как об одном из основных факторов, влияющих на прогноз при pN0 с 1-, 3- и 5-летней общей выживаемостью – 80,0%, 69,0% и 63,0% соответственно. N. Ikoma et al. [116] в свою очередь говорят об отсутствии влияния стадии ypT на общую выживаемость при РЖ ypT0-3N0M0. Z. Li et al. [154] провели анализ 2197 больных РЖ со средним периодом наблюдения 37 месяцев, учитывая стадии по классификации pTNM и ypTNM, и подтвердили прогностическое значение отличий стадирования в отношении общей выживаемости: у пациентов с определенной стадией ypTNM вероятность смерти в 1,05–1,72 раза больше, чем у пациентов с той же стадией pTNM.

#### **1.4. Понятие раннего и местно-распространенного рака желудка**

Понятие «ранний рак» желудка было предложено Японским обществом гастроэнтерологической эндоскопии в 1962 году и принято Японским обществом

по изучению рака желудка (JGCA) в 1963 году, согласно чему ранний рак – это опухоль, ограниченная слизистой оболочкой или подслизистым слоем стенки желудка, вне зависимости от наличия метастазов в региональные лимфатические узлы [3; 209]. Опухоль, ограниченная базальной мембраной слизистой оболочки, называется *carcinoma in situ* [242]. Ранний РЖ диагностируется с трудом и составляет около 7,58% от диагностированного РЖ, в 36,36% протекает бессимптомно [182].

Существует два варианта определения «местно-распространенного» рака желудка: первое – это опухоль с большей распространенностью, чем ранний рак, второе – это опухоль, распространившаяся за пределы желудка за счет первичной опухоли или региональных метастазов [76]. Таким образом, согласно второй версии определения «местно-распространенный» рак желудка может включать случаи раннего рака с метастатическим поражением региональных лимфатических узлов [42]. По данным литературы, наиболее благоприятный прогноз имеют больные с уровнем опухолевой инвазии в пределах слизисто-подслизистого слоя стенки желудка: пятилетняя выживаемость более 90%, относительно низкий риск лимфогенного и гематогенного метастазирования (10–30,8%) [26; 31].

### **1.5. Методы инструментальной диагностики в клиническом стадировании рака желудка (определении категории T)**

Диагностический поиск при РЖ направлен на патоморфологическую верификацию, оценку местного распространения процесса и исключение отдаленных метастазов. В настоящее время не существует единого золотого стандарта диагностики для стадирования РЖ, и в зависимости от клинической ситуации используются различные методы исследований или их комбинации [250].

На современном этапе в арсенале онкологов большой спектр высокотехнологичных методов инструментальной диагностики, таких как: фиброгастродуоденоскопия (ФЭГДС) и эндоскопическая ультрасонография

(ЭУС) с различными методиками, традиционная рентгеноскопия и рентгенография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), методики ядерной медицины, ультразвуковое исследование (УЗИ) с внутривенным контрастированием и различными пероральными контрастными агентами; выполняется стадирующая диагностическая лапароскопия (ДЛ) с оценкой перитонеального лаважа, навигационная хирургия с биопсией сигнальных лимфатических узлов [248]. Видеоэндоскопическая эзофагогастродуоденоскопия с биопсией и патоморфологическим исследованием биопсийного материала является обязательным исследованием пациента с подозрением на РЖ [223]. С развитием эндоскопической техники появились дополнительные диагностические эндоскопические методики: узкоспектральная эндоскопия, хромоскопия, конфокальная эндомикроскопия, осмотр с увеличением, ЭУС [10]. Выявление диффузных и смешанных типов опухоли с внутрислизистым и внутрестеночным ростом с минимальными, а иногда совсем не проявляющимися изменениями на поверхности слизистой оболочки стенки желудка, может быть затруднено с помощью эндоскопической диагностики.

H.S. Ahn et al. [45], оценив глубину инвазии РЖ у 434 пациентов на дооперационном этапе, пришли к выводу, что диффузный тип опухоли является одним из факторов риска недооценки T-стадии методом ЭУС, помимо локализации опухоли в верхней трети желудка и размера более 2 см. В таком случае возможны не только ложноотрицательные результаты биопсии, но и неадекватная оценка первичной опухоли [187]. По данным литературы, около 20–30% случаев опухолевого поражения желудка может быть пропущено или неправильно диагностировано с помощью традиционной эндоскопии [80; 201]. K.S. Choi et al. [70] представили данные ретроспективного популяционного исследования – эндоскопического скрининга РЖ, прошедшего в Корее с 2002 по 2005 год с использованием базы данных Национальной программы скрининга рака (National Cancer Screening Program, NCSP), чувствительность эндоскопии составила 69%. H.S. Ahn et al. [45] говорят о точности ФГДС и ЭУС в выявлении раннего РЖ – 87,4% и 94,1% соответственно. T. Tsendsuren et al. [234] в своем

исследовании утверждают об общей диагностической точности ЭУС в предоперационном определении глубины инвазии РЖ, которая составила 68,3%; для T1 – 83,3%, T2 – 60%, T3 – 100%, T4 – 25% соответственно.

По данным литературы, одним из факторов, способствующих снижению точности ЭУС в оценке T-стадии раннего РЖ являются язвенные изменения, большой размер опухоли и локализация в кардиальном отделе и углу желудка [113]. K. Akashi et al. [46] говорят о 25% прогностической ценности положительного результата ЭУС для T-стадирования ранней аденокарциномы дифференцированного типа с изъязвлением. В свою очередь исследование R. Mouri et al. [186] демонстрирует точность ЭУС при T1a – 99%, T1b – 91%, T2 и глубже – 100%. J. Choi et al. [71], проанализировав данные 955 пациентов с ранним раком желудка (РРЖ), говорят о 67,4% (644/955) точности T-стадирования: T1a было гистологически подтверждено в 644 случаях (67,4%), T1b – в 311 случаях (32,6%). J. Choi et al. [72] в своей работе на основе анализа 388 пациентов с РРЖ говорят о 80% точности T-стадирования методом ЭУС и приводят данные метаанализа 22 исследований, где точность ЭУС для T-стадирования РРЖ варьировала от 65% до 92,1%.

Особую значимость данный метод диагностики приобретает при планировании органосохранной эндоскопической диссекции опухоли. Y. Yan et al. [246] выполнили интересную работу на макропрепаратах 60 больных РЖ: ЭУС проводилась на резецированном материале после операции, но перед фиксацией в формалине с оценкой глубины инвазии стенки желудка двумя эндоскопистами и сопоставлением данных с патоморфологическими результатами, общая точность ЭУС составила 75%.

Поэтому применение эндоскопии и ЭУС в качестве единственных способов диагностики не дает полноценной картины распространения РЖ, для повышения точности стадирования необходимо сочетание методик с использованием в диагностическом комплексе методов лучевой диагностики [36; 97].

Стандартная методика рентгенологического исследования желудка с применением «тугого наполнения» и двойного контрастирования достаточно

эффективна: определяются распространенные опухоли, в том числе диффузного типа, с определением их проксимальной и дистальной границ, что важно при планировании объема оперативного вмешательства [198]. По мнению Н. Ichikawa et al. [114], рентгенологическая методика двойного контрастирования намного превосходит макроскопический осмотр макропрепарата, выявляя очень мелкие изменения на поверхности слизистой, особенно РЖ типа Пс. При рентгеноскопии используют контрастирующие смеси сульфата бария, с возможностью дифференцировать характер опухоли, определять локализацию, размеры и форму [33]. С. Namashima et al. [101] проанализировали результаты скрининга по выявлению РЖ, проведенного в Японии с обследованием 56 676 человек на РЖ с использованием эндоскопии и рентгенографии: чувствительность эндоскопического метода составила 95%, рентгеноскопии – 85%. L. Rosero-Vixby et al. [207] утверждают о 88% чувствительности и 80% специфичности метода рентгеноскопии желудка в выявлении РЖ по результатам скрининга, проведенного в Коста Рика с участием 7000 человек.

Данный метод диагностики операторозависимый, помимо этого, один из основных недостатков рентгенологического метода – невозможность получения изображения всей толщи опухолевой массы в стенке желудка и, соответственно, получения детальной информации о степени глубины инвазии [143]. Также нет возможности получить максимально полную характеристику опухолевого поражения: определить вовлечение в процесс серозной оболочки и окружающих органов и тканей, выявить/исключить региональные и отдаленные метастазы, оценить вовлечение магистральных сосудов в опухолевый процесс, определить анатомию целиако-мезентериального бассейна, что крайне важно для выбора тактики лечения и адекватного объема операции в нынешнюю эпоху развития лапароскопической хирургии.

С. Namashima et al. [102] сравнили четыре метода скрининга рака желудка: рентгеноскопию, эндоскопию, тесты на оценку уровня пепсиногена в сыворотке крови и на антитела к *Helicobacter pylori*. И на основе анализа 1715 исследований, пришли к выводу о необходимости проведения рентгеноскопии для скрининга

РЖ. Однако для полноценной клинической картины местного распространения процесса проведения рентгеноскопии желудка недостаточно, для клинического стадирования данный метод диагностики не несет достаточной информации.

Метод магнитно-резонансной томографии не включен в диагностический алгоритм лучевых методов исследования при опухолях желудка, и роль МРТ в диагностике рака желудка остается до сих пор неясной и дискуссионной. Имеющиеся данные о проведенных исследованиях желудка с помощью МРТ чаще всего демонстрируют их экспериментальный характер и представлены как правило небольшими выборками пациентов. Х. Нюо et al. [111] показывают высокие показатели точности, специфичности и чувствительности в определении глубины инвазии РЖ: Т1 – 90%, 96%, 60%; Т2 – 86,7%, 87,5%, 83,3%; Т3 – 90%, 90%, 90%; Т4 – 96,7%, 100%, 87,5% соответственно, однако данное исследование включало всего 30 пациентов. J. Liang et al. [156] демонстрируют 82,9% диагностической точности в определении глубины инвазии: Т1 – 75%, Т2 – 75%, Т3 – 86,4%, Т4 – 100%, на примере 35 больных РЖ. Y. Zhang et al. [256] приводят достаточно противоречивые данные о возможностях стадирования РЖ методом МРТ: для Т-стадирования диагностическая точность составила от 71% до 88%. S.W. Hwang et al. [112] говорят о завышении Т-МРТ-стадии в 23,5%, о занижении Т-МРТ-стадии – в 23,5%. Имеющиеся в литературе работы об использовании МРТ при РЖ опираются на уже предварительно установленный эндоскопически либо рентгенологически диагноз, что являлось при проведении МРТ важным аспектом.

Непосредственное исследование стенки желудка возможно только в условиях растяжения его полости, хотя по мнению большинства исследований визуализировать слоистое строение стенки желудка практически невозможно, и диагностика построена на оценке утолщения стенки в месте опухолевой инфильтрации и изменении интенсивности МР-сигнала от опухоли [64]. Для этого может использоваться воздух как контрастное вещество (принимаются специальные шипучие гранулированные порошки или вводятся через тонкий эластичный желудочный зонд), однако воздух (газ) усиливает перистальтику желудка и дает выраженные артефакты, что создает необходимость



медикаментозно снижать перистальтику желудка, а это уменьшает его использование.

Длительное время получения изображений также способствует возникновению дыхательных и двигательных артефактов, что существенно снижает возможность адекватной оценки опухолевого распространения. Для заполнения полости желудка в том числе используют сульфат бария, парамагнетики, но применение воды в качестве контрастного препарата для заполнения полости желудка при МРТ наиболее распространено [230].

МРТ претерпевает определенные трудности в выявлении региональных и отдаленных лимфатических узлов небольших размеров и в основном используется для исключения отдаленных метастазов, особенно при дифференциальной диагностике образований печени с применением гепатотропного контрастного препарата [177]. Помимо стадирования опухолевого процесса методом МРТ, остается незакрытым такой вопрос, как оценка строения висцеральных артерий, участвующих в кровоснабжении органов верхнего этажа брюшной полости и их вариантных особенностей, а следовательно и лимфатического строения с затруднением адекватного определения групп патологически измененных лимфатических узлов для планирования тактики оперативного вмешательства, в том числе планирования объема лимфодиссекции. Таким образом, МРТ обычно не рассматривается для предоперационного стадирования РЖ в клинической практике.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) не является стандартным методом обследования больных раком желудка ввиду того, что опухоли данной локализации, особенно инфильтративные формы, обладают низкой метаболической активностью [15]. При перстневидноклеточном раке отмечается высокое содержание метаболически интактной слизи, что приводит к снижению накопления фтордезоксиглюкозы (ФДГ) и ее регистрации из-за ограничений ПЭТ-сканера (ФДГ-«невидимость») [12]. Другой причиной может быть отсутствие экспрессии глюкозного транспортера (ГЛЮТ1, GLUT1) в клеточной мембране перстневидноклеточного рака и в аденокарциноме. Т.К. На et al. [99]

демонстрируют 73,8% чувствительности в обнаружении РЖ, причем чувствительность обнаружения перстневидноклеточной карциномы составила 35,3%. Точность позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) низкая при раннем раке желудка и при перстневидноклеточном [105; 127]. К. Park et al. [196] говорят о 67% чувствительности в выявлении местно-распространенного РЖ методом ПЭТ-КТ, неинформативности метода в выявлении больных с перстневидноклеточной карциномой и с РРЖ. С. Altini et al. [48] провели сравнительный анализ ПЭТ-КТ с ФДГ и КТ с болюсным усилением в оценке распространения РЖ с определением чувствительности, специфичности, точности, прогностической ценности положительного и отрицательного результата: для КТ в отношении первичной опухоли данные показатели составили 92,11%, 57,14%, 86,66%, 92,11%, 57,14%, для ПЭТ-КТ – 81,58%, 85,71%, 82,22%, 96,88%, 46,15% соответственно.

Корреляции между уровнем метаболизма и глубиной инвазии опухоли стенки желудка не выявлено [194]. В оценке ответа на проведенную химиотерапию при раке желудка ПЭТ-КТ демонстрирует эффективность [7]. J.S. Lim et al. [157] в своем обзоре приводят данные о возможности прогнозирования ответа РЖ на предоперационную химиотерапию с помощью ПЭТ-КТ с ФДГ на основе изменения значения стандартизированного накопления (SUV). F. Giganti et al. [95] сравнили ПЭТ-КТ с ФДГ и диффузно-взвешенную МРТ и на основе корреляции коэффициента диффузии и изменения объема РЖ со степенью патоморфологического регресса продемонстрировали большие возможности МРТ в сравнении с ПЭТ-КТ. Y. Liu et al. [164] провели сравнительный анализ 30 пациентов с РЖ, которым было проведено на дооперационном этапе ПЭТ-КТ и ПЭТ-МРТ с ФДГ: точность T-стадирования для ПЭТ-КТ составила 57,7%, а ПЭТ-МРТ – 76,9%.

Позитронно-эмиссионная магнитно-резонансная томография с фтордезоксиглюкозой ( $^{18}\text{F}$ -FDG) достаточно новый метод диагностики, и литературных данных использования метода при РЖ немного. ПЭТ-МРТ, как и МРТ, редко используется для предоперационного стадирования рака желудка из-

за артефактов на фоне дыхания и перистальтики, однако его диагностические показатели несколько выше в сравнении с ПЭТ-КТ. D.H. Lee et al. [142] показали общую диагностическую точность 92,9% ПЭТ-МРТ в предоперационном стадировании РЖ по системе TNM. Однако стоит отметить высокую стоимость метода – в несколько раз выше, чем ПЭТ-КТ.

Трансабдоминальное УЗИ – один из методов первичного обследования больных, используется в основном для выявления отдаленных метастазов из-за недостаточного подтверждения диагностической точности и достоверности оценки глубины инвазии и размеров РЖ. Однако диагностические возможности метода улучшились в связи с появлением трехмерной эхографии (3D-режим) [166]. Имеются данные успешного применения комплексной ультразвуковой диагностики рака желудка, которая включала дуплексное сканирование (цветовое доплеровское картирование, энергия отраженного доплеровского сигнала, импульсная доплерография) и трехмерную реконструкцию ультразвукового изображения с контрастированием желудка.

I. Joo et al. [121] говорят о 88,4% диагностической точности в стадировании РЖ методом УЗИ с контрастированием, а также, используя количественную оценку перфузии опухоли, появляется дополнительная информация для прогнозирования гистологических особенностей опухоли. X. He et al. [104] в свою очередь говорят о сопоставимых данных УЗИ с двойным контрастированием и КТ с контрастированием, точность которых составила 86% и 83% соответственно; для опухолей с глубиной инвазии T2, T3, T4 точность УЗИ составила 88%, 86%, 98%, КТ – 93%, 83% и 90%.

Модифицирована методика трансабдоминального УЗИ: с наполнением желудка жидкостью (негазированной водой) и с проведением медикаментозной релаксации стенок органа (гастрогидроэхография), расширенной доплерографическим ангиографическим режимом и объемной трансформацией эхоизображения. Это помогает в определении локализации и протяженности опухолевого процесса, послойной визуализации стенки желудка с оценкой глубины инвазии опухоли, оценки вовлечения в процесс сосудов и смежных

органов [214]. Т. Li et al. [150] сравнили УЗИ с пероральным контрастированием и УЗИ с двойным контрастированием (пероральным и внутривенным) с оценкой перфузии РЖ: чувствительность составила 70,6% против 90,6%, специфичность – 62,5% против 75%, прогностическая ценность положительного результата – 81,5% против 89,5%, прогностическая ценность отрицательного результата – 47,6% против 77,4% и общая точность – 68,2% против 85,9%.

S. Li et al. [148] в исследовании 350 больных местно-распространенным РЖ также сравнили УЗИ с пероральным контрастированием и УЗИ с двойным контрастированием (пероральным и внутривенным) в определение Т-стадии: точность составила 75,1% (70,4% для Т2, 79,5% для Т3, 68,1% для Т4) и 87,4% (83,3% для Т2, 89,7% для Т3, 87,2% для Т4) соответственно, и разница между этими двумя методами диагностики была статистически значимой. Чувствительность и специфичность опухолей категории Т4 была 98,76% и 83,33%. Визуализация РЖ методом УЗИ с двойным контрастированием с локализацией в кардиальном отделе составила 69,81%, в области свода желудка – 85,71%, тела – 85,56%, в антральном отделе – 93,94%, в области привратника – 92,11%. Обнаружение рака желудка методом УЗИ хорошо коррелирует с размером опухоли и стадией опухолевого процесса.

М. Tomizawa et al. [233] говорят о сложности визуализации РЖ <30 мм, опухоли с глубиной инвазии <Т2. В свою очередь Z. Liu et al. [165] исследовали 288 больных РЖ, которым было проведено УЗИ с использованием контрастного препарата на основе целлюлозы и продемонстрировали высокие диагностические показатели в отношении как местно-распространенного РЖ, так и РРЖ: уровень выявления местно-распространенного РЖ составил 100%, для стадии Т1b – 77% , для стадии Т1a – 67%, для интраэпителиальной неоплазии – 60%. Общая точность УЗИ с контрастным агентом на основе целлюлозы при определении Т-стадии РЖ составила 77,3% (62,5% – для Т1a, 70% – для Т1b, 71,1% – для Т2, 85,2% – для Т3 и 73,3% – для Т4). L. Wang et al. [237] показали 91,46% точности в дифференцировке местно-распространенного РЖ по классификации Borjmann методом УЗИ с двойным контрастированием, тогда как точность с помощью УЗИ

с пероральным контрастированием составила 78,75%. Необходимо отметить, что по мнению многих специалистов, занимающихся проблемой УЗИ новообразований желудка, наилучшая информативность – при локализации процесса в антральном отделе и нижней половине тела желудка, а визуализация верхних отделов желудка затруднена.

Учитывая тенденцию к росту проксимального рака желудка, диагностический потенциал УЗИ требует дальнейшего изучения [22]. L. Wang et al. [239] при анализе 158 больных РЖ показали идентичные результаты УЗИ с двойным контрастированием и ЭУС при T-стадировании РЖ с глубиной инвазии T2 и более, однако ЭУС превосходила УЗИ в оценке РРЖ: общая точность УЗИ составила 82,3% (для T1 – 62,5%, T2 – 84,4%, T3 – 87,9%, T4 – 91,3%), точность ЭУС – 76,6% (для T1 – 84,4%, T2 – 82,2%, T3 – 72,4%, T4 – 65,2%) соответственно.

Несмотря на неинвазивность ультразвукового метода исследования, достаточно высокую информативность и широкое распространение в клинической практике, органы желудочно-кишечного тракта изучались крайне редко, и не входят в обязательный перечень органов, подлежащих УЗИ. Это также связано с объективными причинами, затрудняющими ультразвуковое изучение полых органов желудочно-кишечного тракта, в том числе желудка: наличие газового пузыря, рассеивающего ультразвуковые колебания, непостоянный вид органа вследствие изменения тонуса, перистальтики, характера и перемещения содержимого, особенности телосложения больного, а также технические характеристики аппаратуры и опыт врача. K. Sato et al. [210] в своем исследовании показывают достаточно высокие показатели точности выявления РЖ: для опухолей с глубиной инвазии T1a – 79%, T1b – 80%, T2 – 79%, T3 – 77%, T4 – 80%, однако стоит подчеркнуть, что пациенты, вошедшие в данное исследование предварительно были стадированы другими методами диагностики (КТ, ЭУС, МРТ), и информация о местном распространении опухоли и характеристиках РЖ была известна, а УЗИ всем пациентам проводил опытный врач со стажем работы свыше 25 лет.

Одно из ведущих мест в диагностике РЖ занимает компьютерная томография, которая используется для клинического стадирования опухолевого процесса, оценки эффективности системной противоопухолевой терапии, определения особенностей строения сосудов живота для планирования объема оперативного вмешательства. Эффективность метода по данным различных авторов варьируют в достаточно широких пределах и во многом зависит от протокола сканирования. А.У. Kim et al. [129] говорят о преимуществе 3D КТ-визуализации с использованием объемного рендеринга и виртуальной гастроскопии над 2D изображениями с обычной осевой двумерной КТ с повышением точности Т-стадирования РЖ до 84% против 77%. Виртуальная КТ-гастроскопия с мультипланарной реконструкцией (MPR)-визуализацией является полезной модальностью в обнаружении РЖ, оценке его макроскопических характеристик, оценке глубины инвазии [47; 266]. Изображения, полученные с помощью данного метода, могут помочь в планировании объема хирургического вмешательства, демонстрируя точную локализацию опухоли [235]. Н.Л. Kim et al. [130] показали более высокие диагностические показатели в отношении частоты обнаружения РЖ и Т-стадирования: при КТ-гастроскопии данные показатели составили – 98% и 84%, при КТ без гастроскопии – 87% и 77% соответственно. К. Furukawa et al. [91] сравнили виртуальную КТ-гастроскопию и ЭУС: точность Т-стадирования РЖ для КТ составила 82,2%, для ЭУС – 83,7%; общая частота выявления РЖ с помощью виртуальной гастроскопии составила 67,7%, частота обнаружения опухолей T1a, T1b и T2 или более глубокие составили соответственно 37,8%, 75% и 98,3%.

Таким образом, условие хорошего исследования – растянутый желудок без плотного содержимого; в качестве контрастного агента применяются различные средства: водные растворы рентгеноконтрастных веществ, обычная вода (гидро-КТ), воздух (пневморентгенокомпьютерная томография), комбинированное применение перорального контрастирования с внутривенным введением препаратов для получения отображения слоев стенки желудка; используется полипозиционное сканирование, для релаксации мускулатуры желудка

применяют антиспастические средства. Большинство существующих исследований проведено с применением обычной воды, как правило, с единовременным пероральным приемом до 1000 мл, что для больных РЖ может оказаться достаточно затруднительным.

J.-S. Yu et al. [251] анализируют исследование больных РРЖ, которым проводили гидро-КТ: в 98% РРЖ не был обнаружен, в 2% имелись региональные лимфатические узлы, что послужило «сигналом» для обнаружения опухоли. Контрастирование газом (воздухом) при использовании газообразующих смесей имеет непродолжительный эффект. M. Ulla et al. [236] говорят об эффективном методе КТ с использованием катетера Фолея, введенного трансорально или трансназально в пищевод под местной аэрозольной анестезией с непрерывной подачей CO<sub>2</sub> при давлении от 10 до 20 мм рт. ст. Однако при использовании зонда имеется ряд неудобств, связанных в первую очередь с инвазивностью. Хорошее раздувание просвета желудка контрастным веществом позволяет избежать ложных результатов, связанных с псевдоутолщениями и искажением определения толщины стенки желудка, позволяет получить наиболее объективную информацию о внутривисцеральной опухолевой инфильтрации [161].

КТ позволяет ответить на максимальное количество поставленных вопросов для уточнения стадирования опухолевого процесса согласно системе TNM [132], планирования объема оперативного вмешательства и дальнейшей диагностики послеоперационных осложнений, определения показаний к неоадьювантной терапии и оценки ее эффективности, позволяет проводить динамические наблюдения с возможной коррекцией и оптимизацией методов лечения, диагностировать локорегиональные рецидивы, отдаленное метастазирование. Конечно, КТ имеет сложности методического характера, связанные в первую очередь с гипердиагностикой за счет псевдоутолщений, объективной оценкой инвазии опухоли в смежные анатомические структуры при малом объеме висцерального жира, отсутствием точных признаков поражения лимфатических узлов – в общем, единого мнения относительно оптимизации методики

проведения КТ при раке желудка и систематизированного подхода в оценке ответа опухоли желудка на неoadьювантную терапию на основе данных КТ нет.

R. Seevaratnam et al. [211] в метаанализе, включавшем 40 исследований с участием 3758 пациентов, которые проходили УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ-КТ для предоперационного стадирования по системе TNM при первичном РЖ, пришли к выводу об однозначной операторозависимости при использовании данных методов диагностики. R.H. Barros et al. [56] провели исследование с участием двух рентгенологов, стадирующих РЖ по TNM- классификации: точность для T-стадии варьировалась от 74% до 96% для врача № 1 и от 80% до 92% для врача № 2. Z.-Y. Xie et al. [253] также исследовали с помощью двухэнергетической КТ с клиническим стадированием больных РЖ на предоперационном этапе двумя врачами рентгенологами со стажем работы свыше 5 лет, с определением точности, чувствительности и специфичности для категории T. В общем точность предоперационного стадирования для врача № 1 и врача № 2 составила 73,23% и 60,56% соответственно; точность в определении глубины инвазии опухоли для T1, T2, T3 и T4 составила 91,5%, 83,1%, 83,1% и 88,7% – для врача № 1 и 91,5%, 83,1%, 69% и 77,5% – для врача № 2; чувствительность для опухолей T1, T2, T3 и T4 составила 63,6%, 50%, 76,5% и 86,2% – для врача № 1 и 54,5%, 57,1%, 47,2% и 72,4% – для врача № 2; специфичность для опухолей T1, T2, T3 и T4 для врача № 1 составила 96,7%, 91,2%, 87,5% и 90,5% и 98,3%, 89,5%, 75,9% и 81% – для врача № 2 соответственно.

Анализируя данные литературы с достаточно разноречивыми представлениями о возможностях различных методов лучевой диагностики, в том числе КТ, следует отметить, что эта проблема сохраняет свою актуальность, а диагностический потенциал методов требует дальнейшего изучения.

Диагностическая лапароскопия играет важную роль в клиническом стадировании, способна кардинально поменять тактику лечения пациента, идентифицировать пациентов с очень высоким риском раннего рецидива и смерти после оперативного лечения РЖ при наличии перитонеального карциноматоза.



Y.-F. Hu et al. [107], проведя ДЛ 582 пациентам, изменили тактику лечения в 36,3% случаев; клиническая стадия изначально выставлялась на основе проведенной КТ и ЭУС; по данным их исследования точность Т-стадирования для КТ составила 76% для РЖ с глубиной инвазии Т2/Т3, 56% для – для Т4а, 72% – для Т4b, точность ЭУС для опухолей с глубиной инвазии Т2/Т3 составила 67%, для Т4а – 50%, для Т4b – 79%, точность ДЛ составила 87% для опухолей Т2/Т3, 87% – для Т4а, 100% – для Т4b. S. Nakagawa et al. [190] говорят о конверсии клинической стадии после проведения ДЛ в 47% случаев на основе данных своего исследования (в 3% случаев было снижение стадии заболевания, в 44% – повышение стадии).

### **1.6. Общие принципы лечения рака желудка**

По результатам комплексного клинического обследования и установки клинической стадии выбирается тактика ведения пациента с учетом алгоритмов клинических рекомендаций ведущих онкологических ассоциаций (European Society for Medical Oncology – Европейское общество медицинской онкологии, ESMO; National Comprehensive Cancer Network – Национальная комплексная онкологическая сеть, NCCN; Russian Society of Clinical Oncology – Российское общество клинической онкологии, RUSSCO).

При том, что за последние годы были достигнуты успехи в лечении РЖ, операция остается основным радикальным методом лечения, что приводит к увеличению шансов на ремиссию заболевания, но у 20–30% пациентов тем не менее развивается прогрессирование [124]. Диффузный тип опухоли, серозная инвазия, слабый или отсутствующий ответ на неоадьювантную полихимиотерапию (НАПХТ), нерадикальная резекция (R1) являются одними из основных факторов, влияющих на рецидив заболевания [54]. 88,8% пациентов с рецидивом заболевания имеют отдаленные метастазы [184]. Исходя из этого используется мультимодальный подход с добавлением дополнительных системных или местных методов лечения (таких, как химиотерапия и лучевая терапия), которые могут помочь в улучшении выживаемости пациентов за счет

снижения риска рецидива [94; 243]. Преимущество хирургического лечения увеличивается по крайней мере на 13%, когда оно интегрируется с мультимодальной терапией [202]. Пятилетняя выживаемость для оперированных больных раком желудка, получавших НАПХТ, в среднем составляет 55,3%, медиана выживаемости – 78 месяцев [78]. J.C. Layke et al. [141] приводят данные о 5-летней выживаемости больных РЖ на разных стадиях в зависимости от проведенного лечения: при 0 стадии с выполнением гастрэктомии с лимфодиссекцией 5-летняя выживаемость – 90%, при проведении субтотальной резекции в комбинации с неоадьювантной химиотерапией/химиолучевой терапией (ХТ/ХЛТ) и/или адьювантной ХТ/ХЛТ выживаемость отличалась от стадии: при I стадии составила 58–78%, при II стадии – 34%, при III стадии – 8–20%, при IV стадии – 7%.

При раннем раке желудка с учетом морфологии опухоли, размеров, наличия/отсутствия лимфоваскулярной инвазии проводится либо эндоскопическая резекция, либо стандартная хирургическая резекция желудка с лимфодиссекцией. Если имеется местно-распространенный процесс и отсутствуют отдаленные метастазы (сT2-4bN0-3), пациенту проводится стандартная хирургическая диссекция с лимфодиссекцией с предшествующей неоадьювантной терапией и последующей адьювантной терапией [162]. Хотя у 20–30% пациентов по-прежнему развиваются отдаленные рецидивы, даже после проведения комплексного лечения, особенно у пациентов с III стадией заболевания [124].

В литературе встречаются единичные случаи прогрессирования заболевания в виде перитонеального карциноматоза через 11 лет после комплексного лечения РЖ. С. András et al. [50] приводят случай прогрессирования процесса после комплексного лечения больного РЖ с развитием метастаза в мочевого пузыря. Если опухоль нерезектабельна или имеются противопоказания к проведению оперативного вмешательства, проводится ХТ/ХЛТ или паллиативная/симптоматическая терапия. Неоадьювантная и адьювантная терапия улучшает общую и безрецидивную выживаемость [118]. По данным

литературы, проведение неоадьювантной химиолучевой терапии способствует повышению частоты радикальных гастрэктомий и субтотальных резекций до 89% [23] и не увеличивает риск послеоперационных осложнений и смертности по сравнению с одной только хирургией [173]. Частота ответов на НАПХТ составляет около 43%, а частота полных патоморфологических ответов достигает 10–25% [181; 249]. Частота радикальных операций (R0) после проведения неоадьювантной ХТ составляет 81,9–84% против 66,7–74%, в сравнении с одной только операцией; частота стадии pN0 после проведения неоадьювантной ХТ составляет 25,68–55,6%, а без ХТ с проведением только операции – 16,95–29,2% [203; 254].

Британское исследование MAGIC (2006) – первое рандомизированное клиническое исследование, в котором было выявлено улучшение выживаемости при проведении периоперационной ХТ при резектабельном раке желудка; показатели 5-летней выживаемости составили 36% против 23%, в сравнении с проведением операции как единственного способа лечения [73]. Частота стадии pT0–2 была зафиксирована в 49,9% случаев у пациентов, получавших НАПХТ, в сравнении с контрольной группой пациентов с клинически местно-распространенным процессом – 37,5% [151]. Авторы многих исследований склоняются к большей эффективности адьювантной химиотерапии, которая может улучшить общую и безрецидивную выживаемость и снизить частоту рецидивов после оперативного вмешательства [66]. Трехлетняя выживаемость после проведения адьювантной полихимиотерапии (АПХТ) достигает 80,1% против 70,1%, в сравнении только с хирургией; 5-летняя выживаемость для пациентов со II стадией заболевания после проведения операции с последующей АПХТ и без АПХТ составила 84,2% и 71,3% соответственно; для стадии IIIA – 67,1% и 57,3%; для стадии IIIB – 50,2% и 44,1% соответственно [52].

Корейское исследование CLASSIC демонстрирует преимущество проведения АПХТ после оперативного вмешательства, в сравнении только с операцией с увеличением 5-летней выживаемости до 68% против 53% [125]. Хотя имеются работы, не демонстрирующие значительного эффекта АПХТ.

F. Di Costanzo et al. [83] говорят о снижении риска смерти или рецидива после проведения АПХТ всего на 10%. Несмотря на то, что хирургия остается единственным радикальным методом лечения, данный метод достиг предела своих возможностей, и оптимальный подход для пациентов с местно-распространенным процессом – мультимодальный [176].

В.В. Слугарев и др. [38] приводят данные комплексного лечения РЖ с применением в раннем послеоперационном периоде эндолимфатической ПХТ. При наличии отдаленных метастазов (M1) пациенту назначается паллиативная химиотерапия, а оперативное вмешательство выполняется по жизненным показаниям (кровотечение, перфорация, стеноз) без выполнения лимфодиссекции.

J. Nan et al. [103] сообщают о 1093 пациентах (период ретроспективного анализа с 2004 по 2015 г.) с клинической стадией РЖ T1N0M1 с общей трех- и пятилетней выживаемостью 5,7% и 4,0% соответственно. Положительные перитонеальные смывы без визуального карциноматоза, метастазы в яичники являются относительными противопоказаниями для проведения хирургического вмешательства.

Многие авторы указывают на преимущество общей выживаемости при использовании Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии, HIPEC) в качестве профилактического средства при положительной цитологии без визуального карциноматоза [81]. У радикально оперированных больных РЖ с инвазией серозной оболочки HIPEC позволяет снизить число случаев прогрессирования на 23,4–28,3%, а применение HIPEC в качестве комбинированного метода с АПХТ позволяет увеличить показатели 3-летней безрецидивной выживаемости с 48,6% до 91,0% [34]. Медиана общей выживаемости в группах с терапевтическим, адъювантным и паллиативным проведением циторедуктивных операций с использованием HIPEC составляют 12,6, 34,0 и 3,5 месяца [247]. Y. Kodera et al. [135] говорят об улучшении 5-летней выживаемости на 25% у пациентов с минимальными проявлениями перитонеального карциноматоза после проведения комплексного лечения (радикальной гастрэктомии и ХТ, в том числе внутрибрюшинной ХТ).

Учитывая тот факт, что перстневидноклеточный рак менее чувствителен к системной ХТ, чем другие гистотипы, коррелирует с устойчивостью к ХТ и чаще, чем другие типы РЖ, дает перитонеальные метастазы, хирургическая резекция с лимфодиссекцией остается рекомендуемым золотым стандартом в терапии перстневидноклеточного РЖ [175]. Также многие авторы рекомендуют дополнять стандартное хирургическое вмешательство циторедуктивными операциями с интраперитонеальной химиоперфузией [93], в том числе при визуальном карциноматозе, что улучшает общую выживаемость до 67–91% в течение года, с медианой 14,4–24,6 месяца [69; 134]. Р. Aurello et al. [53] в метаанализе с участием 512 пациенток, оперированных по поводу РЖ с метастатическим поражением яичников, говорят об однолетней общей выживаемости в диапазоне 52,5–59%, а 3-летней – 9,8–36,5%; на результаты прогноза влияли такие факторы, как: радикальность выполненной операции (R0), перитонеальные смывы и адъювантная ХТ. D. Yan et al. [245] указывают на увеличение медианы выживаемости больных РЖ с комбинированной резекцией метастазов в яичники с 12,4 до 18,9 месяца.

Хирургическое лечение олигометастатического РЖ может рассматриваться у больных с хорошим ответом на системную противоопухолевую терапию, с возможным достижением R0 резекции [122]. Для пациентов с отдаленными метастазами необходимо применять индивидуальный междисциплинарный подход с комбинированным системным и местным лечением, что может улучшить выживаемость. По данным литературы, резекция печени при метастатическом поражении может продлить выживаемость пациентов с РЖ и должна рассматриваться как перспективное лечение таких пациентов, особенно с метастазами в сравнении с синхронными [79]. Проведенное исследование REGATTA [90] было направлено изучить сравнение выживаемости у больных с метастатическим РЖ, получавших только ХТ, с пациентами, помимо ХТ, подвергшихся гастрэктомии: медиана выживаемости составила 16,6 месяца в первой группе и 14,3 месяца – во второй.

Современные тенденции в хирургии предусматривают органосохраняющие операции с использованием малоинвазивного эндоскопического лечения [137]. Однако такие пациенты должны проходить тщательный отбор для исключения нерадикально выполненного лечения, а в дальнейшем – рецидива заболевания. Метастазирование в лимфатические узлы (ЛУ) является наиболее важным фактором риска для эндоскопического лечения раннего РЖ. Общая одно- и трехлетняя выживаемость у пациентов с ранним РЖ при наличии метастазов в ЛУ достигает 100% и 91,1%, без метастазов – 100% и 100% соответственно [152].

По данным различных исследований, у больных РРЖ, ограниченным слизистой оболочкой, поражение региональных лимфатических узлов имеется в 2–3% случаев, при наличии подслизистой инвазии – в 15–20% случаев [133]. Факторами риска развития метастазов в ЛУ являются низкодифференцированный тип, муцинозная аденокарцинома, глубина инвазии, язвенный тип опухоли, размер более 2 см и диффузный тип по Lauren [62]. Н. Feng et al. [88] в своем исследовании говорят о 6,6% случаев метастатического поражения лимфатических узлов при дифференцированном типе раннего РЖ и 20,5% – при недифференцированном типе. Факторами риска для развития метастазов в ЛУ при перстневидноклеточной карциноме является женский пол, подслизистая инвазия, лимфоваскулярная инвазия и размер более 20 мм [258].

По данным литературы, определение таких характеристик раннего РЖ, как размер, глубина инвазии, тип роста, в частности, выявление депрессии и оценка ее глубины (особенно при перстневидноклеточном раке), являются операторозависимыми и могут отличаться между эндоскопистами, хотя данные показатели являются факторами риска в обеспечении радикальности оперативного вмешательства [126]. Кроме того, частота возникновения местных рецидивов после эндоскопической диссекции составляет 2,1–12,4%, даже когда гистологически подтверждена радикальность оперативного вмешательства [159]. Если имеются признаки нерадикальности после гистологического анализа резецированного патологического образования, выполняется стандартная хирургическая резекция желудка [147]. У пациентов, дополнительно перенесших

радикальную хирургическую резекцию, 5-летняя выживаемость достигает 97,8%, у тех больных, которые находились только под наблюдением, без проведения дополнительной хирургической операции – 91% [222]. Учитывая достаточно низкие показатели точности выявления метастатических ЛУ инструментальными методами диагностики (особенно при раннем РЖ) и внедрении малоинвазивных и органосохраняющих операций, для уточнения N-статуса и обеспечения радикальности оперативного вмешательства проводится биопсия сигнальных ЛУ с использованием специальных красителей в сочетании с электронной эндоскопией инфракрасного излучения [18].

Результаты общей пятилетней выживаемости после эндоскопической резекции с показаниями и резекции желудка с лимфодиссекцией при раннем РЖ сопоставимы, по данным разных исследований, в среднем составляют около 90%, хотя частота рецидивов у пациентов с эндоскопической диссекцией РРЖ выше [149]. J.-P. Kim et al. [131], проанализировав истории болезни 10 783 пациентов, которым было проведено хирургическое вмешательство, установили, что наиболее значимыми факторами, влияющими на прогноз, являются: радикальность выполненной операции и стадия заболевания.

При местно-распространенном процессе у радикально прооперированных пациентов 5-летняя выживаемость составляет около 20–60%, по данным различных источников, при раннем раке желудка достигает 97% [241]. У нерадикально оперированных пациентов (R1) при M0 и любых статусах T и N медиана общей выживаемости составляет 2,8 лет, 3-летняя выживаемость не превышает 50%, а 5-летняя – 22% [115]. Выбор оперативного доступа зависит от местного распространения РЖ, должен планироваться на дооперационном этапе. Доступ может быть лапароскопический, лапаротомный, тораколапаротомный.

Лапароскопическая резекция желудка сопровождается минимальной инвазивностью, снижением интраоперационной кровопотери и более низкой долей послеоперационных осложнений [238]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость для более ранних стадий опухолевого процесса сопоставима после лапароскопической и после открытой хирургии и составляет 99,8% для стадии IA,

98,7% – для IV, 85,7% – для II стадии [244]. Количество случаев рецидива при местно-распространенном РЖ сопоставимо при лапароскопической и открытой хирургии – 37,9% и 37,0% соответственно [195]. Конверсии доступа с лапароскопического к открытому наблюдаются, по данным литературы, примерно в 3% случаев [65]. Наиболее частые причины конверсии доступа: большой объем висцерального жира, кровотечение, спаечный процесс, которые в свою очередь также влияют на качество проведенной лимфодиссекции [84].

При отсутствии распространения опухоли на кардиоэзофагеальный переход и пищевод оперативное вмешательство проводят из срединного лапаротомного доступа, при вовлечении кардиоэзофагеального перехода и дистальных сегментов пищевода – тораколапаротомный доступ слева или широкая диафрагмотомия из лапаротомного доступа, при тотальном/субтотальном поражении желудка с распространением на пищевод или проксимальном раке желудка с протяженным распространением на пищевод используют комбинированный абдоиноторакальный или абдоиномедиастинальный доступ с целью безопасного формирования эзофагоэнтероанастомоза [212].

Различают следующие виды операций при раке желудка: гастрэктомия, дистальная субтотальная резекция желудка, проксимальная резекция желудка, пилоруссохраняющая резекция желудка. Выбранный объем операции должен обеспечивать радикальность, зависит от локализации первичной опухоли, ее морфологического типа [208]. Особенности характера роста опухоли должны быть указаны на дооперационном этапе для планирования объема хирургического вмешательства и обеспечения радикальности. Так, для образований с полиповидным и язвенным типом роста с четко отграниченными краями клиренс от края опухоли должен составлять не менее 5 см, а при наличии инфильтративного компонента – не менее 6–7 см [6; 240].

Срочное патоморфологическое исследование краев резекции должно подтверждать радикальность выполненной операции. Проведение дистальной субтотальной резекции показано при локализации опухоли в нижней трети желудка, допустимо при локализации в нижней трети тела желудка опухолей I–



II макроскопического типа по классификации Borrmann. При отграниченных опухолях кардиального отдела желудка и кардиоэзофагеального перехода, а также при локализации в верхней трети желудка опухолей I–II макроскопического типа (по Borrmann) проводится проксимальная субтотальная резекция. При опухолях в средней трети желудка, а также субтотальном или тотальном поражении желудка выполняется гастрэктомия.

Оптимизация хирургического лечения больных РЖ должна быть достигнута путем обеспечения адекватного объема оперативного вмешательства [240]. Некоторые авторы говорят о концепции мезогастрэктомии как о радикальной хирургии РЖ с блок-резекцией первичной опухоли и связанных с ней тканей, во избежание распространения опухолевых клеток и развития рецидива [252]. J. Shen et al. [213] указывают на преимущество гастрэктомии с лимфодиссекцией в объеме D2 в рамках мезогастрэктомии и без нее – в отношении 3-летней безрецидивной выживаемости, которая составила 75% против 60%.

При вовлечении в процесс соседних анатомических структур выполняют комбинированные резекции. Доказано снижение показателей выживаемости в зависимости от количества резецированных анатомических структур.

Так, 5-летняя выживаемость с резекцией трех анатомических структур составляет в среднем около 15,2%, с резекцией четырех анатомических структур 2-летняя выживаемость составляет около 14,3%, а 3-летняя выживаемость отсутствует [19]. Для обеспечения радикальности резекция желудка сопровождается лимфодиссекцией, которая должна планироваться на дооперационном этапе с учетом пораженных лимфоколлекторов. Варианты лимфодиссекции (D1/D1+, D2/D2+, D3) отличаются необходимым для удаления объемом лимфатических узлов и зависят от вида резекции желудка [183].

### **1.7. Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии**

Учитывая алгоритмы клинических рекомендаций ведущих онкологических ассоциаций (ESMO, NCCN, RUSSCO), пациентам с местно-распространенным РЖ и отсутствием отдаленных метастазов (сT2-4bN0-3) перед хирургической

резекцией с лимфодиссекцией проводится неоадьювантная химиотерапия, что подтверждается исследованиями, демонстрирующими улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости [98]. Развитие противоопухолевой терапии диктует необходимость разработки систем оценки ответа на новые методы лечения. Изучение биомаркеров визуализации на основе количественных и качественных данных, отражающих гистопатологические особенности опухоли, и их интеграция в клиническую практику могут помочь в определении степени ответа на проведенную терапию и оптимизации лечения [206]. Например, цитотоксическое химиотерапевтическое воздействие, направленное главным образом на устранение опухолевых клеток, может быть оценено с помощью изменения размера опухоли. Изменение размеров опухоли является индикатором изменения количества опухолевых клеток и рентгенологическим биомаркером ответа на лечение [58].

J. Lu et al. [171] считают, что добавление такого критерия, как размер опухоли к TNM-стадии, увеличивает точность прогноза 5-летней выживаемости с 75,4% до 77,9%. Однако цитостатические химиотерапевтические агенты, останавливая опухолевый рост, не обязательно приводят к ликвидации опухолевых клеток и уменьшению размеров опухоли, поэтому любая комбинация количественных и качественных характеристик опухоли может быть использована в качестве биомаркеров визуализации ответа на лечение. Хотя изменение объема опухоли отражает изменение количества опухолевых клеток, в настоящее время нет специфических рекомендаций по оценке ответа на лечение на основе данного биомаркера визуализации, и его значение остается спорным.

Некоторые авторы считают, что изменение объема может быть результатом изменения соотношения между неклочными компонентами опухоли и жизнеспособными опухолевыми клетками [140]. S.M. Lee et al. [146] отмечают незначительную корреляцию изменения объема рака желудка с гистопатологической степенью регрессии. Использование опции измерения объема/площади опухоли (КТ-вольтометрия) может быть полезно в определении степени ответа регрессии, когда изменение объема достигает 35,6%,

чувствительность и специфичность метода КТ в таком случае составляют 100% и 58,8% соответственно.

Новые терапевтические схемы лечения в определенных случаях могут вызвать парадокс увеличения в размере после лечения, несмотря на благоприятный ответ, и наоборот, небольшое изменение морфологических признаков после определенных цитостатических препаратов могут быть неправильно классифицированы как стабилизация процесса, несмотря на клиническое прогрессирование. Эта проблема может быть в некоторой степени решена путем комбинированной оценки количественных и качественных биомаркеров визуализации с добавлением таких критериев, как изменение плотности, что характеризует изменение ангиогенеза опухоли, определяет наличие некроза, фиброза.

Х. Ji et al. [119] продемонстрировали, что кровоснабжение РЖ может быть предиктором ответа на ХТ, оценивая плотность опухоли в артериальную фазу сканирования при проведении КТ. Хорошее кровоснабжение опухоли было связано со значительно лучшим клиническим и патологическим ответом на ХТ, чем плохое кровоснабжение; 3-летняя общая выживаемость была выше в первой группе – 78,57% в сравнении со второй – 54,44%. К. Liu et al. [160] рекомендуют адаптировать критерии Choi, используемые для оценки эффектов лечения гастроинтестинальных опухолей и заключающие в себе измерение не только линейных размеров, но и показателей денситометрической плотности с помощью КТ, в оценке степени регрессии РЖ после НАПХТ.

Многие исследования демонстрируют положительные аспекты в применении КТ-перфузии с анализом параметров кровотока в опухоли, однако данный метод не стандартизован и имеет ряд ограничений, например, размер опухоли, по данным литературы, менее 2,8 см и более 6,5 см сложны для оценки, артефакты из-за дыхания полностью не предотвращены, что может ограничивать качество изображений и получение результатов; также имеет место большая доза ионизирующего излучения [220]. J.E. Hallinan et al. [100] приводят данные об оценке кровотока с помощью КТ-перфузии, сообщая, что снижение значения

кровотока может отражать как степень регресса на фоне НАПХТ, так и характеризовать высокий потенциал злокачественности опухоли. M. Lundsgaard Hansen et al. [172] сообщают о 69% чувствительности и 58% специфичности для прогнозирования ответа регрессии на НАПХТ, в качестве единственного диагностического теста КТ-перфузия недостаточна для принятия клинических решений. Патоморфологическая оценка степени ответа опухоли на проведенную НАПХТ проводится после оперативного вмешательства с тщательным исследованием операционного материала.

Однако в настоящее время нет общепринятой системы как патоморфологической оценки лечебного патоморфоза, так и оценки инструментальными методами диагностики (Tumor Regression Grade, TRG) при РЖ. Основной целью систем TRG является правильное прогнозирование, стратификация пациентов в попытке помочь в принятии клинических решений, повлиять на хирургическую тактику, выбор послеоперационной адъювантной терапии и определение интенсивности наблюдения [87].

Большинство систем TRG плохо воспроизводимы, с низким уровнем согласованности. Наиболее распространенные системы оценки лечебного патоморфоза: по Мандару (Mandard A.M. et al.) и по критериям Японской ассоциации по изучению РЖ (JGCA). Стоит отметить, что система оценки по Мандару, предложенная в 1994 году, была основана на изучении результатов предоперационной химиолучевой терапии плоскоклеточного рака пищевода, в основе которой лежит соотношение остаточной опухолевой ткани и постлучевого фиброза. Биология и реакция на неоадъювантные методы лечения рака пищевода и рака желудка отличаются, поэтому применение системы оценки по Мандару при РЖ спорно [192].

В 2003 году Беккер и его коллеги предложили специфическую для РЖ систему TRG, в которой, вся макроскопически идентифицируемая опухоль и/или рубцовая зона оценивается гистологически. Оценка регрессии опухоли основана на проценте остаточной жизнеспособной опухолевой ткани по отношению к макроскопически идентифицируемому ложу опухоли: TRG 1a – 0% остаточной

опухоли (полная опухолевая регрессия), TRG 1b – <10% остаточной опухоли (субтотальная опухолевая регрессия); TRG 2 – от 10% до 50% остаточной опухоли (частичная опухолевая регрессия); TRG 3 – >50% остаточных опухолевых клеток или без признаков регрессии опухоли (минимальная или отсутствующая регрессия опухоли) [57].

Согласно системы TRG Японской ассоциации по изучению РЖ (JGCA), оценка регрессии опухоли основана на соотношении остаточной жизнеспособной опухолевой ткани, способной к пролиферации, к ложу опухоли: степень регресса 0 – нет эффекта; степень регресса 1 – слабый эффект (степень 1a – очень слабый эффект – жизнеспособные опухолевые клетки занимают более  $\frac{2}{3}$  области опухоли; степень регресса 1b – слабый эффект – жизнеспособные опухолевые клетки остаются в более  $\frac{1}{3}$ , но менее  $\frac{2}{3}$  области опухоли); степень регресса 2 – значительный эффект – жизнеспособные опухолевые клетки остаются менее чем в  $\frac{1}{3}$  от области опухоли; степень регресса 3 – полный ответ – нет жизнеспособных опухолевых клеток [264].

Патоморфологический ответ опухоли на проведенное лечение может быть оценен только после анализа операционного материала. Однако для планирования тактики лечения до проведения оперативного вмешательства необходимо понимать степень выраженности регресса, ведь степень регресса опухоли является предиктором отдаленных результатов лечения. Пятилетняя выживаемость у пациентов, которые имеют патоморфологический ответ после комбинированного лечения, достигает 83%, тогда как без ответа на НАПХТ составляет 31% [170].

S.-B. Hu et al. [109] говорят о патологическом ответе РЖ на НАПХТ как об основном критерии в отборе пациентов на АПХТ и в целом как о факторе, характеризующем прогноз: медиана выживаемости при остаточной опухоли в объеме от 50% и более составляет 34,5 месяца, в объеме около 30% – 46,5 месяца, около 10% и менее – 54,0 месяца.

Для оценки эффекта ХТ используются рекомендации экспертов ВОЗ (WHO-критерии), которые включают 4 степени реакции опухоли на проводимое лечение

(полный ответ – complete response, CR; частичный ответ – particular response, PR; стабилизация заболевания – stable disease, SD; прогрессирование заболевания – progression disease, PD), основанные на расчете, по данным КТ, суммы наибольших размеров (sum of the products of diameters, SPD). Предполагается оценка размеров опухоли и метастазов как производное двух наибольших перпендикулярных диаметров, что и является искомой SPD. Однако даже минимальные погрешности измерения таргетного очага могут привести к значимому изменению SPD [155].

Придерживаясь критериев ВОЗ, Японское исследовательское общество по изучению рака желудка (JGCA) в 1985 году установило новые критерии оценки регрессии РЖ после неoadьювантной терапии, в том числе количественные критерии для первичной оценки опухоли. Основные акценты были сделаны на использовании рентгеновского и эндоскопического методов первичной диагностики и специфичность метода для диффузных типов рака. Метод основан на оценке линейных размеров опухоли на рентгеновских снимках и изменении площади просвета желудка [117].

Тем не менее основной системой оценки опухолевого процесса на дооперационном этапе в настоящее время остаются Response evaluation criteria in solid tumours (Критерии оценки ответа солидных опухолей, RECIST), основанные на оценке измеряемого очага только по одному наибольшему размеру. При этом любые очаги менее 10 мм считаются неизмеримыми.

В 2009 году на основании данных 6512 пациентов из 16 исследований система RECIST была пересмотрена с преобразованием версии RECIST 1.0 в RECIST 1.1. [86]. Однако в эти данные не были включены больные РЖ. N. Fuse et al. [92], сравнивая RECIST 1.0 и RECIST 1.1. в отношении местно-распространенного РЖ, говорят о 38% случаев, когда ЛУ классифицируются как таргетные по системе RECIST 1.1, в 47% классифицированы как нетаргетные и в 15% классифицированы как патологически неизмененные, а доля пациентов с таргетными очагами на исходном уровне ХТ первой линии была уменьшена с 67% до 53%, при ХТ второй линии уменьшена с 62% до 49%.

Система RECIST основана на оценке динамики линейных размеров, а учитывая большую распространенность опухолей с инфильтративным типом роста, диффузного РЖ, становится затруднительным применение ее на практике (таблица 3).

Таблица 3 – Оценка степени регресса опухоли на лечение  
(WHO, RECIST 1.1., (JGCA))

Степень ответа	WHO (не только для РЖ)	RECIST 1.1. (не только для РЖ)	JGCA (только для РЖ)
1	2	3	4
Метод визуализации	Не указан	КТ, МРТ, ПЭТ-КТ	Рентгеноскопия, ФГДС
Полный ответ – complete response, CR	Исчезновение всех очагов поражений на срок не менее 4 недель	Исчезновение всех очагов поражений на срок не менее 4 недель	Исчезновение всех опухолевых очагов на срок не менее 4 недель
Частичный ответ – particular response, PR	Уменьшение всех или отдельных опухолей на $\geq 50\%$ при отсутствии прогрессирования других очагов	Уменьшение измеряемых очагов на 30% или более	– Уменьшение общего размера опухоли минимум на 50% при оценке 2-х размеров и минимум на 30% при оценке одного размера (для измеряемого РЖ)  – Визуальное «выравнивание» опухоли на снимке, что соответствует уменьшению как минимум на 50% (для оцениваемого, но не изменяемого РЖ)  – Увеличение просвета желудка от 50% и более (для диффузно- инфильтративного РЖ)
Стабилизация заболевания – stable disease, SD	Уменьшение $< 50\%$ или увеличение $< 25\%$ при отсутствии новых очагов поражения	Нет уменьшения, достаточного для оценки как частичный эффект или увеличения, которое можно оценить как прогрессирование	Недостаточное изменение размеров

1	2	3	4
Прогрессирование заболевания – progression disease, PD	Увеличение >25% одной или более опухолей, либо появление новых очагов поражения	Увеличение на 20% наименьшей суммы очагов поражения, зарегистрированной за время наблюдения, или появление новых очагов	Увеличение опухоли от 25% и более, и появление новых поражений
Незначительный ответ – minor response, MR	–	–	– PR менее 4 недель (для измеряемого и оцениваемого, но не измеряемого РЖ) – Уменьшение размера опухоли более 25%, но менее 50% (для измеряемого РЖ) – Увеличение просвета желудка на 50% и менее на срок 4 недели и менее (для диффузно-инфильтративного РЖ)

Помимо оценки первичной опухоли, не менее важную роль имеют региональные лимфатические узлы, оценка которых также претерпевает значительные трудности, ведь средний размер метастатически пораженных лимфатических узлов при РЖ составляет около 6 мм [60], а по системе RECIST 1.1. ЛУ могут считаться таргетными очагами от 15 мм по короткой оси и более, от 10 мм до 15 мм включительно – расцениваются как нетаргетные очаги, а менее 10 мм – как непатологические. По данным литературы, наличие остаточной опухоли в ЛУ, а не регрессионное изменение в ЛУ, являются важным предиктором прогноза после НАПХТ. 5-летняя общая выживаемость у пациентов с отсутствием остаточной опухоли в ЛУ составляет 67,4–67,5%, с остаточной опухолью в ЛУ – 28,2–39,5% [262].

J. Ang et al. [51] отмечают, что метод УЗИ с двойным контрастированием может быть использован для оценки прогнозирования гистопатологического ответа после НАПХТ у пациентов с местно-распространенным РЖ с оценкой



перфузии и степени TRG в соответствии с критериями RECIST 1.1. с точностью 60,5%, что немного выше, в сравнении с КТ, точность которой составила 53,5%; в данном исследовании именно размер опухоли явился основным фактором оценки степени регрессии. N. Sugawara et al. [221] рассматривают целесообразность оценки степени регрессии РЖ методом ФГДС. S. Takahashi et al. [225] говорят об альтернативе методу ФГДС для оценки эффекта НАПХТ с проведением КТ с растяжением желудка при исследовании и выполнении КТ-гастрографии. Общая точность метода в соответствии с RECIST составила 90%, а при прогрессировании заболевания – 100%. КТ – метод выбора для клинического стадирования РЖ и оценки эффективности неoadьювантной терапии.

Представленные литературные данные основаны чаще всего на визуальном анализе рентгенологических признаков: уменьшение или исчезновение экзофитного или экзогастрального опухолевого компонента, уменьшение степени вовлечения окружающих органов, уменьшение лимфатических узлов. Из количественных критериев применяется в основном определение толщины опухоли и реже – измерение объема/площади опухоли (КТ-вольтометрия) и оценка плотности.

Однако структурированного алгоритма в отношении протокола КТ-исследования для клинического стадирования РЖ и оценки регрессии опухолевого процесса после проведения неoadьювантной терапии нет.

Необходима простая воспроизводимая регрессионная система оценки TRG с четкими критериями. Исходя из всего изложенного, можно говорить, что вопросы первичной диагностики, оценки распространенности опухолевого процесса, определения клинической стадии при раке желудка принципиально важны и актуальны. Диагностический потенциал КТ требует дальнейшего изучения для возможного решения задач, стоящих в первую очередь на начальном этапе стадирования и определения тактики лечения пациента.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнение настоящего научного исследования осуществлялось на клинической базе хирургического отделения абдоминальной онкологии и отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России. От всех пациентов было получено информированное согласие на диагностические процедуры, лечение, в том числе на проведение компьютерной томографии и хирургическое вмешательство (Выписка № 22/63 из протокола заседания № 6 Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России от 28.04.2018).

### 2.1. Общая характеристика исследования

В исследование вошло 479 пациентов, оперированных по поводу гистологически верифицированного рака желудка в период с января 2011 по декабрь 2018 года. 212 пациентам дополнительно проведена неоадьювантная химиотерапия. Все пациенты стадированы с учетом соответствия с Международной TNM-классификацией злокачественных опухолей 2009 и 2017 годов. Исследование основано как на ретроспективном, так и на проспективном анализе результатов обследования оперированных больных указанной категории за обозначенный период времени.

Критериями включения пациентов в исследование явилось:

- 1) оперативное лечение по поводу гистологически подтвержденного рака желудка;
- 2) проведение компьютерной томографии органов живота с внутривенным болюсным усилением и многофазным сканированием на дооперационном этапе.

Критериями не включения в исследование явилось:

- 1) отсутствие оперативного лечения;
- 2) отсутствие компьютерной томографии органов живота с внутривенным болюсным усилением и многофазным сканированием на дооперационном этапе.

Пациентам, получавшим неoadьювантную химиотерапию, компьютерная томография органов живота проводилась как на начальном этапе стадирования, так и после окончания химиотерапевтического лечения, непосредственно перед оперативным вмешательством. Последние клинические данные оценивались как референтные и сравнивались с патоморфологическими.

Всем больным на первичном этапе обследования проводилось эндоскопическое исследование – фиброэзофагогастродуоденоскопия, для определения локализации, размеров опухоли, оценки ее морфологического типа роста, исключения синхронных образований, расположенных в пищеводе и двенадцатиперстной кишке, проведения биопсии с целью морфологической верификации с последующим гистологическим исследованием полученного материала.

Для исключения отдаленных метастазов и синхронных опухолей выполнялась колоноскопия, КТ органов груди, МРТ либо УЗИ органов таза. Каждый пациент сдавал общеклинический и биохимический анализ крови, анализ крови на раково-эмбриональный антиген, коагулограмму, общий анализ мочи; проводилось исследование функции внешнего дыхания и электрокардиография. Обязательным был осмотр терапевтом и анестезиологом для оценки рисков анестезиологического пособия и хирургического вмешательства.

С учетом комплексного обследования выставлялась клиническая стадия заболевания, оценивались показания к проведению неoadьювантной химиотерапии, определялся объем оперативного вмешательства.

Возраст пациентов варьировал от 26 до 86 лет, при этом большая часть принадлежала к возрастной группе 58–77 лет. Медиана возраста составила 67,5 лет. Мужчин было больше, чем женщин: 290 (60,5%) и 189 (39,5%) соответственно (таблица 4). Данные настоящего исследования относительно возраста и пола соответствуют публикуемым литературным данным о заболеваемости раком желудка.

Таблица 4 – Распределение пациентов по полу и возрасту (n=479)

Клиническая характеристика пациентов	Число пациентов (n=479)
Пол: Мужчины, n (%) Женщины, n (%)	290 (60,5) 189 (39,5)
Средний возраст (лет): Мужчины Женщины	67,5±9,5 (26–86) 67,5±9,1 (28–86) 71,0±9,9 (26–85)

В зависимости от локализации первичной опухоли, все пациенты были разделены с использованием классификации JGCA 2nd English edition (1998): верхняя (U – upper third), средняя (M – middle third) и нижняя треть (L – lower third), распространение на пищеводно-желудочный переход (EGJ), пищевод (E – esophagus) и на двенадцатиперстную кишку (D – duodenum). Также деление происходило в зависимости от части окружности желудка: передняя стенка (Ant – anterior), задняя стенка (Post – posterior), малая кривизна (Less – lesser curvatures), большая кривизна (Gre – greater curvatures) (рисунок 1).

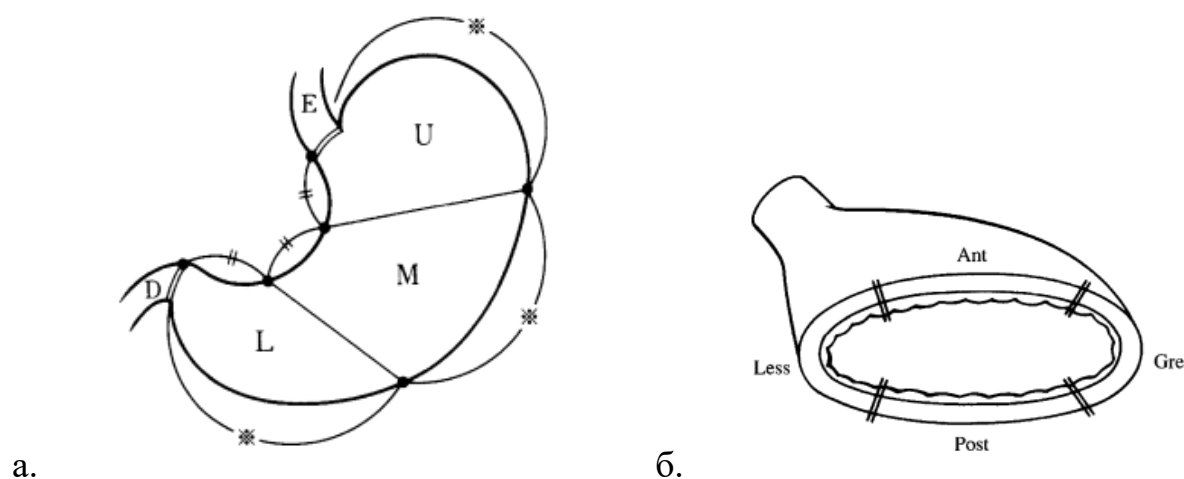


Рисунок 1 – Отделы желудка (классификация JGCA, 2nd English edition, 1998)

У 281 (58,7%) пациента из 479 отмечалось поражение только одного отдела желудка: у 95 (19,8%) – верхней трети, у 88 (18,4%) – средней трети,

у 98 (20,5%) – нижней трети. В 198 (41,3%) случаях имелось поражение смежных отделов.

В общей сложности у 149 (31,1%) пациентов опухоль локализовалась в верхней трети желудка, у 210 (43,8%) – в средней трети, у 192 (40,1%) – в нижней трети.

У 134 (28%) пациентов была поражена только одна стенка желудка: 5 (1%) случаев – передняя, 10 (2,1%) – задняя, 101 (21,1%) – малая кривизна, 18 (3,8%) – большая кривизна. В 345 (72%) случаях опухоль распространялась на смежные стенки желудка. В общей сложности у 68 (14,2%) пациентов отмечалось распространение опухоли по передней стенке, у 87 (18,2%) – по задней стенке, у 215 (44,9%) – по малой кривизне, у 120 (25,1%) – по большой кривизне желудка, также у 111 (23,2%) из них имелось распространение опухоли на пищеводно-желудочный переход, у 84 (17,5%) – на пищевод, у 22 (4,6%) – на двенадцатиперстную кишку (рисунок 2).

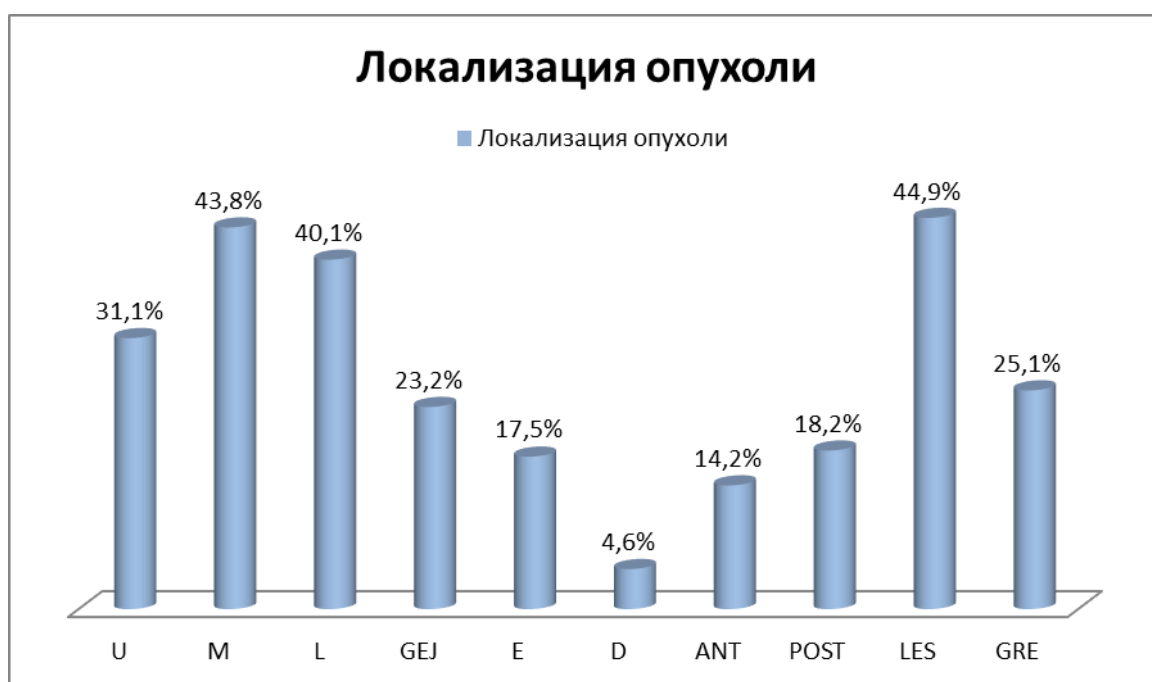


Рисунок 2 – Распределение больных в зависимости от локализации опухоли (n=479)

Как видно из рисунка 2 малая кривизна средней и нижней трети желудка – преобладающая локализация опухоли.

С учетом характера роста рака желудка выделялись следующие макроскопические типы: у 41 (8,5%) пациента был полиповидный тип опухоли, у 31 (6,5%) – язвенный, у 247 (51,6%) – язвенно-инфильтративный, у 160 (33,4%) – инфильтративный тип (рисунок 3).

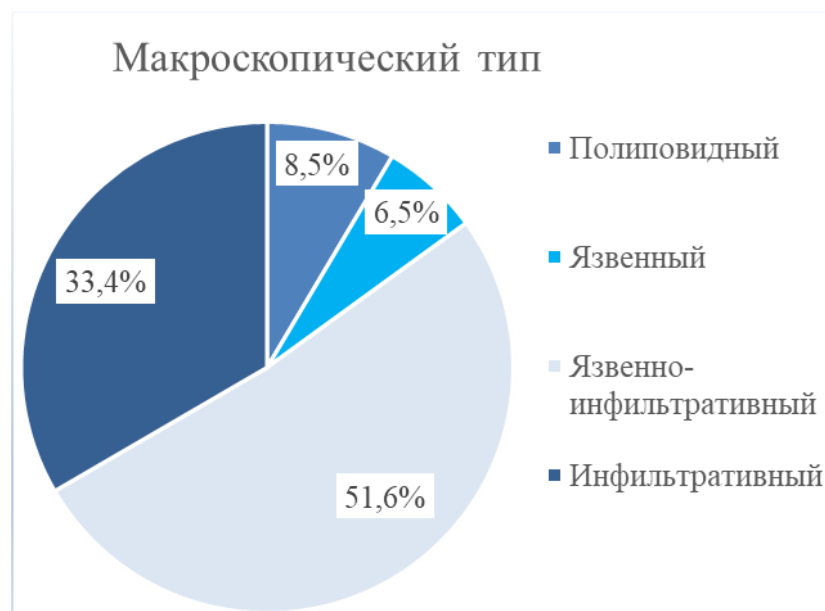


Рисунок 3 – Макроскопическое разделение типов опухоли (n=479)

Как видно из рисунка 3 большинство опухолей имели инфильтративный и язвенно-инфильтративный характер роста, в общей сложности – 85%.

Биопсия опухоли желудка была проведена всем 479 пациентам, вошедшим в исследование, однако у 5 (1%) пациентов, по результатам проведенной биопсии, опухолевые клетки не были получены: в одном случае по результатам анализа макропрепарата была определена умереннодифференцированная аденокарцинома, в двух случаях – низкодифференцированная аденокарцинома (причем пациенты данной категории операционно стадированы как ГИСО), два пациента – с перстневидноклеточной карциномой.

По результатам биопсии, высокодифференцированная аденокарцинома была выявлена у 55 (11,5%) пациентов, умереннодифференцированная – у 135 (28,2%), низкодифференцированная – у 143 (29,9%), перстневидноклеточная карцинома – у 77 (16,1%), рак из плоскощепленных клеток – у 8 (1,7%),

комбинация рака из плоскощепленных клеток и перстневидноклеточной карциномы – у 3 (0,6%), смешанная карцинома – у 26 (5,4%), рак in situ – у 24 (5,0%), плоскоклеточная карцинома – у 2 (0,4%), нейроэндокринный рак – у 1 (0,2%) пациента (рисунок 4).

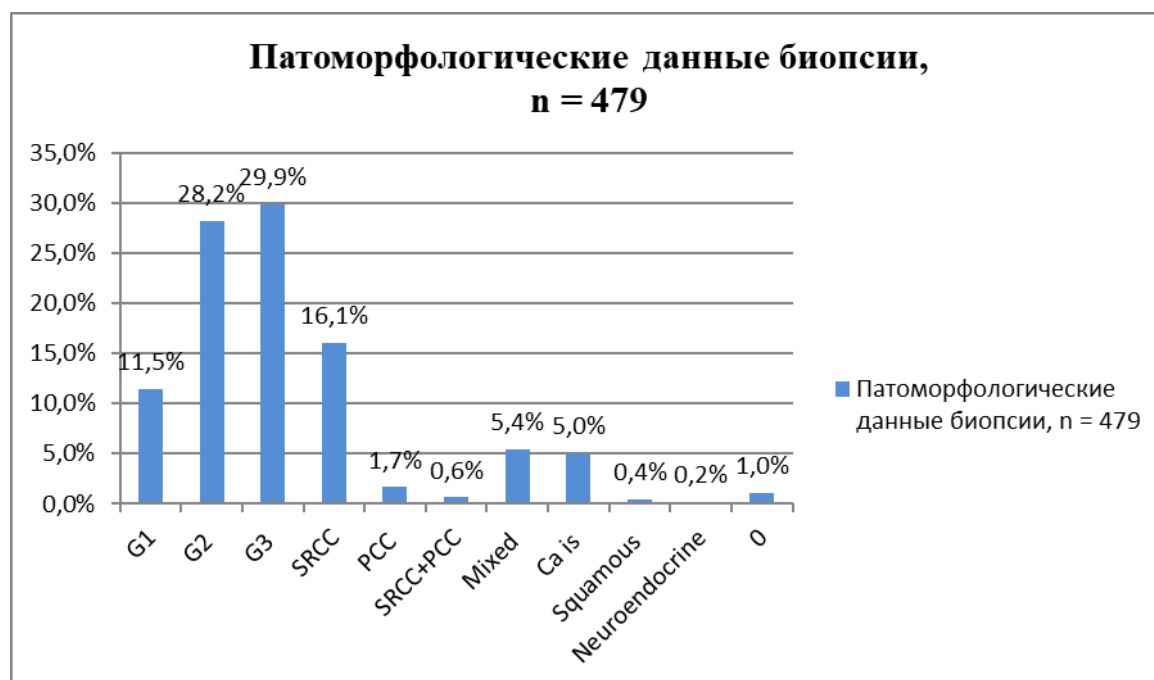


Рисунок 4 – Патоморфологические данные биопсии (n=479).

G1 – высокодифференцированная аденокарцинома; G2 – умереннодифференцированная аденокарцинома; G3 – низкодифференцированная аденокарцинома;  
 SRCC – перстневидноклеточная карцинома; PCC – рак из плоскощепленных клеток;  
 Mixed – смешанная карцинома; Squamous – плоскоклеточная карцинома;  
 Neuroendocrine – нейроэндокринный рак

По результатам патоморфологического анализа макропрепарата после резекции желудка, у 59 (12,3%) пациентов была выявлена: высокодифференцированная аденокарцинома; у 115 (24%) пациентов – умереннодифференцированная аденокарцинома, у 120 (25,1%) – низкодифференцированная аденокарцинома, у 54 (11,3%) – перстневидноклеточная карцинома, у 36 (7,5%) – рак из плоскощепленных клеток, у 18 (3,8%) – комбинация рака из плоскощепленных клеток и перстневидноклеточной карциномы, у 38 (7,9%) – смешанная карцинома,

у 20 (4,2%) – рак in situ, у 6 (1,3%) – муцинозная карцинома, у 1 (0,2%) – медулярный рак, у 1 (0,2%) – аденосквамозный рак, у 11 (2,3%) пациентов был выявлен полный патоморфологический регресс после проведения НАПХТ (рисунок 5).



Рисунок 5 – Патоморфологические данные операционного материала (n=479).

G1 – высокодифференцированная аденокарцинома; G2 – умереннодифференцированная аденокарцинома; G3 – низкодифференцированная аденокарцинома;  
 SRCC – перстневидноклеточная карцинома; PCC – рак из плоскощепленных клеток;  
 Mixed – смешанная карцинома; Mucinous – муцинозная карцинома;  
 Medullary – медулярный рак; Adenosquamous – аденосквамозный рак;  
 Complete response – полный патоморфологический регресс после проведения НАПХТ

Как видно из рисунков 4 и 5, патоморфологические данные биопсии и анализа операционного материала отличаются.

Патоморфологически всем 479 пациентам оценивалась глубина опухолевой инвазии, среди 267 пациентов, не получавших НАПХТ, преобладали ранние формы опухолей категории pT in situ и pT1a в количестве 73 (27,3%), pT1b – 49 (18,4%), среди местно-распространенных форм pT3 – 85 (31,8%) (рисунок 6).



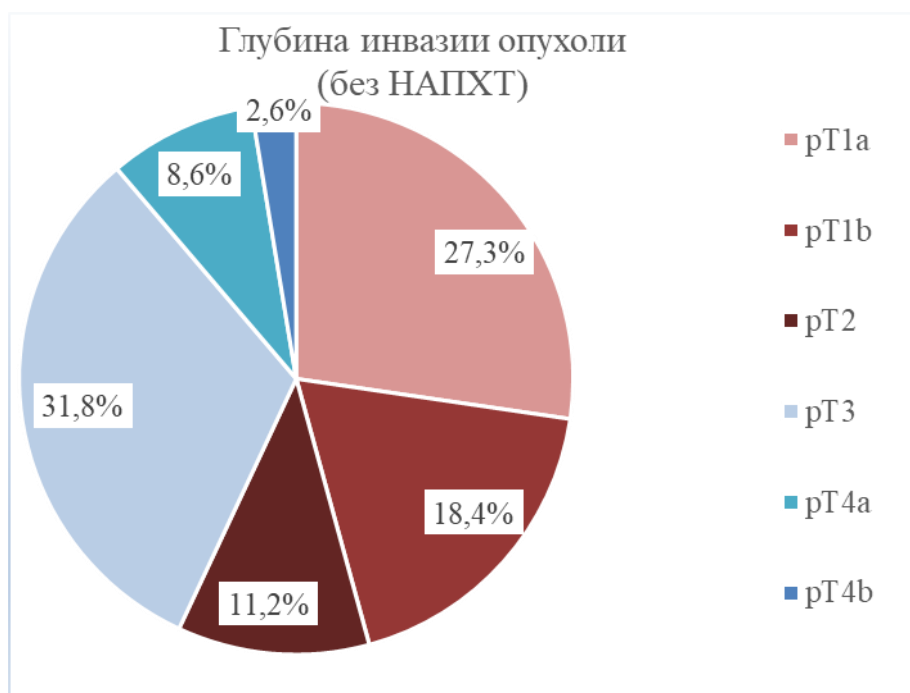


Рисунок 6 – Глубина инвазии опухоли у пациентов без НАПХТ (n=267)

Среди 212 пациентов, получавших НАПХТ, преобладали опухоли категории ypT3 – 113 (53,3%). Случаев с полным патоморфологическим регрессом было зафиксировано 11 (5,2%) (рисунок 7).

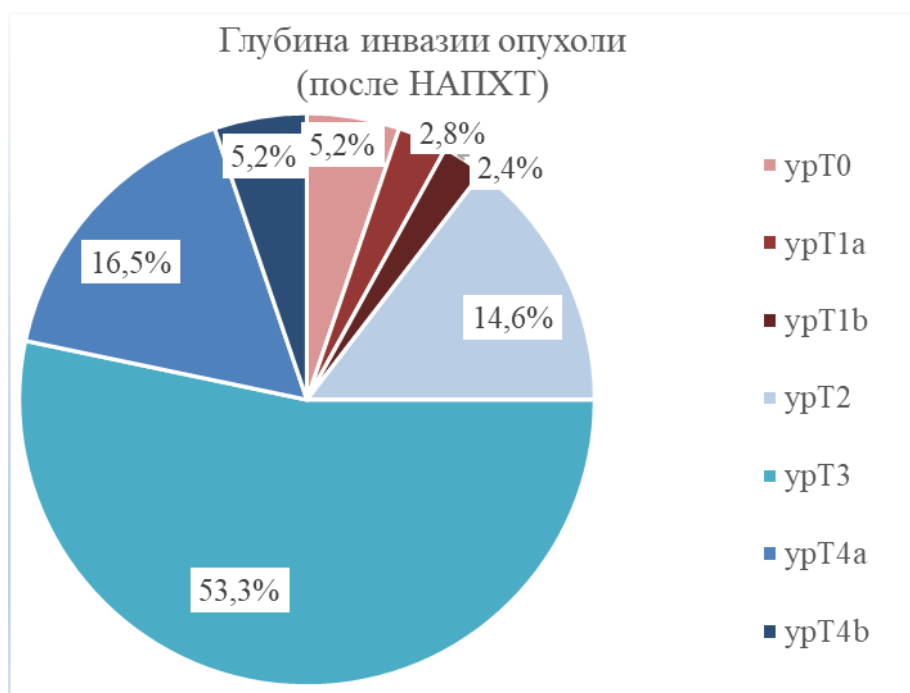


Рисунок 7 – Глубина инвазии опухоли у пациентов после НАПХТ (n=212)

При выявлении опухоли категории pT4b в 2 (0,4%) случаях определялась инвазия в толстую кишку, в 5 (1%) – в мезоколон, в 3 (0,6%) – в диафрагму, в 9 (1,9%) – в поджелудочную железу, в 1 (0,2%) – в печень, в 1 (0,2%) – в переднюю брюшную стенку, помимо этого, при местно-распространенном раке в 192 (40,1%) случаях определялась инвазия в малый сальник и в 110 (23%) – в большой сальник (рисунок 8).



Рисунок 8 – Характер инвазии опухоли при местно-распространенном процессе относительно всей популяции (n=479)

212 (44,3%) из 479 пациентов, включенных в исследование, была проведена неoadьювантная химиотерапия. Из 267 (55,7%), кому НАПХТ не проводилась, 124 (46,4%) пациента были с местно-распространенным процессом (T3-4bN+, T2N+), и химиотерапевтическое лечение не проводилась по причине противопоказаний, отсутствия клинических данных о наличии региональных и отдаленных метастазов и отказа самих пациентов. Как видно из рисунков 6–7, опухоли с глубиной инвазии T3 преобладают как в когорте пациентов без НАПХТ, так и после НАПХТ.

В зависимости от локализации опухоли, ее морфологических особенностей и местного распространения были применены различные типы оперативного вмешательства: 40 (8,4%) пациентам была выполнена проксимальная субтотальная резекция желудка, 166 (34,7%) – дистальная субтотальная резекция, 203 (42,4%) – гастрэктомия, 70 (14,6%) больным ранним раком желудка была выполнена эндоскопическая диссекция как единственный способ лечения заболевания (рисунок 9). Как видно из рисунка 9 большинству пациентов была выполнена гастрэктомия.

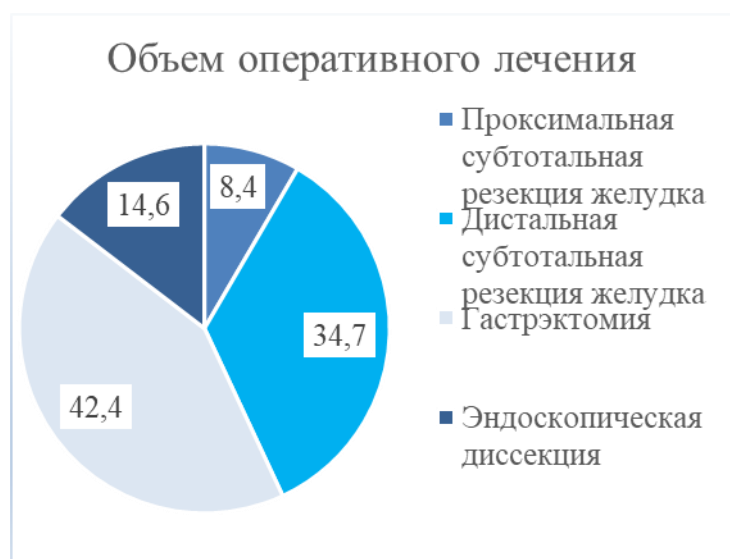


Рисунок 9 – Распределение пациентов в зависимости от объема оперативного вмешательства (n=479)

В общем, по результатам анализа операционного материала, было выявлено 232 (48,4%) пациента категории N+, 189 (39,5%) – N0, из которых у 12 (2,5%) была проведена биопсия сигнальных лимфатических узлов, у 58 (12,1%) пациентов лимфатические узлы патоморфологически проанализированы не были ввиду эндоскопической диссекции опухоли как единственного способа лечения заболевания.

По результатам оперативного вмешательства и анализа макропрепарата, было выявлено 60 (12,5%) пациентов категории M1: 25 (5,2%) – с депозитами в малом сальнике, 18 (3,8%) – в большом сальнике, 15 (3,1%) с единичными депозитами по брюшине, а также 12 (2,5%) случаев – с положительными

перитонеальными смывами, 5 (1%) – в печени, 7 (1,5%) – в яичниках, 1 (0,2%) – в легких. Выявленные интраоперационно единичные метастазы были радикально удалены. Хирургическое лечение олигометастатического рака желудка может рассматриваться у больных с хорошим ответом на системную противоопухолевую терапию, с возможным достижением R0-резекции [4; 411].

90 (18,8%) пациентам выполнены комбинированные резекции: в 10 (2,1%) случаях резецирована печень, в 29 (6,1%) – поджелудочная железа, в 15 (3,1%) – диафрагма, в 23 (4,8%) мезоколон, в 8 (1,7%) – толстая кишка, в 2 (0,4%) – надпочечник, в 1 (0,2%) – перикард, в 2 (0,4%) – легкие, в 2 (0,4%) – брюшная стенка, в 7 (1,5%) – яичник, в 5 (1%) – париетальная брюшина, в 50 (10,4%) удалена селезенка (рисунок 10).



Рисунок 10 – Характер комбинированных резекций при местно-распространенном процессе относительно всей популяции (n=479)

В общей сложности радикально (в объеме R0-резекции) прооперированы 465 (97,1%), нерадикально (с R1/R2-резекцией) – 14 (2,9%) пациентов.

Таким образом, в исследуемую группу вошли мужчины и женщины, преимущественного шестого десятилетия жизни с ранним и местно-распространенным патоморфологически установленным раком желудка.

## 2.2. Методика компьютерной томографии по стандартному протоколу

КТ по стандартному протоколу (КТ-станд) выполнялась на рентгеновском компьютерном томографе Brilliance-64. Прицельной подготовки пациента к исследованию не проводилось. За 10–15 мин до начала исследования пациент принимал per os 5%-ный водный раствор йодсодержащего контрастного препарата в объеме 150–200 мл. Сканирование проводилось на спине.

Непосредственно перед исследованием выполняется сканограмма с определением зоны сканирования – от бифуркации трахеи до уровня подвздошных костей. Параметры сканограммы представлены в таблице 5. При данном протоколе желудок чаще всего находился в спавшемся состоянии либо заполнен пищевыми массами, что могло скрыть наличие образования или, напротив, имитировать патологическое состояние.

Таблица 5 – Стандартный протокол КТ-сканирования

Этапы сканирования	Параметры	Значение
1. Топограмма	kV	120
	mA	50
	Длина	800 мм
2. Артериальная фаза	kV	120
	мAs	250
	Толщина среза	2 мм
	Интервал реконструкции	1 мм
	Pitch	1
	Время ротации трубки	0,75 с
	Задержка сканирования	Bolus tracking
	Позиция ROI	Брюшная аорта
	Значение ROI	150 HU
	Фильтр	Standard «B»
3. Портальная фаза	kV	120
	мAs	250
	Толщина среза	2 мм
	Интервал реконструкции	1 мм
	Pitch	1
	Коллимация	64×2
	Время ротации трубки	0,75 с
	Задержка сканирования	Care Bolus + 50-60 с
Фильтр	Standard «B»	

Как представлено в таблице 5, стандартный протокол исследования включал в себя проведение артериальной и портальной фаз сканирования, что позволяло оценить паренхиматозные органы, сосуды брюшной полости и забрюшинного пространства, костную ткань, абдоминальную клетчатку и мягкие ткани. Малые значения толщины среза и интервала реконструкции способствовали визуализации патологических образований малых размеров и расширяли возможности многоплоскостных и объемных реконструкций. Фильтры средней жесткости способствовали оптимальному балансу четкости границ и «эффекта зернистости» КТ-изображения. Оптимальное контрастное усиление было получено благодаря программе автоматического запуска сканирования по достижению плотности в поле интереса (region of interest, ROI), которое выставлялось на просвет брюшной аорты с пороговым значением плотности – 150 HU.

Сканирование было выполнено с внутривенным болюсным введением йодсодержащего контрастного препарата 300 МЕ/мл в расчете 1,5 мл/кг массы тела, со скоростью введения 3–4 мл/с, в артериальную и портальную фазы контрастирования. Скорость введения контрастного препарата определялась на основе визуальной и пальпаторной оценки состояния периферических вен.

Исследование выполнялось в положении лёжа на спине, с инспираторной задержкой дыхания. Протокол исследования запрограммирован и осуществлялся автоматически.

Таким образом, компьютерная томография по стандартному протоколу была выполнена 208 (43,4%) пациентам, из которых 51 (24,5%) пациенту, прошедшему НАПХТ, КТ выполнялась двукратно: до ХТ и после, непосредственно перед операцией.

### **2.3. Методика компьютерно-томографической пневмогастрографии**

КТ-пневмогастрография выполнялась на рентгеновском компьютерном томографе Brilliance-64. На исследование пациент приходил натощак (период голодания составлял не менее 6 часов). Выполнялась сканограмма с определением

зоны сканирования в положении на спине – от бифуркации трахеи до подвздошных костей. Параметры сканограммы представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Протокол КТ-пневмогастрография

Этапы сканирования	Параметры	Значение
1. Топограмма	kV	120
	мА	50
	Длина	800 мм
2. Артериальная фаза	kV	120
	мAs	250
	Толщина среза	2 мм
	Интервал реконструкции	1 мм
	Pitch	1
	Время ротации трубки	0,75 с
	Задержка сканирования	Bolus tracking
	Позиция ROI	Брюшная аорта
	Значение ROI	150 HU
	Фильтр	Standard «B»
3. Портальная фаза	kV	120
	мAs	250
	Толщина среза	2 мм
	Интервал реконструкции	1 мм
	Pitch	1
	Коллимация	64×2
	Время ротации трубки	0,75 с
	Задержка сканирования	Care Bolus + 50-60 с
Фильтр	Standard «B»	
<p>После окончания портальной фазы сканирования пациент принимал per os газообразующую смесь в составе Acidum Citricum – 1±0,5 г, растворенной в 5±1 мл воды, и Natrii Bicarbonati – 2±0,5 г, запивая небольшим количеством воды в объеме не более 30 мл, и на 240–300 секунде после артериальной фазы выполнялась ранняя отсроченная фаза контрастирования, при этом пациент удерживал образовавшийся газ до окончания сканирования</p>		
4. Топограмма	kV	120
	мА	50
	Длина	800 мм
5. Отсроченная фаза	kV	120
	мAs	250
	Толщина среза	2 мм
	Интервал реконструкции	1 мм
	Pitch	1
	Коллимация	64×2
	Время ротации трубки	0,75 с
	Задержка сканирования	Care Bolus + 240-300 с
Фильтр	Standard «B»	

Пациент удерживал образовавшийся газ до окончания сканирования. Для лучшей визуализации использовалось полипозиционное сканирование в отсроченную фазу: при локализации опухоли в кардиальном отделе и своде желудка, в том числе для оценки возможного распространения на пищевод, – на животе, в антральном отделе, для исключения распространения на двенадцатиперстную кишку – на левом боку, при локализации опухоли в теле желудка – на спине.

Полипозиционное сканирование помогало переместить содержимое желудка и расправить газом спавшиеся отделы в месте локализации опухоли. Эффект раздутого желудка газообразующей смесью – достаточно краткосрочный процесс, образовавшийся газ частично проходит в тонкую кишку, частично выходит через рот, что способствовало активизации перистальтики. Отрыжка могла явиться причиной развития артефактов, тем самым артериальная или венозная фаза могла быть испорчена. Помимо этого, учитывалось, что операция проводится в условиях ненаполненного желудка, и необходимо сопоставление информации, полученной во время одного исследования, без растяжения желудка и с растяжением. Проведение раздувания желудка в раннюю отсроченную фазу контрастирования явилось оптимальным: границы образования визуализировались на КТ-изображениях наиболее четко ввиду различий скорости вымывания контрастного вещества из неизмененных стенок желудка и опухоли.

Из трех видов пероральных агентов (положительных – контрастный препарат, отрицательных – газ и нейтральных – вода) именно отрицательный предпочтителен при построении трехмерных реконструкций с использованием опции виртуальной гастроскопии (рисунок 11).



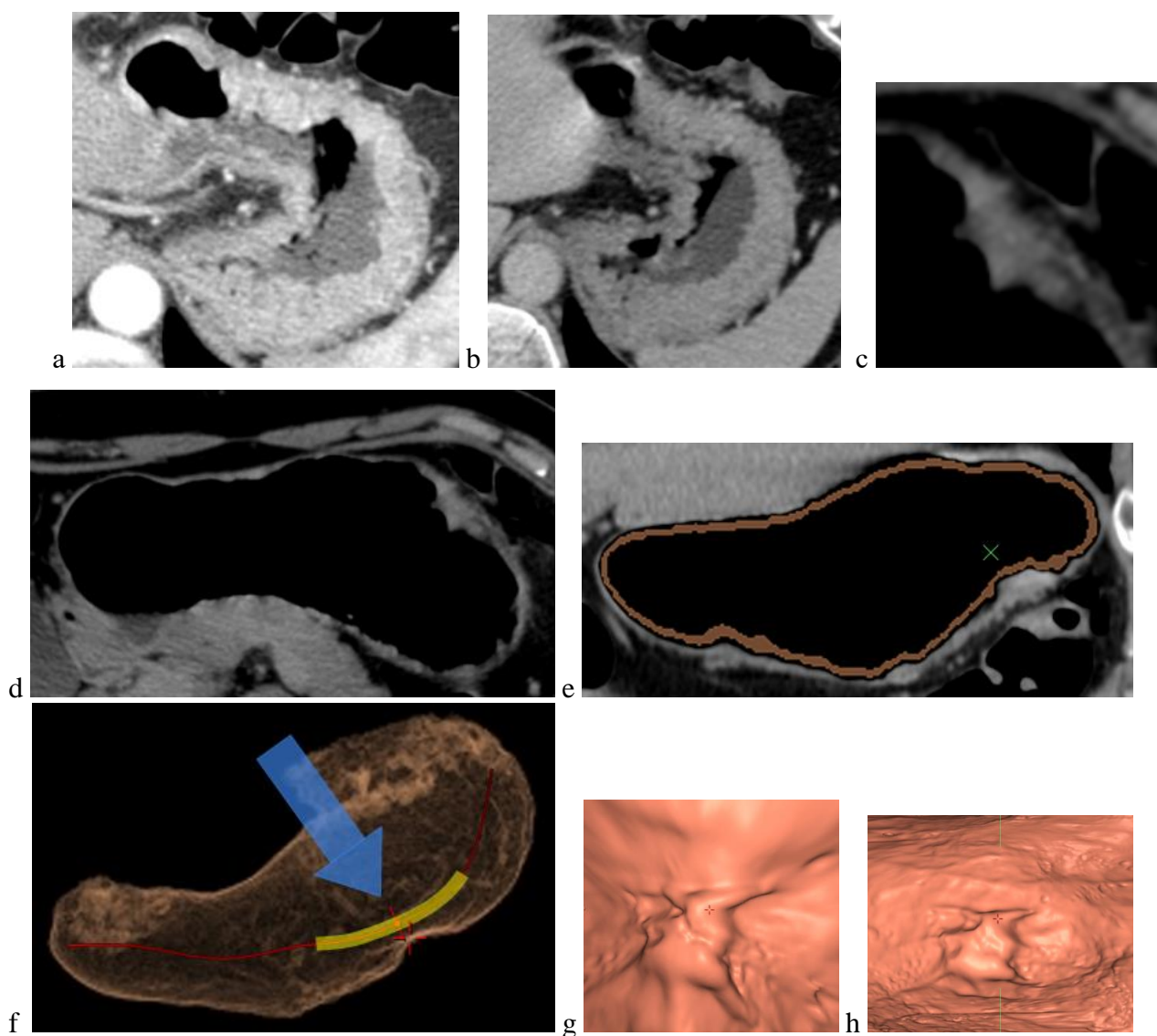


Рисунок 11 – Рак желудка категории Т3.

В артериальную и портальную фазы сканирования (а, б) РЖ категории Т3 не визуализируется при КТ по стандартному протоколу без прицельной подготовки желудка к исследованию.

Визуализация этого же случая РЖ при проведении КТ-пневмогастрографии с трехмерной реконструкцией и виртуальной гастроскопией (с–h)

Перед интерпретацией полученных КТ-изображений оценивалось качество подготовки пациента, достаточность растяжения просвета желудка. Недостаточное растяжение могло помешать выявлению патологических изменений, что было необходимо учитывать при анализе полученных результатов. Для обнаружения и определения локализации опухоли проводился анализ 2D- и 3D-изображений, виртуальной гастроскопии. Любое атипичное

изменение структуры рельефа желудочных складок (истончение, гипертрофия, конвергенция, деформация с образованием площадки, ниши или неравномерных утолщений) обращало на себя внимание и было сопоставлено со всеми фазами сканирования 2D- и 3D-изображений. При обнаружении патологических изменений определялась точная локализация с указанием отдела и стенки желудка, протяженность изменений, проксимальная и дистальная границы. Сопоставление всех фаз сканирования 2D- и 3D-изображений также давало информацию в определении морфологического типа опухоли. Затем определялась глубина инвазии опухоли с помощью 2D-изображений посредством анализа аксиальных, коронарных и сагиттальных изображений.

Таким образом, компьютерно-томографическая пневмогастрография (КТ-ПГГ) была выполнена 271 (56,6%) пациенту, из которых 162 (59,8%) пациентам, прошедшим НАПХТ, КТ выполнялась двукратно: до ХТ и после, непосредственно перед операцией.

#### **2.4. Компьютерно-томографическая семиотика опухолевой инвазии стенки желудка**

Критерии оценки глубины опухолевой инвазии стенки желудка были сформулированы с учетом Международной классификации злокачественных новообразований (TNM), сопоставлением с патоморфологическими данными. Категория Т оценивалась посредством аксиальных, сагиттальных, коронарных КТ-изображений и трехмерных реконструкций.

Для визуализации раннего рака желудка с глубиной инвазии в пределах слизистого и подслизистого слоя стенки необходимо обеспечение адекватного растяжения просвета органа, а также применение опции виртуальной гастроскопии. Характерными КТ-признаками рака желудка категории T<sub>1a</sub> являлась деформация или «уплощение» внутреннего слоя стенки, который соответствовал слизистому, также определялось его утолщение. Под измененным внутренним слоем дифференцировался глубже лежащий слой в виде тонкой ровной гиподенсной полоски, который соответствовал подслизистой основе.

Остальная часть стенки желудка на уровне изменений была интактна (рисунок 12).

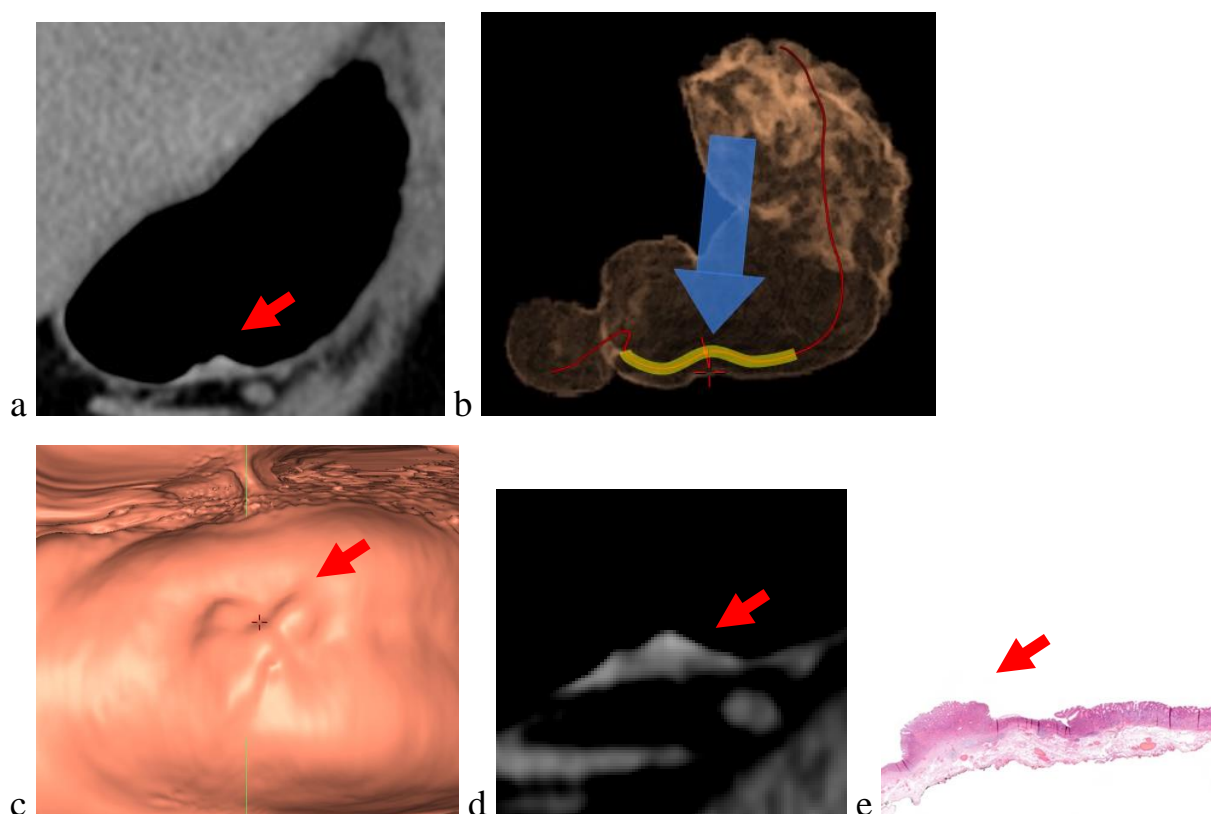


Рисунок 12 – Ранний рак желудка с глубиной инвазии cT1a/pT1a с локализацией в нижней трети тела желудка по большой кривизне, 0-IIa – 0-IIIc типа (a–e).

a, d – визуализация опухоли в коронарной проекции при КТ-пневмогастрографии;

b, c – визуализация опухоли при виртуальной гастроскопии;

e – микропрепарат после проведения эндоскопической диссекции в подслизистом слое раннего рака желудка, ограниченного слизистой оболочкой стенки (pT1a)

КТ-признаками рака желудка категории T1b являлось утолщение внутреннего слоя стенки (соответствовал слизистому) и его деформация. Глубже лежащий гиподенсный слой на этом же уровне, соответствующий подслизистой основе, представлялся деформированным, утолщенным или истонченным. Остальная часть стенки желудка на уровне изменений была интактна (рисунок 13).

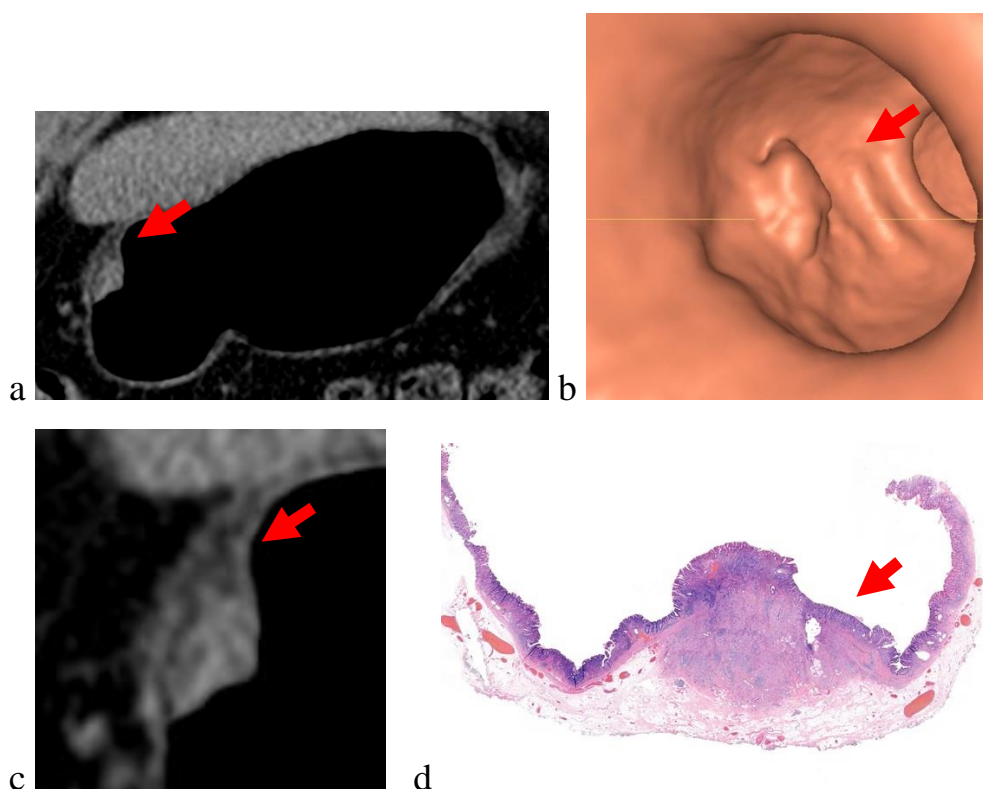


Рисунок 13 – Ранний рак желудка с глубиной инвазии cT1b/pT1b с локализацией в нижней трети тела желудка по передней стенке, 0–Is типа (a–d).

a, c – визуализация опухоли в коронарной проекции при КТ-пневмогастрографии;  
 b – визуализация опухоли при виртуальной гастроскопии; d – микропрепарат после проведения эндоскопической диссекции опухоли в подслизистом слое (pT1b)

Для рака желудка категории T2 были характерны следующие КТ-признаки: утолщение и деформация внутреннего слоя стенки, который соответствует слизистой, деформация и истончение глубже лежащего гиподенсного слоя на этом же уровне (соответствует подслизистой основе), отсутствие дифференцировки границ между вторым и следующим более глубоким слоем, соответствующим мышечному, наружный контур желудка при этом был четкий и ровный (рисунок 14).

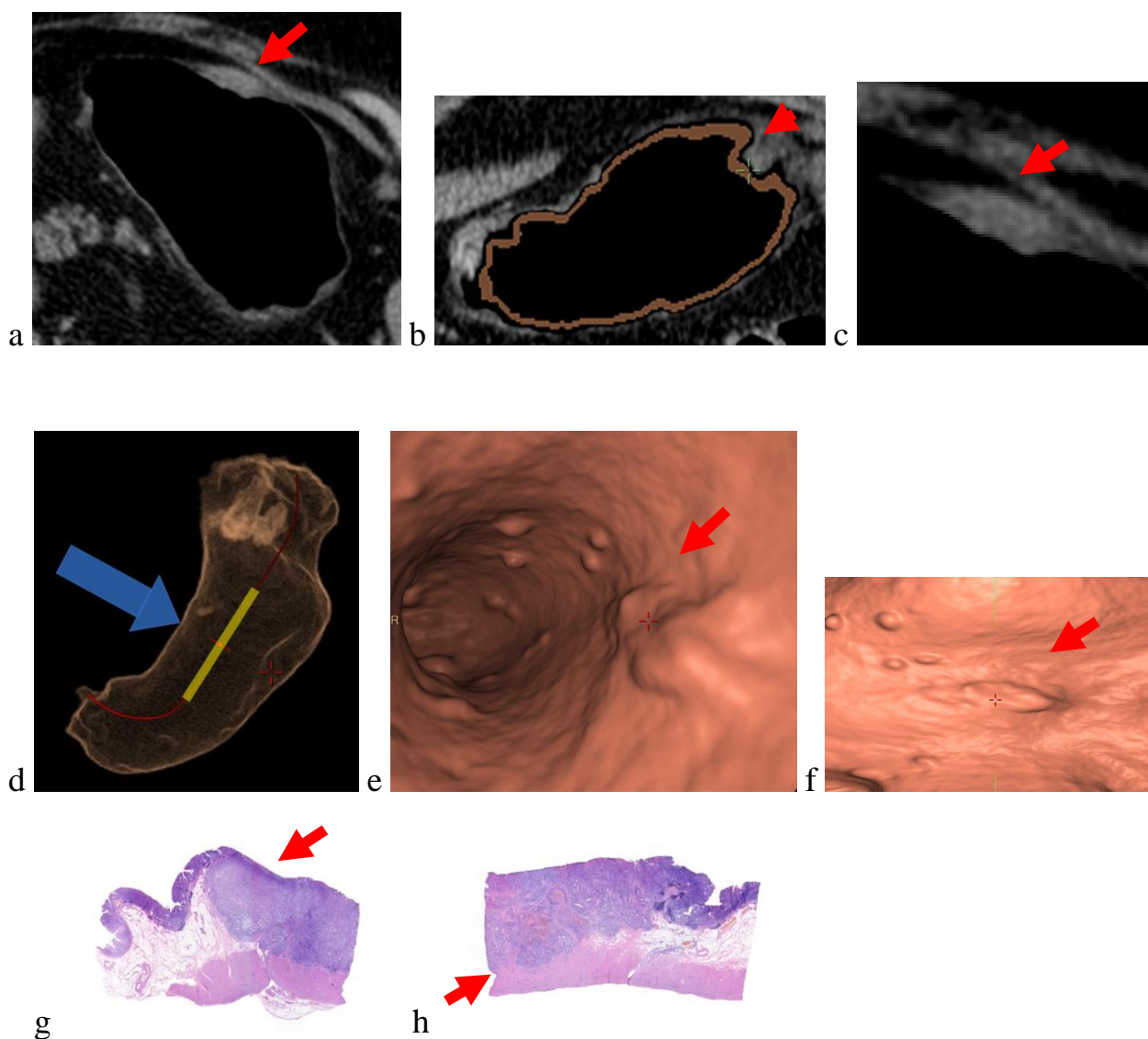


Рисунок 14 – Рак желудка с глубиной инвазии cT2/pT2 с локализацией в нижней трети тела желудка по большой кривизне, 4 тип по классификации Borjmann (a–h).

Визуализация опухоли в аксиальной проекции (a, b) и в коронарной проекции (c)

при КТ-пневмогастрографии;

d–f – визуализация опухоли при виртуальной гастроскопии;

g, h – микропрепарат после проведения гастрэктомии (pT2)

При раке категории T3 отмечалось утолщение и деформация всей толщи стенки желудка с нарушением дифференцировки слоев. Наружный контур стенки желудка на уровне опухоли четкий, но не ровный. Также возможно повышение плотности прилежащей клетчатки малого и/или большого сальника (рисунок 15).

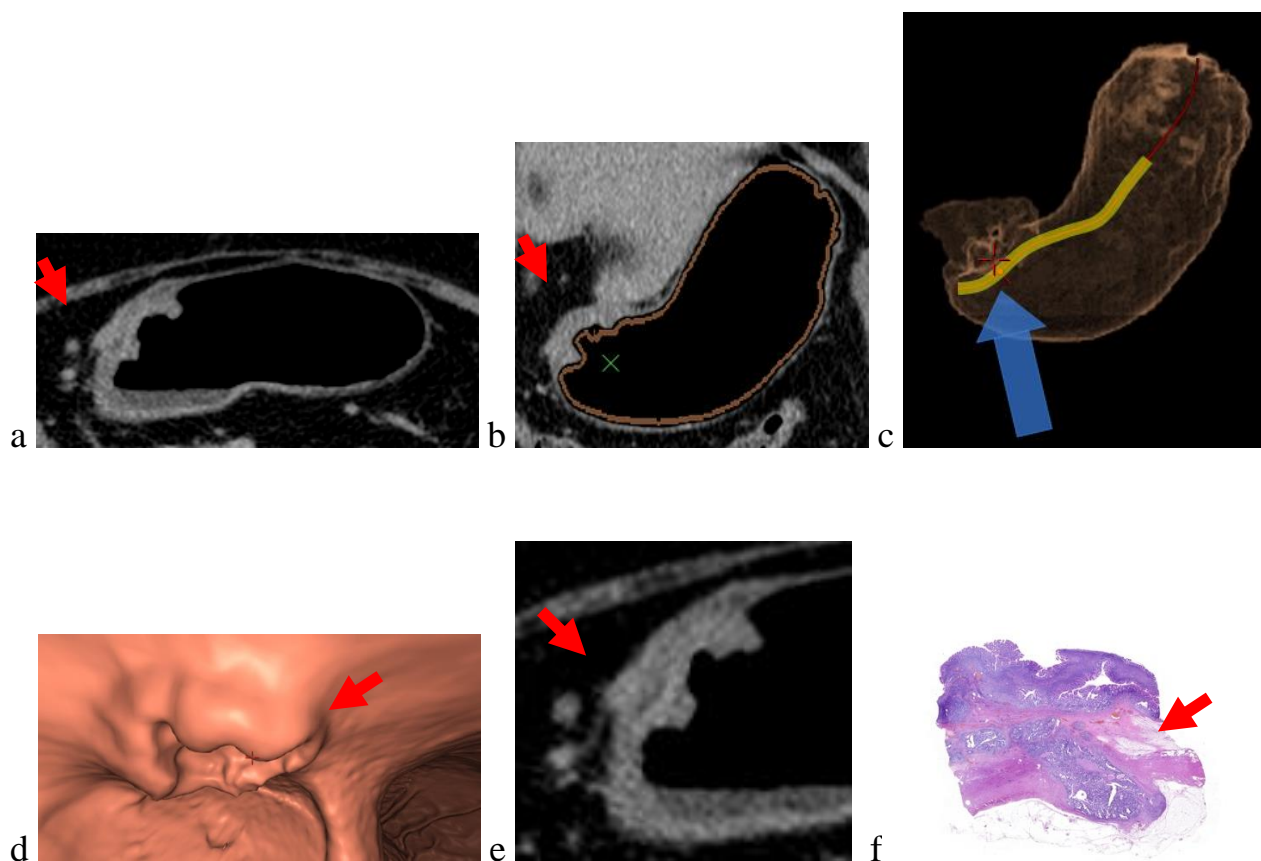


Рисунок 15 – Рак желудка с глубиной инвазии cT3/pT3 с локализацией на границе антрального отдела и нижней трети тела желудка по передней стенке с распространением на малую и большую кривизну, 2 тип по классификации Borrmann (a–f).

Визуализация опухоли в аксиальной проекции (a, e) и в коронарной проекции (b) при КТ-пневмогастрографии; c, d – визуализация опухоли при виртуальной гастроскопии; f – микропрепарат рака желудка после проведения гастрэктомии (pT3)

При раке желудка с глубиной инвазии T4a определялось утолщение и деформация всей толщи стенки желудка с нарушением дифференцировки слоев, наружный контур представлялся нечетким и неровным, определялось повышение плотности прилежащей перигастральной клетчатки со стороны связочного аппарата желудка, вовлеченного в процесс, прилежащие органы были интактны, (рисунок 16).

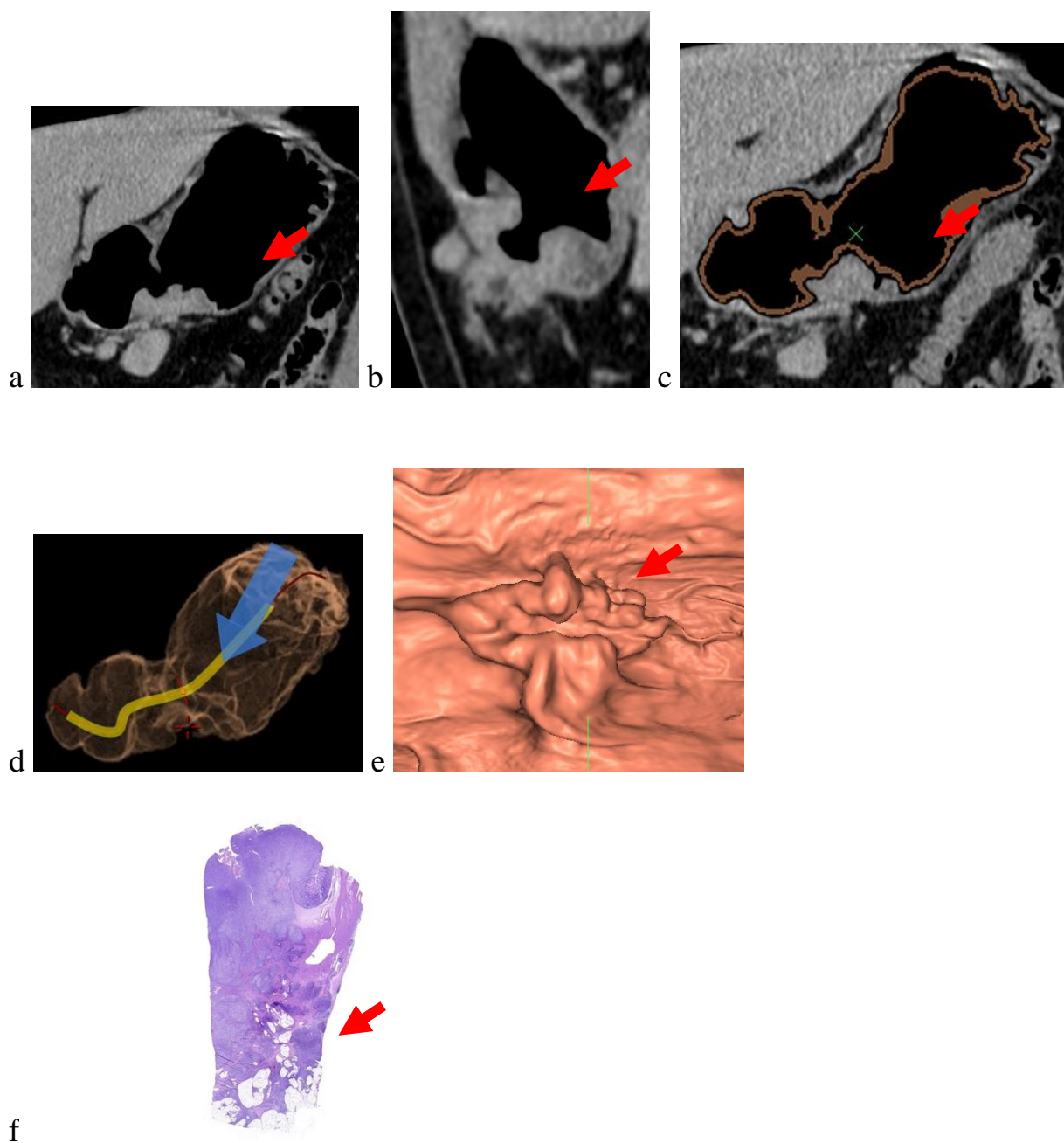


Рисунок 16 – Рак желудка с глубиной инвазии сT4a/pT4a с локализацией на границе антрального отдела и нижней трети тела желудка по большой кривизне с распространением на переднюю и заднюю стенки, 3 тип по классификации Borrmann (a–f).

Визуализация опухоли в коронарной проекции (а, с) и в сагиттальной проекции (b) при КТ-пневмогастрографии; d, e – визуализация опухоли при виртуальной гастроскопии; f – микропрепарат рака желудка после проведения гастрэктомии (pT4a)

При раке желудка категории T4b определялось утолщение и деформация всей толщи стенки желудка с нарушением дифференцировки слоев, наружный

контур был нечетким и неровным. Отмечалось повышение плотности прилежащей перигастральной клетчатки со стороны связочного аппарата желудка, вовлеченного в процесс, а также отсутствие дифференцировки границ с соседними органами за счет опухолевой инфильтрации, отмечался атипично неровный контур прилежащего к опухоли органа (рисунок 17).

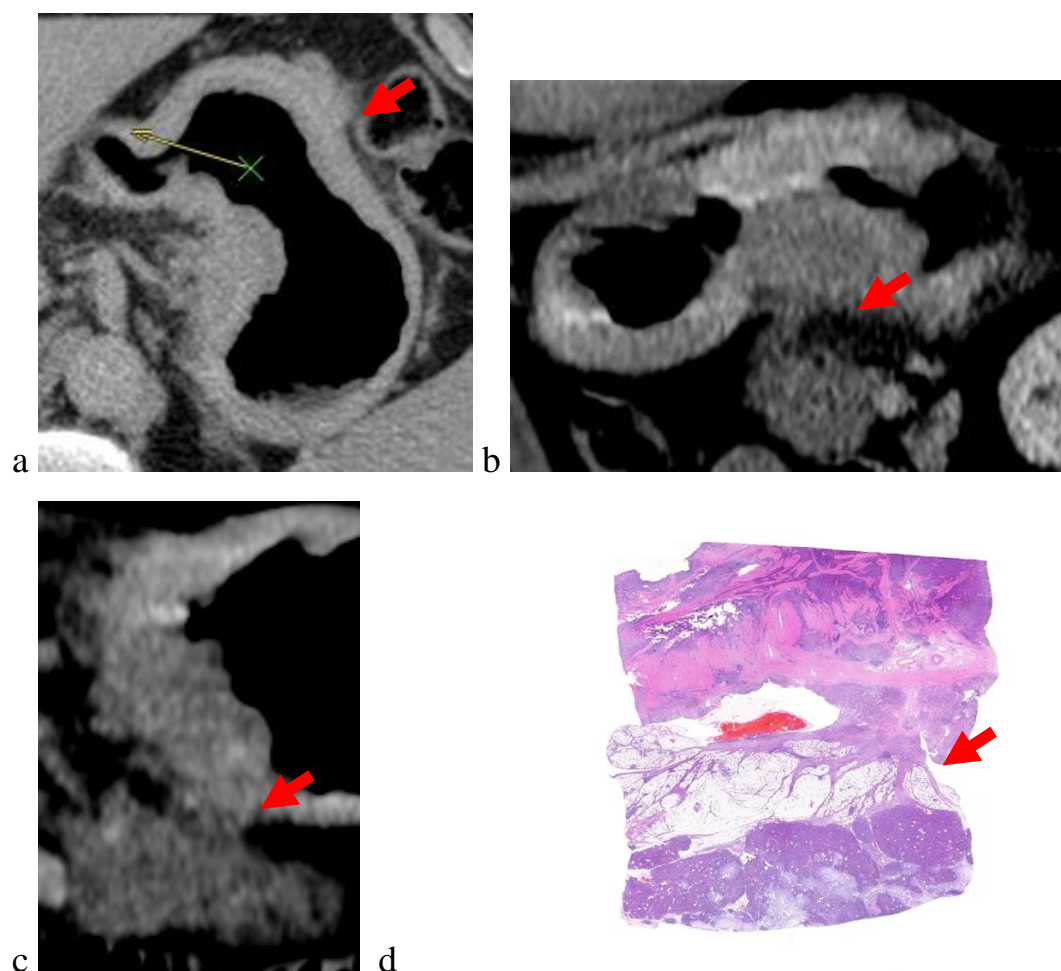


Рисунок 17 – Рак желудка с тотальным поражением органа, глубиной инвазии сT4b/pT4b с распространением на связочный аппарат желудка, инвазией в тело поджелудочной железы, 4 тип по классификации Borrmann (a–d). Визуализация опухоли в аксиальной (a), коронарной (b) и сагиттальной проекции (c) при КТ-пневмогастрографии; d – микропрепарат рака желудка после проведения гастрэктомии (pT4b)

Таким образом, с учетом TNM-классификации и сопоставления с патоморфологическими данными были сформулированы критерии оценки



глубины опухолевой инвазии стенки желудка с помощью компьютерной томографии.

## **2.5. Биомаркеры визуализации, используемые для определения типов рака желудка по классификации Lauren и степени ответа на неоадьювантную химиотерапию**

С целью решения поставленных задач были проанализированы количественные и качественные биомаркеры визуализации рака желудка и парагастральных лимфатических узлов, которые способны отражать морфологические особенности опухоли. Изучение биомаркеров проводилось у пациентов, которым была проведена КТ-ППГ (n=271), и все полученные показатели фиксировались в базе данных в Excel.

Измерение денситометрических показателей плотности опухоли желудка проводилось в артериальную, портальную и отсроченную фазы сканирования в пяти – десяти разных точках в зависимости от ее размера: при размере опухоли менее 5 см – в пяти точках, от 5 см до 7 см – в семи, более 7 см – в десяти.

В общей сложности у 213 (78,6%) пациентов из 271 получены показатели плотности во все фазы сканирования, то есть, когда опухоль визуализировалась не только в отсроченную фазу с раздуванием желудка. У 51 (18,8%) пациента без НАПХТ показатели плотности опухоли измерялись однократно в артериальную, портальную и отсроченную фазы сканирования. При этом у 162 (59,8%) пациентов, получавших НАПХТ, показатели плотности опухоли желудка во все фазы сканирования фиксировались двукратно – как до начала терапевтического лечения, так и после, непосредственно перед операцией (рисунок 18).

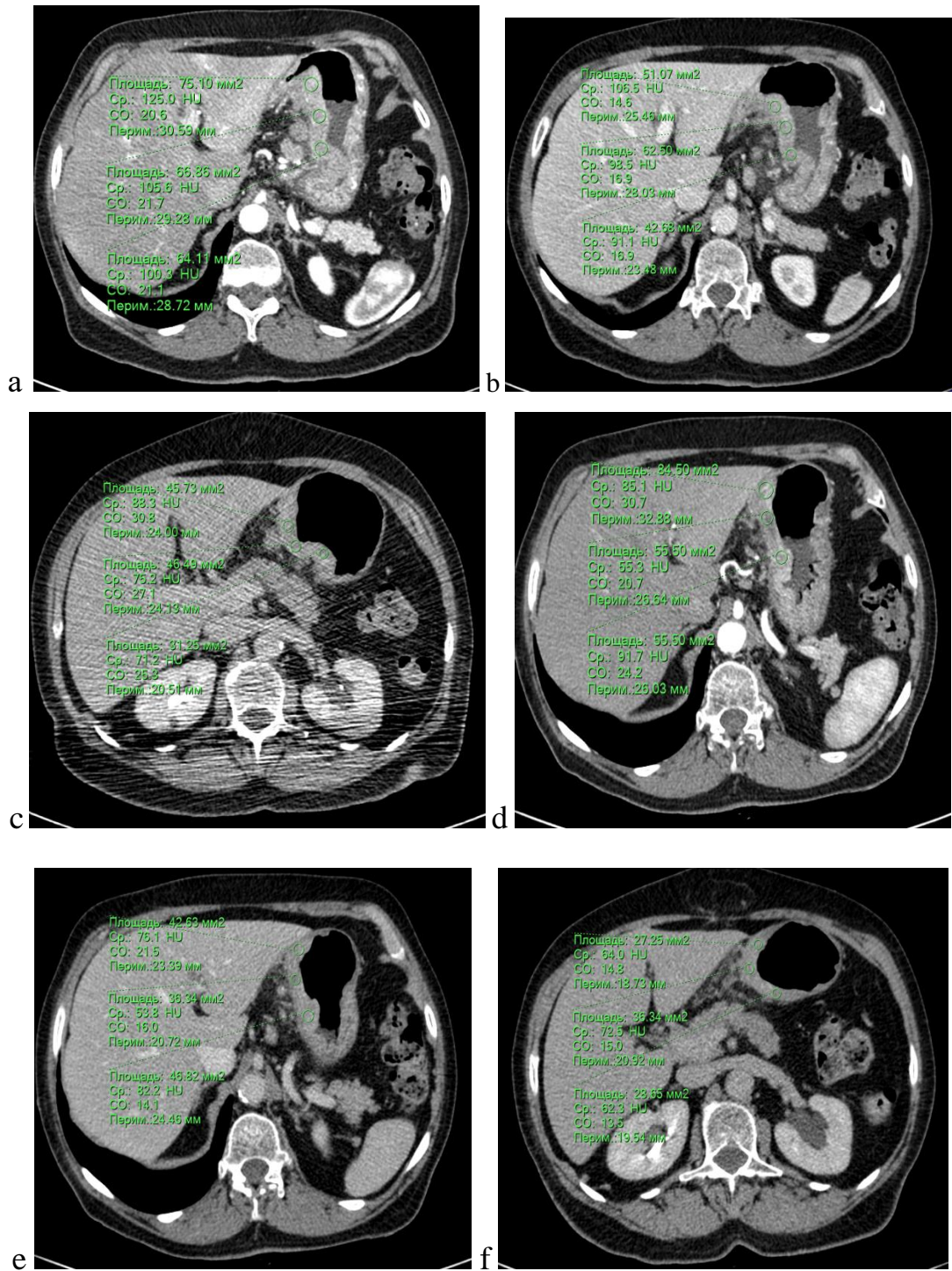


Рисунок 18 – Измерение денситометрических показателей плотности опухоли в артериальную, портальную и отсроченную фазы сканирования у больного местно-распространенным раком желудка до проведения НАПХТ (a, b, c) и после НАПХТ (d, e, f)

Всем 162 (59,8%) пациентам, получавшим НАПХТ, двукратно вручную проводилось измерение объема опухоли при КТ-ПГГ, выполненной как перед

проведением НАПХТ, так и после НАПХТ, перед оперативным вмешательством (рисунок 19).

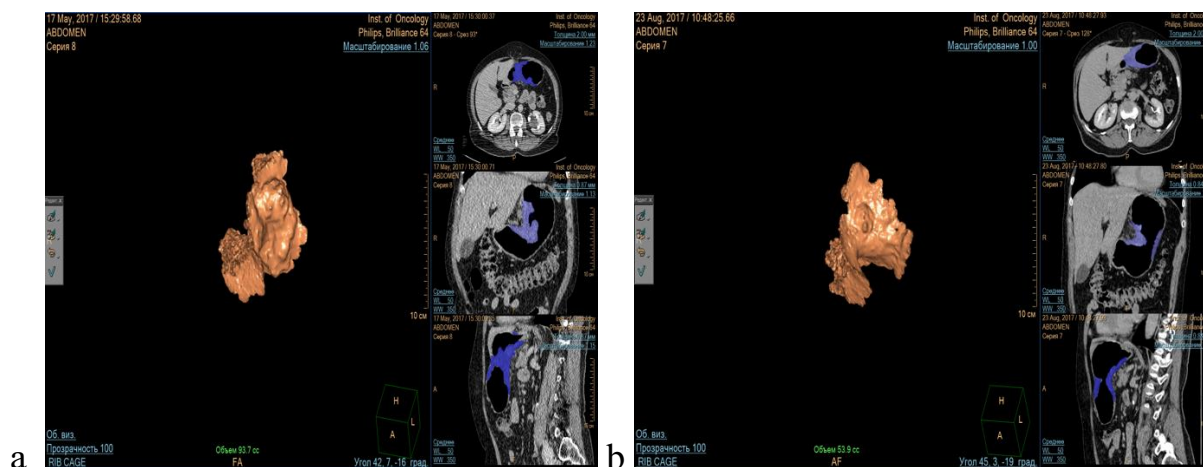


Рисунок 19 – Измерение объема опухоли желудка у больного местно-распространенным раком желудка до проведения НАПХТ (а) и после НАПХТ (б)

У всех 213 (78,6%) пациентов данной группы фиксировались линейные размеры региональных парагастральных лимфатических узлов в аксиальной плоскости по короткой и по длинной оси. Измерялись парагастральные лимфатические узлы наиболее крупных размеров, которые считались метастатически пораженными, по данным КТ (N+). Если лимфатические узлы были без признаков структурных изменений и пациент трактовался, по данным КТ, как N0, то измерялись наиболее крупные региональные парагастральные лимфатические узлы (рисунок 20).

У всех 213 (78,6%) пациентов данной группы проводились измерения денситометрических показателей плотности региональных парагастральных лимфатических узлов в артериальную, портальную и отсроченную фазы сканирования. У 162 (59,8%) пациентов, получавших НАПХТ, линейные размеры парагастральных лимфатических узлов и измерения показателей плотности лимфатических узлов во все фазы сканирования проводились как до начала НАПХТ, так и после НАПХТ (рисунок 21).

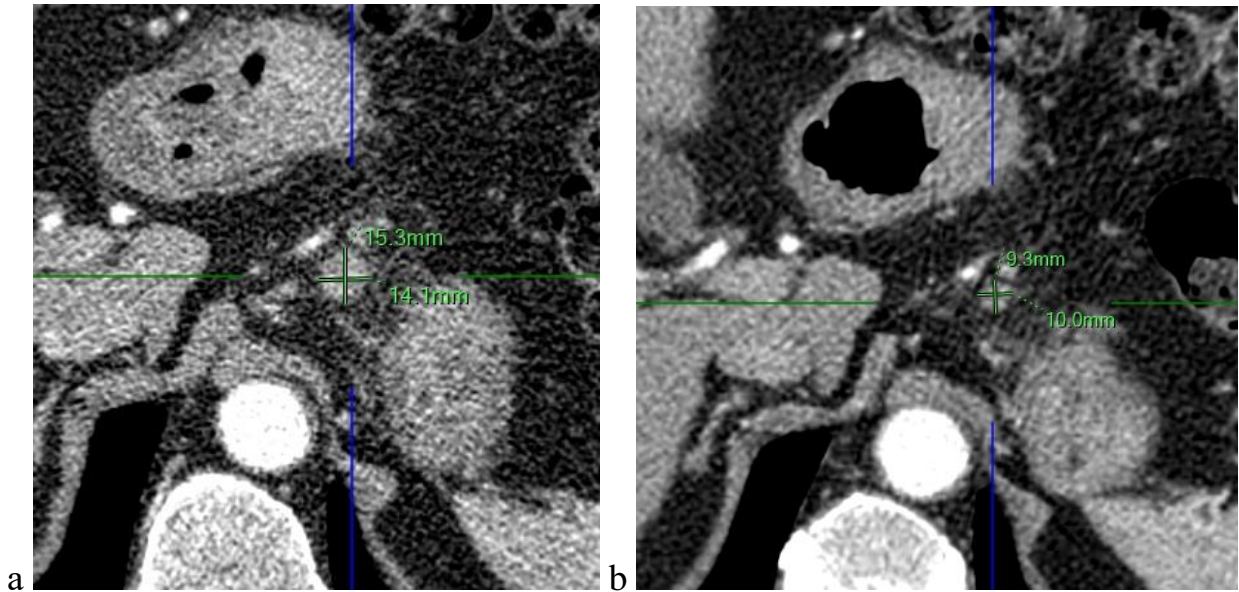


Рисунок 20 – Измерение линейный размеров парагастральных лимфатических узлов в аксиальной плоскости у больного местно-распространенным раком желудка до проведения НАПХТ (а) и после НАПХТ (б)

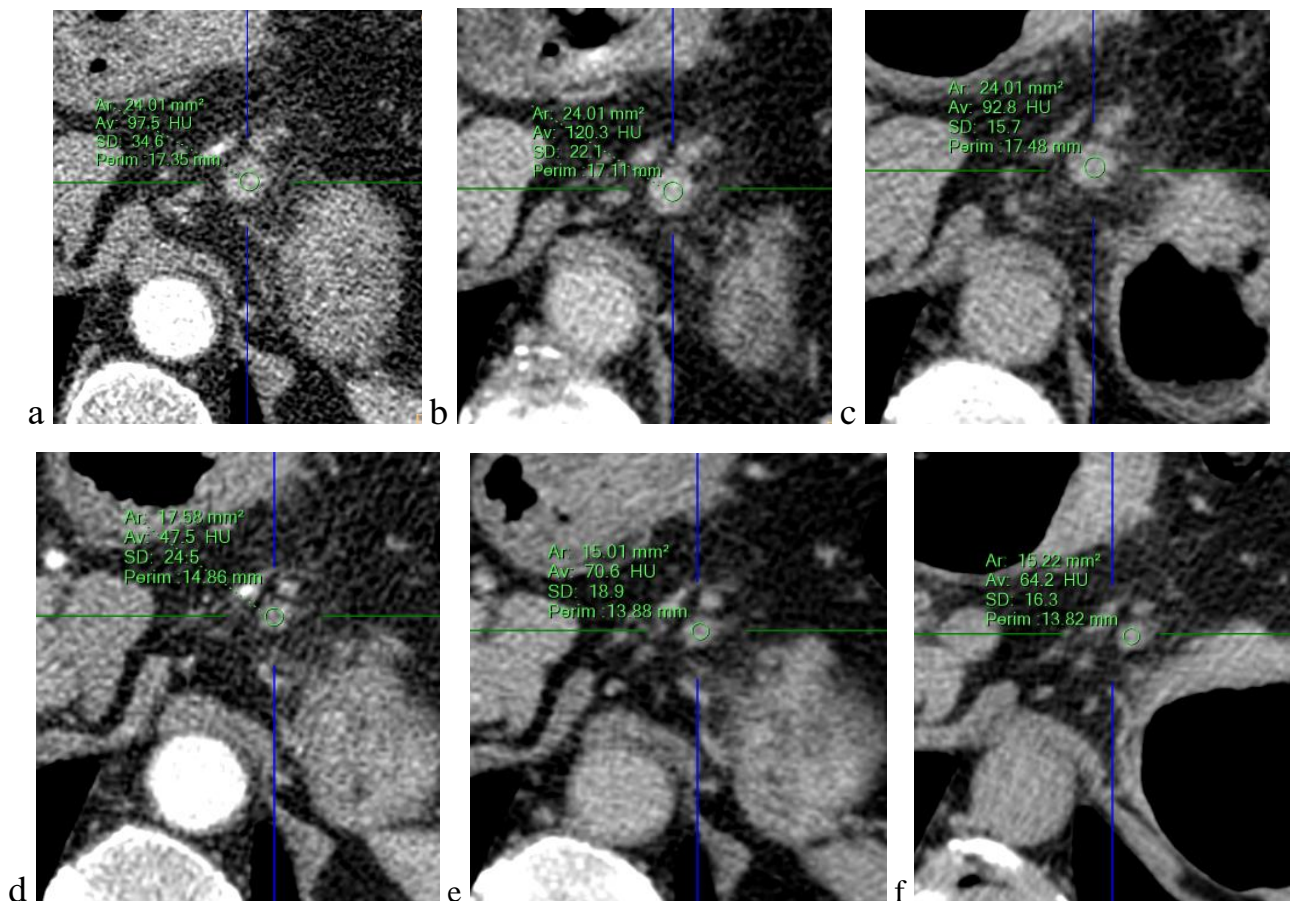


Рисунок 21 – Измерение денситометрических показателей плотности парагастральных лимфатических узлов в артериальную, портальную и отсроченную фазы сканирования у больного местно-распространенным раком желудка до проведения НАПХТ (а, б, с) и после НАПХТ (д, е, ф)

Таким образом, на каждого из 51 пациента без НАПХТ было определено от 20 до 35 качественных и количественных биомаркеров визуализации. На каждого из 162 пациентов, получавших НАПХТ, было определено от 42 до 82 биомаркеров визуализации.

## **2.6. Патоморфологическая оценка послеоперационного материала**

Оценка гистологических препаратов производилась в соответствии с рекомендациями Американского колледжа патологов (College of American Pathologists) версия 4.1.0.0 и классификации опухолей желудочно-кишечного тракта ВОЗ (2019) (WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2019), пятое издание.

Извлеченный препарат (рисунок 22, а) помещался в 10%-ный раствор нейтрального формалина и доставлялся в патологоанатомическое отделение, где фиксировался в течение 24 часов. После фиксации препарат извлекался из формалина. Определялись макроскопические характеристики препарата в целом, макроскопические характеристики опухоли с оценкой морфологического типа роста, локализации, размеров, расстояния от опухоли до границ резекции.

В препарате выделялись лимфатические узлы согласно классификации JGCA (1998). Затем препарат рассекался параллельными разрезами (рисунок 22 б, с) с последующей стандартной парафиновой проводкой и изготовлением серийных и ступенчатых гистологических срезов, с окрашиванием гематоксилином и эозином. Микроскопически оценивалась глубина инвазии опухоли, наличие опухолевых клеток вблизи зоны резекции, наличие метастазов в лимфатических узлах, малом и большом сальнике (рисунок 22, d). Также оценивалось общее число удаленных и метастатически пораженных лимфатических узлов.

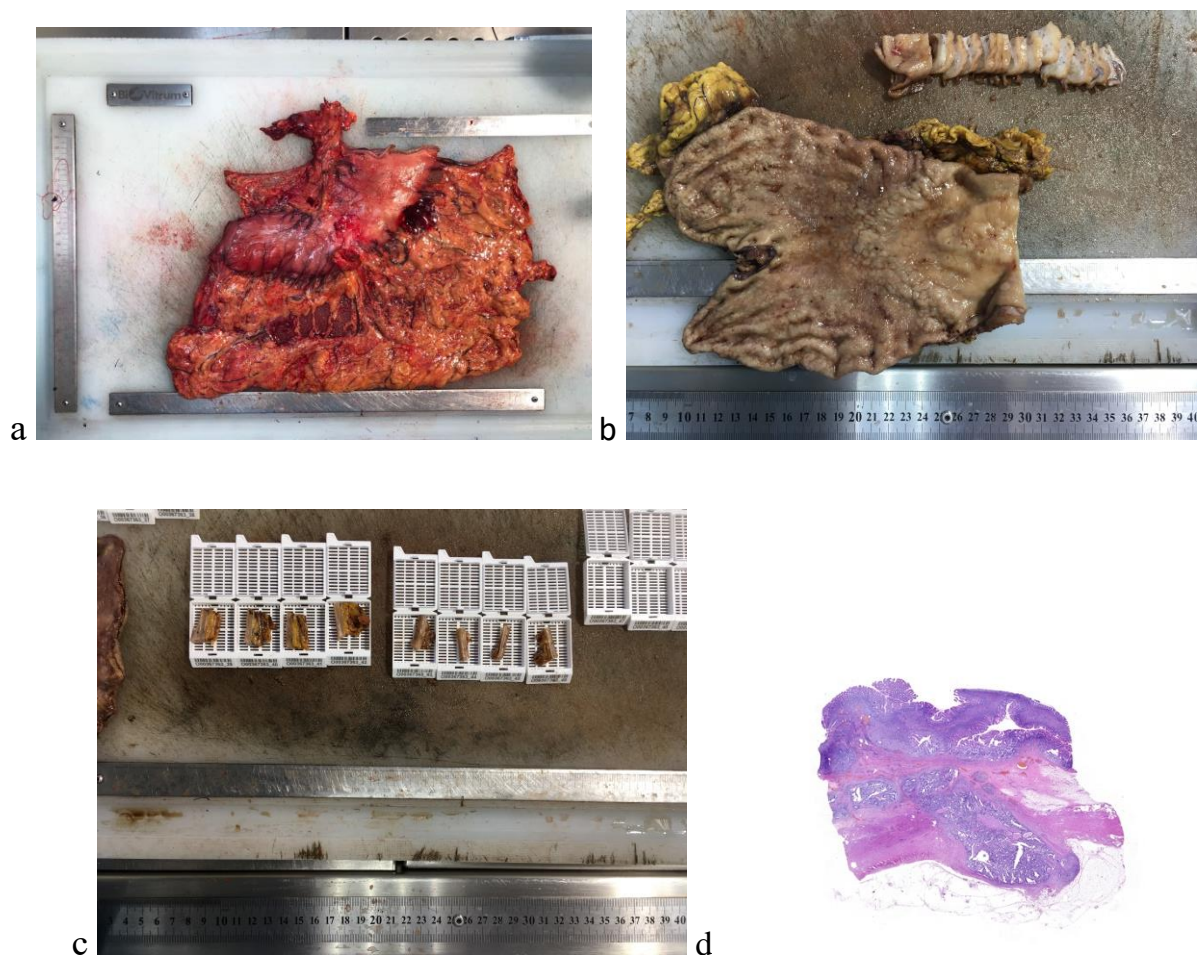


Рисунок 22 – Извлеченный препарат с опухолью желудка с резецированным малым и большим сальником после дистальной субтотальной резекции (a); макропрепарат после фиксации (b); серийные гистологические срезы макропрепарата (c); микропрепарат рака желудка с инвазией в клетчатку сальника (d)

Оценка радикальности оперативного вмешательства указывалась следующим образом: R0 – отсутствие опухолевых клеток вблизи границ резекции, R1 – наличие опухолевых клеток в линии резекции микроскопически, R2 – наличие опухолевых клеток в линии резекции макроскопически, Rx – в случае невозможности оценить границы опухоли при ее фрагментации.

Так как 212 пациентам, включенным в исследование, была проведена неoadьювантная химиотерапия, им проводилась оценка степени патоморфоза опухоли желудка на послеоперационном этапе. Для этого выполнялась оценка пролиферативных изменений опухолевых клеток, оценивались элементы соединительной ткани, выраженность фиброза, некроза, воспалительной

инфильтрации. Использовалась четырехступенчатая патоморфологическая градация степени ответа (TRG) по классификации Японской ассоциации рака желудка (JGCA, 3rd English edition), основанная на соотношении остаточной опухолевой ткани, способной к пролиферации, к ложу опухоли:

- 0 степень, TRG 0 – нет эффекта (признаки регресса отсутствуют);
- I степень, TRG 1 – слабый эффект:
  - TRG 1a – жизнеспособные опухолевые клетки занимают  $>2/3$  области опухоли;
  - TRG 1b – жизнеспособные опухолевые клетки остаются  $>1/3$  области опухоли, но  $<2/3$ ;
- II степень, TRG 2 – значительный эффект (жизнеспособные опухолевые клетки занимают  $<1/3$  области опухоли);
- III степень, TRG 3 – полный ответ (нет жизнеспособных опухолевых клеток).

Таким образом, патоморфологическое исследование удаленного препарата включало в себя все необходимые критерии оценки макро- и микропрепарата для достоверного анализа распространенности опухолевого процесса и определения степени патоморфоза.

## **2.7. Методы статистической обработки результатов исследования**

Были проанализированы медицинская документация, проведенные исследования пациентов, получавших лечение по поводу рака желудка в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2011 по 2018 год.

Как проспективная, так и ретроспективная полученная информация фиксировалась в электронной базе данных с помощью программы Microsoft Excel в составе программного пакета Microsoft Office 2017. Анализ данных и статистическая обработка проводились с применением пакета модулей Statistica, v. 9.0 и SPSS Statistica v. 25.

Для описания количественных показателей применены среднее арифметическое значение, медиана, стандартное отклонение; для категориальных

показателей – проценты и частоты. Круговые и столбиковые диаграммы были построены для демонстрации частотных характеристик показателей. Для оценки значимости различий между качественными характеристиками показателей применялся непараметрический метод  $\chi^2$  Пирсона.

Анализ диагностической эффективности метода проводился с помощью операционных характеристик:

- чувствительность (%) =  $\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\%$ ;
- специфичность (%) =  $\text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100\%$ ;
- точность (%) =  $(\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ЛО} + \text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100\%$ ;
- предсказательная ценность положительного результата (%) =  $\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП}) \times 100\%$ ;
- предсказательная ценность отрицательного результата (%) =  $\text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛО}) \times 100\%$ ,

где ИП – истинно положительные результаты, ИО – истинно отрицательные результаты, ЛП – ложноположительные результаты, ЛО – ложноотрицательные результаты.

Анализ биомаркеров визуализации проводился с помощью специализированного для обработки данных мультипарадигмального языка программирования R с применением программных модулей для вычислительной и графической обработки данных – стандартных библиотек и библиотек pROC, ggplot2, party, dplyr и tidyr. Прогностическая модель была построена методом дерева условного вывода (Conditional Inference Trees) с трехкратной 10-блочной перекрестной валидацией, также с помощью языка программирования R и библиотек random Forest, caret, party, dplyr и tidyr как метода построения предсказательных моделей.

При анализе диагностической эффективности методов исследования проводился ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника). Для этого использовался программный пакет статистического анализа для биомедицинских наук Medcalc, v. 19.0.5.



Как дополнительный критерий применялась оценка площади под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC), показатели которой сравнивались с экспертной шкалой, с последующим суждением о качестве модели. Чем выше коэффициент площади под кривой, тем выше информативность диагностического метода, при этом значение 0,5 соответствует случайному распределению.

Отдаленные результаты лечения изучались на основании амбулаторных карт больных и путем телефонного опроса. Для всех пациентов показатели общей выживаемости рассчитывались со дня выполнения оперативного вмешательства до даты последнего контакта или смерти. Время до прогрессирования заболевания рассчитывалось от даты оперативного вмешательства до возникновения отдаленных метастазов или локорегионального рецидива. Пациенты без признаков прогрессирования заболевания и оставшиеся в живых цензурировались во время последнего контакта. Пациенты, умершие не по причине основного заболевания, цензурировались по дате смерти. Общая и безрецидивная выживаемость оценивалась методом Каплана–Майера. Для сравнения двух кривых выживаемости применялся непараметрический логарифмический ранговый критерий (Log-Rank Test).

При всех изучаемых факторах различия считались достоверными с вероятностью не менее 95% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, использованы актуальные средства универсальных статистических вычислений и специфические алгоритмы для решения поставленных задач.

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ ПНЕВМОГАСТРОГРАФИИ В ДИАГНОСТИРОВАНИИ РАКА ЖЕЛУДКА В СРАВНЕНИИ С ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ**

#### **3.1. Визуализация рака желудка и определение категории Т**

Всем 479 больным, вошедшим в исследование на начальном этапе стадирования, выполнена КТ: 208 – по КТ-станд без прицельной подготовки желудка к исследованию; 271 – с прицельной подготовкой желудка к исследованию по протоколу КТ-ПГГ. Изучение возможностей КТ-ПГГ и показатели их эффективности проводилось в сравнении с КТ-станд и патоморфологическими данными. Критерий Т РЖ методом КТ-станд и КТ-ПГГ определялся с учетом Международной классификации стадий злокачественных новообразований (TNM-классификации). Категория Т оценивалась анализом аксиальных, коронарных, сагиттальных КТ-изображений, а также трехмерных реконструкций.

##### **3.1.1. Оценка эффективности компьютерной томографии по стандартному протоколу в диагностировании рака желудка и определении категории Т**

Пациенты, которым была выполнена КТ-станд, распределились следующим образом: 61 (29,3%) больной с патологической глубиной инвазии pT/ypT1, 23 (11,1%) – pT/ypT2, 94 (45,2%) – pT/ypT3, 30 (14,4%) – pT/ypT4.

Из 208 пациентов при КТ-станд опухоль желудка визуализирована у 111 больных (53,4%); эту группу составили 5 (8,2%) случаев с глубиной инвазии pT/ypT1, 11 (47,8%) – pT/ypT2, 68 (72,3%) – pT/ypT3, 27 (90%) – pT/ypT4.

Из 208 пациентов при КТ-станд опухоль желудка не была визуализирована у 97 (46,6%); эту группу составили 56 (91,8%) случаев с глубиной инвазии pT/ypT1, 12 (52,2%) – pT/ypT2, 26 (27,7%) – pT/ypT3 и 3 (10%) – pT/ypT4 (таблица 7).

Таблица 7 – Визуализация РЖ методом КТ-станд в соответствии с определенной категорией рТ/урТ, n=208

Визуализация РЖ (КТ-станд)	рТ1/урТ1, n=61 (29,3%)	рТ2/урТ2, n=23 (11,1%)	рТ3/урТ3, n=94 (45,2%)	рТ4/урТ4, n=30 (14,4%)
Диагностировано, n (%)	5 (8,2)	11 (47,8)	68 (72,3)	27 (90)
Не диагностировано, n (%)	56 (91,8)	12 (52,2)	26 (27,7)	3 (10)

Как видно из таблицы 7, при любой глубине инвазии опухоль желудка может быть визуализирована с помощью КТ-станд, однако верно стадированы 59 (28,4%) пациентов из 208. Идентифицировать опухоли с глубиной инвазии рТ/урТ1 не представляется возможным. При глубине инвазии рТ/урТ2 6 пациентов из 23 были стадированы верно (26,1%), при рТ/урТ3 – 31 пациент из 94 (32,9%), при рТ/урТ4 – 22 из 30 пациентов верно стадированы (73,3%) (таблица 8).

Таблица 8 – Сравнение категории сТ/усТ, установленной методом КТ-станд, с патологической категорией рТ/урТ (n=208)

Глубина инвазии клиническая (КТ-станд)	Глубина инвазии патологическая			
	рТ1/урТ1	рТ2/урТ2	рТ3/урТ3	рТ4/урТ4
сТ/усТ0	56	12	26	3
сТ/усТ1	0	0	0	0
сТ/усТ2	3	6	0	0
сТ/усТ3	2	4	31	5
сТ/усТ4	0	1	37	22

У 5 (2,4%) пациентов отмечалось занижение стадии (при Т4 выставялась стадия Т3), в остальных случаях (47 из 208 – 22,6%) неверного стадирования при визуализируемой опухоли отмечалось завышение стадии. Чувствительность КТ-станд в отношении определения глубины инвазии Т/урТ1, Т/урТ2, Т/урТ3, Т/урТ4 РЖ составила 0%, 26,1%, 32,9; и 73,3% соответственно, специфичность КТ-станд для опухолей категории Т/урТ2, Т/урТ3, Т/урТ4 составила 98,4, 90,4 и 78,7%, точность – 90,4%, 64,4% и 77,9% соответственно.

### 3.1.2. Оценка эффективности компьютерно-томографической пневмогастрографии в диагностировании рака желудка и определении категории Т

Пациенты, которым была выполнена КТ-ПГГ, распределились следующим образом: 72 (26,6%) больных с патологической глубиной инвазии pT/ypT1, 38 (14%) – pT/ypT2, 104 (38,4%) – pT/ypT3, 46 (16,9%) – pT/ypT4 и 11 (4,1%) пациентов с полным патоморфологическим регрессом после проведения предоперационной химиотерапии (ypT0).

Из 271 пациента при КТ-ПГГ опухоль желудка визуализирована у 26 (98,5%); эту группу составили 68 (94,4%) случаев с глубиной инвазии pT/ypT1, 38 (100%) – pT/ypT2, 104 (100%) – pT/ypT3, 46 (100%) – pT/ypT4 и 11 (100%) – ypT0 (с полным патоморфологическим регрессом вследствие проведения предоперационной химиотерапии). У 4 (1,5%) пациентов при КТ-ПГГ опухоль желудка не была визуализирована; эту группу составили только случаи с категорией pT1 (таблица 9).

Таблица 9 – Визуализация РЖ методом КТ-ПГГ в соответствии с определенной категорией pT/ypT (n=271)

Визуализация РЖ (КТ-ПГГ)	ypT0, n=11 (4,1%)	pT1/ypT1, n=72 (26,6%)	pT2/ypT2, n=38 (14,0%)	pT3/ypT3, n=104 (38,4%)	pT4/ypT4, n=46 (16,9%)
Диагностировано n (%)	11 (100,0)	68 (94,4)	38 (100,0)	104 (100,0)	46 (100,0)
Не диагностировано n (%)	0	4 (5,6)	0	0	0

Как видно из таблицы 9, при любой глубине инвазии опухоль желудка может быть визуализирована с помощью КТ-ПГГ. Опухоли с глубиной инвазии в пределах слизистого и подслизистого слоя (T1) не только визуализируются, но и верно стадированы в 50 случаях из 72 (таблица 10).

При глубине инвазии pT/ypT2 27 пациентов из 38 были стадированы верно, при pT/ypT3 88 пациентов из 104 стадированы верно, при pT/ypT4 44 из

46 пациентов стадированы верно. В общей сложности с помощью КТ-ПГГ верно стадированы 209 (77,1%) пациентов из 271.

Таблица 10 – Сравнение категории сТ/усТ, установленной методом КТ-ПГГ, с патологической категорией рТ/урТ (n=271)

Глубина инвазии клиническая (КТ-ПГГ)	Глубина инвазии патологическая				
	урТ0	рТ1/урТ1	рТ2/урТ2	рТ3/урТ3	рТ4/урТ4
сТ/усТ0	0	4	0	0	0
сТ/усТ1	0	50	0	0	0
сТ/усТ2	3	14	27	0	0
сТ/усТ3	7	3	9	88	2
сТ/усТ4	1	1	2	16	44

У 2 (0,74%) пациентов отмечалось занижение стадии (при Т4 выставялась стадия Т3), в остальных случаях (56 из 271 – 20,66%) неверного стадирования при визуализируемой опухоли отмечалось завышение стадии.

Чувствительность метода КТ-ПГГ в отношении определения Т/уТ1, Т/уТ2, Т/уТ3, Т/уТ4-стадии РЖ составила 69,4%, 71,1%, 84,6% и 95,7% соответственно. Специфичность метода КТ-ПГГ для опухолей категории Т/уТ1, Т/уТ2, Т/уТ3, Т/уТ4 составила 100%, 92,7%, 87,4%, 91,1%, точность – 91,9%, 89,7%, 86,3, 91,9% соответственно.

Для оценки эффективности метода в определении отдельно категории Т для пациентов без НАПХТ и категории уТ с предшествующей НАПХТ были выделены две соответствующие группы. В 1-ю группу вошло 109 пациентов, которым НАПХТ не проводилась, клинически методом КТ-ПГГ глубина инвазии была определена следующим образом: сТ1а – у 30 пациентов (27,5%), сТ1b – 20 (18,3%), сТ2 – 20 (18,3%), сТ3 – 25 (22,9%), сТ4а – 8 (7,3%), сТ4b – 2 (1,8%). Патоморфологически у данной группы пациентов глубина инвазии была определена как: рТ1а – у 39 пациентов (35,8%), рТ1b – 23 (21,1%), рТ2 – 15 (13,8%), рТ3 – 25 (22,9%), рТ4а – 6 (5,5%), рТ4b – 1 (0,9%) (таблица 11).

Таблица 11 – Сопоставление клинической категории сТ, установленной методом КТ-ПГГ, и патоморфологической рТ

Т (КТ-ПГГ)	рТ0	рТ1a	рТ1b	рТ2	рТ3	рТ4a	рТ4b	n
сТ0	0	3	1	0	0	0	0	4
сТ1a	0	29	1	0	0	0	0	30
сТ1b	0	4	16	0	0	0	0	20
сТ2	0	3	5	12	0	0	0	20
сТ3	0	0	0	3	22	0	0	25
сТ4a	0	0	0	0	3	5	0	8
сТ4b	0	0	0	0	0	1	1	2
n	0	39	23	15	25	6	1	109

Показатели чувствительности метода КТ-ПГГ были рассчитаны для группы пациентов без проведения НАПХТ с учетом соответствия с патоморфологическими данными и составили для Т1a – 74,4%, Т1b – 69,6%, Т2 – 80%, Т3 – 88%, Т4a – 83,3%, Т4b – 100% (таблица 12).

Таблица 12 – Чувствительность оценки категории Т методом КТ-ПГГ

Категория Т	Показатели чувствительности	
	n (абс.)	%
Т1a	29 (39)	74,4
Т1b	16 (23)	69,6
Т2	12 (15)	80
Т3	22 (25)	88
Т4a	5 (6)	83,3
Т4b	1 (1)	100

Во 2-ю группу вошло 162 пациента с предшествующей НАПХТ, которым КТ-ПГГ выполнялась как на начальном этапе стадирования, так и после завершения НАПХТ, непосредственно перед оперативным вмешательством. При оценке динамики у 51 (31,5%) пациента, по результатам КТ-ПГГ, наблюдалась конверсия сТ-стадии: 18 пациентов из сТ3 перешли в категорию усТ2 и 1 – в усТ4a, 23 пациента из сТ4a перешли в усТ3 и 1 – в усТ2, 8 пациентов из сТ4b перешли в усТ4a (таблица 13).

Таблица 13 – Конверсия клинической категории Т–уТ, установленной методом КТ-ПГГ у пациентов после НАПХТ

Категория Т	усТ0	усТ1а	усТ1b	усТ2	усТ3	усТ4а	усТ4b	n
сТ0	0	0	0	0	0	0	0	0
сТ1а	0	0	0	0	0	0	0	0
сТ1b	0	0	0	0	0	0	0	0
сТ2	0	0	0	5	0	0	0	5
сТ3	0	0	0	18	61	1	0	80
сТ4а	0	0	0	1	23	35	0	59
сТ4b	0	0	0	0	0	8	10	18
n	0	0	0	24	84	44	10	162

Категория усТ0, усТ1а и усТ1b пациентам, получавшим НАПХТ, не выставлялась, так как достоверно определять конверсию опухоли в данную категорию при наличии признаков более глубокой инвазии на начальном этапе (сТ2–сТ4b) затруднительно. Как правило сохраняется патологический «масс-эффект» с нарушением дифференцировки всех слоев стенки желудка, представляющий собой патоморфологически большим своим объемом фиброзную ткань (рисунок 23).

Таким образом, у пациентов с НАПХТ, клинически методом КТ-ПГГ глубина инвазии была установлена как: усТ2 – 24 (14,8%) случая, усТ3 – 84 (51,9%), усТ4а – 44 (27,2%), усТ4b – 10 (6,2%). Патоморфологически у данной группы пациентов глубина инвазии была определена как: урТ1а – у 6 пациентов (3,7%), урТ1b – 4 (2,5%), урТ2 – 23 (14,2%), урТ3 – 79 (48,8%), урТ4а – 31 (19,1%), урТ4b – 8 (4,9%), а также у 11 (6,8%) пациентов был выявлен полный патоморфологический регресс – урТ0 (таблица 14).

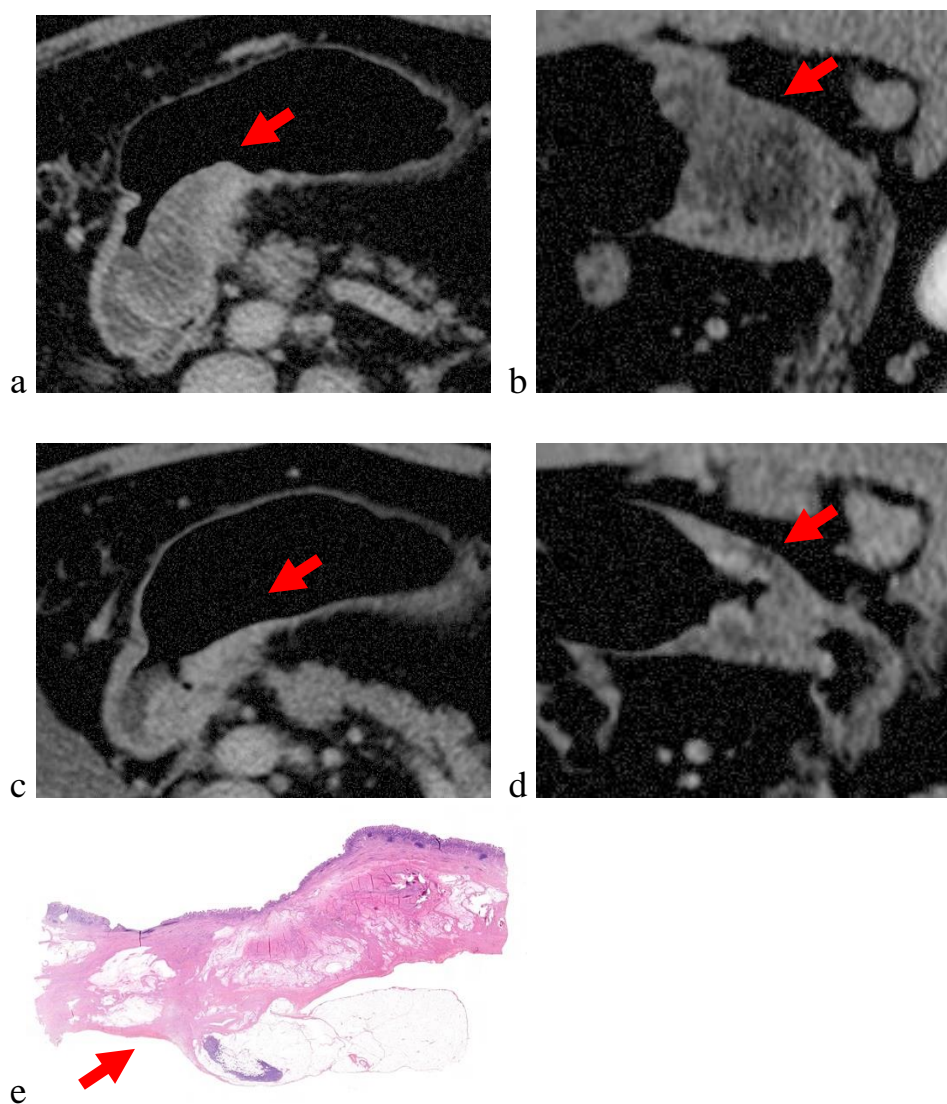


Рисунок 23 – Рак антрального отдела желудка с распространением на двенадцатиперстную кишку. По данным КТ-ПГГ, на начальном этапе до проведения НАПХТ выставлена категория сТ4а (а – аксиальное изображение, b – сагиттальное изображение); после НАПХТ – без конверсии, выставлена категория усТ4а, отмечается уменьшение объема опухоли, однако сохраняется патологическая ткань с нарушением дифференцировки слоев, наружный контур нечеткий и неровный, имеются признаки распространения процесса на связочный аппарат желудка (с – аксиальное изображение, d – сагиттальное изображение). Патоморфологически опухоль оценена как урТ0 – с полным патоморфологическим регрессом (е)



Таблица 14 – Сопоставление клинической категории усТ, установленной методом КТ-ПГГ, и патоморфологической категории урТ

Т (КТ-ПГГ)	урТ0	урТ1a	урТ1b	урТ2	урТ3	урТ4a	урТ4b	n
усТ0	0	0	0	0	0	0	0	0
усТ1a	0	0	0	0	0	0	0	0
усТ1b	0	0	0	0	0	0	0	0
усТ2	3	3	3	15	0	0	0	24
усТ3	7	3	0	6	66	2	0	84
усТ4a	1	0	1	1	13	26	2	44
усТ4b	0	0	0	1	0	3	6	10
n	11	6	4	23	79	31	8	162

Показатели чувствительности метода КТ-ПГГ были рассчитаны для группы пациентов с предшествующей НАПХТ с учетом соответствия с патоморфологическими данными и составили для уТ0 – 0%, уТ1a – 0%, уТ1b – 0%, Т2 – 65,2%, Т3 – 83,5%, Т4a – 83,9%, Т4b – 75,0% (таблица 15).

Таблица 15 – Чувствительность оценки уТ-стадии РЖ методом КТ-ПГГ

Категория уТ	Показатели чувствительности	
	n (абс)	%
уТ0	0	0
уТ1a	0	0
уТ1b	0	0
уТ2	15 (23)	65,2
уТ3	66 (79)	83,5
уТ4a	26 (31)	83,9
уТ4b	6 (8)	75,0

У пациентов после НАПХТ наблюдается снижение чувствительности оценки глубины инвазии опухолей категории Т2 с 80% до 65,2% и опухолей категории Т4b со 100% до 75%, хотя снижение показателей чувствительности в данных случаях статистически незначимо ( $p=0,538$  и  $p=1$  соответственно).

### 3.1.3. Сравнение показателей эффективности компьютерной томографии по стандартному протоколу и компьютерно-томографической пневмогастрографии в диагностировании рака желудка и определении категории Т

При сравнении КТ-станд и КТ-ППГ в визуализации РЖ определяются статистически значимые различия для всех категорий опухоли: Т/уТ1, Т/уТ2 и Т/уТ3 ( $p < 0,001$ ), для Т/уТ4  $p < 0,05$  (таблица 16).

Таблица 16 – Сравнение и уровни статистической значимости различий КТ-станд и КТ-ППГ в визуализации Р4

Т/уТ	Визуализация КТ-станд, n	Визуализация КТ-станд, %	Визуализация КТ-ППГ, n	Визуализация КТ-ППГ, %	Pearson, $\chi^2$	p
Т/уТ1	5 (61)	8,2	68 (72)	94,4	99,205	<0,001
Т/уТ2	11 (23)	47,8	38 (38)	100,0	24,681	<0,001
Т/уТ3	68 (94)	72,3	104 (104)	100,0	33,114	<0,001
Т/уТ4	27 (30)	90,0	46 (46)	100,0	4,789	=0,029

В определении чувствительности глубины опухолевой инвазии также имеются статистически значимые различия при КТ-станд и КТ-ППГ для всех категорий: Т/уТ1, Т/уТ2 и Т/уТ3 ( $p < 0,001$ ), для Т/уТ4 ( $p < 0,05$ ) (таблица 17).

Таблица 17 – Сравнение КТ-станд и КТ-ППГ в определении глубины опухолевой инвазии и уровни статистической значимости различий в определении категории Т

Т/уТ	Se КТ-станд, n	Se КТ-ППГ, n	Se КТ-станд, %	Se КТ-ППГ, %	Pearson, $\chi^2$	p
Т/уТ1	0 (61)	50 (72)	0	69,4	67,880	<0,001
Т/уТ2	6 (23)	27 (38)	26,1	71,1	11,666	<0,001
Т/уТ3	31 (94)	88 (104)	32,9	84,6	54,900	<0,001
Т/уТ4	22 (30)	44 (46)	73,3	95,7	7,916	=0,005

Таким образом, из 208 пациентов, которым была выполнена КТ-станд, опухоль желудка визуализирована у 111 (53,4%); из 271 пациентов, которым была выполнена КТ-ППГ, опухоль желудка визуализирована у 267 (98,52%), что является статистически значимым различием в сравнении методов КТ-

диагностики (Pearson,  $\chi^2=144,223$ ,  $df=1$ ;  $p<0,001$ ). В целом, чувствительность метода КТ-станд в отношении определения категории Т/уТ РЖ составила 28,4%, КТ-ПГГ – 77,1% (Pearson,  $\chi^2=113,505$ ,  $df=1$ ;  $p<0,001$ ).

### 3.4. Возможности компьютерно-томографической пневмогастрографии в определении типов рака желудка по классификации Lauren

В данное исследование вошло 213 пациентов, которым была проведена КТ-ПГГ и у которых опухоль дифференцировалась при КТ-исследовании во все фазы сканирования: в артериальную, портальную, отсроченную.

Из таблиц 18 и 19 видно, что результаты патоморфологического заключения по результатам биопсии отличаются от результатов анализа макропрепарата после проведения оперативного вмешательства.

Таблица 18 – Сопоставление результатов патоморфологического исследования биопсии и макропрепарата\*

Гистология макро-препарата	Ca is	G1	G2	G3	SRCC	PCC	SRCC+PCC	Mixed	Mucinous	Complete response
Гистология биопсии										
0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
Ca is	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0
G1	0	8	9	1	0	0	0	0	0	0
G2	0	4	18	9	1	1	0	7	3	6
G3	0	3	5	38	3	10	2	4	0	4
SRCC	0	1	0	3	14	10	11	3	1	0
PCC	0	0	0	3	0	4	0	0	0	0
SRCC+PCC	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Mixed	0	0	2	2	6	3	2	2	0	1

\* Ca is – рак in situ; G1 – высокодифференцированная аденокарцинома; G2 – умереннодифференцированная аденокарцинома; G3 – низкодифференцированная аденокарцинома; SRCC – перстневидноклеточная карцинома; PCC – рак из плохосцепленных клеток; Mixed Ac – смешанная аденокарцинома; Mucinous – муцинозная карцинома; Complete response – полный патоморфологический регресс после НАПХТ.

Таблица 19 – Сопоставление результатов патоморфологического исследования биопсии и макропрепарата

Сопоставление результатов патоморфологического исследования биопсии и макропрепарата (исключая опухоли с полным патоморфологическим регрессом после НАПХТ)		
	Без НАПХТ, %	После НАПХТ, %
Совпадает	57,7	44,3
Не совпадает	42,3	55,7
Сопоставление результатов патоморфологического исследования биопсии и макропрепарата (включая опухоли с полным патоморфологическим регрессом после НАПХТ)		
	Без НАПХТ, %	После НАПХТ, %
Совпадает	57,7	42,2
Не совпадает	42,3	57,8

В последнем издании ВОЗ классификации опухолей желудочно-кишечного тракта (WHO 2019, 5th edition) проведено сопоставление классификаций РЖ по Lauren (1965) и WHO (2019) (таблица 20).

Таблица 20 – Сопоставление классификаций РЖ по Lauren (1965) и WHO (2019, 5th edition)

Lauren (1965) Classifications of gastric cancer	WHO (2019) Classifications of gastric cancer
Кишечный	Папиллярная аденокарцинома Тубулярная, высокодифференцированная Тубулярная, умеренно-дифференцированная
Неопределенный	Тубулярная, низкодифференцированная
Диффузный	Рак из плохосцепленных клеток Перстневидноклеточный
Кишечный/неопределенный/диффузный	Муцинозная аденокарцинома
Смешанный	Смешанная аденокарцинома
Недифференцированный	Аденосквамозная карцинома Плоскоклеточная карцинома Недифференцированная карцинома Карцинома с лимфоидной стромой Гепатоидная карцинома Микропапиллярная аденокарцинома и др. гистологические подтипы

Для решения поставленной задачи из группы было исключено 11 пациентов с полным патоморфологическим регрессом после проведения НАПХТ.

Таким образом из 202 (100%) пациентов у 59 (29,2%) патоморфологически был определен кишечный тип по классификации Lauren, у 69 (34,2%) – диффузный, у 16 (7,9%) – смешанный, у 58 (28,7%) – неопределенный (таблица 21).

Таблица 21 – Распределение пациентов по гистологическому типу и типу по Lauren \*

Гистологический тип	Тип опухоли по классификации Lauren			
	Кишечный, n	Диффузный, n	Смешанный, n	Неопределенный, n
G1	16	0	0	0
G2	38	0	0	0
G3	0	0	0	58
Mucinous	3	1	0	0
SRCC	0	25	0	0
PCC	0	28	0	0
SRCC+PCC	0	15	0	0
Mixed	0	0	16	0
Ca is	2	0	0	0

\* Ca is – рак in situ; G1 – высокодифференцированная аденокарцинома; G2 – умереннодифференцированная аденокарцинома; G3 – низкодифференцированная аденокарцинома; SRCC – перстневидноклеточная карцинома; PCC – рак из плоскостеленных клеток; Mixed Ac – смешанная аденокарцинома; Mucinous – муцинозная карцинома; Complete response – полный патоморфологический регресс после НАПХТ.

На основе визуальных характеристик рака желудка при КТ-ПГТ разработана оригинальная классификация типов рака желудка, выделены три основных КТ-типа опухоли: 1 – бугристый, 2 – интрамуральный и 3 – смешанный. При бугристом КТ-типе рака желудка имеется бугристое разрастание патологического образования с четкими контурами и внутрипросветным опухолевым компонентом (рисунок 24). При интрамуральном КТ-типе рака желудка имеется внутрискладчатая опухолевая инфильтрация с нечеткими контурами, повторяющая рельеф складок слизистой оболочки стенки желудка, без бугристых разрастаний и без внутрипросветного опухолевого компонента (рисунок 25). При смешанном КТ-типе определяется как внутрискладчатая опухолевая инфильтрация с нечеткими контурами, так и бугристый внутрипросветный опухолевый компонент (рисунок 26).



Рисунок 24 – Бугристый тип по КТ-пневмогастрографии.  
По патоморфологическим данным у пациента был определен кишечный тип рака желудка по классификации Lauren

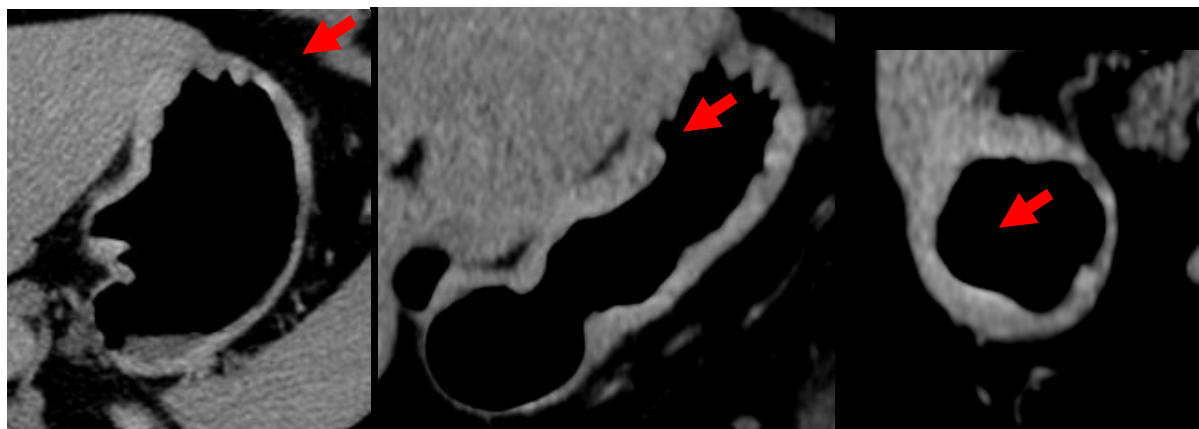


Рисунок 25 – Интрамуральный тип по КТ-пневмогастрографии.  
По патоморфологическим данным у пациента был определен диффузный тип рака желудка по классификации Lauren

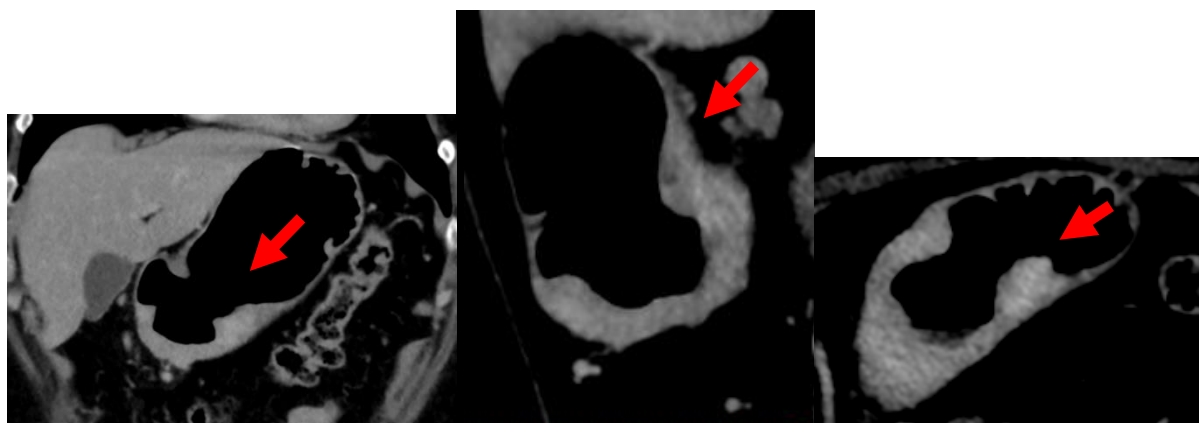


Рисунок 26 – Смешанный тип по КТ-пневмогастрографии.  
По патоморфологическим данным у пациента был определен смешанный тип рака желудка по классификации Lauren

Учитывая выявленные визуальные КТ-характеристики, 68 (34%) пациентов были отнесены в группу 1 – бугристый тип, 57 (28%) – в группу 2 – интрамуральный тип, 77 (38%) – в группу 3 – смешанный тип (таблица 22).

Таблица 22 – Распределение типов опухоли по КТ-пневмогастрографии

Тип опухоли по КТ	n=202 (100,0%)
КТ-1 тип – Бугристый	68 (34,0%)
КТ-2 тип – Интрамуральный	57 (28,0%)
КТ-3 тип – Смешанный	77 (38,0%)

В 1-й КТ-группе 49 (72,1%) пациентов были отнесены к кишечному типу по Lauren в соответствии с патоморфологическими данными, а 19 (27,9%) – к неопределенному типу, то есть данную группу составили пациенты только с дифференцированными типами аденокарцином.

Во 2-й КТ-группе 52 (91,2%) пациентов по своим патоморфологическим данным были отнесены к диффузному типу по Lauren, 1 (1,8%) – к смешанному и 4 (7,0%) – к неопределенному. Таким образом, 2-ю группу составили пациенты с карциномами высокой степени злокачественности (High grade), причем большую часть (91,2%) – больные с перстневидноклеточным раком и раком из плохо-сцепленных клеток.

В 3-ю КТ-группу вошло 77 (38%) пациентов, которую также составили с учетом соответствия с патоморфологическими данными 10 (13%) пациентов с кишечным типом по Lauren, 17 (22%) – с диффузным, 15 (19,5%) – со смешанным и 35 (45,5%) – с неопределенным (таблица 23).

Таблица 23 – Соответствие типов опухоли по КТ-пневмогастрографии и по классификации Lauren

Тип по Lauren	Кишечный,	Диффузный,	Смешанный,	Неопределенный,
Тип по КТ	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
КТ-1 тип	49 (72,1)	0 (0)	0 (0)	19 (27,9)
КТ-2 тип	0 (0)	52 (91,2)	1 (1,8)	4 (7,0)
КТ-3 тип	10 (13,0)	17 (22,0)	15 (19,5)	35 (45,5%)

При изучении паттернов контрастирования в зависимости от типа РЖ по КТ в зависимости от типа по классификации Lauren установлено, что при бугристом КТ-типе не встречаются диффузные и смешанные типы, при интрамуральном КТ-типе не встречаются кишечные типы и преобладают диффузные (рисунок 27).

КТ-тип имеет высокую диагностическую эффективность в определении кишечного и диффузного типов опухоли по Lauren ( $\chi^2=185,19$ ,  $p<0,001$ ). Тем не менее при смешанном КТ-типе опухоли могут быть различные патоморфологические типы по классификации Lauren. Поэтому для разделения опухолей 3 КТ-группы необходимо определение денситометрических показателей плотности.

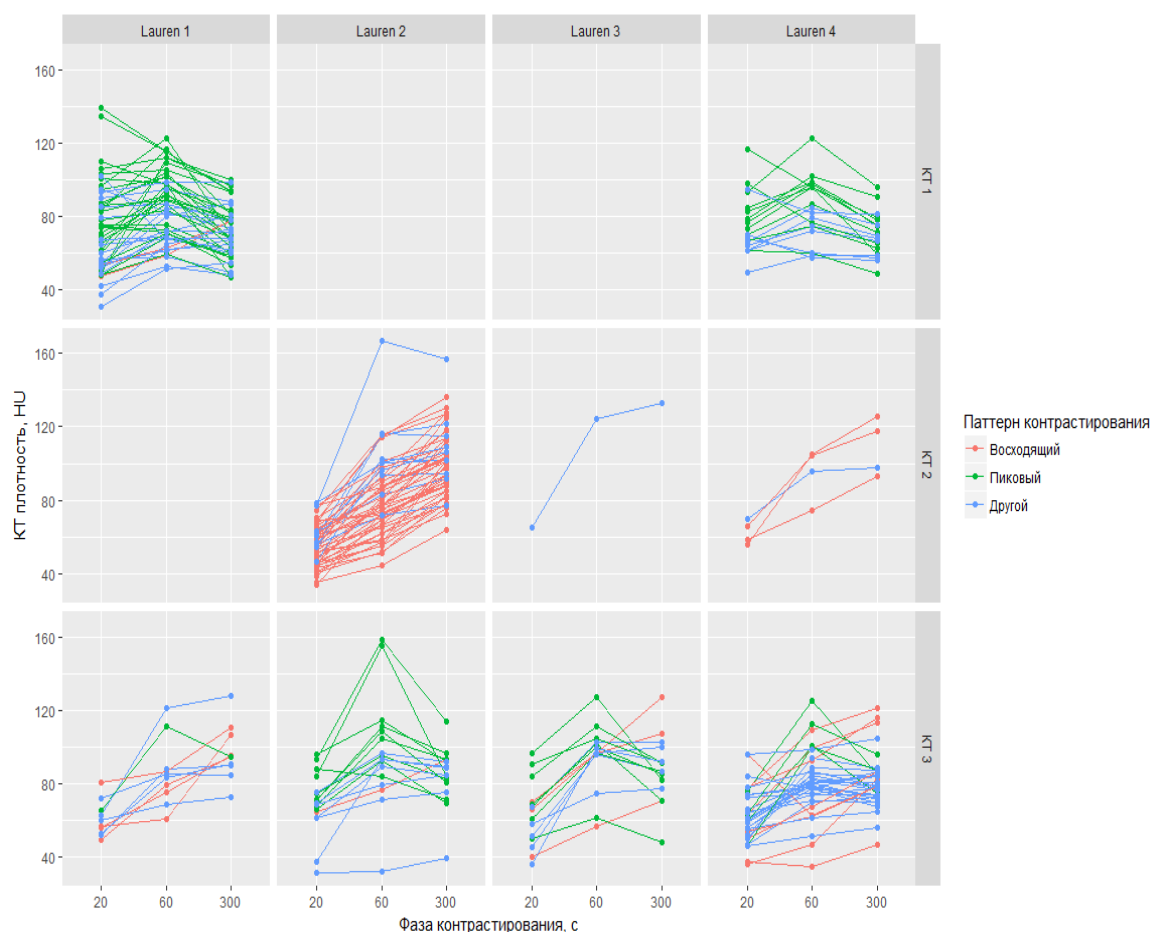


Рисунок 27 – Распределение паттернов контрастирования (КТ-плотности) в зависимости от типа РЖ по КТ и типа РЖ по классификации Lauren. Lauren 1 – кишечный тип, Lauren 2 – диффузный тип, Lauren 3 – смешанный тип, Lauren 4 – неопределенный тип. КТ1 – бугристый тип, КТ2 – интрамуральный тип, КТ3 – смешанный тип



При анализе денситометрических показателей плотности опухоли во все фазы контрастирования мы получили различные паттерны контрастирования: восходящий – с наибольшим показателем плотности в отсроченную фазу, пиковый – с максимальным показателем плотности в порталную фазу и другие различные варианты. КТ-плотность в артериальную фазу не позволяет дифференцировать патоморфологические типы по Lauren внутри отдельных типов по КТ. Единственные статистически значимые различия КТ-плотности в артериальную фазу были обнаружены между опухолями Lauren кишечного типа и КТ бугристого типа и Lauren диффузного типа и КТ интрамурального типа ( $p < 0,001$ ,  $73,13 \pm 23,89$  HU vs.  $56,35 \pm 11,27$  HU) (рисунок 28). Остальные различия были статистически не значимы.

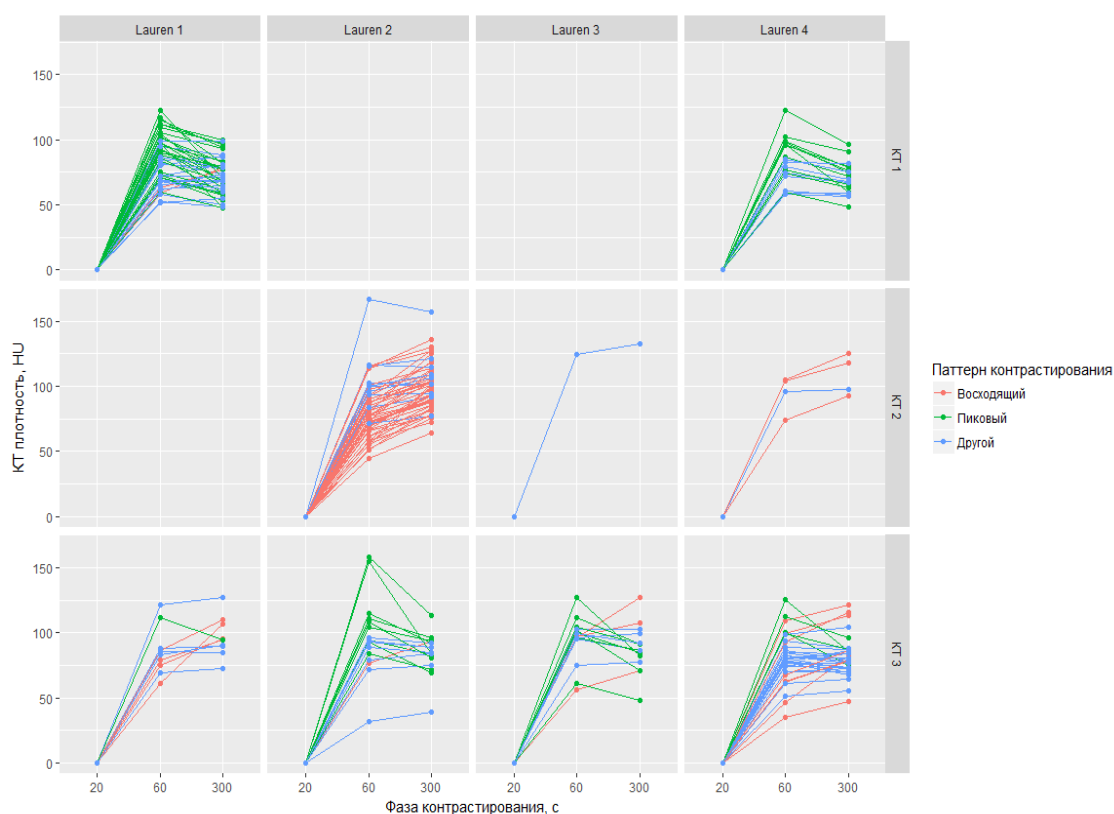


Рисунок 28 – Распределение паттернов контрастирования (степени усиления по сравнению с артериальной фазой) в зависимости от типа РЖ по КТ и типа РЖ по классификации Lauren. Lauren 1 – кишечный тип, Lauren 2 – диффузный тип, Lauren 3 – смешанный тип, Lauren4 - неопределенный тип. КТ1 – бугристый тип, КТ2 – интрамуральный тип, КТ3 – смешанный тип

Статистически значимые различия в степени накопления в портальную фазу также были выявлены между опухолями различного типа по КТ.

Сравнение КТ-плотности различных типов по Lauren в разные фазы контрастирования представлено в таблице 24.

Таблица 24 – Сравнение КТ-плотности различных типов по Lauren в разные фазы контрастирования

Разница (НУ)	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	р	Артериальная фаза
1	2	3	4	5
-17	-27	-6,2	0,00	КТ 2 Lauren 2-КТ 1 Lauren 1
-19	-34	-5,2	0,00	КТ 2 Lauren 2-КТ 1 Lauren 4
Разница (НУ)	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	р	Отсроченная фаза
28	17,63	37,41	0,00	КТ 2 Lauren 2-КТ 1 Lauren 1
60	9,67	110,05	0,01	КТ 2 Lauren 3-КТ 1 Lauren 1
36	9,67	61,34	0,00	КТ 2 Lauren 4-КТ 1 Lauren 1
24	6,48	40,96	0,00	КТ 3 Lauren 1-КТ 1 Lauren 1
15	0,38	29,71	0,04	КТ 3 Lauren 3-КТ 1 Lauren 1
30	16,69	43,33	0,00	КТ 2 Lauren 2-КТ 1 Lauren 4
62	11,37	113,32	0,01	КТ 2 Lauren 3-КТ 1 Lauren 4
38	10,66	65,33	0,00	КТ 2 Lauren 4-КТ 1 Lauren 4
26	6,80	45,62	0,00	КТ 3 Lauren 1-КТ 1 Lauren 4
18	0,37	34,70	0,04	КТ 3 Lauren 3-КТ 1 Lauren 4
-16	-30,08	-2,32	0,01	КТ 3 Lauren 2-КТ 2 Lauren 2
-19	-29,91	-8,19	0,00	КТ 3 Lauren 4-КТ 2 Lauren 2
-51	-101,78	-1,00	0,04	КТ 3 Lauren 4-КТ 2 Lauren 3
-27	-53,26	-0,81	0,04	КТ 3 Lauren 4-КТ 2 Lauren 4
Разница (НУ)	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	р	Разница между венозной и артериальной фазами
14	3,5	25	0,00	КТ 2 Lauren 2-КТ 1 Lauren 1
16	1,0	32	0,03	КТ 3 Lauren 2-КТ 1 Lauren 1
20	3,7	36	0,00	КТ 3 Lauren 3-КТ 1 Lauren 1
19	4,0	33	0,00	КТ 2 Lauren 2-КТ 1 Lauren 4
21	2,4	39	0,01	КТ 3 Lauren 2-КТ 1 Lauren 4
24	5,1	43	0,00	КТ 3 Lauren 3-КТ 1 Lauren 4
Разница (НУ)	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	р	Разница между отсроченной и венозной фазами
30	20,84	39,0	0,00	КТ 2 Lauren 2-КТ 1 Lauren 1
25	1,61	49,0	0,03	КТ 2 Lauren 4-КТ 1 Lauren 1
22	6,51	38,1	0,00	КТ 3 Lauren 1-КТ 1 Lauren 1
12	2,17	22,3	0,01	КТ 3 Lauren 4-КТ 1 Lauren 1
31	18,60	43,0	0,00	КТ 2 Lauren 2-КТ 1 Lauren 4
26	1,14	51,2	0,03	КТ 2 Lauren 4-КТ 1 Lauren 4
23	5,42	41,0	0,00	КТ 3 Lauren 1-КТ 1 Lauren 4
13	0,18	26,1	0,04	КТ 3 Lauren 4-КТ 1 Lauren 4
-31	-44,05	-18,6	0,00	КТ 3 Lauren 2-КТ 2 Lauren 2

1	2	3	4	5
-25	-38,44	-11,8	0,00	КТ 3 Lauren 3-КТ 2 Lauren 2
-18	-27,61	-7,7	0,00	КТ 3 Lauren 4-КТ 2 Lauren 2
-27	-52,02	-1,4	0,03	КТ 3 Lauren 2-КТ 2 Lauren 4
-24	-41,88	-5,6	0,00	КТ 3 Lauren 2-КТ 3 Lauren 1
14	0,22	27,1	0,04	КТ 3 Lauren 4-КТ 3 Lauren 2
Разница (НУ)	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Р	Разница между отсроченной и артериальной фазами
44	33,0	55,6	0,00	КТ 2 Lauren 2-КТ 1 Lauren 1
68	10,4	125,2	0,01	КТ 2 Lauren 3-КТ 1 Lauren 1
46	16,7	75,8	0,00	КТ 2 Lauren 4-КТ 1 Lauren 1
36	16,3	55,8	0,00	КТ 3 Lauren 1-КТ 1 Lauren 1
25	7,8	41,3	0,00	КТ 3 Lauren 3-КТ 1 Lauren 1
19	6,6	31,8	0,00	КТ 3 Lauren 4-КТ 1 Lauren 1
49	34,2	64,7	0,00	КТ 2 Lauren 2-КТ 1 Lauren 4
73	14,6	131,2	0,00	КТ 2 Lauren 3-КТ 1 Lauren 4
51	20,1	82,6	0,00	КТ 2 Lauren 4-КТ 1 Lauren 4
41	19,0	63,4	0,00	КТ 3 Lauren 1-КТ 1 Lauren 4
20	1,1	39,0	0,03	КТ 3 Lauren 2-КТ 1 Lauren 4
30	10,0	49,3	0,00	КТ 3 Lauren 3-КТ 1 Lauren 4
24	8,1	40,5	0,00	КТ 3 Lauren 4-КТ 1 Lauren 4
-29	-45,2	-13,5	0,00	КТ 3 Lauren 2-КТ 2 Lauren 2
-20	-36,4	-3,1	0,01	КТ 3 Lauren 3-КТ 2 Lauren 2
-25	-37,5	-12,7	0,00	КТ 3 Lauren 4-КТ 2 Lauren 2

\* Lauren 1 – кишечный тип, Lauren 2 – диффузный тип, Lauren 3 – смешанный тип, Lauren 4 – неопределенный тип. КТ1 – бугристый тип, КТ2 – интрамуральный тип, КТ3 – смешанный тип.

Результаты дисперсионного анализа связи денситометрических показателей КТ-плотности опухоли и типов по Lauren представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Результаты дисперсионного анализа связи денситометрических показателей и типов опухолей по Lauren и по КТ

Денситометрический показатель	р после поправки Холма	р
Разница КТ-плотности в артериальную и отсроченную фазы	0,05	<0,001
Разница КТ-плотности в портальную и отсроченную фазы	0,025	<0,001
КТ-плотность в отсроченную фазу	0,017	<0,001
Разница КТ-плотности в артериальную и портальную фазы	0,012	<0,001
КТ-плотность в артериальную фазу	0,01	<0,001
КТ-плотность в портальную фазу	0,008	<0,037

На основании разницы КТ-плотности в отсроченную и портальную фазы возможно отличить кишечный и диффузный типы по Lauren при 3 КТ-типе опухоли. При этом смешанный и неопределенный типы по Lauren неотличимы (рисунок 29).

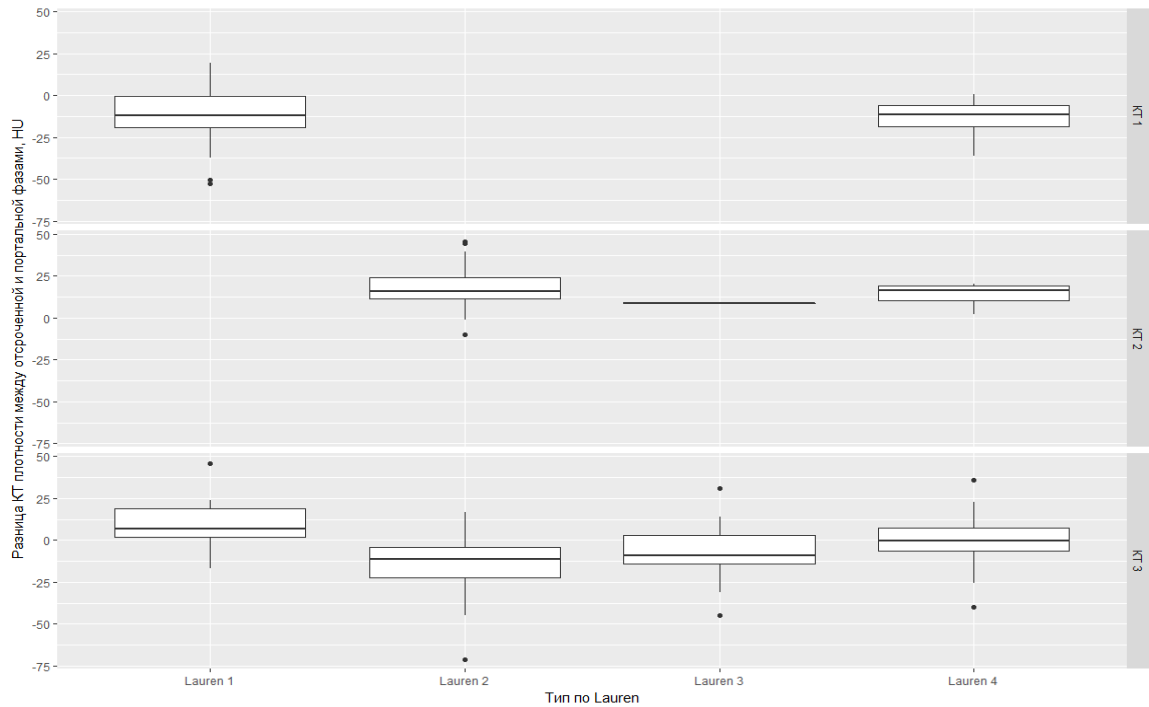


Рисунок 29 – Разница плотности между отсроченной и портальной фазами контрастирования при различных типах опухоли по КТ и типах по Lauren. Lauren 1 – кишечный тип, Lauren 2 – диффузный тип, Lauren 3 – смешанный тип, Lauren 4 – неопределенный тип.

КТ1 – бугристый тип, КТ2 – интрамуральный тип, КТ3 – смешанный тип

Выявлено, что разница в плотности между отсроченной и портальной фазами более 5,7 HU (восходящий паттерн контрастирования) позволяет исключить опухоли диффузного типа по Lauren с чувствительностью 60% (ДИ: 30–90%) и специфичностью 88% (ДИ: 71–100%). При разнице 11,4 HU возможно исключение опухолей диффузного типа по Lauren со специфичностью 94% (ДИ: 82–100%). Если разница плотности менее -2,5 HU (нисходящий паттерн контрастирования), опухоли кишечного типа по Lauren могут быть исключены со специфичностью 90% (ДИ: 70–100%).

Таким образом, возможно с высокой специфичностью разделить группу опухолей 3 КТ-типа на три группы: без кишечного типа по Lauren, без

диффузного типа по Lauren и неизвестного типа по Lauren. В качестве пороговых значений мы предлагаем использовать 10 HU и 0 HU.

При дисперсионном анализе было обнаружено, что принципиальное значение имеют различия между отсроченной и портальной фазами (рисунок 30).

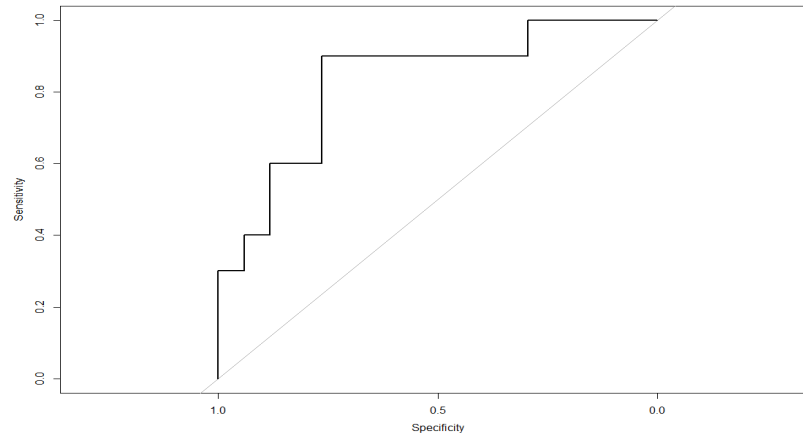


Рисунок 30 – Roc-кривая, показывающая эффективность применения разности плотности опухоли в отсроченную и портальную фазы для дифференцировки кишечного и диффузного типов по Lauren при 3 КТ-типе опухоли

Для различия опухолей 3-й группы необходимо определение разницы денситометрических показателей плотности в отсроченную и портальную фазы контрастирования. Если разница плотности составляет менее 0 HU, то есть отмечается нисходящий паттерн контрастирования, то опухоли кишечного типа по Lauren могут быть исключены со специфичностью 90% (ДИ: 70–100%). При разнице более 10 HU (восходящий паттерн) возможно исключение опухолей диффузного типа по Lauren со специфичностью 94% (ДИ: 82–100%). При разнице в плотности между отсроченной и портальной фазами от 0 до 10 HU можно исключить опухоли диффузного типа по Lauren с чувствительностью 60% (ДИ: 30–90%) и специфичностью 88% (ДИ: 71–100%). Опухоли интрамурального КТ-типа практически полностью соответствовали диффузному типу по Lauren – в 91,2% случаев составили опухоли смешанного типа по Lauren и 7,02% (4/57) неопределенного типа). Опухоли бугристого КТ-типа с точностью 100% соответствуют кишечному и неопределенному типу по Lauren (72,1% (49/68) и

27,9% (19/68) соответственно), то есть данную группу составили только дифференцированные типы аденокарцином.

Таким образом, бугристый и интрамуральный КТ-типы являются высокоспецифичными признаками типа опухоли по Lauren. Не совсем ясным остается соответствие смешанного КТ-типа опухоли с типами по Lauren. Единственные статистически значимые различия в КТ-плотности в артериальную фазу были обнаружены между опухолями Lauren кишечного типа – КТ бугристого типа и Lauren диффузного типа – КТ интрамурального типа. Таким образом, плотность в артериальную фазу потенциально позволяет дифференцировать типы опухолей по Lauren, которые и так можно дифференцировать по КТ-типу опухоли. КТ-плотность опухоли в артериальную фазу является лишь дополняющим критерием к КТ-типу опухоли, не имеющим диагностического значения, при выявлении кишечного и диффузного типов опухоли по Lauren.

У 91,54% пациентов возможно исключение кишечного или диффузного типа по Lauren с точностью 98,37%. Примеры паттернов контрастирования представлены на рисунках 31, 32, 33.

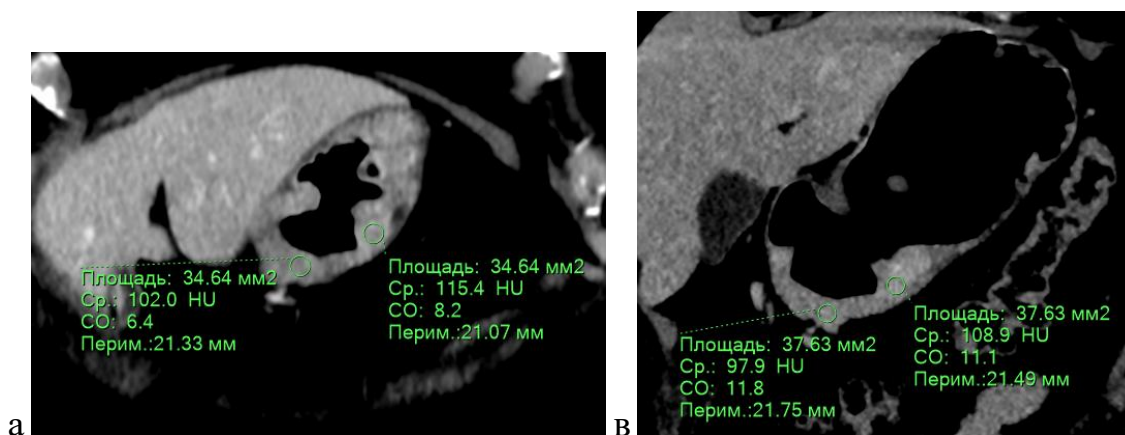


Рисунок 31 – Нисходящий паттерн контрастирования с разницей денситометрической плотности меньше 0 HU. а – в портальную фазу контрастирования среднее значение плотности опухоли составило +108,7 HU; в – в отсроченную фазу контрастирования среднее значение плотности опухоли составило +103,4 HU. Разница плотности между отсроченной и портальной фазами составила -5,3 HU. Патоморфологически у данного пациента был определен неопределенный тип по Lauren

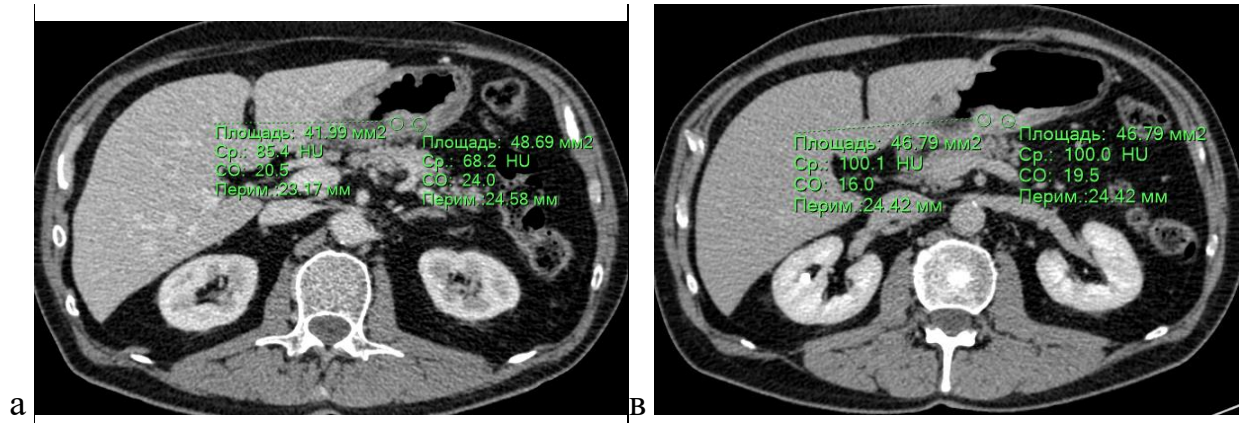


Рисунок 32 – Восходящий патерн контрастирования с разницей денситометрической плотности больше 10 HU. а – в портальную фазу контрастирования среднее значение плотности опухоли – +76,8 HU; в – в отсроченную фазу контрастирования среднее значение плотности опухоли – +100,1 HU. Разница плотности между отсроченной и портальной фазами составила +23,25 HU.

Патоморфологически у данного пациента был определен кишечный тип по Lauren.

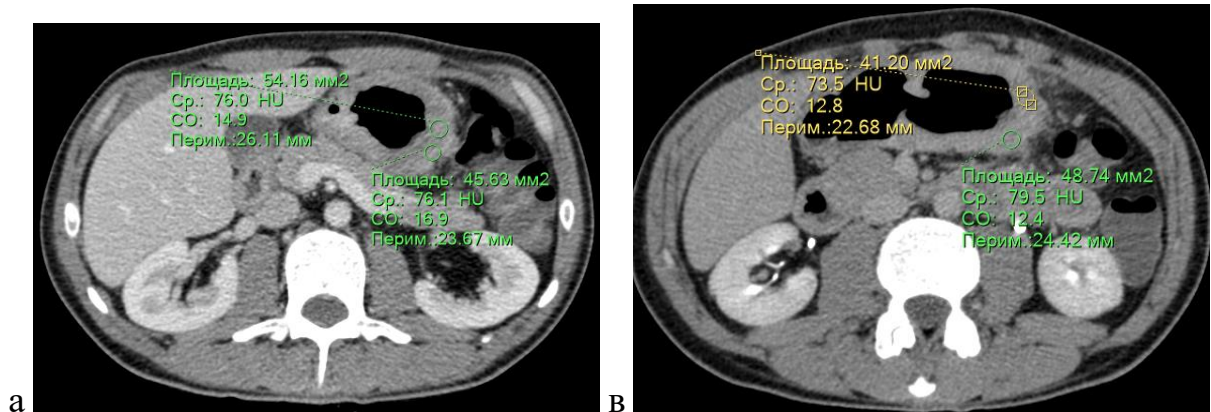


Рисунок 33 – Разница денситометрической плотности между отсроченной и венозной фазами находится в пределах от 0 до 10 HU. а – в портальную фазу контрастирования среднее значение плотности опухоли – +76,1 HU; в – в отсроченную фазу контрастирования среднее значение плотности опухоли – +76,5 HU. Разница плотности между отсроченной и портальной фазами составила +0,4 HU. Патоморфологически у данного пациента

был определен смешанный тип по Lauren

Таким образом, КТ-тип имеет высокую диагностическую эффективность в определении типов опухоли по Lauren ( $\chi^2=185,19$ ,  $p<0,001$ ). При бугристом КТ-типе возможно с точностью 100% определять группу с кишечным и неопределенным типом по Lauren, чувствительность 0,58 (95% ДИ: 0,49–0,67),

специфичность 0,1 (95% ДИ: 0,96–0,1). При интрамуральном КТ-типе возможно с точностью 91,2% определять диффузный тип по Lauren, чувствительность 0,75 (95% ДИ: 0,64–0,85), специфичность 0,96 (95% ДИ: 0,91–0,99). Для смешанного типа по Lauren характерен смешанный КТ-тип, однако при смешанном КТ-типе могут встречаться различные типы по Lauren. В определении смешанного типа опухоли по Lauren чувствительность и специфичность смешанного КТ-типа опухоли составляет 0,94 (95% ДИ: 0,70–0,1) и 0,67 (95% ДИ: 0,59–0,73) соответственно.

При смешанном КТ-типе необходимо определять разницу денситометрических показателей плотности опухоли в отсроченную и портальную фазы. При разнице плотности 0–10 НУ, что составило 8,5% от всей когорты, тип опухоли по классификации Lauren остается неясным. При разнице плотности <0 НУ возможно с точностью 95,3% исключить кишечный тип по Lauren, при разнице плотности >10 НУ с точностью 93,8% возможно исключить диффузный тип по Lauren.

На основании вышеизложенного разработана оригинальная КТ-классификация, позволяющая дифференцировать типы рака желудка по классификации Lauren на этапе клинического стадирования.

### **3.5. Возможности компьютерно-томографической пневмогастрографии в оценке степени регресса опухоли после неoadьювантной химиотерапии (TRG)**

В данное исследование вошло 162 пациента, которые получали НАПХТ. Всем пациентам была проведена КТ-ПГГ до начала НАПХТ и после НАПХТ, перед оперативным вмешательством. У всех больных при проведении КТ-ПГГ визуализировалась опухоль во все фазы сканирования: в артериальную, портальную и отсроченную. Всем пациентам данной группы патоморфологически была определена степень регресса опухоли на проведенную НАПХТ с учетом классификации JGCA, 3rd English edition.



В группе исследования в зависимости от степени патоморфологического регресса пациенты распределились следующим образом: 14 (8,64 %) пациентов – с отсутствием ответа (TRG 0), 95 (58,64 %) – со слабым ответом (TRG 1), 42 (25,93 %) – со значительным ответом (TRG 2), 11 (6,79 %) – с полным ответом (TRG 3) (таблица 26).

Таблица 26 – Распределение числа пациентов в зависимости от степени патоморфологического ответа на НАПХТ

TRG JGCA	n=62 (100%)
0	14 (8,64)
1	95 (58,64)
2	42 (25,93)
3	11 (6,79)

Соотношение степени патоморфологического ответа на НАПХТ с результатами биопсии и операционного материала отличается (таблицы 27, 28).

Таблица 27 – Соотношение степени патоморфологического ответа на НАПХТ с патоморфологическими данными операционного материала

Патоморфологические данные (операционный материал) *	TRG 0 JGCA, n (%)	TRG 1 JGCA, n (%)	TRG 2 JGCA, n (%)	TRG 3 JGCA, n (%)
G1	0 (0)	5 (3,1)	5 (3,1)	0 (0)
G2	2 (1,2)	15 (9,3)	4 (2,5)	0 (0)
G3	5 (3,1)	29 (17,9)	10 (6,2)	0 (0)
Mucinous	0 (0)	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0)
SRCC	2 (1,2)	14 (8,6)	6 (3,7)	0 (0)
PCC	3 (1,9)	14 (8,6)	9 (5,6)	0 (0)
SRCC+PCC	1 (0,6)	7 (4,3)	4 (2,5)	0 (0)
Mixed Ac	1 (0,6)	10 (6,2)	3 (1,9)	0 (0)
Complete response	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (6,8)

\* G1 – высокодифференцированная аденокарцинома; G2 – умереннодифференцированная аденокарцинома; G3 – низкодифференцированная аденокарцинома; Mucinous – муцинозная карцинома; SRCC – перстневидноклеточная карцинома; PCC – рак из плоскоэпителиальных клеток; Mixed Ac – смешанная аденокарцинома; Complete response – полный патоморфологический регресс после проведения НАПХТ; 0 – не получено опухолевых клеток при проведении биопсии.

Таблица 28 – Соотношение степени патоморфологического ответа на НАПХТ с патоморфологическими данными биопсии

Патоморфологические данные (биопсия)*	TRG 0 JGCA n (%)	TRG 1 JGCA n (%)	TRG 2 JGCA n (%)	TRG 3 JGCA n (%)
G1	0 (0%)	8 (4,9%)	0 (0%)	0 (0%)
G2	3 (1,9%)	16 (9,9%)	8 (4,9%)	6 (3,7%)
G3	7 (4,3%)	36 (22,2%)	13 (8,0%)	4 (2,5%)
Mucinous	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
SRCC	2 (1,2%)	19 (11,7%)	16 (9,9%)	0 (0%)
PCC	1 (0,6%)	2 (1,2%)	3 (1,9%)	0 (0%)
SRCC+PCC	0 (0%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)	0 (0%)
Mixed Ac	1 (0,6%)	12 (7,4%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)
0	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)

\*G1 – высокодифференцированная аденокарцинома; G2 – умереннодифференцированная аденокарцинома; G3 – низкодифференцированная аденокарцинома; Mucinous – муцинозная карцинома; SRCC – перстневидноклеточная карцинома; PCC – рак из плоскоэпителиальных клеток; Mixed Ac – смешанная аденокарцинома; 0 – не получено опухолевых клеток при проведении биопсии.

При бугристом КТ-типе рака желудка возможен полный патоморфологический ответ. Если по КТ-кишечный тип по Lauren может быть исключен, то тем самым можно исключить полный патоморфологический ответ. КТ-тип опухоли, помимо определения типа по Lauren, имеет прогностическую ценность в отношении определения TRG. Так как при исключении кишечного типа по Lauren возможность полного ответа маловероятна (таблица 29).

Таблица 29 – Соотношение КТ-типов рака желудка в соответствии с классификацией Lauren и степенью патоморфологического ответа

Группы КТ типа РЖ в соответствии с Lauren (TRG JGCA)	Кишечный Неопределенный	Диффузный	Диффузный Смешанный Неопределенный	Кишечный Смешанный Неопределенный	Кишечный Диффузный Смешанный Неопределенный
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0	4 (7,9)	5 (10,0)	3 (8,8)	0 (0)	2 (15,3)
1	30 (58,8)	30 (60,0)	22 (64,7)	7 (50,0)	6 (46,2)
2	7 (13,7)	15 (30,0%)	9 (26,5)	6 (42,9)	5 (38,5)
3	10 (19,6)	0 (0%)	0 (0)	1 (7,1)	0 (0)

Увеличение объема опухоли наблюдалось крайне редко, в 6 (3,7%) случаях, в том числе и при прогрессировании заболевания. Из графика следует, что по степени изменения объема невозможно однозначно установить степень регресса, и это характерно для опухоли любого гистологического типа. Если объем не меняется, то вряд ли имеет место полный регресс (рисунок 34).

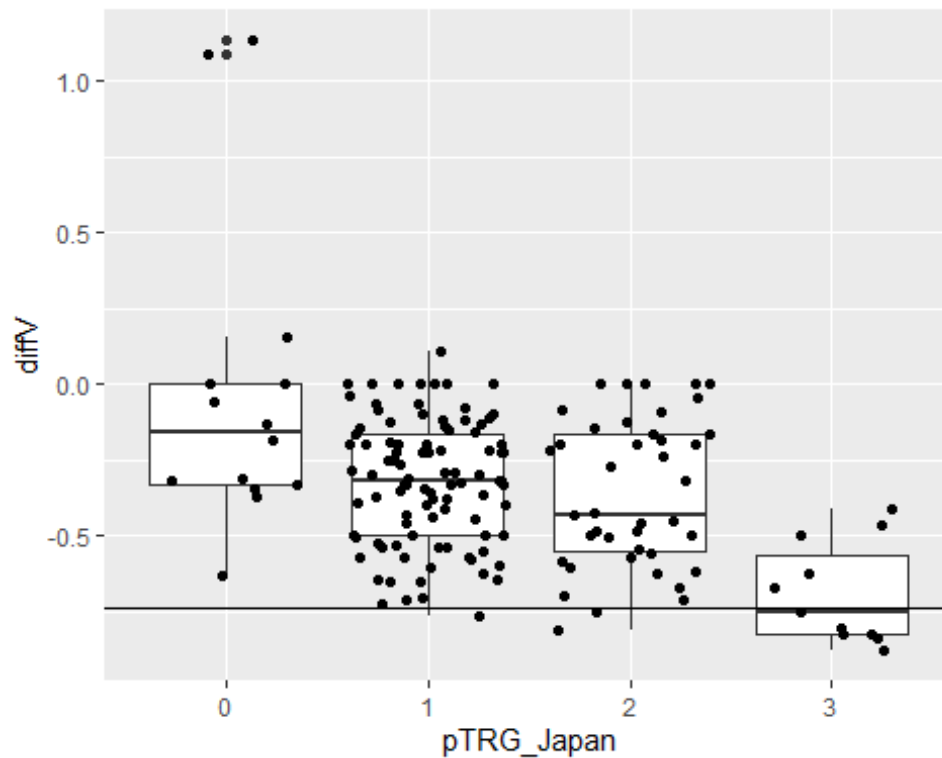


Рисунок 34 – Изменение объема опухоли в зависимости от степени патоморфологического регресса (TRG JGCA)

Не определяется какой-либо четкой связи между степенью изменения объема, гистологическим типом опухоли и степенью регресса на фоне проведенной НАПХТ (рисунок 35).

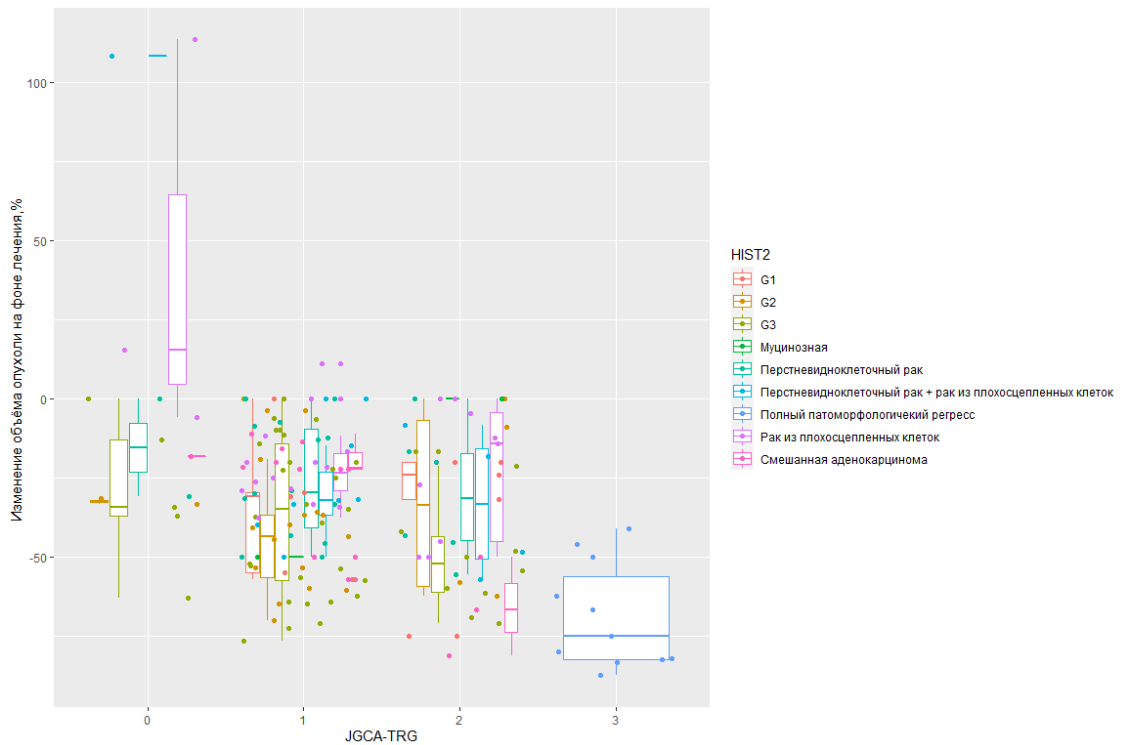


Рисунок 35 – Изменение объема различных типов РЖ на фоне лечения (%) в зависимости от степени патоморфологического регресса (TRG JGCA)

Чем выше степень TRG, тем больше уменьшение степени объема (таблица 30). Тем не менее из графиков (см. рисунки 34, 35) видно, что не существует порога изменения объема опухоли, позволяющего выделить отдельную категорию ответа по TRG.

Таблица 30 – Соотношение изменения объема опухоли и степени патоморфологического ответа на НАПХТ

TRG JGCA	TRG 0	TRG 1	TRG 2	TRG 3
Степень уменьшения объема (среднее значение), %	0,0	11,0	22,0	67,0

Значения КТ-факторов (биомаркеров визуализации) при различных степенях патоморфологического регресса представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Значение КТ-факторов при различных значениях pTRG (JGCA)

Фактор	TRG 0 (JGCA)	TRG 1 (JGCA)	TRG 2 (JGCA)	TRG 3 (JGCA)
1	2	3	4	5
Средний размер опухоли желудка (мм)	85,57 +- 35,06	73,22 +- 29,03	73,69 +- 37,09	53,27 +- 29,32
Вовлечение отделов желудка	2,07 +- 0,73	2,14 +- 0,68	2,12 +- 0,89	1,82 +- 0,98
Средний объем опухоли желудка до НАПХТ (см <sup>3</sup> )	105,07 +- 81,12	70,14 +- 63,18	83,93 +- 86,3	51,82 +- 45,06
Средний объем опухоли желудка после НАПХТ (см <sup>3</sup> )	91,14 +- 83,71	47,91 +- 49,85	58,76 +- 69,99	18,45 +- 25,18
Относительная (%) разница объема опухоли желудка до и после НАПХТ	-2,18 +- 51,8	-32,17 +- 20,55	-35,95 +- 24,22	-68,82 +- 16,64
Средняя плотность опухоли (НУ) в артериальную фазу до НАПХТ	73 +- 30,37	64,16 +- 18,09	62,21 +- 14,99	68 +- 17,54
Средняя плотность опухоли (НУ) в артериальную фазу после НАПХТ	65 +- 17,11	60,82 +- 14,3	55,62 +- 12,37	48,36 +- 15,08
Минимальная плотность опухоли (НУ) в артериальную фазу до НАПХТ	62,64 +- 29,54	55,72 +- 17,15	55,31 +- 13,75	57,91 +- 18,25
Минимальная плотность опухоли (НУ) в артериальную фазу после НАПХТ	56,79 +- 17,32	51,69 +- 14,97	48,95 +- 11,98	40,09 +- 14,95
Максимальная плотность опухоли (НУ) в артериальную фазу до НАПХТ	82,86 +- 32,55	73,28 +- 19,82	69,45 +- 16,39	79 +- 19,63
Максимальная плотность опухоли (НУ) в артериальную фазу после НАПХТ	74,57 +- 18,22	70,28 +- 15,42	63,19 +- 14,46	55,82 +- 15,62
Стандартное отклонение плотности опухоли (НУ) в артериальную фазу до НАПХТ	8,92 +- 3,18	7,88 +- 3,73	6,48 +- 2,86	9,48 +- 3,16
Стандартное отклонение плотности опухоли (НУ) в артериальную фазу после НАПХТ	7,98 +- 2,85	8,54 +- 4,24	6,51 +- 3,44	7,63 +- 2,66
Диапазон плотности опухоли в артериальную фазу до НАПХТ (НУ)	20,21 +- 6,77	17,57 +- 8,58	14,14 +- 6,48	21,09 +- 7,44
Диапазон плотности опухоли в артериальную фазу после НАПХТ (НУ)	17,79 +- 6,74	18,59 +- 9,01	14,24 +- 7,07	15,73 +- 5,87
Абсолютная (НУ) разница средней плотности опухоли в артериальную фазу	-7,77 +- 16,44	-3,35 +- 15,17	-6,68 +- 13,67	-19,75 +- 22
Относительная (%) разница средней плотности опухоли в артериальную фазу	-5,75 +- 16,58	-0,73 +- 28,04	-7,72 +- 21,65	-25,63 +- 25,37
Абсолютная (НУ) разница минимальной плотности опухоли в артериальную фазу до и после НАПХТ	-5,86 +- 14,18	-4,02 +- 15,91	-6,36 +- 13,58	-17,82 +- 23
Относительная (%) разница минимальной плотности опухоли в артериальную фазу до и после НАПХТ	-0,04 +- 0,16	-0,02 +- 0,35	-0,09 +- 0,22	-0,23 +- 0,37

1	2	3	4	5
Абсолютная (НУ) разница максимальной плотности опухоли в артериальную фазу до и после НАПХТ	-8,29 +- 19,86	-3 +- 16,86	-6,26 +- 14,35	-23,18 +- 19,71
Относительная (%) разница максимальной плотности опухоли в артериальную фазу до и после НАПХТ	-0,05 +- 0,21	0,01 +- 0,26	-0,06 +- 0,22	-0,27 +- 0,19
Абсолютная (НУ) разница диапазона плотности опухоли в артериальную фазу до и после НАПХТ	-2,43 +- 9,8	1,02 +- 11,62	0,1 +- 8,05	-5,36 +- 8,92
Относительная (%) разница диапазона плотности опухоли в артериальную фазу до и после НАПХТ	-0,01 +- 0,56	0,31 +- 0,95	0,21 +- 0,93	-0,18 +- 0,41
Абсолютная (НУ) разница стандартного отклонения плотности опухоли в артериальную фазу до и после НАПХТ	-0,94 +- 4,35	0,66 +- 5,16	0,02 +- 4,11	-1,85 +- 4,11
Относительная (%) разница стандартного отклонения плотности опухоли в артериальную фазу до и после НАПХТ	-0,01 +- 0,07	0,01 +- 0,09	0,01 +- 0,07	-0,03 +- 0,07
Средняя плотность опухоли (НУ) в портальную фазу до НАПХТ	90,59 +- 26,61	86,22 +- 23,06	83,61 +- 20,59	80,85 +- 18,49
Средняя плотность опухоли (НУ) в портальную фазу после НАПХТ	82,14 +- 15,08	77,75 +- 15,73	71,94 +- 19,59	58,44 +- 13,29
Минимальная плотность опухоли (НУ) в портальную фазу до НАПХТ	77,71 +- 22,53	74,4 +- 22,52	74,88 +- 19,22	70,73 +- 20,67
Минимальная плотность опухоли (НУ) в портальную фазу после НАПХТ	71,86 +- 14,92	67,37 +- 15,96	63,07 +- 18,44	51 +- 15,75
Максимальная плотность опухоли (НУ) в портальную фазу до НАПХТ	102 +- 30,58	97,07 +- 24,78	92,98 +- 21,94	89,82 +- 18,23
Максимальная плотность опухоли (НУ) в портальную фазу после НАПХТ	91,71 +- 16,82	87,64 +- 16,78	80,31 +- 20,51	65,18 +- 11,63
Стандартное отклонение плотности опухоли (НУ) в портальную фазу до НАПХТ	10,8 +- 4,37	10,4 +- 5,52	8,19 +- 3,3	8,98 +- 4,26
Стандартное отклонение плотности опухоли (НУ) в портальную фазу после НАПХТ	9,02 +- 3,6	9,18 +- 4,99	7,92 +- 3,93	6,75 +- 3,44
Диапазон плотности опухоли в портальную фазу до НАПХТ (НУ)	24,29 +- 10,4	22,67 +- 11,96	18,1 +- 7,75	19,09 +- 9,1
Диапазон плотности опухоли в портальную фазу после НАПХТ (НУ)	19,86 +- 7,49	20,27 +- 10,96	17,24 +- 8,24	14,18 +- 6,93
Абсолютная (НУ) разница средней плотности опухоли в портальную фазу	-8,44 +- 16,73	-8,48 +- 22,26	-11,66 +- 17,47	-22,42 +- 21,88
Относительная (%) разница средней плотности опухоли в портальную фазу	-6,52 +- 13,01	-5,15 +- 26,99	-11,81 +- 20,71	-22,99 +- 29,33
Абсолютная (НУ) разница минимальной плотности опухоли в портальную фазу до и после НАПХТ	-5,86 +- 13,59	-7,03 +- 22,42	-11,81 +- 16,09	-19,73 +- 24,52

1	2	3	4	5
Относительная (%) разница минимальной плотности опухоли в портальную фазу до и после НАПХТ	-0,05 +- 0,14	-0,02 +- 0,37	-0,14 +- 0,21	-0,2 +- 0,38
Абсолютная (НУ) разница максимальной плотности опухоли в портальную фазу до и после НАПХТ	-10,29 +- 19,83	-9,43 +- 23,61	-12,67 +- 20,02	-24,64 +- 21,49
Относительная (%) разница максимальной плотности опухоли в портальную фазу до и после НАПХТ	-0,07 +- 0,14	-0,06 +- 0,24	-0,11 +- 0,21	-0,23 +- 0,27
Абсолютная (НУ) разница диапазона плотности опухоли в портальную фазу до и после НАПХТ	-4,43 +- 9,36	-2,4 +- 12,55	-0,86 +- 11,8	-4,91 +- 12,34
Относительная (%) разница диапазона плотности опухоли в портальную фазу до и после НАПХТ	-0,05 +- 0,56	0,11 +- 0,86	0,17 +- 0,87	-0,01 +- 0,74
Абсолютная (НУ) разница стандартного отклонения плотности опухоли в портальную фазу до и после НАПХТ	-1,78 +- 3,89	-1,22 +- 6,08	-0,28 +- 5,44	-2,24 +- 5,64
Относительная (%) разница стандартного отклонения плотности опухоли в портальную фазу до и после НАПХТ	-0,02 +- 0,05	-0,01 +- 0,08	-0,01 +- 0,06	-0,02 +- 0,07
Средняя плотность опухоли (НУ) в отсроченную фазу до НАПХТ	87,69 +- 13,89	86,54 +- 21,63	90,14 +- 19,66	70,18 +- 7,64
Средняя плотность опухоли (НУ) в отсроченную фазу после НАПХТ	89,57 +- 15,53	81,33 +- 16,76	79,57 +- 18,77	53,62 +- 11,75
Минимальная плотность опухоли (НУ) в отсроченную фазу до НАПХТ	79,5 +- 12,21	76,03 +- 20,2	80 +- 18,69	62,73 +- 10,02
Минимальная плотность опухоли (НУ) в отсроченную фазу после НАПХТ	79,5 +- 14,31	71,98 +- 16,45	70,29 +- 19,64	45,91 +- 11,1
Максимальная плотность опухоли (НУ) в отсроченную фазу до НАПХТ	97,29 +- 14,59	96,01 +- 22,64	99,62 +- 20,49	78,18 +- 7,52
Максимальная плотность опухоли (НУ) в отсроченную фазу после НАПХТ	99,21 +- 16,87	90,15 +- 17,86	88,79 +- 20,73	61,82 +- 12,8
Стандартное отклонение плотности опухоли (НУ) в отсроченную фазу до НАПХТ	8,01 +- 3,17	9,12 +- 3,95	8,77 +- 4,02	7,23 +- 3,68
Стандартное отклонение плотности опухоли (НУ) в отсроченную фазу после НАПХТ	9,16 +- 3,82	8,33 +- 3,59	8,24 +- 3,8	7,76 +- 3,37
Диапазон плотности опухоли в отсроченную фазу до НАПХТ (НУ)	17,79 +- 5,92	19,98 +- 8,76	19,62 +- 8,93	15,45 +- 6,83
Диапазон плотности опухоли в отсроченную фазу после НАПХТ (НУ)	19,71 +- 8,12	18,17 +- 7,58	18,5 +- 8	15,91 +- 6,5
Абсолютная (НУ) разница средней плотности опухоли в отсроченную фазу	1,89 +- 8,88	-5,21 +- 18,71	-10,57 +- 17,62	-16,56 +- 14,31

1	2	3	4	5
Относительная (%) разница средней плотности опухоли в отсроченную фазу	2,37 +- 10,69	-2,54 +- 24,34	-10,11 +- 20,35	-22,45 +- 21,06
Абсолютная (НУ) разница минимальной плотности опухоли в отсроченную фазу до и после НАПХТ	0,01 +- 8,17	-4,05 +- 18,28	-9,71 +- 18,57	-16,82 +- 16,22
Относительная (%) разница минимальной плотности опухоли в отсроченную фазу до и после НАПХТ	0,01 +- 0,11	-0,01 +- 0,31	-0,1 +- 0,25	-0,23 +- 0,3
Абсолютная (НУ) разница максимальной плотности опухоли в отсроченную фазу до и после НАПХТ	1,93 +- 11,49	-5,86 +- 19,16	-10,83 +- 17,37	-16,36 +- 13,71
Относительная (%) разница максимальной плотности опухоли в отсроченную фазу до и после НАПХТ	0,02 +- 0,13	-0,03 +- 0,21	-0,09 +- 0,18	-0,2 +- 0,17
Абсолютная (НУ) разница диапазона плотности опухоли в отсроченную фазу до и после НАПХТ	1,93 +- 9,02	-1,81 +- 10,09	-1,12 +- 7,97	0,45 +- 6,41
Относительная (%) разница диапазона плотности опухоли в отсроченную фазу до и после НАПХТ	0,18 +- 0,65	0,03 +- 0,53	0,05 +- 0,48	0,08 +- 0,34
Абсолютная (НУ) разница стандартного отклонения плотности опухоли в отсроченную фазу до и после НАПХТ	1,15 +- 4,34	-0,79 +- 4,62	-0,53 +- 4,04	0,52 +- 3,41
Относительная (%) разница стандартного отклонения плотности опухоли в отсроченную фазу до и после НАПХТ	0,01 +- 0,05	-0,01 +- 0,06	-0,01 +- 0,05	0,01 +- 0,06
Градиент средней плотности опухоли (НУ) между артериальной и портальной фазами до НАПХТ	17,37 +- 25,29	21,68 +- 19,8	20,93 +- 17,9	12,47 +- 9,73
Градиент средней плотности опухоли (НУ) между артериальной и портальной фазами после НАПХТ	16,7 +- 9,14	16,56 +- 11,91	15,94 +- 12,03	9,8 +- 6,58
Разница градиента плотности в артериальную и портальную фазу	0,51 +- 0,79	1,33 +- 3,88	1,67 +- 5,42	-1,14 +- 8,54
Градиент средней плотности опухоли (НУ) между отсроченной и портальной фазами до НАПХТ	-2,9 +- 27,47	0,32 +- 18,99	6,53 +- 16,39	-10,67 +- 14,87
Градиент средней плотности опухоли (НУ) между отсроченной и портальной фазами после НАПХТ	7,43 +- 17,43	3,58 +- 15,41	7,63 +- 12,58	-4,82 +- 12,72
Градиент средней плотности опухоли (НУ) между отсроченной и артериальной фазами до НАПХТ	14,47 +- 32,05	22 +- 26,23	27,46 +- 22,27	1,8 +- 16,85
Градиент средней плотности опухоли (НУ) между отсроченной и артериальной фазами после НАПХТ	24,13 +- 22,13	20,14 +- 18,77	23,57 +- 14,49	4,98 +- 14,42



1	2	3	4	5
Относительная разница плотности опухоли между отсроченной и портальной фазами до НАПХТ (%)	0,03 +- 0,27	0,03 +- 0,23	0,11 +- 0,24	-0,09 +- 0,19
Относительная разница плотности опухоли между отсроченной и портальной фазами после НАПХТ (%)	0,11 +- 0,21	0,07 +- 0,21	0,14 +- 0,23	-0,06 +- 0,21
Средний размер (мм) ЛУ по короткой оси до НАПХТ	12,43 +- 7,88	11,38 +- 5,29	8,81 +- 3,32	9,27 +- 5,59
Средний размер (мм) ЛУ по короткой оси после НАПХТ	10,93 +- 7,42	8,31 +- 4,14	5,95 +- 2,65	4,45 +- 2,11
Средний размер (мм) по длинной оси до НАПХТ	17,29 +- 12,49	15,93 +- 7,54	13,21 +- 5,27	13,55 +- 6,61
Средний размер (мм) по длинной оси после НАПХТ	15,29 +- 11,69	12,25 +- 5,89	9,4 +- 4,05	7,36 +- 3,59
Абсолютная (мм) разница размера ЛУ по короткой оси до и после НАПХТ	-1,5 +- 2,28	-3,07 +- 2,99	-2,86 +- 2,99	-4,82 +- 4
Относительная (%) разница размера ЛУ по короткой оси до и после НАПХТ	-11,66 +- 17,22	-25,27 +- 22,17	-28,76 +- 27,13	-48,79 +- 15,38
Абсолютная (мм) разница размера ЛУ по длинной оси до и после НАПХТ	-2 +- 2,99	-3,67 +- 4,14	-3,81 +- 4,16	-6,18 +- 4,4
Относительная (%) разница размера ЛУ по длинной оси до и после НАПХТ	-10,86 +- 15,29	-21,5 +- 20,05	-26,47 +- 22,04	-44,25 +- 19,67
Средняя плотность ЛУ в артериальную фазу (НУ) до НАПХТ	69,64 +- 17,75	69,22 +- 22,36	68,62 +- 25,57	71,73 +- 20,21
Средняя плотность ЛУ в артериальную фазу (НУ) после НАПХТ	62,93 +- 22,06	61,15 +- 20,21	54,9 +- 19,68	41 +- 13,38
Средняя плотность ЛУ в портальную фазу (НУ) до НАПХТ	85,79 +- 14,29	85,23 +- 18,03	83,62 +- 20,31	83,91 +- 18,15
Средняя плотность ЛУ в портальную фазу (НУ) после НАПХТ	78,93 +- 26,57	77,92 +- 20,18	73,81 +- 20,43	60 +- 24,38
Средняя плотность ЛУ в отсроченную фазу (НУ) до НАПХТ	67,79 +- 22,12	71,58 +- 16,76	72,45 +- 19,02	71,55 +- 12,96
Средняя плотность ЛУ в отсроченную фазу (НУ) после НАПХТ	64,43 +- 22,59	68,85 +- 17,81	65,02 +- 19,69	53,55 +- 19,3
Абсолютная (НУ) разница средней плотности ЛУ в артериальную фазу	-6,71 +- 26,89	-8,07 +- 21,1	-13,71 +- 21,81	-30,73 +- 22,02
Относительная (%) разница средней плотности ЛУ в артериальную фазу	-4,79 +- 33,36	-7,11 +- 30,81	-15,57 +- 27,87	-39,32 +- 22,96
Абсолютная (НУ) разница средней плотности ЛУ в портальную фазу	-6,86 +- 18,89	-7,32 +- 18,51	-9,81 +- 19,08	-23,91 +- 19,33
Относительная (%) разница средней плотности ЛУ в портальную фазу	-9,4 +- 25,64	-7,25 +- 22,85	-9,51 +- 22,45	-28,78 +- 23,27
Абсолютная (НУ) разница средней плотности ЛУ в отсроченную фазу	-3,36 +- 26,29	-2,73 +- 18,46	-7,43 +- 20,58	-18 +- 21,84
Относительная (%) разница средней плотности ЛУ в отсроченную фазу	10,51 +- 81,52	-0,82 +- 26,97	-7,14 +- 28,78	-23,77 +- 24,55

Сравнение диагностической эффективности КТ-факторов для дифференциации степени патоморфологического регресса представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Сравнение диагностической эффективности КТ-факторов для дифференциации степени pTRG (JGCA)

Фактор	auc_TRG 0 vs. TRG 1, 2, 3	auc_TRG 0,1 vs. TRG 2, 3	auc_TRG 0, 1, 2 vs. TRG 3
1	2	3	4
Средний размер опухоли желудка (мм)	0,61 (0,46–0,76)	0,58 (0,47–0,68)	0,71 (0,53–0,88)
Вовлечение отделов желудка	0,48 (0,34–0,63)	0,51 (0,41–0,61)	0,59 (0,4–0,77)
Наличие метастазов клинически (ctM1)	0,64 (0,5–0,78)	0,54 (0,47–0,61)	0,58 (0,48–0,68)
Средний объем опухоли желудка до НАПХТ (см <sup>3</sup> )	0,63 (0,47–0,78)	0,53 (0,43–0,63)	0,58 (0,42–0,73)
Средний объем опухоли желудка после НАПХТ (см <sup>3</sup> )	0,72 (0,61–0,83)	0,6 (0,5–0,71)	0,77 (0,62–0,91)
Относительная (%) разница объема опухоли желудка до и после НАПХТ	0,57 (0,48–0,67)	0,51 (0,5–0,52)	0,51 (0,5–0,52)
Средняя плотность опухоли (HU) в артериальную фазу до НАПХТ	0,47 (0,29–0,64)	0,5 (0,41–0,59)	0,58 (0,43–0,74)
Средняя плотность опухоли (HU) в артериальную фазу после НАПХТ	0,6 (0,45–0,75)	0,64 (0,55–0,73)	0,77 (0,61–0,94)
Минимальная плотность опухоли (HU) в артериальную фазу до НАПХТ	0,5 (0,33–0,67)	0,51 (0,42–0,6)	0,56 (0,38–0,73)
Минимальная плотность опухоли (HU) в артериальную фазу после НАПХТ	0,6 (0,46–0,74)	0,59 (0,5–0,69)	0,77 (0,61–0,93)
Максимальная плотность опухоли (HU) в артериальную фазу до НАПХТ	0,46 (0,28–0,63)	0,49 (0,39–0,58)	0,6 (0,4–0,76)
Максимальная плотность опухоли (HU) в артериальную фазу после НАПХТ	0,62 (0,46–0,77)	0,67 (0,58–0,76)	0,77 (0,6–0,93)
Стандартное отклонение плотности опухоли (HU) в артериальную фазу до НАПХТ	0,63 (0,49–0,77)	0,56 (0,47–0,65)	0,69 (0,55–0,82)
Стандартное отклонение плотности опухоли (HU) в артериальную фазу после НАПХТ	0,46 (0,32–0,61)	0,63 (0,54–0,72)	0,46 (0,32–0,61)
Диапазон плотности опухоли в артериальную фазу до НАПХТ (HU)	0,65 (0,52–0,78)	0,58 (0,48–0,67)	0,68 (0,54–0,82)

1	2	3	4
Диапазон плотности опухоли в артериальную фазу после НАПХТ (HU)	0,55 (0,41–0,69)	0,64 (0,55–0,73)	0,53 (0,37–0,69)
Абсолютная (HU) разница средней плотности опухоли в артериальную фазу	0,5 (0,33–0,67)	0,59 (0,49–0,68)	0,74 (0,55–0,92)
Относительная (%) разница средней плотности опухоли в артериальную фазу	0,5 (0,49–0,5)	0,5 (0,5–0,51)	0,5 (0,5–0,51)
Абсолютная (HU) разница минимальной плотности опухоли в артериальную фазу до и после НАПХТ	0,53 (0,37–0,68)	0,56 (0,46–0,65)	0,69 (0,46–0,91)
Относительная (%) разница минимальной плотности опухоли в артериальную фазу до и после НАПХТ	0,49 (0,48–0,5)	0,51 (0,5–0,53)	0,51 (0,5–0,52)
Абсолютная (HU) разница максимальной плотности опухоли в артериальную фазу до и после НАПХТ	0,48 (0,31–0,66)	0,6 (0,51–0,69)	0,78 (0,64–0,91)
Относительная (%) разница максимальной плотности опухоли в артериальную фазу до и после НАПХТ	0,5 (0,49–0,5)	0,5 (0,5–0,51)	0,5 (0,5–0,51)
Абсолютная (HU) разница диапазона плотности опухоли в артериальную фазу до и после НАПХТ	0,58 (0,43–0,74)	0,54 (0,45–0,63)	0,67 (0,51–0,83)
Относительная (%) разница диапазона плотности опухоли в артериальную фазу до и после НАПХТ	0,46 (0,38–0,53)	0,55 (0,5–0,6)	0,58 (0,55–0,61)
Абсолютная (HU) разница стандартного отклонения плотности опухоли в артериальную фазу до и после НАПХТ	0,57 (0,42–0,71)	0,56 (0,47–0,65)	0,66 (0,5–0,82)
Относительная (%) разница стандартного отклонения плотности опухоли в артериальную фазу до и после НАПХТ	0,5 (0,5–0,5)	0,5 (0,5–0,5)	0,5 (0,5–0,5)
Средняя плотность опухоли (HU) в портальную фазу до НАПХТ	0,46 (0,29–0,63)	0,53 (0,44–0,62)	0,55 (0,4–0,7)
Средняя плотность опухоли (HU) в портальную фазу после НАПХТ	0,62 (0,48–0,77)	0,65 (0,55–0,75)	0,81 (0,67–0,95)
Минимальная плотность опухоли (HU) в портальную фазу до НАПХТ	0,48 (0,31–0,64)	0,49 (0,4–0,59)	0,54 (0,38–0,71)
Минимальная плотность опухоли (HU) в портальную фазу после НАПХТ	0,61 (0,47–0,76)	0,63 (0,53–0,73)	0,78 (0,63–0,94)

1	2	3	4
Максимальная плотность опухоли (НУ) в портальную фазу до НАПХТ	0,53 (0,36–0,71)	0,54 (0,44–0,63)	0,56 (0,42–0,7)
Максимальная плотность опухоли (НУ) в портальную фазу после НАПХТ	0,62 (0,47–0,78)	0,67 (0,57–0,76)	0,85 (0,73–0,96)
Стандартное отклонение плотности опухоли (НУ) в портальную фазу до НАПХТ	0,61 (0,47–0,74)	0,61 (0,53–0,7)	0,54 (0,35–0,72)
Стандартное отклонение плотности опухоли (НУ) в портальную фазу после НАПХТ	0,56 (0,41–0,7)	0,59 (0,5–0,68)	0,64 (0,47–0,81)
Диапазон плотности опухоли в портальную фазу до НАПХТ (НУ)	0,62 (0,48–0,76)	0,61 (0,52–0,7)	0,45 (0,27–0,62)
Диапазон плотности опухоли в портальную фазу после НАПХТ (НУ)	0,56 (0,42–0,71)	0,6 (0,51–0,69)	0,68 (0,51–0,84)
Абсолютная (НУ) разница средней плотности опухоли в портальную фазу	0,57 (0,43–0,7)	0,59 (0,5–0,68)	0,7 (0,52–0,89)
Относительная (%) разница средней плотности опухоли в портальную фазу	0,5 (0,49–0,5)	0,5 (0,5–0,51)	0,5 (0,5–0,51)
Абсолютная (НУ) разница минимальной плотности опухоли в портальную фазу до и после НАПХТ	0,59 (0,46–0,71)	0,59 (0,5–0,68)	0,65 (0,45–0,85)
Относительная (%) разница минимальной плотности опухоли в портальную фазу до и после НАПХТ	0,49 (0,48–0,5)	0,51 (0,5–0,52)	0,51 (0,5–0,52)
Абсолютная (НУ) разница максимальной плотности опухоли в портальную фазу до и после НАПХТ	0,53 (0,39–0,68)	0,59 (0,5–0,68)	0,72 (0,55–0,89)
Относительная (%) разница максимальной плотности опухоли в портальную фазу до и после НАПХТ	0,5 (0,5–0,5)	0,5 (0,5–0,5)	0,5 (0,5–0,5)
Абсолютная (НУ) разница диапазона плотности опухоли в портальную фазу до и после НАПХТ	0,57 (0,42–0,72)	0,54 (0,44–0,63)	0,47 (0,28–0,66)
Относительная (%) разница диапазона плотности опухоли в портальную фазу до и после НАПХТ	0,47 (0,4–0,54)	0,51 (0,45–0,56)	0,52 (0,43–0,61)
Абсолютная (НУ) разница стандартного отклонения плотности опухоли в портальную фазу до и после НАПХТ	0,57 (0,42–0,71)	0,54 (0,45–0,63)	0,48 (0,29–0,67)
Относительная (%) разница стандартного отклонения плотности опухоли в портальную фазу до и после НАПХТ	0,5 (0,5–0,5)	0,5 (0,5–0,5)	0,5 (0,5–0,5)
Средняя плотность опухоли (НУ) в отсроченную фазу до НАПХТ	0,46 (0,35–0,58)	0,51 (0,42–0,61)	0,79 (0,71–0,87)

1	2	3	4
Средняя плотность опухоли (НУ) в отсроченную фазу после НАПХТ	0,66 (0,54 – 0,79)	0,61 (0,51 – 0,71)	0,91 (0,85 – 0,97)
Минимальная плотность опухоли (НУ) в отсроченную фазу до НАПХТ	0,56 (0,45 – 0,68)	0,5 (0,4 – 0,59)	0,76 (0,68 – 0,85)
Минимальная плотность опухоли (НУ) в отсроченную фазу после НАПХТ	0,65 (0,53 – 0,78)	0,6 (0,5 – 0,7)	0,9 (0,83 – 0,96)
Максимальная плотность опухоли (НУ) в отсроченную фазу до НАПХТ	0,47 (0,35–0,59)	0,52 (0,42–0,61)	0,81 (0,7– 0,89)
Максимальная плотность опухоли (НУ) в отсроченную фазу после НАПХТ	0,67 (0,54–0,79)	0,61 (0,51–0,71)	0,91 (0,84–0,97)
Стандартное отклонение плотности опухоли (НУ) в отсроченную фазу до НАПХТ	0,56 (0,42–0,69)	0,54 (0,44–0,64)	0,64 (0,47–0,81)
Стандартное отклонение плотности опухоли (НУ) в отсроченную фазу после НАПХТ	0,57 (0,41–0,74)	0,53 (0,43–0,62)	0,54 (0,37–0,71)
Диапазон плотности опухоли в отсроченную фазу до НАПХТ (НУ)	0,54 (0,4–0,68)	0,53 (0,43–0,63)	0,66 (0,5–0,83)
Диапазон плотности опухоли в отсроченную фазу после НАПХТ (НУ)	0,56 (0,4–0,72)	0,52 (0,42–0,62)	0,59 (0,42–0,76)
Абсолютная (НУ) разница средней плотности опухоли в отсроченную фазу	0,69 (0,6–0,79)	0,63 (0,54–0,72)	0,69 (0,53–0,86)
Относительная (%) разница средней плотности опухоли в отсроченную фазу	0,5 (0,49–0,5)	0,5 (0,5–0,51)	0,5 (0,5–0,51)
Абсолютная (НУ) разница минимальной плотности опухоли в отсроченную фазу до и после НАПХТ	0,65 (0,54–0,77)	0,63 (0,54–0,72)	0,72 (0,55–0,89)
Относительная (%) разница минимальной плотности опухоли в отсроченную фазу до и после НАПХТ	0,49 (0,48–0,5)	0,51 (0,5–0,52)	0,51 (0,5– 0,52)
Абсолютная (НУ) разница максимальной плотности опухоли в отсроченную фазу до и после НАПХТ	0,68 (0,58–0,79)	0,62 (0,53–0,71)	0,68 (0,52–0,83)
Относительная (%) разница максимальной плотности опухоли в отсроченную фазу до и после НАПХТ	0,5 (0,5–0,5)	0,5 (0,5–0,5)	0,5 (0,5–0,5)
Абсолютная (НУ) разница диапазона плотности опухоли в отсроченную фазу до и после НАПХТ	0,45 (0,3–0,6)	0,51 (0,42–0,61)	0,56 (0,41–0,72)

1	2	3	4
Относительная (%) разница диапазона плотности опухоли в отсроченную фазу до и после НАПХТ	0,53 (0,43–0,63)	0,51 (0,46–0,55)	0,55 (0,52–0,57)
Абсолютная (НУ) разница стандартного отклонения плотности опухоли в отсроченную фазу до и после НАПХТ	0,59 (0,44 – 0,75)	0,48 (0,39 – 0,57)	0,57 (0,41 – 0,73)
Относительная (%) разница стандартного отклонения плотности опухоли в отсроченную фазу до и после НАПХТ	0,5 (0,5–0,5)	0,5 (0,5–0,5)	0,5 (0,5–0,5)
Градиент средней плотности опухоли (НУ) между артериальной и портальной фазами до НАПХТ	0,47 (0,3 – 0,64)	0,52 (0,43 – 0,62)	0,66 (0,52 – 0,79)
Градиент средней плотности опухоли (НУ) между артериальной и портальной фазами после НАПХТ	0,54 (0,4–0,68)	0,57 (0,48–0,67)	0,69 (0,56 ,82)
Разница градиента плотности в портальную и артериальную фазу	0,4 (0,28–0,52)	0,51 (0,43–0,59)	0,54 (0,36–0,72)
Градиент средней плотности опухоли (НУ) между отсроченной и портальной фазами до НАПХТ	0,46 (0,28–0,65)	0,54 (0,45–0,63)	0,7 (0,58–0,83)
Градиент средней плотности опухоли (НУ) между отсроченной и портальной фазами после НАПХТ	0,57 (0,39–0,75)	0,49 (0,39–0,58)	0,69 (0,55–0,84)
Градиент средней плотности опухоли (НУ) между отсроченной и артериальной фазами до НАПХТ	0,55 (0,38–0,72)	0,53 (0,43–0,62)	0,75 (0,65–0,85)
Градиент средней плотности опухоли (НУ) между отсроченной и артериальной фазами после НАПХТ	0,56 (0,39–0,73)	0,51 (0,42–0,6)	0,77 (0,65–0,88)
Относительная разница плотности опухоли между отсроченной и портальной фазами до НАПХТ (%)	0,5 (0,5–0,5)	0,5 (0,5–0,5)	0,5 (0,5–0,5)
Относительная разница плотности опухоли между отсроченной и портальной фазами после НАПХТ (%)	0,5 (0,5–0,5)	0,5 (0,5–0,5)	0,5 (0,5–0,5)
Средний размер (мм) ЛУ по короткой оси до НАПХТ	0,56 (0,39–0,73)	0,66 (0,58–0,75)	0,64 (0,44–0,83)
Средний размер (мм) ЛУ по короткой оси после НАПХТ	0,68 (0,55–0,82)	0,74 (0,66–0,82)	0,79 (0,65–0,93)
Средний размер (мм) по длинной оси до НАПХТ	0,52 (0,34 – 0,7)	0,62 (0,52–0,71)	0,6 (0,42–0,78)
Средний размер (мм) по длинной оси после НАПХТ	0,62 (0,47–0,77)	0,69 (0,61–0,78)	0,74 (0,59–0,89)

1	2	3	4
Абсолютная (мм) разница размера ЛУ по короткой оси до и после НАПХТ	0,66 (0,52–0,8)	0,52 (0,43–0,62)	0,65 (0,51–0,78)
Относительная (%) разница размера ЛУ по короткой оси до и после НАПХТ	0,5 (0,5–0,5)	0,5 (0,5–0,5)	0,5 (0,5–0,5)
Абсолютная (мм) разница размера ЛУ по длинной оси до и после НАПХТ	0,65 (0,5–0,8)	0,55 (0,46–0,65)	0,69 (0,55–0,83)
Относительная (%) разница размера ЛУ по длинной оси до и после НАПХТ	0,5 (0,5–0,5)	0,5 (0,5–0,5)	0,5 (0,5–0,5)
Средняя плотность ЛУ в артериальную фазу (НУ) до НАПХТ	0,53 (0,4–0,67)	0,5 (0,41–0,6)	0,55 (0,39–0,72)
Средняя плотность ЛУ в артериальную фазу (НУ) после НАПХТ	0,59 (0,42–0,76)	0,64 (0,55–0,73)	0,77 (0,66–0,89)
Средняя плотность ЛУ в портальную фазу (НУ) до НАПХТ	0,51 (0,37 –0,65)	0,5 (0,41–0,6)	0,51 (0,34–0,69)
Средняя плотность ЛУ в портальную фазу (НУ) после НАПХТ	0,58 (0,41–0,76)	0,59 (0,5–0,69)	0,72 (0,54–0,9)
Средняя плотность ЛУ в отсроченную фазу (НУ) до НАПХТ	0,56 (0,38–0,73)	0,52 (0,42–0,61)	0,51 (0,35–0,66)
Средняя плотность ЛУ в артериальную фазу (НУ) после НАПХТ	0,49 (0,32–0,67)	0,59 (0,49–0,68)	0,7 (0,54–0,87)
Абсолютная (НУ) разница средней плотности ЛУ в артериальную фазу	0,59 (0,42– 0,76)	0,62 (0,52–0,71)	0,76 (0,62–0,9)
Относительная (%) разница средней плотности ЛУ в артериальную фазу	0,6 (0,43–0,77)	0,64 (0,55–0,73)	0,79 (0,65–0,93)
Абсолютная (НУ) разница средней плотности ЛУ в портальную фазу	0,45 (0,28 – 0,62)	0,57 (0,47 – 0,66)	0,72 (0,56 – 0,89)
Относительная (%) разница средней плотности ЛУ в портальную фазу	0,46 (0,29 – 0,63)	0,57 (0,47 – 0,66)	0,74 (0,56 – 0,91)
Абсолютная (НУ) разница средней плотности ЛУ в отсроченную фазу	0,52 (0,34 – 0,7)	0,59 (0,5 – 0,69)	0,68 (0,56 – 0,81)
Относительная (%) разница средней плотности ЛУ в отсроченную фазу	0,5 (0,32 – 0,69)	0,6 (0,5 – 0,69)	0,7 (0,57 – 0,83)

Результаты, представленные в виде: «площадь под ROC-кривой (нижняя граница 95% доверительного интервала – верхняя граница 95% доверительного интервала)» (рисунок 3б).

Низкие значения площади под ROC-кривой для большинства показателей демонстрируют их недостаточную диагностическую эффективность в определении TRG.

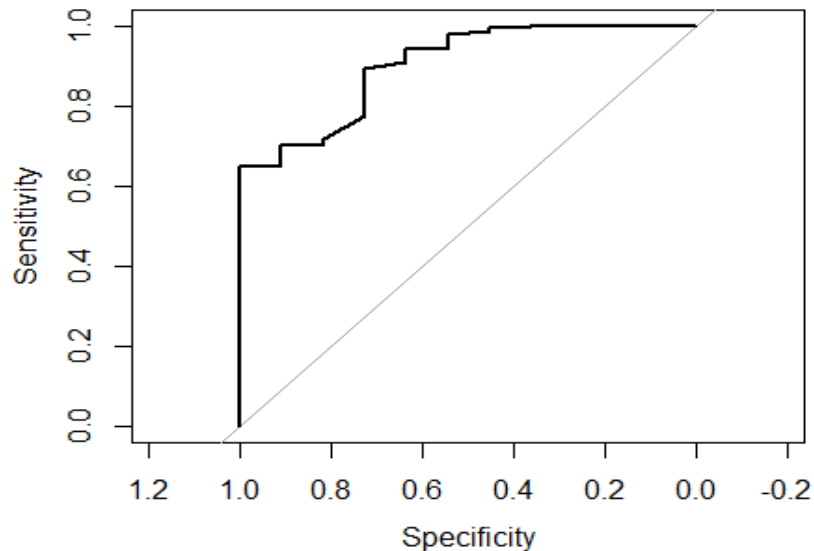


Рисунок 36 – ROC-кривая для дифференцировки TRG 0,1,2 и TRG 3, по данным относительной разницы объема

Наиболее высокое значение было получено для разницы объемов в разделении TRG 0, 1, 2 и TRG 3 и в отношении размеров лимфатических узлов при разделении TRG 0, 1, 2 и TRG 3. Детальный анализ диагностической эффективности показывает, что если опухоль уменьшилась, меньше чем на 73,8%, то с точностью 98,01% может быть исключен вариант TRG 3-ответа. Однако, если степень уменьшения превышала 73,8%, то TRG 3-категория может быть установлена с 67% точности. Если объем опухоли уменьшился на 73,8%, то в 67% случаев был зарегистрирован ответ TRG 3, в 33% – TRG 1 или TRG 2. Согласно ROC-анализу оптимальным порогом изменения объема для исключения TRG 3 является 73,8%. При таком пороге специфичность составляет 54,5%, чувствительность – 98,01%, прогностическая значимость отрицательного ответа – 67%.

В качестве прогнозируемой степени ответа мы выбрали степень патоморфоза TRG JGCA упрощенную до двух степеней: хороший ответ, куда



входили TRG 2 и TRG 3, и плохой ответ, куда входили TRG 0 и TRG 1. На основании проанализированных данных построена прогностическая модель методом дерева условного вывода с трехкратной 10-блочной перекрестной валидацией с помощью языка программирования R и библиотеки caret (рисунок 37).

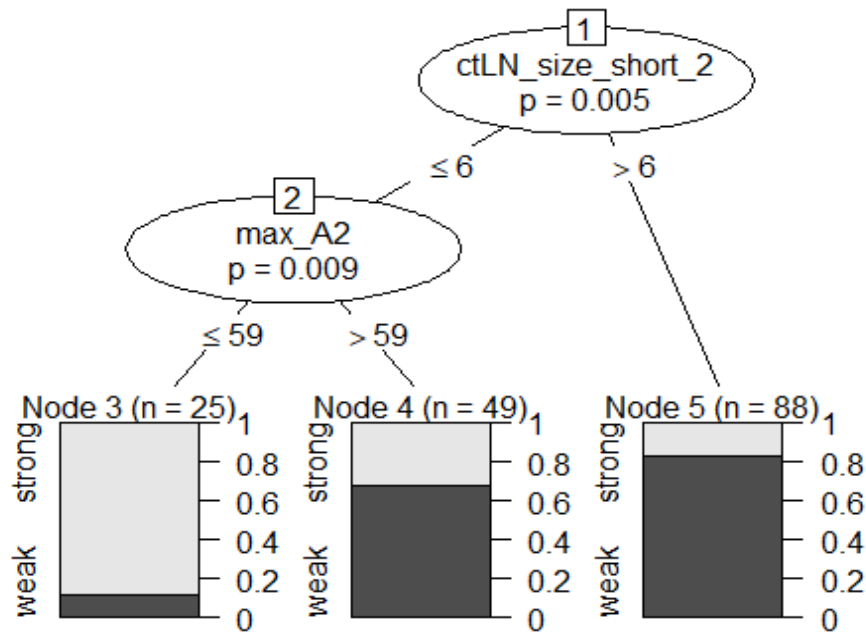


Рисунок 37 – Прогностическая модель, построенная методом дерева условного вывода (англ. Conditional Inference Trees) с трехкратной 10-блочной перекрестной валидацией с помощью языка программирования R и библиотеки caret; ctLN\_size\_short\_2 – размер наибольшего парагастрального лимфатического узла по короткой оси после проведения НАПХТ; max\_A2 – максимальная КТ-плотность опухоли в артериальную фазу

Согласно полученной прогностической модели, если размер наибольшего парагастрального лимфатического узла по короткой оси после проведения НАПХТ превышал 6 мм, то имелся слабый ответ на лечение TRG 0/1; если размер парагастрального лимфатического узла по короткой оси после проведения НАПХТ был меньше или равен 6 мм, и максимальная КТ-плотность опухоли в артериальную фазу при КТ-исследовании после НАПХТ была меньше или равна 59 HU, то определялся TRG 2/3, если плотность опухоли была больше 59 HU, то – TRG 1/2 (рисунок 38).



Рисунок 38 – Связь между максимальной плотностью опухоли в артериальную фазу контрастирования после НАПХТ и размером лимфатического узла по короткой оси после проведения НАПХТ при ctTRG 0/1 ctTRG 2/3

Точность определения ctTRG 0/1 составляет 82,6%, ctTRG 1/2 – 90,0%, ctTRG 2–3 – 88%. Ошибки в определении ctTRG определяются в 18% случаев (каждый 5-й случай). И большая часть ошибок приходится на pTRG 2 (таблица 33).

Таблица 33 – Сопоставление ctTRG и pTRG

TRG JGCA	0	1	2	3
ctTRG_0-1	12,5	70,1	15,1	2,3
ctTRG_1-2	4,0	63,0	27,0	6,0
ctTRG_2-3	4,0	8,0	64,0	24,0

Таким образом, если максимальный размер по короткой оси парагастрального лимфатического узла, измеренный после проведения НАПХТ составляет >6 мм, то степень ответа по КТ возможно расценивать как TRG 0/1

с точностью 82,6% (95% ДИ:  $\pm 0,149$ ). Если максимальный размер по короткой оси парагастрального лимфатического узла, измеренный после проведения НАПХТ  $\leq 6$  мм, то следующим этапом необходимо получить показатели максимальных денситометрических показателей плотности опухоли в артериальную фазу сканирования после проведения НАПХТ. При показателях плотности опухоли  $> 59$  HU с точностью 90% (95% ДИ:  $\pm 0,084$ ) возможно расценивать степень регресса как TRG 1/2, если  $\leq 59$  HU с точностью 88% (95% ДИ:  $\pm 0,068$ ) возможен ответ TRG 2/3.

На основании вышеизложенного с помощью КТ-ПГГ разработан оригинальный алгоритм оценки степени регресса местно-распространенного рака желудка после проведения НАПХТ на этапе клинического стадирования.

## **ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА**

В период с января 2011 по декабрь 2018 года 479 пациента оперированы по поводу рака желудка, из которых 212 дополнительно проведена неоадьювантная химиотерапия. Наблюдение пациентов осуществлялось с января 2011 по ноябрь 2020 года. Средний период наблюдения составил 25,9 ( $\pm 14,7$ ) месяца.

### **4.1. Оценка выживаемости оперированных больных раком желудка**

В процессе наблюдения всей когорты живы – 381 (79,5%) больных, умерло 77 (16,1%) от прогрессирования заболевания, 21 (4,4%) – умерло от причин, не связанных с основным заболеванием.

У 123 (25,7%) пациентов был выявлен рецидив заболевания. При этом локорегиональный рецидив в области резекции желудка и лимфодиссекции в общей сложности был выявлен у 54 (11,3%) пациентов, отдаленные метастазы – у 100 (20,9%).

Только локорегиональный рецидив без отдаленных метастазов был отмечен у 23 (4,8%) больных, исключительно отдаленные метастазы – у 69 (14,4%), локорегиональный рецидив вместе с отдаленными метастазами наблюдался у 31 (6,5%) пациента.

В представленном исследовании пациенты с отдаленными метастазами (метастазы в легкие, плевру, забрюшинные, внутригрудные, шейные лимфатические узлы, печень, брюшину, надпочечники, яичники, матку, головной мозг, мягкие ткани, кости) и локорегиональными рецидивами были объединены в одну группу.

Для оценки визуального распределения соотношение числа больных с локорегиональным рецидивом и отдаленными метастазами представлено на рисунках 39 и 40.

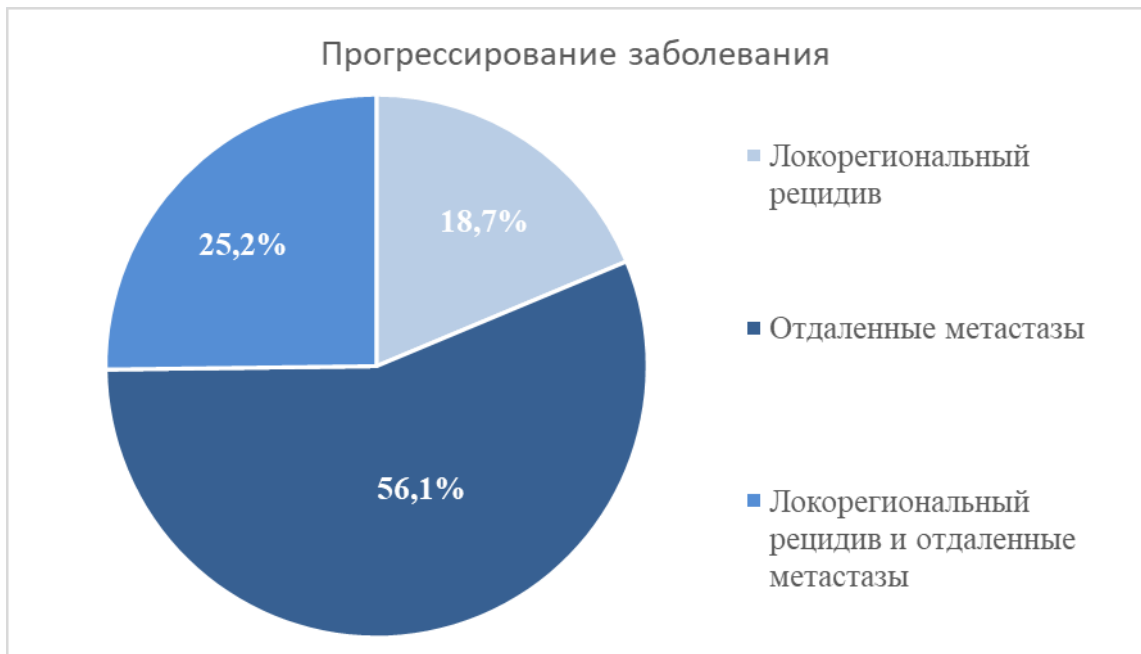


Рисунок 39 – Распределение характера прогрессирования заболевания у оперированных больных раком желудка относительно общего числа больных с прогрессированием (n=123)



Рисунок 40 – Распределение больных в зависимости от характера прогрессирования заболевания относительно всей популяции (n=479)

В когорте больных с прогрессированием заболевания преобладало количество больных с отдаленными метастазами (56,1% от общего числа больных с рецидивами заболевания и 14,4% от общего числа пациентов). Немалым отмечается количество пациентов с локальными рецидивами, в том числе

одновременно с отдаленными метастазами – 43,9% от числа всех пациентов с прогрессированием и 11,3% от общего числа всей популяции. Общий процент больных с прогрессированием заболевания составил 25,7%, что говорит о важности выбора правильной тактики лечения пациента с целью улучшения прогноза заболевания.

#### 4.1.1. Оценка выживаемости оперированных больных раком желудка без неоадьювантной химиотерапии

При анализе безрецидивной выживаемости пациентов без неоадьювантной химиотерапии однолетняя и двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 85,8% и 77,5% соответственно. Прогрессирование заболевания в виде локорегионального рецидива или отдаленных метастазов в первый год наблюдения у данной группы отмечено в 14,2% случаев (у 38 из 267 больных); в первые два года – в 22,5% (у 60 из 267 больных) случаев. Средняя безрецидивная выживаемость больных данной группы составила – 52,8 месяца (стандартная ошибка = 2,219, 95% ДИ=48,402–57,102).

На рисунке 41 представлен график безрецидивной выживаемости больных без неоадьювантной химиотерапии.

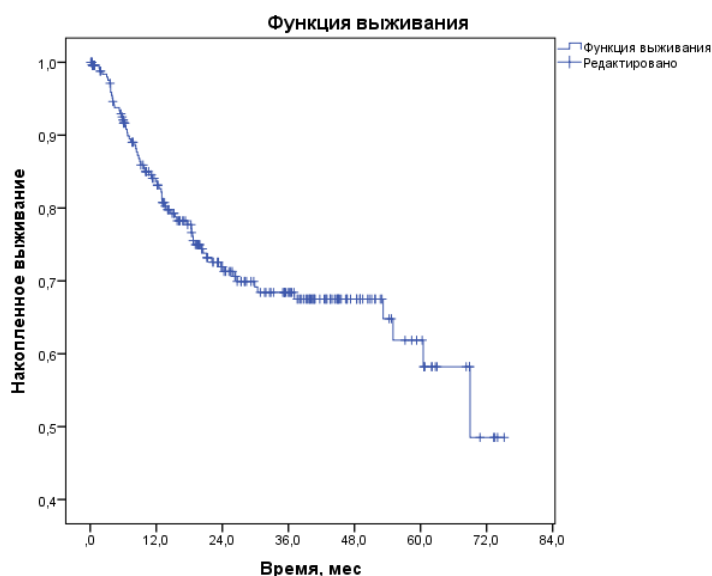


Рисунок 41 – Безрецидивная выживаемость оперированных больных раком желудка по Каплану–Майеру без неоадьювантной химиотерапии

Показатели однолетней и двухлетней общей выживаемости у пациентов без неoadьювантной химиотерапии составили 90,3% и 82,4% соответственно. В первый год наблюдения в данной группе умерло 9,7% (26 из 267 больных); в первые два года – 17,6% (47 из 267 больных) случаев. На рисунке 42 представлен график общей выживаемости больных без неoadьювантной химиотерапии.

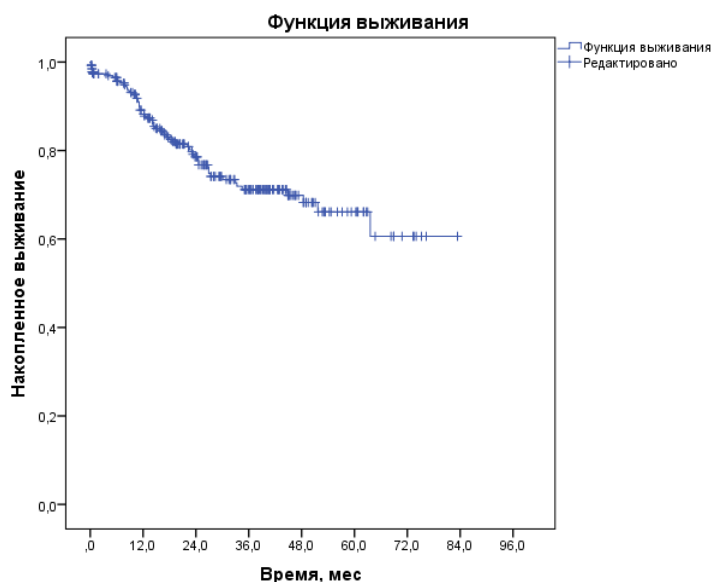


Рисунок 42 – Общая выживаемость оперированных больных раком желудка по Каплану–Майеру без неoadьювантной химиотерапии

Средняя общая выживаемость больных данной группы составила 61,2 месяца (стандартная ошибка = 2,488, 95% ДИ=56,346–66,098).

#### 4.1.2. Оценка выживаемости оперированных больных раком желудка после неoadьювантной химиотерапии

При анализе безрецидивной выживаемости пациентов после неoadьювантной химиотерапии однолетняя и двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 91,5% и 80,2% соответственно. Прогрессирование заболевания в виде локорегионального рецидива или отдаленных метастазов в первый год наблюдения у данной группы отмечено в 8,5% случаев (у 18 из 212 больных); в первые два года в 19,8% (у 42 из 212 больных) случаев. Средняя безрецидивная выживаемость больных данной группы составила – 51,6 месяца (стандартная ошибка = 2,764, 95% ДИ=46,133–56,967). На рисунке 43 представлен

график безрецидивной выживаемости больных после неoadъювантной химиотерапии.

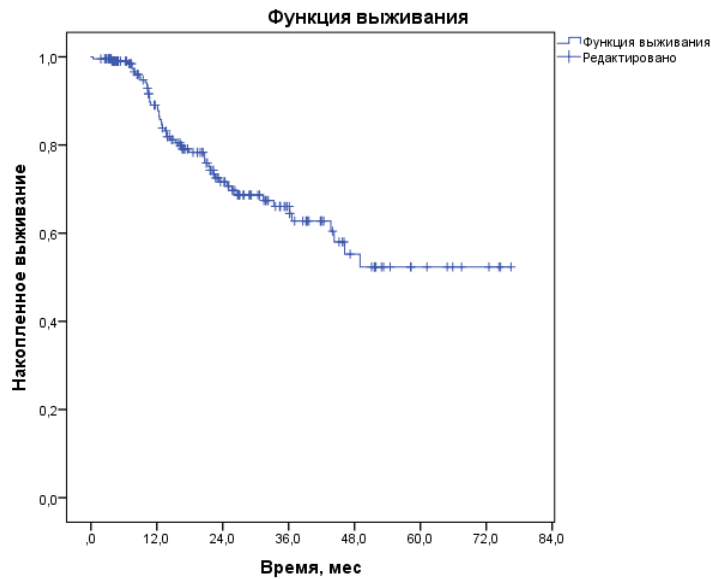


Рисунок 43 – Безрецидивная выживаемость оперированных больных раком желудка по Каплану–Майеру после неoadъювантной химиотерапии

Показатели однолетней и двухлетней общей выживаемости у пациентов после неoadъювантной химиотерапии составили 94,3% и 88,2% соответственно. В первый год наблюдения умерло в данной группе 5,7% (12 из 212 больных), в первые два года 11,8% (25 из 212 больных) случаев. На рисунке 44 представлен график общей выживаемости больных после неoadъювантной химиотерапии.

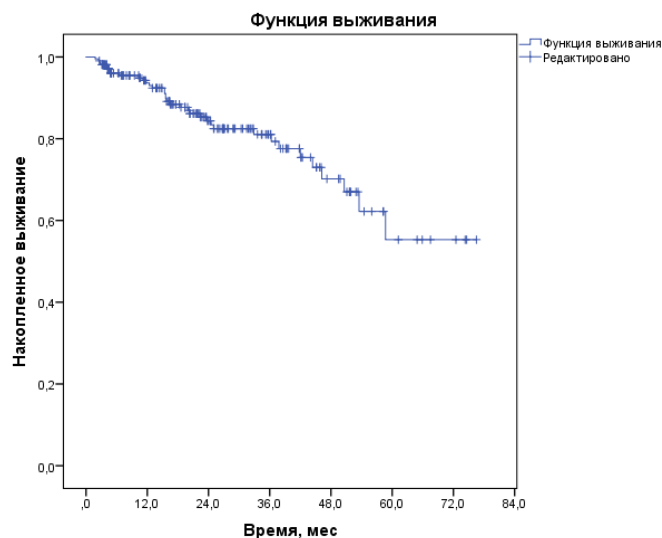


Рисунок 44 – Общая выживаемость оперированных больных раком желудка по Каплану–Майеру после неoadъювантной химиотерапии



Средняя общая выживаемость больных данной группы составила 58,1 месяца (стандартная ошибка = 2,760, 95% ДИ=52,644–63,465).

#### **4.2. Анализ выживаемости оперированных больных раком желудка без неoadьювантной химиотерапии: сравнение категории сТ и рТ**

В исследование вошло 109 пациентов, которым была определена клиническая категория Т с помощью КТ-ПГГ на предоперационном этапе (с учетом трех пациентов с глубиной инвазии сТ1а и одного с Т1b, которые не были дифференцированы методом КТ-ПГГ). Проведен анализ безрецидивной и общей двухлетней выживаемости оперированных больных раком желудка без неoadьювантной химиотерапии методом Каплана–Майера для аналогичных категорий Т, установленных методом КТ-ПГГ и патоморфологически.

Прогрессирование заболевания в течение первых двух лет наблюдения было выявлено у 12 больных из 109, что составило 11% от общего числа всей группы исследования. В течение этого времени прогрессирование заболевания у пациентов с клинической категорией сТ1а составило 6,7% случаев (2 из 33 больных), сТ1b – 5% (2 из 21), сТ3 – 20% (5 из 25), сТ4а – 12,5% (1 из 8). Прогрессирование заболевания у пациентов с патоморфологической категорией рТ1а было выявлено в 5,1% случаев (2 из 39 больных), рТ1b – 8,7% (2 из 23), рТ3 – 20% (5 из 25), рТ4а – 33,3% (2 из 6) случаев соответственно (таблица 34).

Таблица 34 – Прогрессирование заболевания оперированных больных раком желудка без НАПХТ с аналогичными категориями сТ и рТ в течение первого и второго года наблюдения относительно общего числа выживших данной категории (n=109)

Категория сТ (КТ-ПГГ)	Прогрессирование, n		Категория рТ	Прогрессирование, n	
	на 1-ом году	на 2-ом году		на 1-ом году	на 2-ом году
1a	2 (33)	0 (31)	1a	2 (39)	0 (37)
1b	1 (21)	1 (20)	1b	1 (23)	1 (22)
2	0 (20)	0 (20)	2	0 (15)	0 (15)
3	3 (25)	2 (22)	3	3 (25)	2 (22)
4a	1 (8)	0 (7)	4a	2 (6)	0 (4)
4b	1 (2)	1 (1)	4b	0 (1)	1 (1)
n, абс	8 (109)	4 (101)	n, абс	8 (109)	4 (101)

При категории сT2 (0 из 20 больных) и pT2 (0 из 15) рецидива заболевания в течение двух лет после оперативного вмешательства выявлено не было, а при сT4b (2 из 2) и pT4b (1 из 1) соответственно, напротив, выявлены рецидивы заболевания у всех наблюдаемых больных в первые два года после оперативного лечения. Таким образом, результатов сравнительного анализа выживаемости пациентов по методу Каплана–Майера с глубиной инвазии категории сT2/pT2 и сT4b/pT4b получить не удалось. Во всех остальных случаях получены результаты сравнительного анализа безрецидивной выживаемости больных без НАПХТ с аналогичной клинической категорией сT и патоморфологической pT.

В течение первых двух лет после оперативного лечения умерло 8 пациентов из 109, что соответствует 7,3%. 2 пациента с категорией сT1b/pT1a и сT3/pT3 умерли от причин, не связанных с прогрессированием рака желудка, 6 пациентов умерли по причине рецидива заболевания. Среди пациентов с глубиной инвазии сT1a (0 из 33 больных) и сT2 (0 из 20) не было зафиксировано умерших, при сT1b умерло 5% пациентов (1 из 21), сT3 – 16% (4 из 25), сT4a – 12,5% (1 из 8 больных) соответственно.

Число умерших пациентов с патоморфологической категорией pT1a составило 2,6% (1 из 39 больных), pT3 – 16% (4 из 25), pT4a – 33,3% (2 из 6) соответственно. При категории pT1b (0 из 23 больных), pT2 (0 из 15), умерших в течение двух лет после оперативного вмешательства, выявлено не было. При сT4b (2 из 2 больных) и pT4b (1 из 1), напротив, умерли все наблюдаемые больные в первые два года после оперативного лечения.

Таким образом, результатов сравнительного анализа выживаемости пациентов по методу Каплана–Майера с глубиной инвазии категории сT2/pT2 и сT4b/pT4b получить не удалось. Во всех остальных случаях получены результаты сравнительного анализа общей выживаемости больных без НАПХТ с аналогичной клинической категорией сT и патоморфологической pT (таблица 35).

Таблица 35 – Выживаемость оперированных больных раком желудка без НАПХТ с аналогичными категориями сТ и рТ в течение первого и второго года наблюдения относительно общего числа пациентов данной категории (n=109)

Категория сТ (КТ-ПГГ)	Умершие, n		Категория рТ	Умершие, n	
	на 1-ом году	на 2-ом году		на 1-ом году	на 2-ом году
1a	0 (33)	0 (33)	1a	1 (39)	0 (38)
1b	1 (21)	0 (20)	1b	0 (23)	0 (23)
2	0 (20)	0 (20)	2	0 (15)	0 (15)
3	2 (25)	2 (23)	3	2 (25)	2 (23)
4a	1 (8)	0 (7)	4a	2 (6)	0 (4)
4b	1 (2)	1 (1)	4b	0 (1)	1 (1)
n, abc	5 (109)	3 (104)	n, abc	5 (109)	3 (104)

#### 4.2.1. Анализ безрецидивной выживаемости больных без неoadьювантной химиотерапии: сравнение категории сТ и рТ

Проведен сравнительный анализ безрецидивной двухлетней выживаемости методом Каплана–Майера оперированных больных раком желудка без неoadьювантной химиотерапии для аналогичных категорий Т, установленных методом КТ-ПГГ и патоморфологически (таблица 36).

Таблица 36 – Сравнительный анализ безрецидивной выживаемости оперированных больных раком желудка без НАПХТ

Категория сТ (КТ-ПГГ)	Категория рТ	Log-Rank test, p
1a	1a	=0,914
1b	1b	=0,945
2	2	–
3	3	=0,839
4a	4a	=0,396
4b	4b	–

При сравнении безрецидивной выживаемости больных без НАПХТ категории сТ1a и рТ1a достоверных отличий не отмечалось (Log-Rank Test (Mantel-Cox)  $\chi^2=0,012$ ,  $df=1$ ;  $p=0,914$ ), что представлено на рисунке 45.

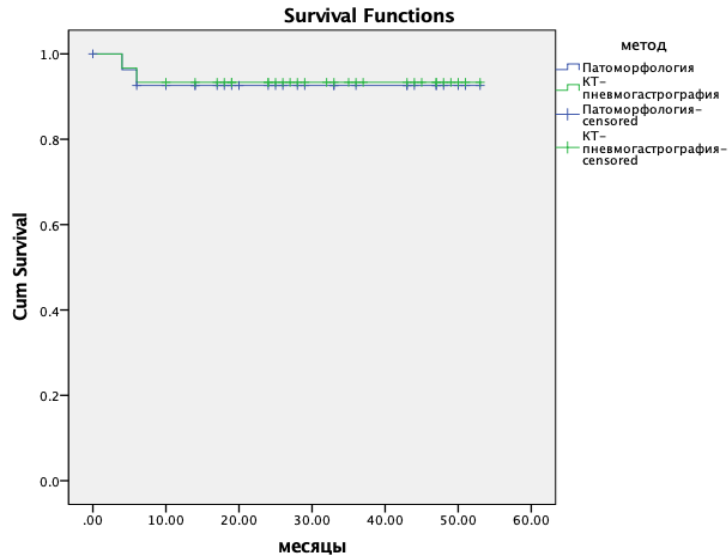


Рисунок 45 – Сравнение безрецидивной выживаемости оперированных больных без НАПХТ категории сТ1а и рТ1а по Каплану–Майеру

При сравнении безрецидивной выживаемости больных без НАПХТ категории сТ1b и рТ1b достоверных отличий не отмечалось (Log-Rank Test (Mantel-Cox)  $\chi^2=0,005$ ,  $df=1$ ;  $p=0,945$ ), что представлено на рисунке 46.

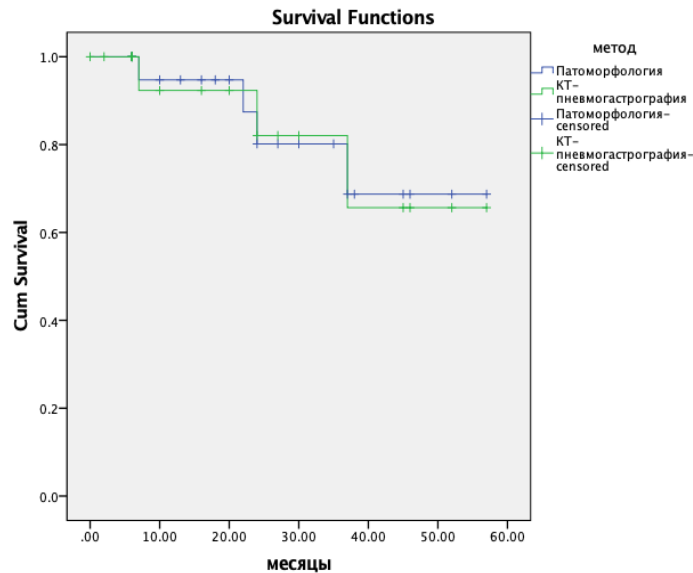


Рисунок 46 – Сравнение безрецидивной выживаемости оперированных больных без НАПХТ категории сТ1b и рТ1b по Каплану–Майеру

При сравнении безрецидивной выживаемости больных без НАПХТ категории сТ3 и рТ3 достоверных отличий не отмечалось (Log-Rank Test (Mantel-Cox)  $\chi^2=0,041$ ,  $df=1$ ;  $p=0,839$ ), что представлено на рисунке 47.

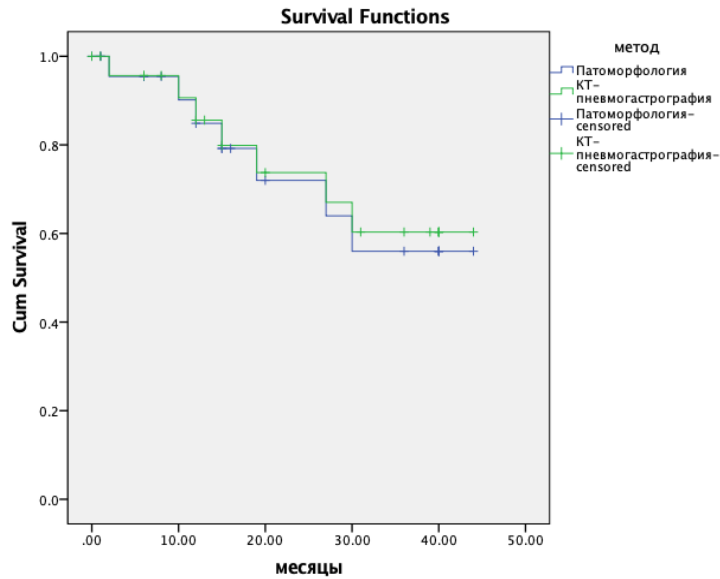


Рисунок 47 – Сравнение безрецидивной выживаемости оперированных больных без НАПХТ категории cT3 и pT3 по Каплану–Майеру

При сравнении безрецидивной выживаемости больных без НАПХТ категории cT4a и pT4a достоверных отличий не отмечалось (Log-Rank Test (Mantel-Cox)  $\chi^2 = 0,720$ ,  $df=1$ ;  $p=0,396$ ), что представлено на рисунке 48.

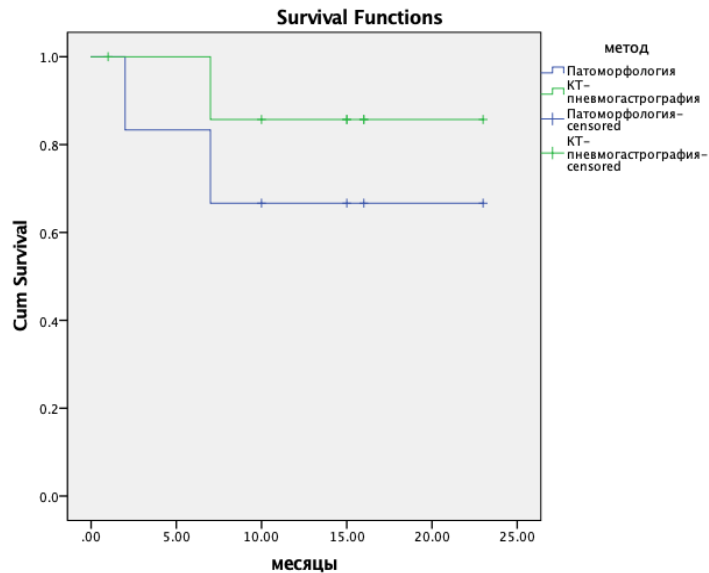


Рисунок 48 – Сравнение безрецидивной выживаемости оперированных больных без НАПХТ категории cT4a и pT4a по Каплану–Майеру

Таким образом, безрецидивная двухлетняя выживаемость больных без НАПХТ с аналогичной категорией сТ и патоморфологической рТ статистически значимых различий не имела (Log-Rank Test,  $p > 0,05$ ).

#### **4.2.2. Анализ общей выживаемости больных без неoadьювантной химиотерапии: сравнение категории сТ и рТ**

Проведен сравнительный анализ общей двухлетней выживаемости методом Каплана-Майера оперированных больных раком желудка без неoadьювантной химиотерапии для аналогичных категорий Т, установленных с помощью КТ-ПГГ и патоморфологически (таблица 37).

Таблица 37 – Сравнительный анализ общей выживаемости оперированных больных раком желудка без НАПХТ

Категория сТ (КТ-ПГГ)	Категория рТ	Log-Rank test, p
1a	1a	=0,301
1b	1b	=0,284
2	2	–
3	3	=0,888
4a	4a	=0,396
4b	4b	–

При сравнении общей выживаемости больных без НАПХТ категории сТ1a и рТ1a достоверных отличий не отмечалось (Log-Rank Test (Mantel-Cox)  $\chi^2=1,071$ ,  $df=1$ ;  $p=0,301$ ), что представлено на рисунке 49.

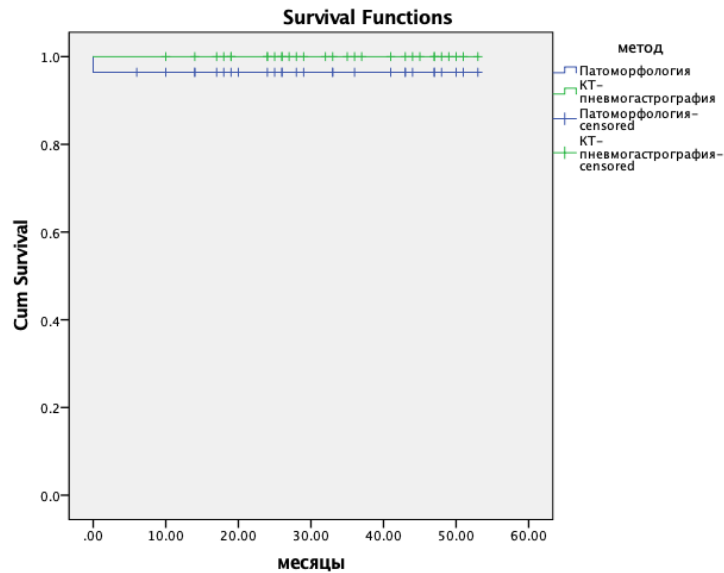


Рисунок 49 – Сравнение общей выживаемости оперированных больных без НАПХТ категории cT1a и pT1a по Каплану–Майеру

При сравнении общей выживаемости больных без НАПХТ категории cT1b и pT1b достоверных отличий не отмечалось (Log-Rank Test (Mantel-Cox)  $\chi^2=1,150$ ,  $df=1$ ;  $p=0,284$ ), что представлено на рисунке 50.

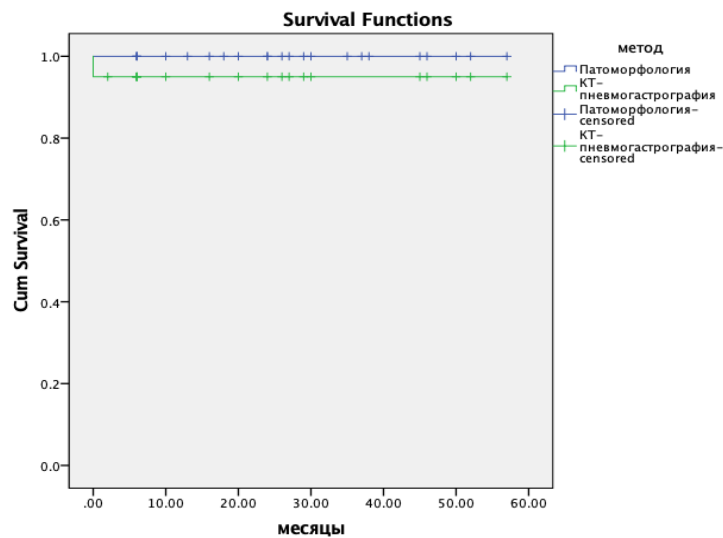


Рисунок 50 – Сравнение общей выживаемости оперированных больных без НАПХТ категории cT1b и pT1b по Каплану–Майеру

При сравнении общей выживаемости больных без НАПХТ категории сТ3 и рТ3 достоверных отличий не отмечалось (Log-Rank Test (Mantel-Cox)  $\chi^2=0,020$ ,  $df=1$ ;  $p=0,888$ ), что представлено на рисунке 51.

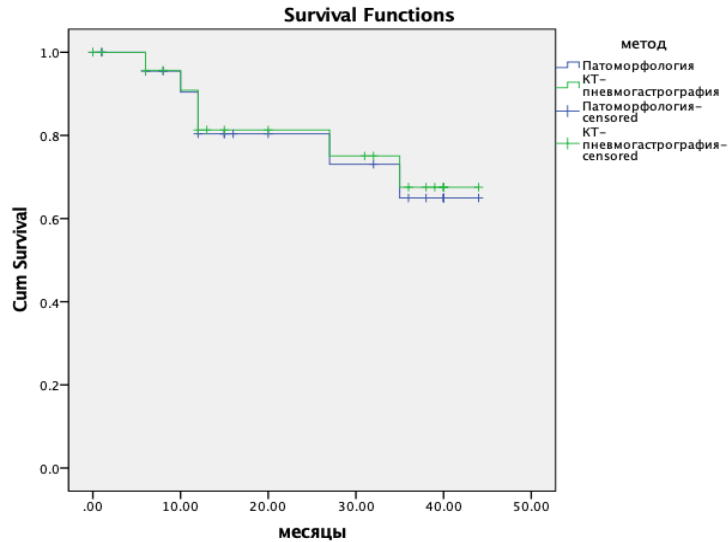


Рисунок 51 – Сравнение общей выживаемости оперированных больных без НАПХТ категории сТ3 и рТ3 по Каплану–Майеру

При сравнении общей выживаемости больных без НАПХТ категории сТ4а и рТ4а достоверных отличий не отмечалось (Log-Rank Test (Mantel-Cox)  $\chi^2=0,720$ ,  $df=1$ ;  $p=0,396$ ), что представлено на рисунке 52.

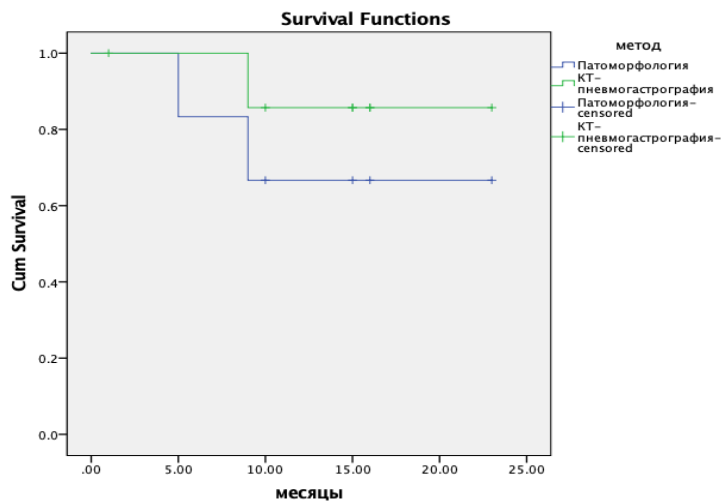


Рисунок 52 – Сравнение общей выживаемости оперированных больных без НАПХТ категории сТ4а и рТ4а по Каплану–Майеру



Таким образом, общая двухлетняя выживаемость больных без НАПХТ с аналогичной категорией сТ и патоморфологической рТ статистически значимых различий не имела (Log-Rank Test,  $p > 0,05$ ).

#### **4.3. Анализ выживаемости оперированных больных раком желудка после неoadьювантной химиотерапии: сравнение категории усТ и урТ**

В исследование вошло 162 пациента, которым была проведена НАПХТ и определена клиническая категория сТ/усТ с помощью КТ-ПГГ на предоперационном этапе. Проведен анализ безрецидивной и общей двухлетней выживаемости методом Каплана–Майера оперированных больных раком желудка, получавших неoadьювантную химиотерапию, для аналогичных категорий Т, установленных методом КТ-ПГГ и патоморфологически.

Учитывая то, что после проведения НАПХТ клинически методом КТ-ПГГ не выставлялась категория усТ0, усТ1а и усТ1b, результатов сравнительного анализа выживаемости пациентов по методу Каплана–Майера с глубиной инвазии данных категорий получить не представлялось возможным. Во всех остальных случаях получены результаты общей и безрецидивной выживаемости больных после НАПХТ с аналогичной клинической категорией усТ и патоморфологической урТ.

Прогрессирование заболевания в течение первых двух лет наблюдения было выявлено у 28 больных из 162, что составило 17,3% от общего числа всей группы исследования. В течение обозначенного времени прогрессирование заболевания у пациентов с клинической категорией усТ2 составило 4,8% (1 из 24 больных, усТ3 – 7,1% (6 из 84), усТ4а – 36,4% (16 из 44), усТ4b – 50% (5 из 10) соответственно. Прогрессирование заболевания у пациентов с патоморфологической категорией урТ0 было выявлено в 9,1% (1 из 11), урТ2 – 4,3% (1 из 23), урТ3 – 11,4% (9 из 79), урТ4а – 45,2% (14 из 31), урТ4b – 37,5% (3 из 8) случаев соответственно. С категорией урТ1а и урТ1b прогрессирования заболевания в течение первых лет после оперативного вмешательства с предшествующей НАПХТ выявлено не было (таблица 38).

Таблица 38 – Прогрессирование заболевания у оперированных больных раком желудка после НАПХТ с аналогичными категориями усТ и урТ в течение первого и второго года наблюдения относительно общего числа выживших данной категории (n=162)

Категория усТ (КТ-ПГГ)	Прогрессирование, n		Категория урТ	Прогрессирование, n	
	на 1-ом году	на 2-ом году		на 1-ом году	на 2-ом году
0	–	–	0	0 (11)	1 (11)
1a	–	–	1a	0 (6)	0 (6)
1b	–	–	1b	0 (4)	0 (4)
2	0 (24)	1 (24)	2	0 (23)	1 (23)
3	6 (84)	0 (78)	3	8 (79)	1 (71)
4a	5 (44)	11 (39)	4a	4 (31)	10 (27)
4b	2 (10)	3 (8)	4b	1 (8)	2 (7)
n, abc	13 (162)	15 (149)	n, abc	13 (162)	15 (149)

В течение первых двух лет после оперативного лечения умерло 14 пациентов из 162, что соответствует 8,6%. 5 пациентов с категорией усТ2/урТ2, усТ3/урТ3, усТ4b/урТ4b, усТ2/урТ2 и усТ2/урТ1a умерли от причин, не связанных с прогрессированием рака желудка, 9 пациентов умерли по причине рецидива заболевания. Среди пациентов с глубиной инвазии урТ0 и урТ1b не было зафиксировано умерших, при урТ1a – 16,7% (1 из 6 больных), урТ2 – 13,0% (3 из 23), урТ3 – 6,3% (5 из 79), урТ4a – 9,7% (3 из 31), урТ4b – 25% (2 из 8) соответственно.

Число умерших пациентов с клинической категорией усТ2 составило 16,7% (4 из 24), усТ3 – 5,9% (5 из 84), усТ4a – 4,5% (2 из 44), усТ4b – 30% (3 из 10) случаев соответственно (таблица 39).

Таблица 39 – Выживаемость оперированных больных раком желудка после НАПХТ с аналогичными категориями усТ и урТ и в течение первого и второго года наблюдения относительно общего числа пациентов данной категории (n=162)

Категория усТ (КТ-ПГГ)	Умершие, n		Категория урТ	Умершие, n	
	на 1-ом году	на 2-ом году		на 1-ом году	на 2-ом году
0	–	–	0	0 (11)	0 (11)
1a	–	–	1a	1 (6)	0 (5)
1b	–	–	1b	0 (4)	0 (4)
2	3 (24)	1 (21)	2	2 (23)	1 (21)
3	4 (84)	1 (80)	3	4 (79)	1 (75)
4a	0 (44)	2 (44)	4a	0 (31)	3 (31)
4b	1 (10)	2 (9)	4b	1 (8)	1 (7)
n, abc	8 (162)	6 (154)	n, abc	8 (162)	6 (154)

#### 4.2.1. Анализ безрецидивной выживаемости больных после неoadьювантной химиотерапии: сравнение категории усТ и урТ

Проведен сравнительный анализ безрецидивной двухлетней выживаемости по методу Каплана–Майера оперированных больных раком желудка после неoadьювантной химиотерапии для аналогичных категорий уТ, установленных с помощью КТ-ПГГ и патоморфологически (таблица 40).

Таблица 40 – Сравнительный анализ безрецидивной выживаемости оперированных больных раком желудка после НАПХТ

Категория усТ (КТ-ПГГ)	Категория урТ	Log-Rank test, p
0	0	–
1a	1a	–
1b	1b	–
2	2	=0,508
3	3	=0,330
4a	4a	=0,880
4b	4b	=0,933

При сравнении безрецидивной выживаемости больных после НАПХТ категории усТ2 и урТ2 достоверных отличий не отмечалось (Log-Rank Test (Mantel-Cox)  $\chi^2=0,439$ ,  $df=1$ ;  $p=0,508$ ), что представлено на рисунке 53.

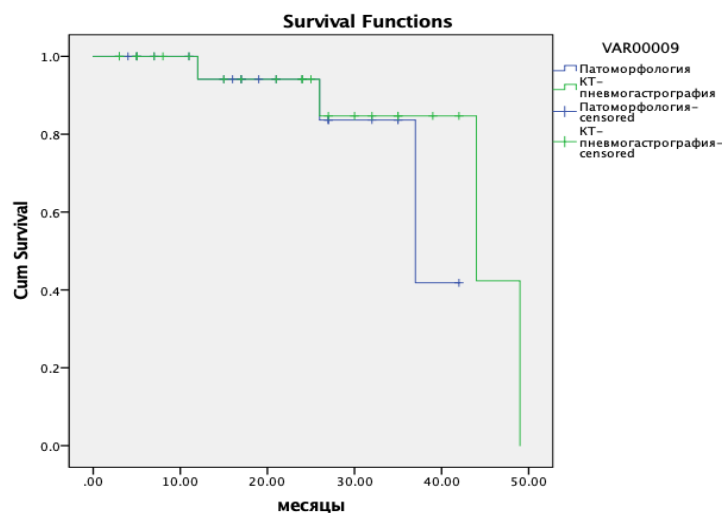


Рисунок 53 – Сравнение безрецидивной выживаемости оперированных больных после НАПХТ категории усТ2 и урТ2 по Каплану–Майеру

При сравнении безрецидивной выживаемости больных после НАПХТ категории усТ3 и урТ3 достоверных отличий не отмечалось (Log-Rank Test (Mantel-Cox)  $\chi^2=0,948$ ,  $df=1$ ;  $p=0,330$ ), что представлено на рисунке 54.

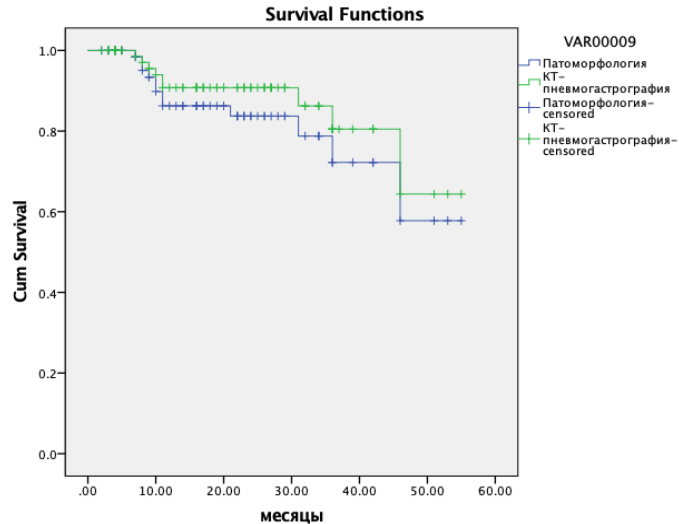


Рисунок 54 – Сравнение безрецидивной выживаемости оперированных больных после НАПХТ категории усТ3 и урТ3 по Каплану–Майеру

При сравнении безрецидивной выживаемости больных после НАПХТ категории усТ4а и урТ4а достоверных отличий не отмечалось (Log-Rank Test (Mantel-Cox)  $\chi^2=0,023$ ,  $df=1$ ;  $p=0,880$ ), что представлено на рисунке 55.

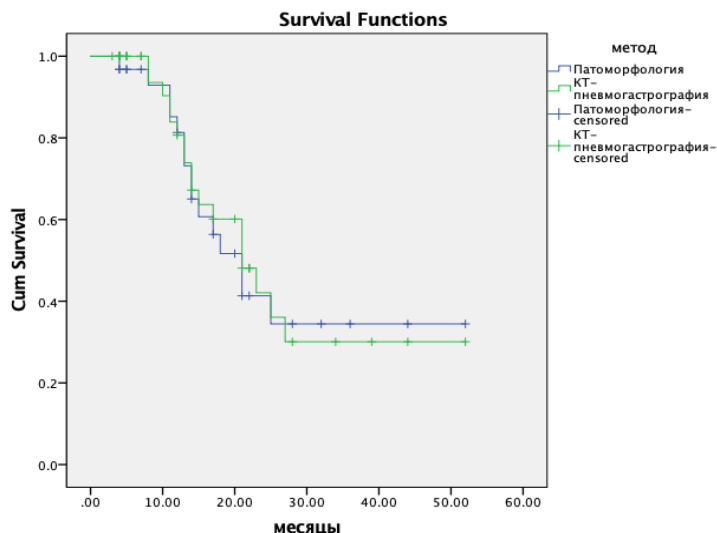


Рисунок 55 – Сравнение безрецидивной выживаемости оперированных больных после НАПХТ категории усТ4а и урТ4а по Каплану–Майеру

При сравнении безрецидивной выживаемости больных после НАПХТ категории уcT4b и уpT4b достоверных отличий не отмечалось (Log-Rank Test (Mantel-Cox)  $\chi^2=0,007$ ,  $df=1$ ;  $p=0,933$ ), что представлено на рисунке 56.

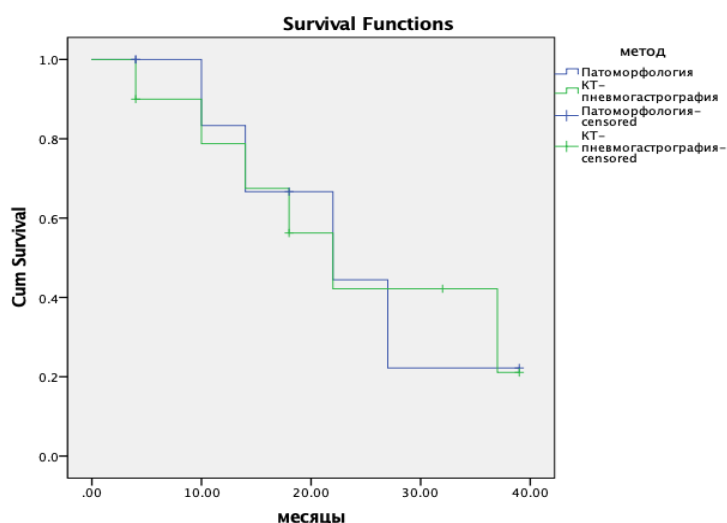


Рисунок 56 – Сравнение безрецидивной выживаемости оперированных больных после НАПХТ категории уcT4b и уpT4b по Каплану–Майеру

Таким образом, безрецидивная двухлетняя выживаемость больных после НАПХТ с категорией уcT и патоморфологической уpT статистически значимых различий не имела (Log-Rank Test,  $p>0,05$ ).

#### 4.2.2. Анализ общей выживаемости больных после неoadьювантной химиотерапии: сравнение категории уcT и уpT

Проведен сравнительный анализ общей двухлетней выживаемости методом Каплана–Майера оперированных больных раком желудка после НАПХТ для аналогичных категорий уT, установленных методом КТ-ПГГ и патоморфологически (таблица 41).

Таблица 41 – Сравнительный анализ общей выживаемости оперированных больных раком желудка после НАПХТ

Категория cT (КТ-ПГГ)	Категория pT	Log-Rank test, p
0	0	–
1a	1a	–
1b	1b	–
2	2	=0,830
3	3	=0,469
4a	4a	=0,974
4b	4b	=0,854

При сравнении общей выживаемости больных после НАПХТ категории усТ2 и урТ2 достоверных отличий не отмечалось (Log-Rank Test (Mantel-Cox)  $\chi^2=0,046$ ,  $df=1$ ;  $p=0,830$ ), что представлено на рисунке 57.

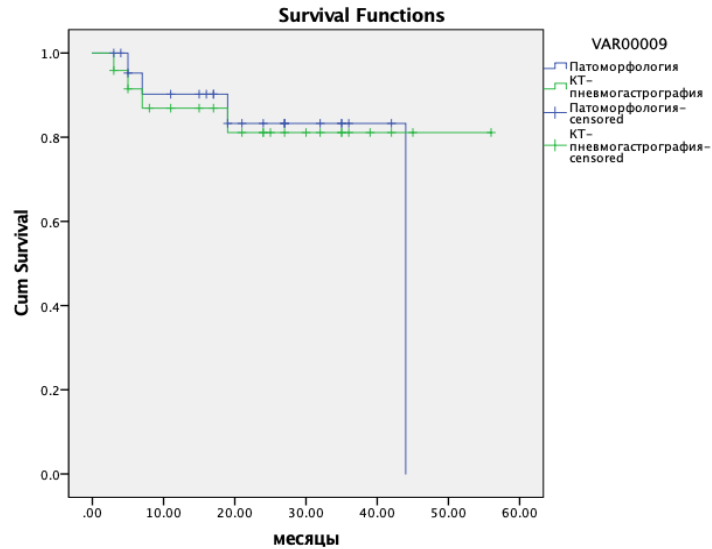


Рисунок 57 – Сравнение общей выживаемости оперированных больных после НАПХТ категории усТ2 и урТ2 по Каплану–Майеру

При сравнении общей выживаемости больных после НАПХТ категории усТ3 и урТ3 достоверных отличий не отмечалось (Log-Rank Test (Mantel-Cox)  $\chi^2=0,523$ ,  $df=1$ ;  $p=0,469$ ), что представлено на рисунке 58.

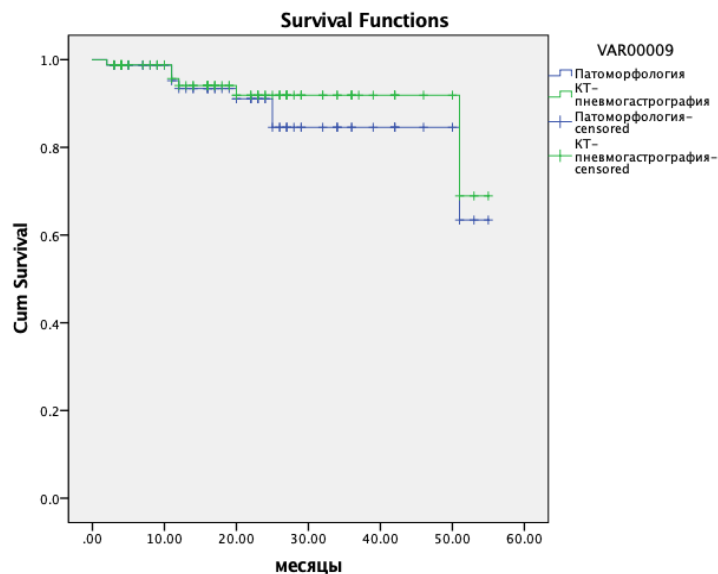


Рисунок 58 – Сравнение общей выживаемости оперированных больных после НАПХТ категории усТ3 и урТ3 по Каплану–Майеру

При сравнении общей выживаемости больных после НАПХТ категории усТ4а и урТ4а достоверных отличий не отмечалось (Log-Rank Test (Mantel-Cox)  $\chi^2=0,001$ ,  $df=1$ ;  $p=0,974$ ), что представлено на рисунке 59.

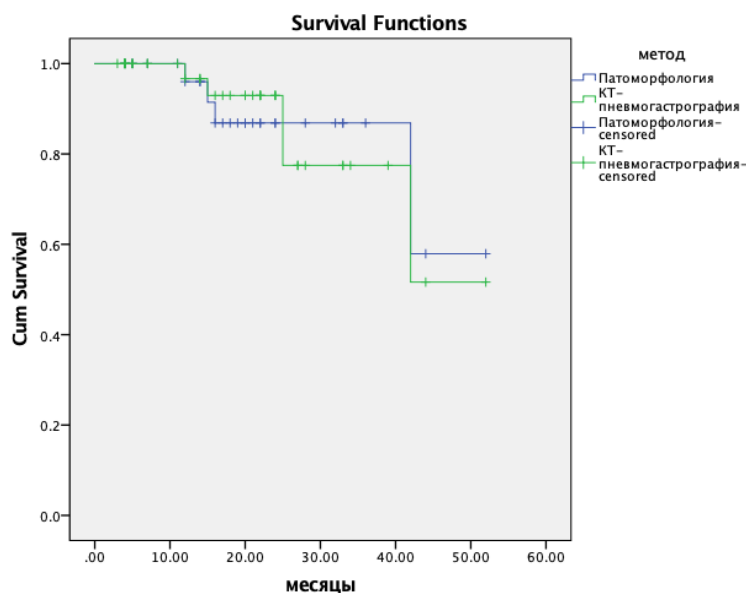


Рисунок 59 – Сравнение общей выживаемости оперированных больных после НАПХТ категории усТ4а и урТ4а по Каплану–Майеру

При сравнении общей выживаемости больных после НАПХТ категории усТ4b и урТ4b достоверных отличий не отмечалось (Log-Rank Test (Mantel-Cox)  $\chi^2=0,034$ ,  $df=1$ ;  $p=0,854$ ), что представлено на рисунке 60.

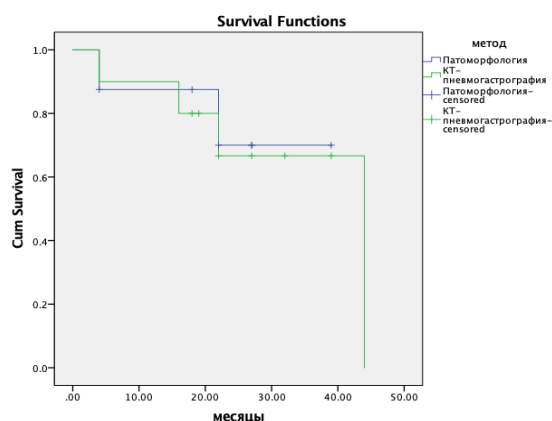


Рисунок 60 – Сравнение общей выживаемости оперированных больных после НАПХТ категории усТ4b и урТ4b по Каплану–Майеру

Таким образом, общая выживаемость больных после НАПХТ с категорией усТ и патоморфологической урТ статистически значимых различий не имела (Log-Rank Test,  $p>0,05$ ).

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неудовлетворительные результаты лечения, низкая выживаемость при раке желудка в значительной степени связаны с его поздней диагностикой, неверным предоперационным стадированием и, как следствие, выбором несоответствующей тактики лечения [219]. В нынешнюю эпоху междисциплинарного подхода точная и детальная диагностика на этапе принятия тактики лечения имеет решающее значение. Для разных стадий опухолевого процесса оптимальный выбор к лечению значительно отличается. Поэтому вопрос своевременной и полноценной диагностики по-прежнему актуален.

В перечень алгоритма исследований, необходимых для клинического стадирования рака желудка, ведущих онкологических ассоциаций (RUSSCO, ESMO, NCCN), из всех методов лучевой диагностики включена именно компьютерная томография груди, живота, таза с пероральным и внутривенным контрастированием [16; 217]. Остальные методы применяются при необходимости в качестве дополнения для исключения отдаленного метастазирования и повышения общей точности предоперационного стадирования [61]. Однако диагностировать не только ранний рак желудка, но и местно-распространенный процесс без прицельной подготовки желудка к исследованию, как показывает практика, затруднительно.

F. Giganti et al. [96] говорят о проблеме отсутствия стандартизации протоколов исследования, что препятствует проведению многоцентровых исследований с большими выборками пациентов, для решения ключевых вопросов, связанных с качественными и количественными параметрами, биомаркерами визуализации, способствующими оценить агрессивность опухолевого процесса, степень злокачественности, классификацию по Lauren, ответ на проведенное лечение и в целом прогноз РЖ. М.Н. Lee et al. [145] в своей работе приводят литературные данные о значительном различии точности выявления первичной опухоли в зависимости от протокола КТ-сканирования: от 36–48% до 73–96%.



Настоящее исследование демонстрирует статистически значимые различия в сравнении КТ по стандартному протоколу сканирования без прицельной подготовки желудка к исследованию с КТ-пневмогастрографией, где газ используется в качестве контрастного агента для оценки желудка: методом КТ-станд опухоль желудка визуализирована в 53,4% (111 из 208) случаев, а КТ-ПГГ – в 98,52% (267 из 271) случаев (Pearson,  $\chi^2=144,223$ ,  $df=1$ ;  $p<0,001$ ). При этом в 46,6% (97 из 208) случаев при КТ-станд не визуализировались опухоли в пределах слизистого и подслизистого слоя стенки рТ/урТ1 – 91,8% (56 из 61), так и с более глубокой инвазией: при рТ/урТ2 – 52,2% (12 из 23), рТ/урТ3 – 27,7% (26 из 94), при рТ/урТ4 – 10% (3 из 30) случаев соответственно. При КТ-ПГГ в 1,5% (4 из 271) случаев опухоль желудка не была визуализирована, и эту группу составили только случаи с категорией рТ1.

Диагностические показатели метода, по данным различных авторов, варьируют достаточно в широких пределах. М.А. López-Ramírez et al. [167] приводят данные о точности, чувствительности и специфичности КТ в стадировании больных РЖ на предоперационном этапе по системе TNM. В отношении категории Т диагностические показатели варьируют в пределах 67–96%, 0–100%, 71–100% соответственно. По данным настоящего исследования, чувствительность метода КТ-станд в отношении определения категории Т/уТ1, Т/уТ2, Т/уТ3, Т/уТ4 РЖ составила 0%, 26,1%, 32,9% и 73,3%, чувствительность метода КТ-ПГГ – 69,4%, 71,1%, 84,6% и 95,7% соответственно (Pearson,  $\chi^2=113,505$ ,  $df=1$ ;  $p < 0,001$ ).

Точность стадирования имеет решающее значение в прогнозе отдаленных результатов и определении дальнейшей тактики ведения пациента [158].

Показатели чувствительности метода КТ-ПГГ были рассчитаны отдельно для группы пациентов без проведения НАПХТ (n=109) и для группы пациентов с предшествующей НАПХТ (n=162) с учетом соответствия с патоморфологическими данными и составили для Т1а – 74,4%, Т1b – 69,6%, Т2 – 80%, Т3 – 88%, Т4а – 83,3%, Т4b – 100%, для уТ0 – 0%, уТ1а – 0%, уТ1b – 0%, Т2 – 65,2%, Т3 – 83,5%, Т4а – 83,9%, Т4b – 75% соответственно.

При динамическом КТ-ПГГ-исследовании после проведения НАПХТ в 31,5% (51 из 162) случаев наблюдалась конверсия категории сТ, а категория усТ0, усТ1а и усТ1b у данной группы пациентов не выставлялась, так как достоверно определить конверсию опухоли в данную категорию при наличии признаков более глубокой инвазии на начальном этапе (сТ2 – сТ4b) было затруднительным. Сохранялся патологический «масс-эффект» с нарушением дифференцировки всех слоев стенки желудка, патоморфологически представлявший собой большим своим объемом фиброзную ткань.

Таким образом, у пациентов после НАПХТ наблюдалось снижение чувствительности оценки глубины инвазии опухолей категории Т2 с 80% до 65,2% и опухолей категории Т4b со 100% до 75%, хотя снижение показателей чувствительности в данных случаях статистически незначимо ( $p=0,538$  и  $p=1$  соответственно). Глубина инвазии РЖ является независимым фактором прогноза, влияющим на общую выживаемость; при серозной инвазии – стадии Т4 показатель 5-летней выживаемости составляет около 22% [215]. Опухоли желудка с уровнем инвазии в пределах слизистого и подслизистого слоя стенки обладают наиболее благоприятным прогнозом, который заключается не только в 5-летней выживаемости более 90%, но и в небольшой частоте прогрессирования процесса (1–14%) [27; 62].

Y. Zhou et al. [261] провели метаанализ 30 исследований при участии 12 504 радикально оперированных больных РЖ со стадией pT0-3N0M0, медиана 5-летней общей выживаемости составила 84,3%; факторы, влияющие на прогноз были: пожилой возраст, объем лимфодиссекции менее D2, большой размер опухоли и серозная инвазия; именно радикальная хирургическая резекция обеспечивает хороший прогноз у пациентов с N0-стадией. По литературным данным, частота резекции R0 варьирует от 24% до 100% [265].

Настоящее исследование составили прооперированные пациенты ( $n=479$ ): радикальная операция (в объеме R0-резекции) наблюдалась в 465 (97,1%) случаях, нерадикальная (с R1/R2-резекцией) – в 14 (2,9%) случаях. Несмотря на высокую долю радикально прооперированных пациентов в нашем исследовании,

25,7% больных от общего числа всей популяции имели прогрессирование в течение времени наблюдения (средний период наблюдения составил 25,9 месяца). При этом немалым отмечается количество пациентов с локорегиональными рецидивами, в том числе одновременно с отдаленными метастазами – 43,9% от общего числа всех пациентов с прогрессированием и 11,3% от общего числа всей популяции. На радикальность операции зачастую влияют данные, полученные с помощью инструментальных методов диагностики на клиническом этапе стадирования, и особенности морфологического типа опухоли, наряду с глубиной инвазии, играют важную роль. Тип РЖ по классификации Lauren является независимым предиктором прогноза [354].

С 1960–1970 годов отмечается тенденция снижения рака желудка кишечной формы с параллельным увеличением частоты рака желудка диффузного и смешанного типов, что составляет, по данным разных авторов, от 55% до 88% [67; 216]. Диффузные типы раков по классификации Lauren обладают неблагоприятным прогнозом, характеризуются малой чувствительностью к химиотерапии и принципиальными особенностями роста в виде интрамуральной и внутрислизистой инфильтрации; на поверхности слизистой проявляются минимально, а иногда, например, при *Linitis plastica*, могут совсем не выявляться [29; 179]. Эндоскопическая диагностика и рентгеноскопия желудка сталкиваются с неизбежными трудностями в выявлении данных типов опухоли [41]. Имеются литературные данные о недиагностированных вовремя случаях диффузных типов РЖ с многократными проведенными эндоскопическими методами исследования с «отрицательными» результатами биопсии [263].

В нашем исследовании у 5 (1%) пациентов, по результатам проведенной биопсии, опухолевые клетки не были получены, хотя, по результатам анализа макропрепарата, у двух пациентов был диффузный тип опухоли – перстневидноклеточная карцинома, в одном случае была определена умеренно-дифференцированная аденокарцинома, в двух случаях – низкодифференцированная аденокарцинома (причем пациенты данной категории операционно стадированы как гастроинтестинальная стромальная опухоль).

Диффузный рак является вторым по частоте встречаемости гистологическим типом РЖ (до 54% случаев от всех типов аденокарциномы) [139], на перстневидноклеточный приходится до 28% [205]. Также имеются литературные данные о расхождении результатов биопсии с результатами патоморфологического исследования операционного материала, хотя именно результаты биопсии во многом влияют на принятие той или иной тактики [193].

S. Komatsu et al. [136] указывают на расхождение результатов биопсии и операционного материала в 18,1% случаев; 14,4% случаев, первично диагностированных как дифференцированный тип, были окончательно диагностированы как недифференцированный в 41,1%; 8,8% случаев, первично диагностированных как недифференцированный тип, были окончательно диагностированы как дифференцированный; 68,4% пациентов с РЖ смешанного типа были диагностированы неверно. J.S. Soh et al. [218] отмечают факторы, влияющие на расхождение гистологии: локализация в верхней трети желудка, углубленный тип опухоли по характеру роста, большой размер опухоли, смешанный тип карциномы, также в случаях с расхождением чаще отмечалась инфильтрация подслизистого слоя стенки желудка (72% против 49,6%). M.J. Kwon et al. [138] рассматривают 22,6% случаев аденокарциномы, при первоначальной биопсии определяемые как дисплазии. M. Takao et al. [226] приводят данные об 5,1–74% случаев, диагностированных РЖ, изначально трактованных как дисплазии и аденомы.

В настоящем исследовании при сопоставлении результатов патоморфологических данных биопсии и макропрепарата после проведенной операции у пациентов без НАПХТ совпадение было в 57,7% случаев, тогда как у пациентов, получавших НАПХТ, патоморфологические данные совпадали в 42,2 % случаев, что крайне затрудняло изучение количественных и качественных биомаркеров визуализации.

С позиции патоморфологии и в целом прогноза аденокарциномы кишечного типа, диффузные и смешанные формы РЖ имеют принципиальные отличия.

F. Petrelli et al. [197] провели метаанализ, включивший 73 исследования с 61 468 пациентами, который показал, что диффузный тип рака желудка является независимым прогностическим фактором с увеличением риска смерти на 23%. Q. Zhong et al. [259] на примере 298 пациентов продемонстрировали, что смешанный тип РЖ является независимым фактором прогноза для развития лимфогенных метастазов при РРЖ.

Y.-X. Chu et al. [74] проанализировали данные 6063 пациентов с раком желудка и показали худший прогноз у больных с железисто-плоскоклеточной карциномой (медиана выживаемости 13,0 месяцев), в сравнении с больными перстневидноклеточной карциномой (медиана выживаемости 20,0 месяцев). Qingqing Hu et al. [200] проанализировали 796 больных РРЖ с перстневидноклеточной карциномой и со смешанной перстневидноклеточной карциномой, у которых не было существенного различия в пятилетней выживаемости (в целом 96,3%). Однако клинико-патологические особенности у смешанного типа были более агрессивные, в том числе более раннее развитие лимфогенных метастазов и больший размер опухоли. Ввиду происходящих изменений морфогенеза РЖ необходима коррекция используемых методик инструментальной диагностики и исследования желудка. Концепция лучевых и эндоскопических методов диагностики основывается на анализе изменений рельефа слизистой (дефект наполнения, характеристика складчатости рельефа, оценка ареолярного рисунка слизистой и т. д.) [123].

Данными методами диагностики затруднительно оценить точные границы опухоли, в том числе распространение на пищевод или двенадцатиперстную кишку, что крайне важно при планировании объема и доступа хирургического вмешательства [32]. Диффузные и смешанные типы опухоли характеризуются в основном внутристеночным ростом, а аденокарциномы кишечного типа – бугристым ростом на поверхности слизистой оболочки стенки желудка [257]. Учитывая то, что диффузный тип РЖ по Lauren является фактором, приводящим к недооценке объема распространения инфильтрации опухоли и T-стадии методами ФГДС и ЭУС, а также обладает наихудшим прогнозом [59], необходимо

дифференцировать такие опухоли с помощью КТ. Необходимо сделать акцент на выявлении внутривенной опухолевой инфильтрации с оценкой не только неровности контура и утолщения стенки, но и учитывая особенности контрастирования опухоли. X.-H. Chen et al. [68] говорят о корреляции степени накопления контрастного препарата в опухоли с особенностями ее ангиогенеза. КТ-анализ характеристик опухолевой инфильтрации имеет большой потенциал в прогнозировании степени классификации по Lauren, что в свою очередь может улучшить предоперационную оценку и оптимизировать тактику лечения [161; 163].

Таким образом, в настоящем исследовании на основе изученных количественных и качественных биомаркеров визуализации, разработанной оригинальной КТ-классификации предложен алгоритм, позволяющий дифференцировать типы рака желудка по классификации Lauren на этапе клинического стадирования (рисунок 61).

Рак желудка относится к категории опухолей, малочувствительных к противоопухолевой терапии, а также способных проявлять различную чувствительность к химиотерапевтическим препаратам и значительную гетерогенность, в частности, от типа по Lauren [77; 174]. Стадия урТ и тип РЖ по Lauren являются независимыми предикторами ответа опухоли на проведенную НАПХТ [191; 255]. В настоящем исследовании прогрессирование заболевания у пациентов с категорией урТ0 было выявлено в 9,1% (1 из 11) случаев; с категорией урТ1а и урТ1b прогрессирования заболевания в течение первых лет после оперативного вмешательства выявлено не было. Однолетняя и двухлетняя безрецидивная выживаемость пациентов без НАПХТ составила 85,8% и 77,5%, после НАПХТ – 91,5% и 80,2% соответственно. Общая однолетняя и двухлетняя выживаемость пациентов без НАПХТ составила 90,3% и 82,4%, после НАПХТ – 94,3% и 88,2% соответственно (рисунок 61).

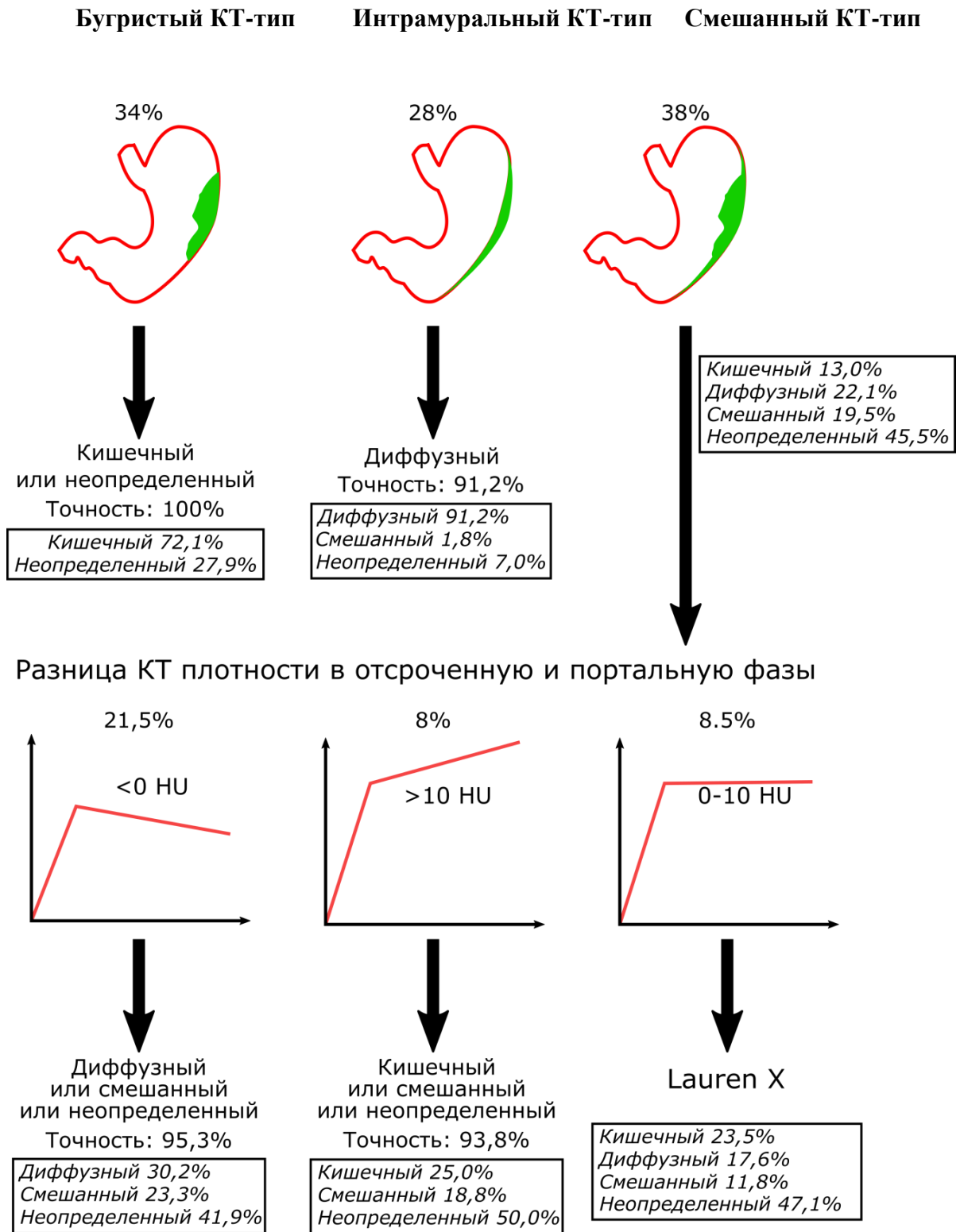


Рисунок 61 – Алгоритм определения типов РЖ по Lauren методом КТ-ПГГ

По данным литературы, при кишечном типе опухоли по Lauren ответ достигается в 32,9% случаев, тогда как при диффузном и смешанном типах – в 17,4% и в 18,4% соответственно [169]. В настоящем исследовании КТ-тип

опухоли, помимо определения типа по Lauren, имел прогностическую ценность в отношении определения степени TRG: при исключении кишечного типа по Lauren возможность полного ответа маловероятна. Ответ на проведенную НАПХТ является важным прогностическим фактором [153].

P. Achilli et al. [44] демонстрируют важное значение оценки радиологического ответа, наряду с патоморфологической оценкой TRG, а также типа опухоли по Lauren как предикторов прогноза безрецидивной и общей выживаемости. Медиана безрецидивной выживаемости в случае полного и субтотального патоморфологического регресса была недостигнута за период 25,7 месяца наблюдения, медиана общей выживаемости в таком случае составила 52,8 месяца, для частичного или отсутствующего патоморфологического регресса медиана безрецидивной и общей выживаемости – 20,1 и 35,5 месяца. Для рентгенологического полного и субтотального регресса медиана безрецидивной и общей выживаемости была недостигнута за период 36,6 месяца наблюдения, при стабилизации и прогрессировании процесса составила 20,9 и 35,6 месяца. Для диффузного и кишечного типа РЖ по Lauren медиана безрецидивной и общей выживаемости составила 21,7 и 30,7 месяца и 36,0, и 38,3 месяца соответственно.

Существующие системы оценки ответа после НАПХТ такие, как WHO, предназначены не только для РЖ, а метод визуализации не обозначен; система RECIST 1.1. предназначена также не только для РЖ, рассчитана для КТ, МРТ и ПЭТ-КТ; JGCA рассчитана только для РЖ и ориентирована для рентгеноскопии и для ФГДС. Также в этих системах TRG не интегрирована оценка лимфатических узлов, а ответ, оцененный только в первичной опухоли, не может самостоятельно отражать химиотерапевтический эффект или прогноз. Помимо этого, также многими исследователями отмечается отсутствие стандартизации, операторозависимость и отсутствие согласованности между патологами при оценке TRG [231]. В данном исследовании на основании биомаркеров визуализации разработан оригинальный алгоритм оценки степени ответа местнораспространенного РЖ после проведения НАПХТ на этапе клинического стадирования (рисунок 62).



Алгоритм оценки степени регрессии  
местно-распространенного рака желудка  
исходя из данных КТ  
после неoadьювантной химиотерапии

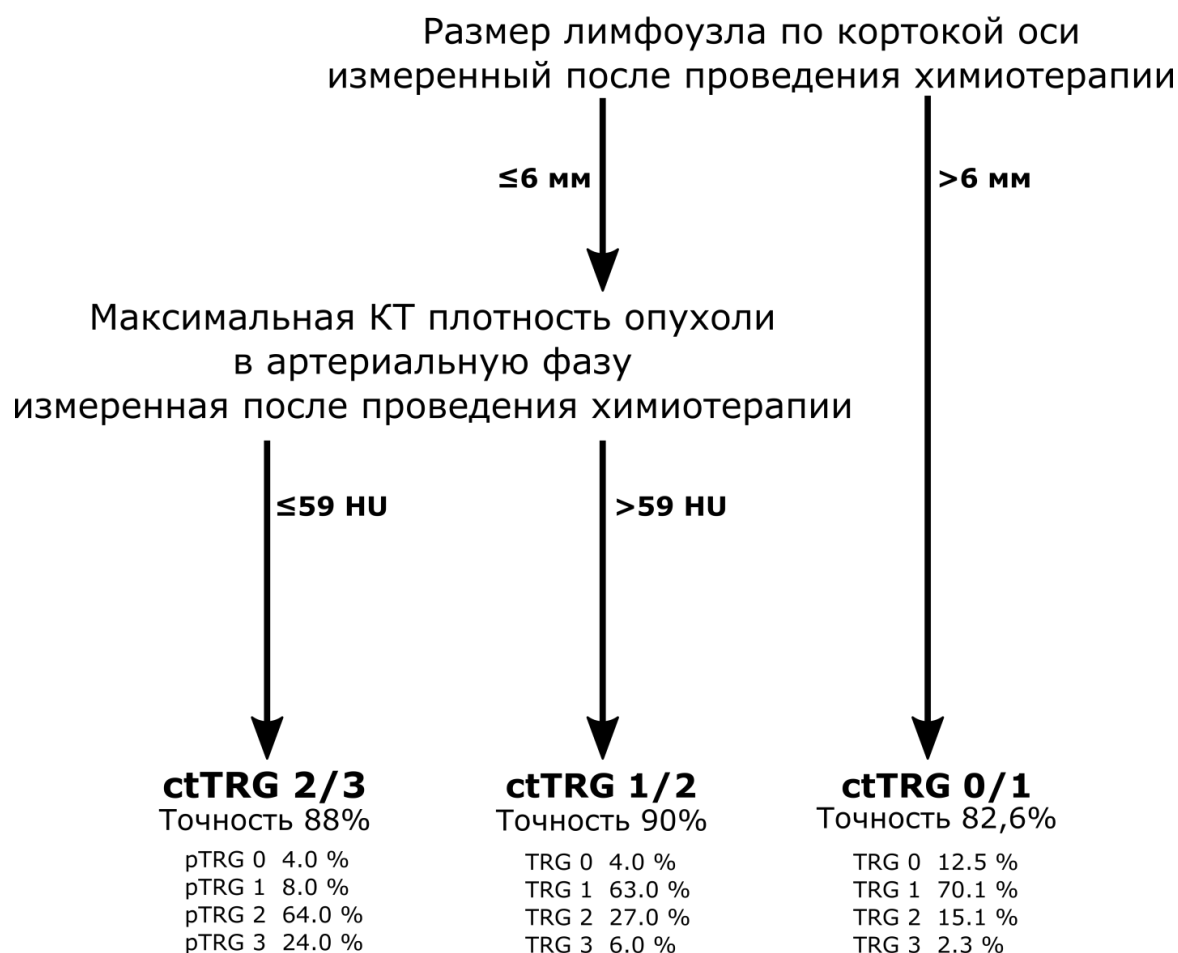


Рисунок 62 – Алгоритм оценки степени ответа РЖ после НАОХТ методом КТ-ПГГ

Подводя итоги главы, необходимо отметить, что полученные результаты преимущественно соответствуют опубликованным сведениям, а новые предложенные алгоритмы помогут разрешить существующие вопросы касательно морфологических особенностей РЖ и ответа опухоли на проведенное химиотерапевтическое лечение, что особенно актуально в случаях неоперабельных опухолей. Определение в рамках настоящего исследования диагностических возможностей метода КТ-ПГГ позволило с высокой точностью диагностировать как ранние, так и местно-распространенные формы РЖ, их морфологические особенности, степень ответа РЖ после проведения НАОХТ.

Внедрение КТ-ПГГ как стандартизованного протокола КТ-исследования поспособствует проведению многоцентровых исследований для решения вопросов, связанных с биомаркерами визуализации, которые помогут оценить клинико-морфологические особенности опухолевого процесса, ответ на проведенное лечение и в целом прогноз РЖ. Дальнейшее изучение биомаркеров визуализации на основе количественных и качественных данных, отражающих гистопатологические особенности опухоли и их интеграция в клиническую практику может помочь в определении степени ответа на проведенную терапию и оптимизации лечения.

## ВЫВОДЫ

1. В определении глубины опухолевой инвазии как без НАПХТ, так и после НАПХТ КТ-пневмогастрография демонстрирует достаточно высокие показатели чувствительности: для категории T1a – 74,4%, T1b – 69,6%, T2 – 80%, T3 – 88%, T4a – 83,3%, T4b – 100%, для категории yT2 – 65,2%, yT3 – 83,5%, yT4a – 83,9%, yT4b – 75%.

2. Дифференцировать типы РЖ по Lauren с высокой точностью позволяет разработанная оригинальная КТ-классификация на основе визуальных характеристик опухоли и разницы денситометрических показателей плотности. КТ-тип имеет высокую диагностическую эффективность в определении типов опухоли по Lauren ( $\chi^2=185, 19$ ;  $p<0,001$ ).

При бугристом КТ-типе возможно предположить, что опухоль имеет кишечный или неопределенный тип по Lauren; чувствительность 0,58 (95% ДИ: 0,49–0,67), специфичность 0,1 (95% ДИ: 0,96–0,1). При интрамуральном КТ-типе наиболее вероятен диффузный тип опухоли по Lauren; чувствительность 0,75 (95% ДИ: 0,64–0,85), специфичность 0,96 (95% ДИ: 0,91–0,99). В определении смешанного типа опухоли по Lauren чувствительность и специфичность смешанного КТ-типа опухоли составляют 0,94 (95% ДИ: 0,70–0,1) и 0,67 (95% ДИ: 0,59–0,73) соответственно.

3. Разработана оригинальная система оценки степени регресса местно-распространенного РЖ после НАПХТ. Точность определения ctTRG-0/1 составляет 82,6% (95% ДИ:  $\pm 0,149$ ), ctTRG-1/2 – 90% (95% ДИ:  $\pm 0,084$ ), ctTRG – 2/3 – 88% (95% ДИ:  $\pm 0,068$ )

4. Общая и безрецидивная двухлетняя выживаемость оперированных больных РЖ с аналогичной категорией T и yT: патоморфологической и клинической, установленной с помощью КТ-пневмогастрографии, достоверно не отличается (Log-Rank Test,  $p>0,05$ )

5. Оптимизированный протокол КТ-пневмогастрографии позволяет диагностировать как местно-распространенный, так и ранний РЖ с глубиной

инвазии в пределах слизистого и подслизистого слоя стенки, и значительно улучшает результаты по сравнению с КТ по стандартному протоколу. Методом КТ-пневмогастрографии выявлено 98,5% случаев РЖ, КТ по стандартному протоколу – 53,4% (Pearson,  $\chi^2=113,505$ ,  $df=1$ ;  $p<0,001$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В алгоритме обследования пациентов как с ранним, так и с местно-распространенным РЖ на первичном этапе стадирования процесса и после окончания НАПХТ для оценки ее эффективности и «рестадирования» целесообразно проведение КТ-пневмогастрографии

2. Обязательным является соблюдение принципа протокола КТ-пневмогастрографии, в том числе использования полипозиционного сканирования с учетом локализации опухоли.

3. При планировании объема лечения пациента целесообразно учитывать клиническую категорию Т РЖ, установленную методом КТ-пневмогастрографии, как при выборе объема оперативного вмешательства, назначения НАПХТ, так и для неоперабельных опухолей.

4. На этапе первичного стадирования процесса необходимо учитывать КТ-тип РЖ по классификации Lauren, способный повлиять на выбор оптимального плана лечения, в частности, на хирургическую тактику.

5. Применение системы ctTRG в оценке эффективности НАПХТ позволит оптимизировать тактику ведения пациента и спрогнозировать отдаленные результаты, в том числе для пациентов с неоперабельными случаями.

6. Использование предложенного для врача-рентгенолога специализированного протокола описания и заключения КТ-исследования при РЖ помогает систематизировать оценку местного распространения патологического процесса и способствует более дифференцированному подходу при выборе тактики лечения.

Протоколы описания КТ-исследования живота для первичного стадирования рака желудка (протокол № 1) и для «рестадирования» рака желудка после НАПХТ (протокол № 2) приведены на с. 158–160.

## КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ ПНЕВМОГАСТРОГРАФИЯ

(Первичное КТ-исследование для оценки степени распространенности процесса)

Клинические данные:

Методика: артериальная, портальная, острооченная фазы сканирования с внутривенным болюсным контрастированием и per os контрастированием газом

Цель исследования: оценка распространенности процесса (первичное исследование)

### 1. Характеристики опухоли желудка

*Локализация опухоли* (согласно JGCA, 3rd English edition):

- отделы желудка: верхняя треть (U), средняя треть (M), нижняя треть (L)
- стенки желудка: передняя (ant), задняя (post), малая кривизна (less), большая кривизна (gre)
- распространение на пищевод (E), пищеводно-желудочный переход (EGJ) и двенадцатиперстную кишку (D)
- верхний край опухоли: относительно хиатального отверстия диафрагмы/кардиоэзофагеального перехода выше/ниже на ... мм
- дистальный край: относительно привратника выше/ниже на ... мм
- I/II/III Siewert, опухолевый центр относительно кардиоэзофагеального перехода: выше/ниже на ... мм (для опухолей с вовлечением кардиоэзофагеального перехода, применимо только для аденокарциномы согласно Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part II and III)

*Размеры:* протяженность ... мм, толщина до ... мм

*Тип/характер роста опухоли:*

- тип по классификации Borrmann: I/II/III/IV/V
- 0 – Ip/0 – Is/0 – sp/0 – Pa/0 – Pb/0 – Pc/0 – III (согласно Парижской классификации 2002 г., применимо для ранних раков)
- тип по КТ-классификации: бугристый/интрамуральный/смешанный
- тип по классификации Lauren: кишечный или неопределенный/диффузный не кишечный/не диффузный/X
- распространение на связки малого сальника, на большой сальник, смежные анатомические структуры и органы
- признаки экстрамуральной лимфоваскулярной инфильтрации: имеются/нет

*Глубина инвазии опухоли:* cT1a, cT1b, cT2, cT3, cT4a, cT4b

### 2. Характеристики лимфатических узлов

*Парагастральные лимфатические узлы:*

- без достоверных признаков структурных изменений/с признаками структурных изменений: группа № / 1-й – 2-й – 3-й порядок (согласно JGCA, 3rd English edition)

N.B. susp. criteria mts: округлая форма, неровные/нечеткие контуры с признаками экстранодальной инфильтрации, гетерогенная структуры с неравномерным/повышенным накоплением контрастного препарата, наличием зон некроза

– размеры: до ... мм / до ... по короткой оси

– общее количество лимфатических узлов: не менее ...

*Забрюшинные лимфатические узлы парааортальных групп:*

№ 16a1, № 16a2, № 16b1, № 16b2 (согласно JGCA, 3rd English edition) до ... мм без достоверных признаков структурных изменений/с признаками структурных изменений

### **3. Отдаленные метастазы:**

– депозиты в структуре малого сальника/большого сальника: имеются/нет

– признаки перитонеального карциноматоза: изменения по париетальной/висцеральной брюшине

– другие отдаленные метастазы (в зоне визуализации): указать

### **4. Артериальные/венозные анатомические варианты:**

Анатомия целиако-мезентериального бассейна: ... тип, N. Michels

**Заключение:** КТ-картина опухоли желудка (ctTNM).

Протокол КТ заключения № 2

## **КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ ПНЕВМОГАСТРОГРАФИЯ**

(КТ-исследование для оценки степени ответа после НАПХТ)

Клинические данные:

Методика: артериальная, портальная, остrochenная фазы сканирования с внутривенным болюсным контрастированием и per os контрастированием газом

Цель исследования: оценка степени ответа после НАПХТ (динамическое исследование в сравнении с КТ от ...)

### **1. Характеристики опухоли желудка**

*Структура опухоли:* существенно не изменилась/изменилась с неравномерным накоплением контрастного препарата, стала гиподенсной за счет фиброзного компонента

*Локализация опухоли* (согласно JGCA, 3rd English edition):

– отделы желудка: верхняя треть (U), средняя треть (M), нижняя треть (L) (ранее ...)

– стенки желудка: передняя (ant), задняя (post), малая кривизна (less), большая кривизна (gre) (ранее ...)

– распространение на пищевод (E), пищеводно-желудочный переход (EGJ) и двенадцатиперстную кишку (D) (ранее ...)

– верхний край опухоли: относительно хиатального отверстия диафрагмы/кардиоэзофагеального перехода выше/ниже на ... мм (ранее ...)

– дистальный край: относительно привратника выше/ниже на ... мм (ранее ...)

– I/II/III Siewert, опухолевый центр относительно кардиоэзофагеального перехода: выше/ниже на ... мм (для опухолей с вовлечением кардиоэзофагеального перехода, применимо только для аденокарциномы согласно Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part II and III)

*Размеры:* протяженность ... мм (ранее ...), толщина до ... мм (ранее ...)

*Тип/характер роста опухоли:*

– тип по классификации Borrmann: I/II/III/IV/V

– 0 – Ip / 0 – Is / 0 – sp / 0 – Pa / 0 – Pb / 0 – Pc / 0 – III (согласно Парижской классификации 2002 г., применимо для ранних раков)

– тип по КТ-классификации: бугристый/интрамуральный/смешанный

– тип по классификации Lauren: кишечный или неопределенный/диффузный/не кишечный/не диффузный/X

– распространение на связки малого сальника, на большой сальник, смежные анатомические структуры и органы

– признаки экстрамуральной лимфоваскулярной инфильтрации: имеются/нет

*Глубина инвазии опухоли:* устТ1а, устТ1б, устТ2, устТ3, устТ4а, устТ4б

## **2. Характеристики лимфатических узлов**

*Парагастральные лимфатические узлы:*

– без достоверных признаков структурных изменений/с признаками структурных изменений: группа № / 1-й – 2-й – 3-й порядок (согласно JGCA, 3rd English edition)

N.B. susp. criteria mts: округлая форма, неровные/нечеткие контуры с признаками экстранодальной инфильтрации, гетерогенная структуры с неравномерным/повышенным накоплением контрастного препарата, наличием зон некроза

– размеры: до ... мм (ранее ...) / до ... по короткой оси (ранее ...)

– общее количество лимфатических узлов: не менее ...

*Забрюшинные лимфатические узлы парааортальных групп:*

№ 16a1, № 16a2, № 16b1, № 16b2 (согласно JGCA, 3rd English edition) до ... мм (ранее ...) без достоверных признаков структурных изменений/с признаками структурных изменений

## **3. Отдаленные метастазы:**

– депозиты в структуре малого сальника/большого сальника: имеются/нет

– признаки перитонеального карциноматоза: изменения по париетальной/висцеральной брюшине

– другие отдаленные метастазы (в зоне визуализации): указать

## **4. Артериальные/ венозные анатомические варианты:**

Анатомия целиако-мезентериального бассейна: ... тип, N. Michels

**Заключение:** КТ-картина опухоли желудка (устTNM, ctTRG, согласно JGCA, 3rd English edition).



## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проблема повышения эффективности стадирования рака желудка по системе TNM, повышения эффективности хирургического и химиотерапевтического лечения и коррекции проводимой химиотерапии являются приоритетными направлениями. Несмотря на доказанную эффективность применения КТ-пневмогастрографии в диагностировании как раннего, так и местно-распространенного рака желудка, возможности определения типов по классификации Lauren, а также применения такого параметра, как TRG, актуальным остается изучение биомаркеров визуализации на этапе развития радиомики и радиогеномики.

Целесообразно продолжить набор когорты пациентов с полным патоморфологическим ответом на проведенную химиотерапию, в том числе с учетом данных КТ (TRG 2/3) с оценкой отдаленных результатов, что позволит проводить коррекцию тактики ведения пациента, в том числе терапевтического лечения в случаях противопоказания проведения оперативного вмешательства и при неоперабельных опухолях, и на репрезентативном материале подтвердит возможность применения в клинической практике данной системы оценки.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПХТ – адьювантная полихимиотерапия

ВОЗ – Всемирная организации здравоохранения

ДЛ – диагностическая лапароскопия

КТ – компьютерная томография

КТ-станд – компьютерная томография по стандартному протоколу

КТ-ПГГ – компьютерно-томографическая пневмогастрография

ЛУ – лимфатический узел (лимфатические узлы)

МРТ – магнитно-резонансная томография

НАПХТ – неoadьювантная полихимиотерапия

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография

ПЭТ-МРТ – позитронно-эмиссионная магнитно-резонансная томография

РЖ – рак желудка

РРЖ – ранний рак желудка

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

ФДГ – фтордезоксиглюкоза

ЭУС – эндоскопическая ультрасонография

AJCC – The American Joint Committee on Cancer (Объединенный американский комитет по раку)

AUC – Area Under Curve (площадь под кривой)

ESMO – European Society for Medical Oncology (Европейской общество медицинской онкологии)

JGCA – Japanese Gastric Cancer Association (Японская ассоциация по изучения рака желудка)

NCCN – National Comprehensive Cancer Network (Национальная комплексная онкологическая сеть)

RECIST – Response evaluation criteria in solid tumours (Критерии оценки ответа солидных опухолей)

RUSSCO – Russian Society of Clinical Oncology (Российское общество клинической онкологии)

TNM – классификация Tumour, Node, Metastasis (Международная классификация злокачественных опухолей)

TRG – Tumour Regression Grading (степень регресса опухоли)

SRD – sum of the products of diameters (суммы наибольших размеров)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агабабян, Т.А. и др. Возможности и ограничения КТ-оценки неоадьювантной химиолучевой терапии рака желудка / Т.А. Агабабян, Н.К. Силантьева, В.Ю. Скоропад и др. // Исследования и практика в медицине. 2019. Т. 6 (4). С. 92–101.
2. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта / Е.М. Аксель // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16 (3). С. 5–11.
3. Анкудинова, С.А. и др. Ранний рак желудка. Современные эндоскопические классификации и их место в тактике ведения пациента (Обзор литературы) / С.А. Анкудинова, А.К. Тойгонбеков, В.А. Романихин // Вестник КРСУ. 2012. Т. 12 (4). С. 100–102.
4. Барышев, А.Г. и др. Причины рецидива рака желудка у больных после радикального лечения / А.Г. Барышев, В.А. Порханов, А.Ю. Попов, А.Н. Лищенко и др. // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16 (1). С. 23–31.
5. Бесова, Н.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка / Н.С. Бесова, М.Ю. Бяхов, М.М. Константинова, В.К. Лядов и др. // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2017. Т. 7. С. 248–260.
6. Бесова, Н.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком желудка / Н.С. Бесова, М.Ю. Бяхов, В.А. Горбунова и др. // Ассоциация онкологов России. 2014. С. 22.
7. Бойков, И.В. и др. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в диагностике и стадировании опухолей грудной и брюшной полости / И.В. Бойков, Г.Е. Труфанов, В.В. Рязанов и др. // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2009. Т. 3 (27). С. 72–79.
8. Болотина, Л.В. и др. Современные подходы к лечению местно-распространенного и резектабельного рака желудка. Л.В. Болотина,

- Л.В. Крамская, Т.И. Дешкина и др. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015. Т. 4 (4). С. 52–56.
9. Бондарь, Ю.В. и др. Рак желудка: профилактика, диагностика и лечение на современном этапе / Г.В. Бондарь, Ю.В. Думанский, А.Ю. Попович, В.Г. Бондарь // Онкология. 2006. Т. 8 (2). С. 171–182.
10. Гастроскопия: Учебн. пособие / Б. Блок, Г. Шахшаль; Пер. с нем.; под общ. ред. И.В. Маева, С.И. Емельянова. М.: МЕДпрессинформ, 2007. 216 с.: ил.
11. Давтян, А.Г. и др. Сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения дифференцированной аденокарциномы и недифференцированного рака желудка / А.Г. Давтян, В.Ю. Скоропад, Б.А. Бердов, Л.Н. Титова // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 1 (55). С. 16–21.
12. Давыдов, Г.А. Радионуклидная диагностика в онкологии / Г.А. Давыдов. Аналитический обзор. ONCOLOGY.RU. ФГОУ «ГЦИПК» – ГУ-МРНЦ РАМН. С. 20.
13. Давыдов, М.И. и др. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения / М.И. Давыдов, М.Д. Тер-Ованесов, А.Н. Абдихакимов, В.А. Марчук // Практическая онкология. 2001. Т. 3 (7). С. 18–24.
14. Дмитриева, А.Н. Информативность методов лучевой диагностики при раке пищевода-желудочного перехода. Клиническая и профилактическая медицина / А.Н. Дмитриева // Acta medica Eurasica. 2019. № 1. С. 7–17.
15. Зыков, Е.М. и др. Рациональное использование ПЭТ и ПЭТ-КТ в онкологии / Е.М. Зыков, А.В. Поздняков, Н.А. Костеников // Практическая онкология. 2014. Т. 15 (1). С. 31–36.
16. Каприн, А.Д., Старинский, В.В., Петрова, Г.В. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В., Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, 2019. 236 с.
17. Каприн, А.Д., Старинский, В.В., Петрова, Г.В. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / А.Д. Каприн,

В.В. Старинский, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, 2018.

18. Карачун, А.М. и др. Взгляд на навигационную хирургию рака желудка: современное состояние проблемы и собственный опыт / А.М. Карачун, А.М. Беляев Ю.В. и др. // Вопросы онкологии. 2019. Т. 65 (6). С. 839–849.

19. Карачун, А.М. Дифференцированная хирургическая тактика лечения больных раком желудка: Карачун А.М. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Карачун Алексей Михайлович. Санкт-Петербург, 2014. 39 с.

20. Клинические рекомендации. Рак желудка. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2019.

21. Клинические рекомендации. Рак желудка. Ассоциация онкологов России. Российское общество клинической онкологии, 2018.

22. Крыжановская, И.В. Возможности компьютерной томографии и ультразвуковой диагностики в оценке распространенности рака желудка / И.В. Крыжановская // Международный медицинский журнал. 2011. Т. 17 (2). С. 105–108.

23. Кудрявцев, Д.Д. и др. Оценка безопасности комплексного лечения (продолжительная неoadъювантная химиолучевая терапия в режиме гиперфракционирования с последующей гастрэктомией D2) при местнораспространенном раке желудка / Д.Д. Кудрявцев, В.Ю. Скоропад, А.Д. Каприн и др. // Радиация и риск. 2019. Т. 28 (3). С. 47–53.

24. Кувшинов, Ю.П. и др. К вопросу об особенностях диагностики перстневидноклеточного рака желудка / О.А. Малихова, Т.В. Беляева, Д.М. Рамазанова, А.Д. Заборовская // Уральский медицинский журнал. 2019. № 11 (179). С. 61–64.

25. Мерабишвили, В.М. Среднесрочный вариантный прогноз смертности населения России от злокачественных новообразований / В.М. Мерабишвили // Сибирский онкологический журнал. 2019. Т. 18 (4). С. 5–12.

26. Михалёва, Л.М. и др. Эндоскопические и морфологические факторы прогноза течения раннего рака желудка / Л.М. Михалёва, Е.Д. Фёдоров, А.Е. Бирюков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. Т. 164 (4). С. 78–84.
27. Мочальникова В.В., Перевощиков А.Г., Малихова О.А. Прогнозирование риска лимфогенного метастазирования при раннем раке желудка, выходящем за пределы расширенных критериев эндоскопической резекции / В.В. Мочальникова, А.Г. Перевощиков О.А. Малихова // Вопросы онкологии. 2020. Т. 66 (1). С. 58–63.
28. Неред, С.Н. и др. Перстневидноклеточный рак желудка: клинимоρφологические аспекты, результаты хирургического лечения и прогноз / А.А. Клименков, И.С. Стилиди, А.Г. Перевощиков, В.В. Делекторская // Вопросы онкологии. 2006. Т. 52 (3). С. 294–300.
29. Непомнящая, Е.М. и др. Особенности морфологической картины перстневидноклеточного рака желудка / Е.М. Непомнящая, Ю.Г. Кириченко, М.А. Гаврилова // Сибирский онкологический журнал. 2009. Приложение № 2. С. 146–147. Материалы конференции.
30. Одинцова, И.Н. и др. Эпидемиология злокачественных новообразований в мире / И.Н. Одинцова, Л.Ф. Писарева, А.В. Хряпенок // Сибирский онкологический журнал. 2015. Т. 5 (5). С. 95–101.
31. Пирогов, С.С. и др. Ранний рак желудка: современный взгляд на проблему / С.С. Пирогов, В.В. Соколов, М.М. Беяков, А.Д. Каприн // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16 (5). С. 71–86.
32. Портной, Л.М. Рак желудка. Проблемы современной лучевой диагностики / Л.М. Портной // Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 2004. № 1–2. С. 12–22.
33. Портной, Л.М., Ивашкин, В.Т. Возможности комбинированного применения традиционной и цифровой рентгенографии в диагностике рака желудка / Л.М. Портной, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 17 (3). С. 1–14.

34. Ревтович, М.Ю. Результаты интраперитонеальной химиотерапии при нерезектабельном раке желудка / М.Ю. Ревтович // Онкологический журнал. 2019. Т. 13 (3). С. 29–38.
35. Региональная программа Санкт-Петербурга «Борьба с онкологическими заболеваниями» на 2019–2024 годы / Приложение к распоряжению Правительства Санкт-Петербурга от 28.06.2019 N 21-рп.
36. Сатханбаев, А.З. и др. Эффективность применения комплексных методов исследования для выявления в ранних признаках малигнизации при предраковых заболеваниях желудка / А.З. Сатханбаев, Р.Т. Тажимурадов, Н.С. Жанабаев и др. // Вестник КазНМУ. 2019. № 1. С. 131–134.
37. Силантьева, Н.К. и др. Задачи компьютерной томографии при обследовании больных раком желудка в онкорadiологической клинике / Н.К. Силантьева, Т.А. Агабабян, В.Ю. Скоропад, О.Г. Гришина // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 5. С. 5–13.
38. Слугарев, В.В. и др. Опыт комплексного лечения операбельного рака желудка / В.В. Слугарев, С.В. Гамаюнов, И.Г. Терентьев и др. // Медицинский альманах. 2009. Т. 3 (8). С. 84–87.
39. Солодкий, В.А. и др. Лучевые методы в диагностике и стадировании рака желудка / В.А. Солодкий, Н.В. Нуднов, В.Д. Чхиквадзе и др. // Медицинская визуализация. 2017. Т. 21 (6). С. 30–40.
40. Степанов, И.В. и др. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности интестинального и диффузного типов карцином желудка / И.В. Степанов, М.В. Завьялова, Е.С. Григорьева и др. // Сибирский онкологический журнал. 2010. Т. 4 (40). С. 55–56.
41. Третьякова, Ю.И. и др. Поздняя диагностика рака желудка у пациента 28 лет (случай из практики) / Ю.И. Третьякова, М.С. Патрикеева, Н.С. Меньшикова // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 6. С. 10.
42. Харитонов, М.Ю. и др. Местно-распространенный рак (Обзор литературы) / М.Ю. Харитонов, Т.Т. Борбашев, А.К. Тойгонбеков // Вестник КРСУ. 2016. Т. 16 (11). С. 154–157.



43. Accetta, A.C. et al. Type IV Borrmann gastric adenocarcinoma: analysis of curative resection results / A.C. Accetta, J.E. Manso, E.L. Mello et al. // *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*. 2011. Vol. 38 (4). P. 237–244.
44. Achilli, P. et al. Tumor response evaluation after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric adenocarcinoma: a prospective, multi-center cohort study / P. Achilli, P. De Martini, M. Ceresoli et al. // *J. of Gastrointestinal Oncology*. 2017. Vol. 8 (6). P. 1018–1025.
45. Ahn, H.S. et al. Diagnostic accuracy of T and N stages with endoscopy, stomach protocol CT, and endoscopic ultrasonography in early gastric cancer / H.S. Ahn, H.J. Lee, M.W. Yoo et al. // *J. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 99 (1). P. 20–27.
46. Akashi, K. et al. Ulcerous change decreases the accuracy of endoscopic ultrasonography diagnosis for the invasive depth of early gastric cancer / K. Akashi, H. Yanai, J. Nishikawa et al. // *International J. of Gastrointestinal Cancer*. 2006. Vol. 37 (4). P. 133–138.
47. Almeida, M. et al. Computed tomography with a stomach protocol and virtual gastroscopy in the staging of gastric cancer: an initial experience / M. Almeida, L. Verza, A. Bitencourt et al. // *Radiologia Brasileira*. 2018. Vol. 51 (4). P. 211–217.
48. Altini, C., Niccoli, A.A., Di Palo, A. et al. 18F-FDG PET/CT role in staging of gastric carcinomas: comparison with conventional contrast enhancement computed tomography / C. Altini, A.A. Niccoli, A. Di Palo et al. // *Medicine*. 2015. Vol. 94 (20). P. e864.
49. American Cancer Society // *Cancer Facts & Figures*. 2019. Atlanta: American Cancer Society, 2019.
50. András, C. et al. Occurrence of bladder metastasis 10 years after surgical removal of a primary gastric cancer: a case report and review of the literature / C. András, L. Tóth, J. Pósn et al. // *J. of Medical Case Reports*. 2013. Vol. 7. P. 204.
51. Ang, J. et al. Contrast-enhanced ultrasonography assessment of gastric cancer response to neoadjuvant chemotherapy / J. Ang, L. Hu P.T. Huang et al. // *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18 (47). P. 7026–7032.

52. Aoyama, T. & Yoshikawa, T. Adjuvant therapy for locally advanced gastric cancer / T. Aoyama & T. Yoshikawa // *Surgery Today*. 2017. Vol. 47 (11). P. 1295–1302.
53. Aurello, P. et al. Is a Surgical Approach Justified in Metachronous Krukenberg Tumor from Gastric Cancer? A Systematic Review / P. Aurello, G. Berardi, L. Antolino et al. // *Oncology Research and Treatment*. 2018. Vol. 41 (10). P. 644–649.
54. Baiocchi, G.L. et al. Recurrence in node-negative advanced gastric cancer: Novel findings from an in-depth pathological analysis of prognostic factors from a multicentric series / G.L. Baiocchi, S. Molino, C. Baronchelli et al. // *World J. Gastroenterol*. 2017. Vol. 23 (45). P. 8000–8007.
55. Balakrishnan, M. et al. Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World / M. Balakrishnan, G. Rollin et al. // *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2017. Vol. 19 (8). P. 36.
56. Barros, R.H. et al. Multidetector computed tomography in the preoperative staging of gastric adenocarcinoma / R.H. Barros, T.J. Penachim, D.L. Martins et al. // *Radiologia Brasileira*, 2015. Vol. 48 (2). P. 74–80.
57. Becker, K. et al. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases / K. Becker, R. Langer, D. Reim et al. // *Ann. Surg*. 2011. Vol. 253 (5). P. 934–939.
58. Becker, K. et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy / K. Becker, J.D. Mueller, C. Schulmacher et al. // *Cancer*. 2003. Vol. 98 (7). P. 1521–1530.
59. Berlth, F. et al. Pathohistological classification systems in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value / F. Berlth, E. Bollschweiler, U. Drebber et al. // *World J. Gastroenterol*. 2014. Vol. 20 (19). P. 5679–5684.
60. Berlth, F. et al. Preoperative staging of nodal status in gastric cancer / F. Berlth, S.H. Chon, M. Chevally et al. // *Transl. Gastroenterol. Hepatol*. 2017. Vol. 2. P. 8.
61. Borggreve, A.S. et al. Imaging strategies in the management of gastric cancer: current role and future potential of MRI / A.S. Borggreve, L. Goense, H. Brenkman // *British J. of Radiology*. 2019. Vol. 92 (1097). 20181044.

62. Bravo Neto, G.P. et al. Lymph node metastasis in early gastric cancer / G.P. Bravo Neto, E.G. Santos, F.C. Victor et al. Lymph node metastasis in early gastric cancer // *Rev. Col. Bras. Cir.* 2014. Vol. 41 (1). P. 011–017.
63. Bray, F. et al. Global Cancer Statistics 2018: Global Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel et al. // *CA Cancer J. Clin.* 2018. Vol. 68. P. 394–424.
64. Borggreve, A.S. et al. Imaging strategies in the management of gastric cancer: current role and future potential of MRI / A.S. Borggreve, L. Goense, H. Brenkman et al. // *British J. of Radiology.* 2019. Vol. 92 (1097). 20181044.
65. Bouras, G. et al. Comparative analysis of station-specific lymph node yield in laparoscopic and open distal gastrectomy for early gastric cancer / G. Bouras, S.W. Lee, E. Nomura et al. // *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques.* 2011. Vol. 21 (6). P. 424–428.
66. Cao, J., Qi, F. & Liu, T. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis / J. Cao, F. Qi & T. Liu // *Scandinavian J. of Gastroenterology.* 2014. Vol. 49 (6). P. 690–704.
67. Carl-McGrath, S. et al. Gastric adenocarcinoma: epidemiology, pathology and pathogenesis / S. Carl-McGrath, M. Ebert, Chr. Röcken // *Cancer Therapy.* 2007. Vol. 5. P. 879–896.
68. Chen, X.-H. et al. Spectral computed tomography in advanced gastric cancer: Can iodine concentration non-invasively assess angiogenesis? / X.-H. Chen, K. Ren, P. Liang et al. // *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23 (9). P. 1666–1675.
69. Chiu, C.C. et al. Can hyperthermic intraperitoneal chemotherapy effectively control gastric cancer-associated peritoneal carcinomatosis? / C.C. Chiu, C.J., Tsao, J.J. Wang et al. // *World J. Surg Proced.* 2019. Vol. 9 (1). P. 7–11.
70. Choi, K.S. et al. Performance of gastric cancer screening by endoscopy testing through the National Cancer Screening Program of Korea / K.S. Choi, J.K. Jun, H.Y. Lee et al. // *Cancer Science.* 2011. Vol. 102 (8). P. 1559–1564.

71. Choi, J. et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and conventional endoscopy for prediction of depth of tumor invasion in early gastric cancer / J. Choi, S.G. Kim, J.P. Im et al. // *Endoscopy*. 2010. Vol. 42 (9). P. 705–713.
72. Choi, J. et al. Is endoscopic ultrasonography indispensable in patients with early gastric cancer prior to endoscopic resection? Surgical / J. Choi, S.G. Kim, J.P. Im et al. // *Endoscop*. 2010. Vol. 24 (12). P. 3177–3185.
73. Choi, A.H. et al. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond / A.H. Choi, J. Kim, J. Chao et al. // *World J. Gastroenterol*. 2015. Vol. 21 (24). P. 7343–7348.
74. Chu, Y.-X. et al. Adenosquamous carcinoma may have an inferior prognosis to signet ring cell carcinoma in patients with stages I and II gastric cancer / Y.-X. Chu, H.Y. Gong, Q.Y. Hu et al. // *World J. Gastrointest. Oncol*. 2020. Vol. 12 (1). P. 101–112.
75. Cisło, M. et al. Distinct molecular subtypes of gastric cancer: from Laurén to molecular pathology / M. Cisło, A.A. Filip, G. Johan et al. // *Oncotarget*. 2018. Vol. 9 (27). P. 19427–19442.
76. Coccolini, F. et al. Advanced gastric cancer: what we know and what we still have to learn / F. Coccolini, G. Montori, M. Ceresoli et al. // *World J. Gastroenterol*. 2016. Vol. 22 (3). P. 1139–1159.
77. Coccolini, F. et al. Advanced gastric cancer: the value of systemic and intraperitoneal chemotherapy / F. Coccolini, P. Fugazzola, L. Ansaloni et al. // *Acta Biomedica: Atenei Parmensis*. 2018. Vol. 89 (8-S). P. 104–109.
78. Coimbra, F. et al. Impact of ypT, ypN, and Adjuvant Therapy on Survival in Gastric Cancer Patients Treated with Perioperative Chemotherapy and Radical Surgery / F. Coimbra, V. de Jesus, H. Ribeiro et al. // *Annals of Surgical Oncology*. 2019. Vol. 26 (11). P. 3618–3626.
79. Cui, J.K., Liu, M. & Shang, X.K. Hepatectomy for Liver Metastasis of Gastric Cancer: A Meta-Analysis / J.K. Cui, M. Liu & X.K. Shang // *Surgical Innovation*. 2019. Vol. 26 (6). P. 692–697.

80. de Almeida Artifon, E.L. et al. Endoscopic screening for hereditary diffuse gastric cancer: one size does not fit all / E.L. de Almeida Artifon et al. // *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018. Vol. 87 (2). P. 405–407.
81. Desiderio, J. et al. The 30-year experience-A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer / J. Desiderio, J. Chao, L. Melstrom et al. // *European J. of Cancer*. 2017. Vol. 79. P. 1–14.
82. Dicken, B.J. et al. Gastric Adenocarcinoma, Review and Considerations for Future Directions / B.J. Dicken, D.L. Bigam, C. Cass et al. // *Ann. Surg.* 2005. Vol. 241 (1). P. 27–39.
83. Di Costanzo, F. et al. Adjuvant chemotherapy in completely resected gastric cancer: a randomized phase III trial conducted by GOIRC / F. Di Costanzo, S. Gasperoni, L. Manzione et al. // *JNCI*. 2008. Vol. 100 (6). P. 388–398.
84. Ding, J. et al. Meta-analysis of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer / J. Ding, G.Q. Liao, H.L. Liu et al. // *Surg. Oncol.* 2012. Vol. 105 (3) P. 297–303.
85. Dobrițoiu, M. et al. Evaluation of Gastric Carcinomas Histological Patterns in Relation to Tumors Aggressiveness Parameters / M. Dobrițoiu, A.E. Stepan, C.C. Vere et al. // *Current Health Sciences J.* 2018. Vol. 44 (4). P. 342–346.
86. Eisenhauer, E.A. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) / E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts et al. // *European J. of Cancer*. 2009. Vol. 45 (2). P. 228–247.
87. Fanelli, G.N. et al. Pathological Tumor Regression Grade Classifications in Gastrointestinal Cancers: Role on Patients' Prognosis / G.H. Fanelli, F. Loupakis, E. Smyth et al. // *Int. J. Surg. Pathol.* 2019. Vol. 27 (8). P. 816–835.
88. Feng, H. et al. Lymph node metastasis in differentiated-type early gastric cancer: a single-center retrospective analysis of surgically resected cases / H. Feng, Y. Wang, L. Cao et al. // *Scandinavian J. of Gastroenterology*. 2016. Vol. 51 (1). P. 48–54.
89. Fonseca, P.J. et al. Lauren subtypes of advanced gastric cancer influence survival and response to chemotherapy: real-world data from the Agamenon National Cancer

Registry / P.J. Fonseca, A. Carmona-Bayonas, R. Hernandez et al. // *British J. of Cancer*. 2017. Vol. 117 (6). P. 775–782.

90. Fujitani K., et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial / K. Fujitani, H.-K., Yang, J. Mizusawa et al. // *Lancet Oncol*. 2016. Vol. 17. P. 309–318.

91. Furukawa, K. et al. Diagnosis of the invasion depth of gastric cancer using MDCT with virtual gastroscopy: comparison with staging with endoscopic ultrasound / K. Furukawa, R. Miyahara, A. Itoh et al. // *AJR*. 2011. Vol. 197 (4). P. 867–875.

92. Fuse, N. et al. Effect of RECIST revision on classification of target lesions and overall response in advanced gastric cancer patients / N. Fuse, E. Nagahisa-Oku, T. Doi et al. // *Gastric Cancer*. 2013. Vol. 16 (3). P. 324–328.

93. Ghoorun, R.A. Current Concepts in Gastric Signet Ring Cell Carcinoma / R.A. Ghoorun, Yi. Liao, Ch. Chen et al. // *Ann. Clin. Lab. Res*. 2015. Vol. 3 (3). P. 1–7.

94. Giampieri, R. et al. Optimal management of resected gastric cancer / R. Giampieri, M. Del Prete, L. Cantini et al. // *Cancer Management and Research*. 2018. Vol. 10. P. 1605–1618.

95. Giganti, F. et al. Response to chemotherapy in gastric adenocarcinoma with diffusion-weighted MRI and (18) F-FDG-PET/CT: correlation of apparent diffusion coefficient and partial volume corrected standardized uptake value with histological tumor regression grade / F. Giganti, F. De Cobelli, C. Canevari et al. // *J. of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*. 2014. Vol. 40 (5). P. 1147–1157.

96. Giganti, F. et al. Gastric cancer and imaging biomarkers: Part 1 – a critical review of DW-MRI and CE-MDCT findings / F. Giganti, L. Tang, H. Baba et al. // *Eur. Radiol*. 2019. Vol. 29. P. 1743–1753.

97. Gotoda, T. et al. Randomized controlled trial comparing gastric cancer screening by gastrointestinal X-ray with serology for *Helicobacter pylori* and pepsinogens followed by gastrointestinal endoscopy / T. Gotoda, H. Ishikawa, H. Ohnishi et al. // *Gastric Cancer*. 2016. Vol. 18 (3). P. 605–611.

98. Grundmann, R.T. et al. Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms – Workflow [Diagnosis of and therapy for gastric cancer-work-flow] / R.T. Grundmann, A.H. Hölscher, A. Bembenek et al. // Zentralblatt für Chirurgie. 2009. Vol. 134 (4). P. 362–374.
99. Ha, T.K. et al. F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography is not accurate in preoperative staging of gastric cancer / T.K. Ha, Y.Y. Choi, S.Y., Song et al. // J. Kor. Surg. Soc. 2011. Vol. 81 (2). P. 104–110.
100. Hallinan, J.T. & Venkatesh, S.K. Gastric carcinoma: imaging diagnosis, staging and assessment of treatment response / J.T. Hallinan & S.K. Venkatesh // Cancer Imaging. 2013. Vol. 13 (2). P. 212–227.
101. Hamashima, C. et al. Sensitivity of endoscopic screening for gastric cancer by the incidence method / C. Hamashima, M. Okamoto, M. Shabana et al. // Int. J. Cancer. 2013. Vol. 133 (3). P. 653–659.
102. Hamashima, C. et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening / C. Hamashima, D. Shibuya, H. Yamazaki et al. // Japanese J. of Clinical Oncology. 2008. Vol. 38 (4). P. 259–267.
103. Han, J. et al. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of cT1N0M1: A Population-Based Study // J. Han, J., Tu, C. Tang et al. // Gastric Cancer: Disease Markers. 2019. May 2. 5902091.
104. He, X. et al. Comparison of Oral Contrast-Enhanced Transabdominal Ultrasound Imaging with Transverse Contrast-Enhanced Computed Tomography in Preoperative Tumor Staging of Advanced Gastric Carcinoma / X. He, J. Sun, X. Huang et al. // J. ULTRAS MED. 2017. Vol. 36 (12). P. 2485–2493.
105. Hopkins, S. & Yang, G.Y. FDG PET imaging in the staging and management of gastric cancer / S. Hopkins & G.Y. Yang // Gastrointest. Oncol. 2011. Vol. 2 (1). P. 39–44.
106. Hosoda, K., Watanabe, M. & Yamashita, K. Re-emerging role of macroscopic appearance in treatment strategy for gastric cancer / K. Hosoda, M. Watanabe & K. Yamashita // Ann. Gastroenterol. Surg. 2018. Vol. 3 (2). P. 122–129.

107. Hu, Y.F. et al. Staging laparoscopy improves treatment decision- making for advanced gastric cancer / Y.F. Hu, Z.W. Deng, H. Liu et al. // *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22 (5). P. 1859–1868.
108. Hu, B. et al. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology / B. Hu, N.E. Hajj, S. Sittler et al. // *J. of Gastrointestinal Oncology.* 2012. Vol. 3 (3). P. 251–261.
109. Hu, S.-B. et al. Pathological evaluation of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer / S.-B. Hu, C.H. Liu, X. Wang et al. // *World J. of Surgical Oncology.* 2019. Vol. 17 (1). P. 3.
110. Hu, K. et al. Clinicopathological risk factors for gastric cancer: a retrospective cohort study in China / K. Hu, S. Wang, Z. Wang, Z. et al. // *BMJ Open.* 2019. Vol. 9 (9). P. e030639.
111. Huo, X. et al. Clinical value of magnetic resonance imaging in preoperative T staging of gastric cancer and postoperative pathological diagnosis / X. Huo, K. Yuan, Y. Shen, Y. et al. // *Oncology Letters.* 2014. Vol. 8 (1). P. 275–280.
112. Hwang, S.W., Lee, D.H. Is endoscopic ultrasonography still the modality of choice in preoperative staging of gastric cancer? / S.W. Hwang, D.H. Lee // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20 (38). P. 13775–13782.
113. Hwang, S.W. et al. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography / S.W. Hwang, D.H. Lee, S.H. Lee et al. // *J. of Gastroenterology and Hepatology.* 2010. Vol. 25 (3). P. 512–518.
114. Ichikawa, H. et al. X-ray diagnosis of early gastric cancer / H. Ichikawa, T. Yamada, H. Horikoshi et al. // *Japanese J. of Clinical Oncology.* 2010. Vol. 40 (9). P. e1–e18.
115. Ikoma, N. et al. Evaluation of the American Joint Committee on Cancer 8th edition staging system for gastric cancer patients after preoperative therapy / N. Ikoma, M. Blum, J.S. Estrella et al. // *Gastric Cancer.* 2018. Vol. 21 (1). P. 74–83.
116. Ikoma, N. et al. The ypT category does not impact overall survival in node negative gastric cancer / N. Ikoma, W.L. Hofstetter, J.S. Estrella et al. // *J. Surg. Oncol.* 2018. Vol. 117 (8). P. 1721–1728.



117. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma-2nd English edition-response assessment of chemotherapy and radiotherapy for gastric carcinoma: clinical criteria // *Gastric Cancer*. 2001. Vol. 4 (1). P. 1–8.
118. Jayanathan, M. et al. MAGIC versus MacDonald treatment regimens for gastric cancer: Trends and predictors of multimodal therapy for gastric cancer using the National Cancer Database / M. Jayanathan, R.P. Erwin, N. Molacek et al. // *American J. of Surgery*. 2020. Vol. 219 (1). P. 129–135.
119. Ji, X. et al. Tumor blood supply may predict neoadjuvant chemotherapy response and survival in patients with gastric cancer / X. Ji, Q. Yang, H. Qin et al. // *J. Int. Med. Res*. 2019. Vol. 47 (6). P. 2524–2532.
120. Jianhui, C. et al. Borrmann Type IV is an Independent Poor Prognostic Factor in Young Gastric Cancer Patients / C. Jianhui, Z. Ertao Z, P. Jianjun et al. // *Ann. Hematol. Oncol*. 2019. Vol. 6 (10). P. 1274.
121. Joo, I. et al. Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound of Gastric Cancer: Correlation with Perfusion CT and Histopathology / I. Joo, S.H. Kim, D.H. Lee et al. // *Korean J. of Radiology*. 2019. Vol. 20 (5). P. 781–790.
122. Jung, J.O., Nienhüser, H., Schleussner, N. & Schmidt, T. Oligometastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma: Molecular Pathophysiology and Current Therapeutic Approach / J.O. Jung, H. Nienhüser, N. Schleussner & T. Schmidt // *International J. of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21 (3). P. 951.
123. Jung, K., Park, M.I., Kim, S.E. & Park, S.J. Borrmann Type 4 Advanced Gastric Cancer: Focus on the Development of Scirrhous Gastric Cancer / K. Jung, M.L. Park, S.E. Kim & S.J. Park // *Clinical Endoscopy*. 2016. Vol. 49 (4). P. 336–345.
124. Kanaji, S. et al. Recent updates in perioperative chemotherapy and recurrence pattern of gastric cancer / S. Kanaji, S. Suzuki, Y. Matsuda et al. // *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2018. Vol. 2 (6). P. 400–405.
125. Kanda, M., Kodera, Y. & Sakamoto, J. Updated evidence on adjuvant treatments for gastric cancer / M. Kanda, Y. Kodera & J. Sakamoto // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2015. Vol. 9 (12). P. 1549–1560.

126. Kang, S.H. et al. Endoscopic Prediction of Tumor Invasion Depth in Early Gastric Signet Ring Cell Carcinoma / S.H. Kang, H.S. Moon, J.K. Sung et al. // *Digestive diseases* (Basel, Switzerland). 2019 Vol. 37 (3). P. 201–207.
127. Kaneko, Y. et al. Improving patient selection for 18F-FDG PET scanning in the staging of gastric cancer / Y. Kaneko, W.K. Murray, E. Link et al. // *J. of Nuclear Medicine*. 2015. Vol. 56 (4). P. 523–529.
128. Khazaei, Z. et al. Global Cancer Statistics 2018: Globocan Estimates Of Incidence And Mortality Worldwide Stomach Cancers And Their Relationship With The Human Development Index (HDI) / Z. Khazaei, A.M. Jarrahi, V. Momenabadi et al. // *World Cancer Research J*. 2019. Vol. 6. P. e1257.
129. Kim, A.Y., Kim, H.J. & Ha, H.K. Gastric cancer by multidetector row CT: preoperative staging / A.Y. Kim, H.J. Kim & H.K. Ha // *Abdominal Imaging*. 2005. Vol. 30 (4). P. 465–472.
130. Kim, H.J. et al. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning / H.J. Kim, A.Y. Kim, S.T. Oh et al. // *Radiology*. 2005. Vol. 236 (3). P. 879–885.
131. Kim, J.-P. et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer / J.-P. Kim, H. Lee, S.J. Kim et al. // *Gastric Cancer*. 1998. Vol. 1 (2). P. 125–133.
132. Kim, J.W. et al. Diagnostic performance of 64-section CT using CT gastrography in preoperative T staging of gastric cancer according to 7th edition of AJCC cancer staging manual / J.W. Kim, S.S. Shin, S.H. Heo et al. // *European Radiology*. 2012. Vol. 22 (3). P. 654–662.
133. Kinami, S. et al. Precision surgical approach with lymph-node dissection in early gastric cancer / S. Kinami, N. Nakamura, Y. Tomita et al. // *World J. Gastroenterol*. 2019. Vol. 25 (14). P. 1640–1652.
134. Kobayashi, D. & Koderu, Y. Intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis / D. Kobayashi & Y. Koderu // *Gastric Cancer*. 2017. Vol. 20 (Suppl. 1). P. 111–121.

135. Kodera Y. Gastric cancer with minimal peritoneal metastasis: is this a sign to give up or to treat more aggressively? / Y. Kodera // Nagoya J. of Medical Science. 2013. Vol. 75 (1–2). P. 3–10.
136. Komatsu, S. et al. Discrepancies in the histologic type between biopsy and resected specimens: A cautionary note for mixed-type gastric carcinoma / S. Komatsu, D. Ichikawa, M. Miyamae et al. // World J. Gastroenterol. 2015. Vol. 21 (15). P. 4673–4679.
137. Kouichi, N., Hiroto, K. Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer / N. Kouichi, K. Hiroto // J. of Cancer Therapy. 2013. Vol. 4. P. 26–32.
138. Kwon, M.J. et al. Treatment for gastric ‘indefinite for neoplasm/dysplasia’ lesions based on predictive factors / M.J. Kwon, H.S. Kang, H.T. Kim et al. // World J. Gastroenterol. 2019. Vol. 25 (4). P. 469–484.
139. Kyoung-Joo, K. et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach / K. Kyoung-Joo, S. Ki-Nam, S. Eun-Mi et al. // Gastric. Cancer. 2014. Vol. 17. P. 43–53.
140. Langer, R. & Becker, K. Tumor regression grading of gastrointestinal cancers after neoadjuvant therapy / R. Langer & K. Becker // Virchows Archiv. 2018. Vol. 472 (2). P. 175–186.
141. Layke, J.C. & Lopez, P.P. Gastric cancer: diagnosis and treatment options / J.C. Layke & P.P. Lopez // Am. Fam. Physician. 2004. Vol. 69 (5). P. 1133–1140.
142. Lee, D.H. et a. Comparison between 18F-FDG PET/MRI and MDCT for the assessment of preoperative staging and resectability of gastric cancer / D.H. Lee, S.H. Kim, S.H., I. Joo et al. // European J. of radiology. 2016. Vol. 85 (6). P. 1085–1091.
143. Lee, H.Y. et al. Comparing upper gastrointestinal X-ray and endoscopy for gastric cancer diagnosis in Korea / H.Y Lee, E..C Park, J.K. Jun et al. // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16 (2). P. 245–250.
144. Lee, J.H. et al. Clinical Practice Guidelines for Gastric Cancer in Korea: An Evidence-Based Approach / J.H. Lee, J.G. Kim, H.K. Jung et al. // J. Gastric. Cancer. 2014. Vol. 14 (2). P. 87–104.

145. Lee, M.H. et al. Gastric cancer: Imaging and staging with MDCT based on the 7th AJCC guidelines. M.H. Lee, D. Choi, M.J. Park et al. // *Abdominal Imaging*. 2012. Vol. 37. P. 531–540.
146. Lee, S.M. et al. Usefulness of CT volumetry for primary gastric lesions in predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer / S.M. Lee, S.H. Kim, J.M. Lee et al. // *Abdominal Imaging*. 2009. Vol. 34 (4). P. 430–440.
147. Li, H. et al. Defining a Subgroup Treatable for Laparoscopic and Endoscopic Cooperative Surgery in Undifferentiated Early Gastric Cancer: The Role of Lymph Node Metastasis / H. Li, L. Chen, Z. Huo et al. // *Gastroint. Surg.* 2015. Vol. 19 (10). P. 1763–1768.
148. Li, S. et al. Preoperative T Staging of Advanced Gastric Cancer using Double Contrast-Enhanced Ultrasound / S. Li, P. Huang, Z. Wang et al. // *Ultraschall. in Med.* 2012. Vol. 33. P. E218–E224.
149. Li, H. et al. Comparison of endoscopic submucosal dissection with surgical gastrectomy for early gastric cancer: An updated meta-analysis / H. Li, L.Q. Feng Y.Y., Bian et al. // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2019. Vol. 11 (2). P. 161–171.
150. Li, T. et al. Improvement to ultrasonographical differential diagnosis of gastric lesions: The value of contrast enhanced sonography with gastric distention / T. Li, M. Lu, J. Song et al. // *PloS One*. 2017. Vol. 12 (8). e0182332.
151. Li, W. et al. Neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer: A meta-analysis / W. Li, J. Qin, Y.H. Sun, T.S. Liu // *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16 (44). 5621–5628.
152. Li, X. et al. The Characteristics, Prognosis, and Risk Factors of Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer / X. Li, S. Liu, J. Yan et al. // *Gastroenterology Research and Practice*. 2018. Article ID 6945743.
153. Li, Z. et al. ypTNM staging after neoadjuvant chemotherapy in the Chinese gastric cancer population: an evaluation on the prognostic value of the AJCC eighth edition cancer staging system / Z. Li, Y. Wang, F. Shan et al. // *Gastric Cancer*. 2018. Vol. 21 (6). P. 977–987.

154. Li, Z. et al. Different prognostic implication of ypTNM stage and pTNM stage for gastric cancer: a propensity score-matched analysis / Z. Li, Y. Wang, X. Ying et al. // *BMC Cancer*. 2019. Vol. 19 (80). P. 1–10.
155. Li, Z. et al. Computed tomography-based radiomics for prediction of neoadjuvant chemotherapy outcomes in locally advanced gastric cancer: A pilot study / Z. Li, D. Zhang, Y. Dai et al. // *Chin. J. Cancer res.* 2018. Vol. 30 (4). P. 406–414.
156. Liang, J. et al. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging and apparent diffusion coefficient values in the detection of gastric carcinoma / J. Liang, H. Lv, Q. Liu et al. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. Vol. 8 (9). P. 15639–15647.
157. Lim, J.S. et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy / J.S. Lim, M.J. Yun, M.J. Kim et al. // *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 2006. Vol. 26 (1). P. 143–156.
158. Lin, J.-X. et al. Multicenter Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) for Gastric Cancer: Proposal for a Simplified and Improved TNM Staging System. J.-X. Lin, J. Desiderio , J.P. Lin et al. // *Cancer*. 2020. Vol. 11 (12). P. 3483–3491.
159. Lin, J.X. et al. New metastatic lymph node classification for early gastric cancer should differ from those for advanced gastric adenocarcinoma: Results based on the SEER database / J.X. Lin, J.P. Lin, P. Li et al. // *World J. Clin. Cases*. 2019. Vol. 7 (2). P. 145–155.
160. Liu, K. et al. Adapted Choi response criteria for prediction of clinical outcome in locally advanced gastric cancer patients following preoperative chemotherapy / K. Liu, G. Li, C. Fan et al. // *Acta Radiologica*. 2012. Vol. 53 (2). P. 127–134.
161. Liu, S. et al. Preoperative CT texture analysis of gastric cancer: correlations with postoperative TNM staging / S. Liu, H. Shi, C. Ji et al. // *Clinical Radiology*. 2018. Vol. 73 (8). P. 756.e1–756.e9.
162. Liu, T.S., Wang, Y., Chen, S.Y. & Sun, Y.H. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer / T.S. Liu, Y. Wang, S.Y. Chen & Y.H. Sun // *Eur. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 34 (11). P. 1208–1216.

163. Liu, Sh. et al. Application of CT texture analysis in predicting histopathological characteristics of gastric cancers / Sh. Liu, S. Liu, C. Ji et al. // *European Radiology*. 2017. Vol. 27 (12). P. 4951–4959.
164. Liu, Y. et al. Comparing PET/MRI with PET/CT for Pretreatment Staging of Gastric Cancer // *Gastroenterology Research and Practice*. 2019. 9564627.
165. Liu, Z. et al. Evaluation of transabdominal ultrasound after oral administration of an echoic cellulose-based gastric ultrasound contrast agent for gastric cancer / Z. Liu, J. Guo, S. Wang et al. // *BMC Cancer*. 2015. Vol. 15. P. 932.
166. Liu, Z. et al. Evaluation of transabdominal ultrasound after oral administration of an echoic cellulose-based gastric ultrasound contrast agent for demonstrating small gastric subepithelial masses / Z. Liu, J. Guo, S. Sun et al. // *Abdominal Imaging*. 2014. Vol. 39 (2). P. 424–431.
167. López-Ramírez, M.A. Correlation between preoperative tomographic staging and definitive histopathologic results in gastric cancer at the Hospital Central Militar / M.A. López-Ramírez, C.D. Lever-Rosas, G.A. Motta-Ramírez et al. // *Revista de Gastroenterología de México*. 2017. Vol. 82 (3). P. 210–216.
168. Lorant, K. et al. Histopathological lauren classification of gastric carcinoma with biopsy specimen and a histological difference with dysplasia / K. Lorant, K. Roland, O. Bianca and Z. Sorin // *Clinical and Medical Investigations*. 2018. Vol. 4 (1). P. 1–4.
169. Lorenzen, S. et al. Prediction of response and prognosis by a score including only pretherapeutic parameters in 410 neoadjuvant treated gastric cancer patients / S. Lorenzen, S. Blank, F. Lordick et al. // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 19 (7). P. 2119–2127.
170. Lowy, A.M. et al. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer / A.M. Lowy, P.F. Mansfield, S.D. Leach et al. // *Ann. Surg.* 1999. Vol. 229 (3). P. 303–308.
171. Lu, J. et al. Consideration of tumor size improves the accuracy of TNM predictions in patients with gastric cancer after curative gastrectomy / J. Lu, C.M. Huang, C.H. Zheng et al. // *Surg. Oncol.* 2013. Vol. 22 (3). P. 167–171.

172. Lundsgaard Hansen, M. et al. Computed tomography (CT) perfusion as an early predictive marker for treatment response to neoadjuvant chemotherapy in gastroesophageal junction cancer and gastric cancer – a prospective study / M. Lundsgaard Hansen, E. Fallentin, C. Lauridsen et al. // *PloS One*. 2014. Vol. 9 (5). P. e97605.
173. Luo, H. et al. Postoperative morbidity and mortality in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancers: A systematic review and meta-analysis / H. Luo, L. Wu, M. Huang et al. // *Medicine*. 2018. Vol. 97 (43). P. e12932.
174. Ma, J. et al. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer / J. Ma, H. Shen, L. Kapesa et al. // *Oncology Letters*. 2026. Vol. 11 (5). P. 2959–2964.
175. Machlowska, J. et al. State of the art for gastric signet ring cell carcinoma: from classification, prognosis, and genomic characteristics to specified treatments / J. Machlowska, M. Puculek, M. Sitarz et al. // *Cancer Management and Research*. 2019. Vol. 11. P. 2151–2161.
176. Mackay, S., Hayes, T. & Yeo, A. Management of gastric cancer / S. Mackay, T. Hayes & A. Yeo // *Australian Family Physician*. 2006. Vol. 35 (4). P. 208–211.
177. Malaj, A. et al. CT/MRI accuracy in detecting and determining preoperative stage of gastric adenocarcinoma in Albania / A. Malaj, F. Bilaj, A. Shahini et al. // *Contemporary Oncology (Poznan, Poland)*. 2017. Vol. 21 (2). P. 168–173.
178. Marano, L. et al. Comparison between 7th and 8th edition of AJCC TNM staging system for gastric cancer: old problems and new perspectives / L. Marano, A. D'Ignazio, F. Cammillini et al. // *Transl. Gastroenterol. Hepatol*. 2019. Vol. 4. P. 22.
179. Mastoraki, A. et al. Facing the challenge of managing linitis plastica--review of the literature / A. Mastoraki, I.S. Papanikolaou, G. Sakorafas et al. // *Hepato-gastroenterology*. 2009. Vol. 56 (96). P. 1773–1778.
180. Mehmedagic, I. et al. Influence of Prognostic Factors for Recurrence of Adenocarcinoma of the Stomach / I. Mehmedagic, S. Hasukic, M. Agic et al. // *Medical Archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 2016. Vol. 70 (6). P. 441–444.

181. Menges, M. & Hoehler, T. Neoadjuvant Therapy of Gastric Cancer: A Decisive Step Forward / M. Menges & T. Hoehler // *Gastrointestinal Tumors*. 2014. Vol. 1 (2). P. 99–104.
182. Mitruț, P. et al. The endoscopic and morphological forms of early gastric cancer / P. Mitruț, A. Enescu, L.A., Streba et al. // *Romanian J. of Morphology and Embryology*. 2007. Vol. 48 (4). P. 373–379.
183. Mocellin, S. & Nitti, D. Lymphadenectomy extent and survival of patients with gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis of time-to-event data from randomized trials / S. Mocellin & D. Nitti // *Cancer Treatment Reviews*. 2015. Vol. 41 (5). P. 448–454.
184. Mokadem, I. et al. Recurrence after preoperative chemotherapy and surgery for gastric adenocarcinoma: a multicenter study / I. Mokadem, W. Dijksterhuis, M. van Putten et al. // *Gastric Cancer*. 2029. Vol. 22 (6). P. 1263–1273.
185. Moschetta, M. et al. The Role of Computed Tomography in the Imaging of Gastric Carcinoma / M. Moschetta, A.A.S. Ianora, F. Cazzato et al. *Management of Gastric Cancer*. 2011. 146 p.
186. Mouri, R. et al. Usefulness of endoscopic ultrasonography in determining the depth of invasion and indication for endoscopic treatment of early gastric cancer / R. Mouri, S. Yoshida, S. Tanaka et al. // *Clin. Gastroenterol*. 2009. Vol. 43 (4). P. 318–322.
187. Muraoka, S. et al. A case report of gastric linitis plastica diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration / S. Muraoka, K. Tsuchida, M. Iwasaki // *Medicine*. 2017. Vol. 96 (50). P. e8937.
188. Murphy, N. et al. Adiposity and gastrointestinal cancers: epidemiology, mechanisms and future directions / N. Murphy, M. Jenab, M.J. Gunter // *Gastroenterology & Hepatology*. 2018. Vol. 15 (11). P. 659–670.
189. Nagtegaal, I.D. et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system / I.D. Nagtegaal, D.O. Robert, D. Klimstra et al. // *Histopathology*. 2020. Vol. 76 (2). P. 182–188.
190. Nakagawa, S., Nashimoto, A. & Yabusaki, H. Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer /



- S. Nakagawa, A. Nashimoto & H. Yabusaki // *Gastric Cancer*. 2007. Vol. 10 (1). P. 29–34.
191. Neves Filho, E. et al. The association among HER2, MET and FOXP3 expression and tumor regression grading in gastric adenocarcinoma / E. Neves Filho, A. Pires, R.O. de Sant’Ana et al. // *APMIS*. 2018. Vol. 126 (5). P. 389–395.
192. Neves Filho, E.H. et al. Histopathological regression of gastric adenocarcinoma after neoadjuvant therapy: a critical review / E.H. Neves Filho, R.O. de Sant’Ana, L.V. Nunes et al. // *APMIS*. 2017. Vol. 125 (2). P. 79–84.
193. Noh, C.-K. et al. Analysis of endoscopic features for histologic discrepancies between biopsy and endoscopic submucosal dissection in gastric neoplasms: 10-year results / C.-K. Noh, M.W. Jung, S.J. Shin et al. // *Digestive Endoscopy*. 2019. Vol. 51 (1). P. 79–85. 2019.
194. Oh, H.H. et al. The peak-standardized uptake value (P-SUV) by preoperative positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) is a useful indicator of lymph node metastasis in gastric cancer / H.H. Oh, S.E. Lee, I.S. Choi et al. // *Surg. Oncol*. 2011. Vol. 104 (5). P. 530–533.
195. Ohtani, H. et al. Meta-analysis of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for gastric cancer / H. Ohtani, Y. Tamamori, K. Noguchi et al. // *Surg. Res*. 2011. Vol. 171 (2). P. 479–485.
196. Park, K. et al. Usefulness of combined PET/CT to assess regional lymph node involvement in gastric cancer / K. Park, G. Jang, S. Baek et al. // *Tumori*. 2014. Vol. 100 (2). P. 201–206.
197. Petrelli, F. et al. Prognostic value of diffuse versus intestinal histotype in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis / F. Petrelli, R. Berenato, L. Turati // *J. Gastrointest. Oncol*. 2017. Vol. 8 (1). P. 148–163.
198. Portnoy, L.M. *Radiologic Diagnosis of Gastric Cancer. A new Outlook* / L.M. Portnoy. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006. 316 p.
199. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Stomach. Version: Stomach 4.0.0.0 Protocol Posting Date: June 2017 Includes pTNM requirements from the 8 Edition, AJCC Staging Manual. 2017 College of American

Pathologists (CAP). All rights reserved. For Terms of Use please visit [www.cap.org/cancerprotocols](http://www.cap.org/cancerprotocols).

200. Qingqing, Hu. et al. Risk Factors of Lymph Node Metastasis in Patients with Early Pure and Mixed Signet Ring Cell Gastric Carcinomas / Hu Qingqing, D. Raymond, C. Shouli et al. // *Cancer*. 2019. Vol. 10 (5). P. 1124–1131.

201. Quach, D.T. et al. Identifying high-risk individuals for gastric cancer surveillance from western and eastern perspectives: Lessons to learn and possibility to develop an integrated approach for daily practice / D.T. Quach, T. Hiyama, T. Gotoda et al. // *World J. Gastroenterol*. 2019. Vol. 25 (27). P. 3546–3562.

202. Quadri, H.S., Hong, Y.K. & Al-Refaie, W.B. Approach to the surgical management of resectable gastric cancer / H.S. Quadri, Y.K. Hong & W.B. Al-Refaie // *Clinical Advances in Hematology & Oncology: H&O*. 2016. Vol. 14 (4). P. 249–257.

203. Ramachandra, G.V. et al. Prospective Randomized Controlled Study Comparing Primary Surgery Versus Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery in Gastric Carcinoma / G.V. Ramachandra, K. Raju, T.S. Rao et al. // *Indian J. of Surgical Oncology*. 2019. Vol. 10 (2). P. 245–250.

204. Rawla, P. et al. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention // P. Rawla, A. Barsouk // *Gastroenterol. Rev*. 2019. Vol. 14 (1). P. 26–38.

205. Ren, J. et al. Effect of Age on Prognosis of Gastric Signet-Ring Cell Carcinoma: A Seer Database / J. Ren, G. Niu, X. Wang et al. // *Med. Sci. Monit*. 2017. Vol. 24. P. 8524–8532.

206. Rezai, P. et al. A radiologist's guide to treatment response criteria in oncologic imaging: anatomic imaging biomarkers / P. Rezai, M.J. Pisaneschi, C. Feng et al. // *AJR*. 2013. Vol. 201 (2). P. 237–245.

207. Rosero-Bixby, L. & Sierra, R. X-ray screening seems to reduce gastric cancer mortality by half in a community-controlled trial in Costa Rica / L. Rosero-Bixby & R. Sierra // *British J. of Cancer*. 2007. Vol. 97 (7). P. 837–843.

208. Santoro, R., Ettorre, G.M., Santoro, E. Subtotal gastrectomy for gastric cancer / R. Santoro, G.M. Ettorre, E. Santoro // *World J. Gastroenterol*. 2014. Vol. 20 (38). P. 13667–13680.

209. Saragoni, L. et al. Upgrading the definition of early gastric cancer: better staging means more appropriate treatment / L. Saragoni // *Cancer Biol. Med.* 2015. Vol. 12 (4). P. 355–361.
210. Sato, K. et al. Transabdominal Ultrasonography for Assessing the Depth of Tumor Invasion in Gastric Cancer / K. Sato, H. Saito, K. Yashima et al. // *Yonago Acta Medica.* 2017. Vol. 60 (3). P. 154–161.
211. Seevaratnam, R. et al. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis / R. Seevaratnam, R.C. Cardoso, C. McGregor et al. // *Gastric Cancer.* 2012. Vol. 15. Suppl 1. P. S3–S18.
212. Seto, Ya., Yamashita, H. How to Decide Surgical Procedure for Esophagogastric Junction Cancer? / Ya. Seto, H. Yamashita // *J. of Clinical Practice.* 2019. Vol. 10 (4). P. 104–108.
213. Shen, J. et al. Prospective randomized controlled trial to compare laparoscopic distal gastrectomy (D2 lymphadenectomy plus complete mesogastrium excision, D2 + CME) with conventional D2 lymphadenectomy for locally advanced gastric adenocarcinoma: study protocol for a randomized controlled trial / J. Shen, B. Cao, Y. Wang et al. // *Trials.* 2018. Vol. 19 (1). P. 432.
214. Shi, H. et al. Double contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional ultrasonography for evaluation of gastric lesions / H. Shi, X.H. Yu, X.Z. Guo et al. // *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18 (31). P. 4136–4144.
215. Shiraishi, N. et al. Multivariate prognostic study on large gastric cancer / N. Shiraishi, K. Sato, K. Yasuda et al. // *Surg. Oncol.* 2007. Vol. 96 (1). P. 14–18.
216. Sitarz, R. et al. Skierucha, M., Mielko, J., Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment / R. Sitarz, M. Skierucha, J. Mielko et al. // *Cancer Management and Research.* 2018. Vol. 10. P. 239–248.
217. Smyth, E.C. et al. Clinical practice guidelines. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / E.C. Smyth, M. Verheij, W. Allum et al. // *Ann. Oncol.* 2016. Vol. 27. Suppl. 5. P. v38–v49.
218. Soh, J.S. et al. Does the discrepancy in histologic differentiation between a forceps biopsy and an endoscopic specimen necessitate additional surgery in early gastric

- cancer? / J.S. Soh, H. Lim, H.S. Kang et al. // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2017. Vol. 9 (8). P. 319–326.
219. Song, Z. et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer / Z. Song, Y. Wu, J. Yang et al. // *Tumour Biology.* 2017. Vol. 39 (7). 1010428317714626.
220. Sun, Z.Q. et al. Role of CT perfusion imaging in patients with variously differentiated gastric adenocarcinoma / Z.Q. Sun, X.F. Cheng, Y.X. Ge et al. // *J. of X-ray Science and Technology.* 2015. Vol. 23 (6). P. 737–744.
221. Sugawara, N. et al. Endoscopic Evaluation of Neoadjuvant Chemotherapeutic Efficacy in Gastric Cancer before Gastrectomy Might be as Useful as Histological Assessment after Gastrectomy / N. Sugawara, K. Ota, T. Terazawa et al. // *Digestion.* 2020. Vol. 101 (4). P. 466–472.
222. Suzuki, H. et al. Clinical outcomes of early gastric cancer patients after noncurative endoscopic submucosal dissection in a large consecutive patient series / H. Suzuki, I. Oda, S. Abe et al. // *Gastric Cancer.* 2017. Vol. 20 (4). P. 679–689.
223. Suzuki, T. et al. Early gastric cancer diagnostic ability of ultrathin endoscope loaded with laser light source / T. Suzuki, Y. Kitagawa, R. Nankinzan et al. // *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25 (11). P. 1378–1386.
224. Taghavi, Sh. et al. Prognostic Significance of Signet Ring Gastric Cancer / Sh. Taghavi, S.N. Jayarajan, A. Davey, A.I. Willis // *Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (28). P. 3493–3498.
225. Takahashi, S. et al. Diagnostic validity of CT gastrography versus gastroscopy for primary lesions in gastric cancer: evaluating the response to chemotherapy, a retrospective analysis / S. Takahashi, M. Hirayama, G. Kuroiwa et al. // *Gastric Cancer.* 2013. Vol. 16 (4). P. 543–548.
226. Takao, M. et al. Discrepancies in histologic diagnoses of early gastric cancer between biopsy and endoscopic mucosal resection specimens / M. Takao, N. Kakushima, K. Takizawa et al. // *Gastric Cancer.* 2012. Vol. 15 (1). P. 91–96.
227. Teama, A. et al. The role of multislice computed tomography in the diagnosis of gastric malignant tumors / A. Teama, A. El-Badry, E. Yousef et al. // *Tanta Medical J.* Vol. 44 (3). P. 119–126.

228. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system // *Hostopathology*. Vol. 76, Iss. 2. P. 182–188.
229. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. Paris Workshop Participants // *Gastrointestinal Endoscopy*. 2003. Vol. 58 (6). (Suppl.). P. 3–43.
230. The Royal College of Radiologists (2006) Recommendations for Cross-Sectional Imaging in Cancer Management: Computed Tomography – CT, Magnetic Resonance Imaging – MRI, Positron Emission Tomography – PET-CT. Royal College of Radiologists, London. 129 p.
231. Thies, S., Langer, R. Tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant treatment / S. Thies, R. Langer // *Front. Oncol.* 2013. Vol. 3. P. 262.
232. Thomaschewski, M. et al. Impact of postoperative TNM stages after neoadjuvant therapy on prognosis of adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction tumours / M. Thomaschewski, R. Hummel, E. Petrova et al. // *World J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 24 (13). P. 1429–1439.
233. Tomizawa, M. et al. Detection of gastric cancer using transabdominal ultrasonography is associated with tumor diameter and depth of invasion / M. Tomizawa, F. Shinozaki, K. Fugo et al. // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2015. Vol. 10 (5). P. 1835–1839.
234. Tsendsuren, T. et al. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer / T. Tsendsuren, S.M. Jun, X.H. Mian // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12 (1). P. 43–47.
235. Tsurumaru, D. et al. CT gastrography «wall-carving technique» of gastric cancer: impact of contrast enhancement based on layer depth / D. Tsurumaru, Y. Nishimuta, T. Muraki et al. // *Japanese J. of Radiology*. 2019. Vol. 37 (8). P. 597–604.
236. Ulla, M. et al. Esophageal cancer characterization with pneumo-64-MDCT / M. Ulla, E.M. Gentile, D. Cavadas et al. // *Abdominal Imaging*. 2012. Vol. 37 (4). P. 501–511.
237. Wang, L. et al. Comparing single oral contrast-enhanced ultrasonography and double contrast-enhanced ultrasonography in the preoperative Borrmann classification

- of advanced gastric cancer / L. Wang, X. Wang, H. Kou et al. // *Oncotarget*. 2017. Vol. 9 (9). P. 8716–8724.
238. Wang, S., Su, M.L., Liu, Y. Efficacy of totally laparoscopic compared with laparoscopic-assisted total gastrectomy for gastric cancer: A meta-analysis / S. Wang, M.L. Su, Y. Liu // *World J. Clin. Cases*. 2020. Vol. 8 (5). P. 900–911.
239. Wang, L. et al. Double Contrast-Enhanced Ultrasonography in Preoperative T Staging of Gastric Cancer: A Comparison with Endoscopic Ultrasonography / L. Wang, Z. Liu, H. Kou et al. // *Front. Oncol*. 2019. Vol. 9. P. 66.
240. Weledji, E.P. The principles of the surgical management of gastric cancer / E.P. Weledji // *Int. Surg. Oncol*. 2017. Vol. 2. P. e11.
241. Wei, H.B. et al. Laparoscopic versus open gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer: a meta-analysis / H.B. Wei, B. Wei, C.L. Qi et al. // *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2011. Vol. 21 (6). P. 383–390.
242. WHO Classification of Tumours, 5th Edition. Digestive System Tumours. 2019. P. 59–110.
243. Wilches, R.O. et al. Case Report of Conversion Therapy in Stage IV Gastric Cancer / R.O. Wilches, H. Facundo, C. Bonilla et al. // *Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología*. 2018. P. 58–64 [Electronic resource]. URL: DOI: <http://dx.doi.org/10.22516/25007440.233> (дата обращения 12.02.2019).
244. Yakoub, D., Athanasiou, T., Tekkis, P. & Hanna, G.B. Laparoscopic assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: is it an alternative to the open approach? / D. Yakoub, T. Athanasiou, P. Tekkis & G.B. Hanna // *Surg. Oncol*. 2009. Vol. 18 (4). P. 322–333.
245. Yan, D. et al. Management of Synchronous Krukenberg Tumors from Gastric Cancer: a Single-center Experience / G. Yan, Y. Du, G. Dai et al. // *Cancer*. 2018. Vol. 9 (22). P. 4197–4203.

246. Yan, Y. et al. Endoscopic ultrasonography for pretreatment T-staging of gastric cancer: An in vitro accuracy and discrepancy analysis / Y. Yan, Q. Wu, Z. Y. Li et al. // *Oncology Letters*. 2019. Vol. 17 (3). 28492855.
247. Yarema, R. et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: A retrospective cooperative Central-Eastern European study / R. Yarema, L. Mielko, T. Fetsych et al. // *Cancer Medicine*. 2019. Vol. 8 (6). P. 2877–2885.
248. Yoon, H., Lee D.H. New approaches to gastric cancer staging: Beyond endoscopic ultrasound, computed tomography and positron emission tomography / H. Yoon, D.H. Lee // *World J. Gastroenterol*. 2014. Vol. 20 (38). P. 13783–13790.
249. Yoshikawa, T. et al. Induction of a pathological complete response by four courses of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: early results of the randomized phase II COMPASS trial / T. Yoshikawa, K. Tanabe, K., Nishikawa et al. // *Ann. Surg. Oncol*. 2014. Vol. 21 (1). P. 213–219.
250. Young, J.J. et al. Ligaments and Lymphatic Pathways in Gastric Adenocarcinoma / J.J. Young, A. Pahwa, M. Patel et al. // *Radiographics*. 2019. Vol. 39 (3). P. 668–689.
251. Yu, J.S. et al. Value of nonvisualized primary lesions of gastric cancer on preoperative MDCT / J.S. Yu, S.H. Choi, W.H. Choi et al. // *AJR*. 2007. Vol. 189 (6). P. W315–W319.
252. Xie, D. et al. Proximal segmentation of the dorsal mesogastrium reveals new anatomical implications for laparoscopic surgery / D. Xie, C. Gao, A. Lu et al. // *Scientific Reports*. 2015. Vol. 5. P. 16287.
253. Xie, Z.Y. et al. T and N Staging of Gastric Cancer Using Dual-Source Computed Tomography / Z.Y. Xie, R.M. Chai, G.C. Ding et al. // *Gastroenterology Research and Practice*. 2018. 5015202.
254. Xu, A.M. et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone for gastric carcinoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A.M. Xu, L. Huang, W. Liu et al. // *PloS One*. 2014. Vol. 9 (1). P. e86941.

255. Xu, X. et al. Is pathologic tumor regression grade after neo-adjuvant chemotherapy a promising prognostic indicator for patients with locally advanced gastric cancer? A cohort study evaluating tumor regression response / X. Xu, G. Zheng, T. Zhang et al. // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2019. Vol. 84 (3). P. 635–646.
256. Zhang, Y. & Yu, J. The role of MRI in the diagnosis and treatment of gastric cancer / Y. Zhang, J. & Yu. // *Diagnostic and Interventional Radiology (Ankara, Turkey)*. 2020. Vol. 26 (3). P. 176–182.
257. Zhao, L.Y. et al. Superiority of Tumor Location-Modified Lauren Classification System for Gastric Cancer: A Multi-Institutional Validation Analysis / L.Y. Zhao, J.J. Wang, Y.L. Zhao et al. // *Ann. Surg. Oncol.* 2018. Vol. 25. P. 3257–3263.
258. Zhao, X. et al. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with signet ring cell histology: a meta-analysis / X. Zhao, A. Cai, H. Xi et al. // *ANZ J. of Surgery*. 2017. Vol. 87 (12). P. 981–986.
259. Zhong, Q. et al. Differential analysis of lymph node metastasis in histological mixed-type early gastric carcinoma in the mucosa and submucosa / Q. Zhong, Q. Sun, G.F. Xu et al. // *World J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 24 (1). P. 87–95.
260. Zhou, Y. et al. Prognostic Factors for Survival in Node-Negative Gastric Cancer Patients Who Underwent Curative Resection / Y. Zhou, J.G. Cui, F. Huang et al. // *Scandinavian J. of Surgery*. 2017. Vol. 106 (3). P. 235–240.
261. Zhou, Y. et al. Survival after Gastrectomy in Node-Negative Gastric Cancer: A Review and Meta-Analysis of Prognostic Factors / Y. Zhou, F. Yu, L. Wu et al. // *Medical Science Monitor*. 2015. Vol. 21. P. 1911–1919.
262. Zhu, Y.L., et al. Unnecessity of lymph node regression evaluation for predicting gastric adenocarcinoma outcome after neoadjuvant chemotherapy / Y.L. Zhu, Y.K. Sun, X.M. Xue et al. // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2019. Vol. 11 (1). P. 48–58.
263. Zhu, F.Q. et al. Undiagnosed Borrmann type IV gastric cancer despite repeated endoscopic biopsies and PET-CT examination: A case report / F.Q. Zhu, H.J. Chu, Z.H. Gong et al. // *Oncology Letters*. 2016. Vol. 12 (2). P. 1485–1488.
264. Zhu, Y. et al. Comparison of five tumor regression grading systems for gastric adenocarcinoma after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study of 192 cases



from National Cancer Center in China / Y. Zhu, Y. Sun, S. Hu, S. et al. // BMC Gastroenterology. 2013. Vol. 17 (1). P. 41.

265. Zurleni, T. et al. Conversion surgery for gastric cancer patients: A review / T. Zurleni, E. Gjoni M. Altomare et al. // World J. Gastrointest. Oncol. 2018. Vol. 10 (11). 398409.

266. Zytoon, A.A., El-Atfey, S.I.B, Hassanein, S. Diagnosis of gastric cancer by MDCT gastrography: diagnostic characteristics and management potential / A.A. Zytoon, S.I.B. El-Atfey, S. Hassanein // Egyptian J. of Radiology and Nuclear Medicine. 2020. Vol. 51. P. 30.