

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Обнинский институт атомной энергетики — филиал федерального
государственного автономного образовательного учреждения высшего
образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

На правах рукописи

Комин Юрий Анатольевич

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ
ОЦЕНКА НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

14.03.02 – патологическая анатомия

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Мозеров Сергей Алексеевич

Обнинск, 2021

Оглавление

Оглавление.....	2
Список сокращений.....	4
Введение	5
Глава 1. Обзор литературы	14
1.1. Эпидемиология рака желудка	14
1.2. Факторы риска возникновения рака желудка	15
1.3. Классификации рака желудка.....	16
1.4. Современные диагностические возможности и стадирование онкологического процесса	18
1.5. Современные методы лечения рака желудка.....	19
1.5.1. Хирургическое лечение рака желудка.....	19
1.5.2. Неoadъювантная терапия, как необходимая ступень в лечении рака желудка	21
1.6. Оценка эффективности неoadъювантной терапии	23
1.6.1. Патоморфологические процессы, характерные для терапии рака	23
1.6.2. Подходы к исследованию опухолевого ответа на лечение	25
1.6.3. Гистологические классификации лечебного патоморфоза	25
1.6.4. Иммуногистохимия в оценке опухолевого ответа.....	31
1.6.5. Критерии оценки ответа опухоли, основанные на данных лучевых методов диагностики.....	33
1.7. Прогнозирование выживаемости и эффективности терапии на основе определения лечебного патоморфоза	36
Глава 2. Материал и методы исследования.....	38
2.1. Материал исследования.....	38
2.2. Морфологическое исследование	39
2.3. Иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования ...	42
2.4. Методика КТ.....	46

2.5. Статистическая обработка	48
Глава 3. Результаты собственных исследований	53
3.1. Результаты морфологического исследования	53
3.2. Результаты иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований	62
3.3. Прогностическое значение клинических и гистологических данных у больных раком желудка, получавших пролонгированную неoadъювантную химиолучевую терапию	78
3.4. Результаты КТ исследования	87
Глава 4. Обсуждение полученных результатов	99
Заключение	112
Выводы	123
Практические рекомендации	125
Список используемых источников	126

Список сокращений

ДПК - двенадцатиперстная кишка

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

КУ – контрастное усиление

ЛУ - лимфоузлы

МГ – молекулярно-генетическое исследование

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРРЖ - местно-распространенный рак желудка

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НТ – неoadъювантная терапия

НХТ – неoadъювантная химиотерапия

ОО – опухолевый ответ

ПНХЛТ – пролонгированная неoadъювантная химиолучевая терапия

ПЭТ - позитронно-эмиссионной томография

РЖ – рак желудка

ХЛТ – химиолучевая терапия

ХТ – химиотерапия

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

Введение

Актуальность темы

Рак желудка - опухоль расположенная в желудке на расстоянии не менее 5 см от пищеводно-желудочного соединения или не более 5 см от пищеводно-желудочного соединения без вовлечения в процесс пищевода [2]. По степени распространенности является одним из самых распространенных: ежегодно в мире заболевает около 1 млн человек [12]. Так, согласно некоторым данным в 2012 году было выявлено около 952000 новых случаев РЖ [97]. Высока не только распространенность данной патологии, но и летальность от нее. РЖ занимает третье место с долей в 8,8% в структуре смертности от онкологических заболеваний по всему миру [95].

Не смотря на то, что в России распространенность РЖ ниже, чем в странах Азии, показатель летальности выглядит удручающе: на первом году после постановки диагноза она достигает 49,8% [13]. Это связано, главным образом, с поздним обращением пациентов. Среди вновь выявленных случаев РЖ I-II стадии обнаруживается лишь у 28,7%, в то время как 39,3% – наибольшая доля – приходится на больных IV стадией рака [13]. В России ранний рак желудка составляет лишь 10% всех новых случаев [56]. В связи с тем, что в России на момент установления диагноза большинство пациентов имеют распространенную стадию рака, остается актуальной проблема совершенствования методов лечения.

Прогресс в области хирургии, технического и анестезиологического обеспечения в последние десятилетия сделал возможным выполнение обширных, комбинированных оперативных вмешательств в сочетании с расширенной диссекцией лимфатических узлов при низких показателях послеоперационной летальности и осложнений. Однако лечение распространенного рака желудка требует также резекции соседних пораженных органов, что ухудшает течение послеоперационного периода и

обуславливает высокую частоту послеоперационных осложнений и летальных исходов [54].

Кроме того, до сих пор сохраняется высокая частота рецидивов РЖ, что снижает послеоперационную продолжительность жизни. Так, после потенциально радикальных операций местно-регионарные рецидивы выявляются у 16–25% по данным клинико-инструментального исследования и у 68–80% по секционным находкам [2].

В качестве одного из путей улучшения как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения разрабатывается тактика, основанная на проведении неоадьювантной терапии в предоперационном периоде [3]. Для исследования ее эффективности, а также для выбора объема последующего вмешательства и контроля течения заболевания необходимо изучение закономерностей ответа опухоли на терапию и разработка универсальных и нозоспецифических критериев оценки лечебного патоморфоза.

Степень разработанности темы исследования

Клинические и лучевые методы оценки патоморфоза помогают первично оценить эффективность проводимой терапии. Однако наиболее показательным и точным методом признано морфологическое исследование. Оно позволяет определить распространенность и характер изменений в опухолевой ткани даже при отсутствии заметного клинического эффекта. При этом, оценивается степень распространения некроза и доля сохранившейся жизнеспособности опухолевой ткани, на основании чего и устанавливается степень ОО. Главным образом, объем сохранившейся жизнеспособности опухолевой ткани определяет дальнейший прогноз заболевания. Для исследования ОО РЖ рекомендуется использовать МСКТ [40]. Оцениваются изменения размеров образования и лимфатических узлов, характер изменений структуры опухоли и перфузии тканей в ответ на неоадьювантную терапию [126]. Надо отметить, что по некоторым данным макроскопическая оценка

размеров опухоли совпадает с микроскопической оценкой только в 19% случаев. Причиной такой неточной оценки являются не доступные инструментальным методам визуализации морфологические изменения, а также погрешности при секции удаленного материала [29]. К настоящему моменту доказано, что полный ОО, установленный по результатам гистологического исследования, коррелирует с положительным исходом, а отсутствие ответа на терапию ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Однако при промежуточных степенях патоморфоза четких корреляций с исходами выявлено не было, в связи с этим затруднительно прогнозирование течения заболевания. Кроме того, при полном ответе у многих пациентов сохраняется высокий риск рецидива опухоли. Частота рецидивов не различается среди пациентов с полным и частичным ОО [148]. Для этого, а также, для объективного выбора схем терапевтического воздействия необходимо изучать параметры генетических изменений в опухолях. Среди подобных биомаркеров значительный интерес в последние годы вызывают иммуногистохимические и молекулярно-генетические маркеры. В настоящее время в литературе имеются противоречивые данные о возможности использования данных методов для оценки опухолевого ответа в процессе комбинированного лечения РЖ, а также практически отсутствует информация о влиянии химиолечения на ОО. Предполагается, что изменение содержания различных маркеров в резецированных тканях после лечения может позволить более точно оценить степень патоморфоза и сформировать прогноз, а также скорректировать тактику ведения пациента [106].

Таким образом, требуется разработка системы комплексной клинико-гистологической оценки ОО РЖ. На основании вышеизложенного определены цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Оценить клинико-морфологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические и компьютерно-томографические особенности опухолевого ответа рака желудка на неоадьювантную терапию.

Задачи исследования:

1. Установить степень выраженности опухолевого ответа после неоадьювантных химиолучевой и химиотерапии у больных раком желудка при помощи морфологических и лучевых методов диагностики.
2. Определить степень выраженности терапевтического патоморфоза рака желудка в зависимости от локализации, гистологической формы по классификации Lauren(1965), категорий T и N по классификации TNM(2010).
3. Изучить особенности экспрессии онкобелков Ki-67, HER2/неу, p53, E-кадгерин, cyclin D1 и молекулярно-генетических маркеров TP53 и AURKA у больных раком желудка в процессе пролонгированной неоадьювантной химиолучевой терапии.
4. На основе морфологических данных определить вероятность летального исхода и рецидивирования у больных раком желудка, получавших предоперационную химиолучевую терапию.
5. Выявить взаимосвязь между степенями лечебного патоморфоза и КТ-семиотикой у больных раком желудка после проведенной неоадьювантной терапии.

Объект и предмет исследования

Лечебный патоморфоз рака желудка, его клинико-морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические особенности.

Теоретическая и методологическая база исследования

Теоретической и методологической базой диссертации являются научные работы и методические разработки отечественных и зарубежных авторов в области исследования опухолевого ответа рака желудка.

Информационная база исследования

Информационной базой исследования являются научные статьи в рецензируемых журналах, монографии, материалы конференций соответствующей научной тематики.

Паспорт научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Научная новизна исследования

На основе анализа результатов проведенного комплексного исследования впервые изучена экспрессия онкобелков в динамике при неоадьювантной химиолучевой терапии и установлена высокая значимость иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров (HER2/neu, Ki-67, p53, cyclin D1, E-кадгерин, AURKA и TP53), объективизирующих патологоанатомическую диагностику опухолевого ответа рака желудка.

Впервые установлено, что в процессе химиолучевого лечения происходит статистически значимое снижение экспрессии онкобелков Ki-67, p53, cyclin D1 ($p < 0,05$) у пациентов с 1 степенью лечебного патоморфоза и снижение уровня молекулярно-генетических маркеров ($p < 0,05$). У 19 (90,4%) пациентов выявлено снижение экспрессии Ki-67, у 12 (57%) – p53 и у 16 (76,2%) – cyclin D1.

Показано, что степень выраженности терапевтического патоморфоза РЖ не зависит от клинико-морфологических особенностей опухоли. Отсутствие статистически значимой зависимости степени лечебного патоморфоза от локализации, гистологической формы (Lauren, 1965) и от категорий Т и N (классификация TNM, 2010) ($p > 0,05$).

Установлено, что степень лечебного патоморфоза коррелировала со снижением показателей компьютерно-томографической денситометрической плотности опухоли. Среди пациентов с 1 степенью патоморфоза плотность

опухоли в нативную фазу в результате НТ снижалась, в среднем, на 22%, а у пациентов с 3 степенью патоморфоза оставалась примерно на том же уровне (увеличилась на 0,2%), аналогичным образом характеризовались изменения денситометрической плотности опухоли в артериальную фазу контрастного усиления после НТ: у пациентов 1 степени патоморфоза средний показатель снижался на 31%, а у пациентов 3 степени патоморфоза на 2%. Снижение денситометрической плотности опухоли в нативную и артериальную фазы контрастного усиления у пациентов со 2 степенью патоморфоза в результате проведения НТ принимало промежуточные значения между 1 и 3 степенями, составляя 17% и 7% соответственно.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученный в исследовании теоретический материал об определении экспрессии связанных с опухолевыми клетками белков, определяющих фенотипические характеристики опухоли и являющихся вероятными онкомаркерами, расширяет научные представления об изменениях рака желудка при проведении неоадьювантного лечения. Данные онкомаркеры могут быть использованы в качестве базисных в исследованиях по вопросам поиска предикторов эффективности неоадьювантной терапии рака желудка.

С целью повышения диагностических возможностей оценки эффективности предоперационной терапии целесообразно определять показатели КТ-денситометрии.

Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Апробирование основных молекулярно-генетических маркеров, имеющих значение для диагностики, прогноза и определения тактики лечения при опухолях различных локализаций», рег. номер АААА-Б18-218041690016-8 от 16.04.2018 г., проводимого в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Методология и методы исследования

В работе были изучены 103 образца ткани рака желудка, из которых кишечного типа - 45, диффузного типа - 58. Для чистоты проведения исследования исключена группа смешанного типа (классификация Lauren, 1965). В зависимости от вида предоперационного лечения выделены две группы: ПНХЛТ и НХТ. На основе патоморфологического исследования были выделены три группы наблюдения: лечебный патоморфоз 1 степени, лечебный патоморфоз 2 степени, лечебный патоморфоз 3 степени. Методологическая работа построена на принципах системного анализа комплекса данных. Для решения поставленных задач был использован комплекс современных методов исследования: клинико-морфологический, морфометрический, иммуногистохимический и молекулярно-генетический методы с последующей статистической обработкой количественных данных.

Полученные в ходе исследования цифровые данные были собраны в электронной таблице Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft corp., США). Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 20 (IBM, США).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Степень выраженности лечебного патоморфоза рака желудка не зависит от клинико-морфологических характеристик (локализации, гистологической формы (классификация Lauren(1965)), категорий Т и N классификации TNM(2010)).

2. Снижение экспрессии Ki-67, p53, cyclin D1 и снижение среднего числа копий гена AURKA свидетельствует о снижении злокачественного потенциала опухоли.

3. Степени лечебного патоморфоза характеризуются изменением денситометрической плотности по данным КТ в нативную и артериальную

фазы контрастного усиления.

Степень достоверности и апробация работы

Результаты исследования получены при изучении достаточного объема материала - 103 образцов ткани рака желудка. Для решения поставленных задач использован комплекс современных методов исследования: клинико-морфологический, морфометрический, иммуногистохимический и молекулярно-генетический методы с последующим статистическим анализом цифровых данных в сопоставлении с актуальными литературными данными.

Основные положения исследования представлены на конференции молодых ученых, посвященной памяти академика А.Ф. Цыба «Перспективные направления в онкологии и радиологии» (Обнинск, 2015); XI Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2017» (Москва, 2017); 2nd International Symposium on «Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine» (Moscow, 2017); 4th International Symposium and School for young scientists on «Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine» (Moscow, 2019).

Личное участие автора

Личное участие автора заключалось в сборе, гистологической и иммуногистохимической оценке материала исследования, анализе и интерпретации полученных данных, формулировке научных положений и выводов, подготовке и публикации статей по результатам исследования, выступлении на научных конференциях.

Публикации

Опубликовано 15 научных работ по теме диссертации, в том числе 3 – в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук. 1 публикация в журнале, который включен в базу Scopus. 6

публикаций – в материалах конференций и съездов, 1 – в сборнике, входящем в базу Web of Science, 1 – в научном рецензируемом журнале, не входящем в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу на кафедре морфологии Обнинского института атомной энергетики — филиале федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», на кафедре клинической морфологии и судебной медицины с курсом онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пензенский государственный университет», на кафедре нормальной и патологической анатомии с курсом судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва", Федеральном государственном бюджетном учреждении «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста. Включает в себя введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, 33 рисунка, 18 таблиц, список литературы содержит 181 библиографических источника, из них российских - 65, зарубежных - 116.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Эпидемиология рака желудка

За 2012 год в мире было выявлено 952000 новых случаев РЖ, что составляет 6,8% всех диагностированных злокачественных новообразований. Это пятое место в структуре онкологических заболеваний после рака легких, груди, колоректального рака, рака простаты [96]. При этом, более 70% случаев рака желудка выявлено в развивающихся странах. Так, в России распространенность РЖ составила 94 на 100 000 населения, в Китае, Японии и Корее – по 60,6, 88,2 и 96,5 случаев на 100 000 соответственно [13,94]. Наименьшая частота встречаемости РЖ отмечена в США, Африке и странах Средиземноморья [95]. Данные различия объясняют особенностями питания, количеством потребляемой соли, экологии, распространенностью инфекции *Helicobacter pylori* [168].

Большинство больных РЖ приходится на возраст от 50 до 60 лет и до 25 % - на возраст от 40 до 50 лет. Вдвое большему риску подвержены мужчины по сравнению с женщинами [95].

В странах Восточной Азии летальность составляет 24 на 100000. Наименьшая летальность наблюдается в Северной Америке, где данный показатель достигает 9,8 на 100000 [97]. Надо отметить, что показатели выживаемости значительно различаются в зависимости от стадии злокачественного процесса на момент постановки диагноза. Наилучшие успехи отмечены при хирургическом лечении раннего рака желудка, когда опухоль ограничена слизистым и подслизистым слоями стенки желудка. Так, при поражении только слизистой оболочки 5-летняя выживаемость составляет 85–92%, при распространении опухоли на подслизистый слой – 68–78%. При наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов 5-летняя выживаемость снижается с 34–62% до 8–36% [2].

1.2. Факторы риска возникновения рака желудка

Различия в распространенности рака желудка в разных регионах свидетельствуют о влиянии климатогеографических, экологических, социально-экономических, пищевых и других факторов на его возникновение [12].

К одному из наиболее существенных факторов риска относят инфекцию *Helicobacter pylori* [94]. Выявлено, что у 60-70% людей инфицированных *H. pylori* со временем развивается РЖ. В 2012 году были опубликованы результаты исследования, длившегося 15 лет, которое продемонстрировало, что эрадикация *H. pylori* значительно снижает вероятность появления РЖ [93]. В связи с этим в областях с высокой распространенностью РЖ проведение эрадикации *H.pylori* рекомендовано в качестве метода первичной профилактики [95].

Среди диетических факторов к повышающим риск РЖ относят повышенное потребление соли, красного мяса и низкое содержание в рационе фруктов и овощей [99, 119, 153, 155, 177]. Такие особенности связывают с повреждением эпителия в следствие повышения осмотического давления при употреблении избыточных количеств соли [12]. Считается также, что сниженное количество витаминов и микроэлементов, повышенное содержание в воде и еде нитратов способствуют развитию РЖ [12].

Следует отметить, что низкий социально-экономический статус, курение, чрезмерное употребление алкоголя также повышают риск РЖ [67, 158, 180].

Не исключается также роль наследственного фактора. Доказано, что наличие рака желудка у родственников первой линии является фактором риска [179]. Сочетание инфицирования *H.pylori* с отягощенным семейным анамнезом повышает риск рака желудка в пять раз [160]. В последние годы продолжается изучение генетических факторов развития РЖ [153].

1.3. Классификации рака желудка

Сегодня существует несколько различных классификаций. Во-первых выделяют ранний, местно-распространенный (МРРЖ) и распространенный РЖ. Ранний РЖ поражает стенку желудка в пределах слизистого и подслизистого слоев, соответствует стадии T1 согласно классификации TNM и подлежит хирургическому (в редких случаях консервативному) лечению. В лечении генерализованного, или распространенного РЖ, характеризующегося появлением метастазов, основным методом является химиотерапия и/или таргетные препараты. К местно-распространенным формам некоторые авторы относят опухоли, которые прорастают всю толщу стенки желудка и врастают в соседние структуры, т.е. согласно классификации TNM опухоли стадии T4N0-3M0 [1, 21, 64]. В англоязычной литературе используются термины: «early gastric cancer – ранний рак» и «advanced gastric cancer – распространенный рак». В данном контексте к местно-распространенному раку относятся опухоли с большей распространенностью, чем ранний рак, т.е. по системе TNM это стадии T2-4N0-3M0 [56]. Как правило, МРРЖ требует применения комбинированного лечения [54].

В зависимости от гистологической картины выделяет следующие типы РЖ: аденокарцинома (папиллярная, тубулярная, муцинозная, перстневидноклеточный рак), железисто-плоскоклеточный рак, плоскоклеточный рак, мелкоклеточный рак, недифференцированный рак, неклассифицируемый рак (ВОЗ 2000). Более 50% злокачественных опухолей желудка составляют аденокарциномы [57]. Р. Lauren также отмечал деление всех типов рака на интестинальный и диффузный типы в зависимости от способности клеток опухоли формировать железистые структуры [115]. В 1926 году была введена макроскопическая классификация рака желудка, выделяющая несколько типов роста опухоли [78]:

1 тип – полиповидный;

2 тип – язвенный с четко очерченными краями;

3 тип – язвенно-инфильтративный;

4 тип – диффузно-инфильтративный;

5 тип – неклассифицируемые опухоли.

В клинике общепринятой стала международная клиническая классификация TNM [178].

T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – карцинома *in situ*: внутриэпителиальная опухоль без инвазии собственной пластинки слизистой оболочки;

T1 – опухоль поражает:

- а – собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки;
- б – подслизистый слой;

T2 – опухоль поражает мышечную оболочку;

T3 – опухоль поражает субсерозный слой;

T4 – опухоль перфорирует серозную оболочку:

- а – прорастает в серозную оболочку;
- б – распространяется на соседние структуры.

Опухоль, проникающая в желудочно-ободочную или желудочно-печеночную связку или на малый или большой сальник без прорастания висцеральной брюшины классифицируется как T2. Если есть прорастание висцеральной брюшины, покрывающей связки желудка или сальники, опухоль классифицируется как T3.

N – регионарные узлы:

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов;

N1 – метастазы в 1–2 регионарных лимфоузлах;

N2 – метастазы в 3–6 регионарных лимфоузлах;

N3 – метастазы в 7 или более регионарных лимфоузлах;

- а – метастазы в 7–15 регионарных лимфоузлах;
- b – метастазы в 16–30 регионарных лимфоузлах;
- с – метастазы в 31 или более регионарных лимфоузлах.

M – отдаленные метастазы:

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы по брюшине и диссеминаты в большом сальнике, подтвержденные морфологически, и не рассматриваются как распространение опухоли на прилегающие структуры.

По степени гистопатологической дифференцировки выделяют: G1 – высокодифференцированные; G2 – средней степени дифференцировки; G3 – низкодифференцированные; G4 – недифференцированный рак; GX – степень дифференцировки не может быть оценена.

1.4. Современные диагностические возможности и стадирование онкологического процесса

Основными методами, позволяющими выявить опухолевое поражение желудка и подтвердить диагноз, являются рентгенологическое исследование с контрастом и эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Опухолевое поражение желудка может быть также распознано при целенаправленном УЗИ наполненного водой желудка. Такие методы диагностики как КТ (в том числе в режиме 3-D реконструкции), МРТ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) применяются, главным образом, для определения распространенности процесса [59]. Ведущее место в диагностике РЖ занимает ЭГДС, которое позволяет не только визуально оценить стенку желудка, но и произвести прицельную биопсию. Широкое внедрение гастроскопии в клиническую практику позволило повысить частоту выявления раннего РЖ до 30% [59]. Современный

информативный метод эндоскопическое УЗИ (эндоУЗИ) назначается с целью определения глубины инвазии, проксимальных и дистальных границ опухоли, состояния регионарных лимфатических узлов и имеет наибольшее значение при раннем раке желудка [2].

Важнейший диагностический этап – это стадирование опухолевого процесса, необходимое для выбора оптимальной тактики лечения. Оценить регионарное и метастатическое распространение опухоли возможно при помощи УЗИ, КТ (в том числе с внутривенным контрастированием), МРТ. Реже применяется метод сцинтиграфии для выявления метастазов в костях. В некоторых случаях при наличии внутрибрюшной диссеминации опухоли УЗИ и КТ бывают недостаточно информативны. В таких случаях в качестве последнего этапа дооперационного стадирования рака тела желудка применяют диагностическую лапароскопию. При лапароскопии можно выявить, невыявленные другими методами исследования, канцероматоз, мелкие поверхностно расположенные метастазы в печени, асцит. Кроме того, возможно взятие биопсии из высыпаний на брюшине, а также забор асцитической жидкости с последующим цитологическим исследованием. Недостатком лапароскопии является отсутствие тактильной чувствительности и недоступность забрюшинно расположенных лимфатических узлов для непосредственного осмотра. Указанных недостатков лишен метод лапароскопического УЗИ (ЛУЗИ).

1.5. Современные методы лечения рака желудка

1.5.1. Хирургическое лечение рака желудка

Стандартом хирургического лечения РЖ является дистальная субтотальная резекция желудка, либо гастрэктомия в сочетании с лимфодиссекцией в объеме D2. При врастании опухоли в соседние структуры для достижения радикальности вмешательства требуется выполнение комбинированных операций с резекцией соседних органов. Показания к

комбинированным резекциям и паллиативным вмешательствам не однозначны, а данные о результатах хирургического лечения РЖ широко варьируют, что обусловлено отсутствием единой хирургической тактики. Так, частота послеоперационных осложнений колеблется от 17% до 39% [21, 92, 114, 156, 162, 163]. По данным А.М. Карачун наиболее часто среди осложнений встречаются послеоперационный панкреатит ($10,1 \pm 1,4\%$), абсцессы брюшной полости ($9,5 \pm 1,3\%$), несостоятельность швов эзофагоэнтероанастомоза ($4,1 \pm 0,6\%$), пневмония ($4,1 \pm 0,6\%$) [21]. Показатели послеоперационной летальности также остаются на высоком уровне и достигают 12,3%–14,9% по разным данным [92, 162, 163].

Показано, что мультиорганные резекции у больных РЖ увеличивают продолжительность жизни. Пятилетняя выживаемость после радикальных комбинированных вмешательств достигает 16%–28,1%, тогда как после палиативных операций даже 3-летняя выживаемость достигает лишь 4,3% [41, 82, 92, 164]. Несмотря на то, что выживаемость пациентов с РЖ возрастает при проведении комбинированных резекций, высокие показатели послеоперационных осложнений и летальности обосновывают отказы от таких вмешательств, особенно при низком уровне хирургической техники, маленьком опыте операционной бригады, плохом оснащении клиники [51].

А.М. Карачун с коллегами выявили факторы, определяющие результат хирургического лечения РЖ. В проведенном ими исследовании выживаемость становилась тем ниже, чем большее количество соседних органов резецировалось и чем больше была степень лимфогенного метастазирования [21]. Целесообразность резекции четырех и более смежных с желудком органов при наличии массивного лимфогенного метастазирования сомнительна. Наименее благоприятными оказались результаты при диффузно-инфильтративном макроскопическом типе роста опухоли, недифференцированном раке желудка. Относительно благоприятные отдаленные

результаты хирургического лечения получены при отсутствии регионарных метастазов, экзофитном росте опухоли, высокой степени её гистопатологической дифференцировки. Авторы также указывают на отсутствие статистически значимых различий в отдаленных результатах лечения при различных объемах вмешательства на желудке (гастрэктомия, либо субтотальная резекция желудка).

Таким образом, тактика ведения пациентов с РЖ требует совершенствования. Комбинированные операции, позволяющие добиться радикального вмешательства, показали свою эффективность в лечении опухоли и увеличении продолжительности жизни пациента. Однако высокие показатели осложнений и послеоперационной летальности требуют дополнения вмешательства терапевтическими методами лечения, проводимыми до, либо после операции.

1.5.2. Неoadъювантная терапия, как необходимая ступень в лечении рака желудка

Для улучшения результатов лечения больных РЖ оптимальным является многокомпонентное лечение, включающее не только оперативное вмешательство, но и проведение химио- и/или лучевой терапии. Послеоперационная терапия носит название адъювантной, предоперационная – неoadъювантной.

Доказано, что неoadъювантная химиотерапия и/или лучевая терапия удовлетворительно переносится больными и не оказывает негативного влияния на непосредственные результаты оперативного вмешательства [61, 69, 91, 136, 161].

В исследовании Н. Ohnuma из 75 пациентов, получавших хирургическое лечение в сочетании с неoadъювантной химиотерапией, у 24 наблюдался опухолевый ответ, а у 26 произошел так называемый downstaging (снижение стадии заболевания). Проведение неoadъювантной терапии позволило

избегать тяжелых хирургических осложнений и послеоперационных летальных исходов, что подтверждает ее необходимость [70]. Аналогичные данные получены также другими авторами [69, 120].

Последние исследования показывают, что в качестве неоадьювантной терапии при лечении РЖ предпочтительна комбинация химиотерапевтических препаратов с лучевой терапией [130]. Отмечено снижение частоты послеоперационных осложнений и летальных исходов [38]. Неоадьювантная ХЛТ хорошо переносится больными, сопровождается умеренными, купируемыми реакциями. Среди побочных эффектов химиотерапии встречаются лейкопения (55.0%), нейтропения (55.0%), фебрилитет на фоне нейтропении (17.5%), диарея (22.5%), анорексия (25.0%), тошнота (17.5%) [70]. ХЛТ отличается частым подавлением формирования клеток крови, развивается анемия (44,4%), нейтропения (33,3%), тромбоцитопения (22,3%) [71].

Клиническая и морфологическая оценка ответа опухоли на ХЛТ показала, что у большинства больных имела место выраженная регрессия как первичной опухоли, так и регионарных метастазов [38, 86, 135]. В исследованиях Becker K. et al. и Valenti V. et al. было доказано, что гистологическая картина регрессии РЖ в результате неоадьювантной терапии коррелирует с выживаемостью пациентов [102, 122].

В исследовании Z. Shao в группе пациентов, получавших комбинированную неоадьювантную терапию, полная ремиссия наблюдалась у 10,5%, частичная ремиссия – у 60,5%, отсутствие изменений – в 18,4% случаев, прогрессирование опухоли – в 13,2%. Данные показатели среди пациентов, получавших только химиотерапию перед операцией, оказались равны соответственно 7,14%, 14,3%, 30,9%, и 26,2%. Таким образом, предоперационное применение химиотерапии оказалось менее эффективно. Надо отметить, что итогом дополнения хирургического лечения

неoadьювантной терапией, включающей не только химиотерапию, но и лучевую, стало увеличение средней продолжительности жизни с 28 до 45 месяцев, а двухлетней выживаемости с 56,3% до 68,5% [157]. Похожие данные были получены на меньшем количестве пациентов и другими авторами [71, 73, 81].

Опробован также метод интраоперационной лучевой терапии (ИЛТ). Показано, что при РЖ он снижает вероятность развития рецидивов, однако не может быть единственной терапией [110,111].

Таким образом, неoadьювантная терапия полностью оправдала себя, особенно в объеме ХЛТ, продемонстрировав высокий уровень опухолевого ответа, улучшение результатов последующей операции и снижение частоты послеоперационных осложнений и летальных исходов.

1.6. Оценка эффективности неoadьювантной терапии

1.6.1. Патоморфологические процессы, характерные для терапии рака

Анализ зарубежной литературы показывает, что в настоящее время вместо термина патоморфоз используют термин опухолевый ответ (pathologic response). Данными понятиями в клинической практике обозначают существенное и стойкое изменение характера болезни (ее свойств и проявлений) под влиянием лечебных и профилактических факторов [32].

Лечебный патоморфоз любого новообразования выражается воспалительными изменениями и некрозом ткани [30]. На тканевом уровне можно выделить ранние и поздние изменения [7]. Через 7 дней после начала неoadьювантной терапии, независимо от гистологической разновидности опухоли, в ее паренхиме наблюдаются типичные дистрофические и воспалительные изменения на фоне выраженных сосудистых расстройств: стаза, полнокровия, сладж-феномена, микротромбозов, плазмо- и геморрагий. Спустя 2 недели от начала неoadьювантной терапии появляется стереотипная

динамическая реакция соединительной ткани на альтерацию опухолевой паренхимы. Соединительная ткань замещает очаги некрозов и кровоизлияний (5–10-е сутки), а затем подвергается ремоделированию. Следует отметить, что выраженность альтеративных изменений уменьшается от центра опухоли к ее периферии. Так, замещенный склерозом очаг окружается волокнистой соединительной тканью. Вокруг групп опухолевых клеток образуются лимфоплазмочитарные инфильтраты, появляются гигантские многоядерные клетки инородных тел и ксантомные клетки, образуются лимфоцитарные периваскулярные муфты [10]. Обнаружение жизнеспособных клеток на периферии опухоли должно учитываться при определении объема хирургической операции [134].

По наблюдаемым изменениям гистологической картины можно судить о степени опухолевого ответа. Так, особенностью умеренной и слабой степени лечебного патоморфоза опухоли является наличие больших площадей жизнеспособных опухолевых элементов, чередующихся с зонами некроза, с отсутствующими или незначительными участками фиброза. При высокой степени ответа опухолевые элементы исчезают полностью, а некротизированная ткань замещается фиброзом в значительной степени. На основании этих данных было выдвинуто предположение, что некрозы опухолевой паренхимы связаны с недостаточным кровоснабжением опухоли, в то время как цитотоксические эффекты химиотерапии реализуются с помощью других механизмов, таких как апоптоз [74, 108]. Сохранность жизнеспособных опухолевых клеток на периферии новообразования может быть обусловлена более высоким гидростатическим давлением в этих участках и меньшей эффективностью лекарственной диффузии [100].

Таким образом, есть единые механизмы лечебного патоморфоза опухоли, которые являются основанием для оценки эффективности терапии и подбора тактики ведения пациента.

1.6.2. Подходы к исследованию опухолевого ответа на лечение

Самая частая причина исследования патоморфоза – это необходимость оценки результата неoadъювантной терапии [32]. Явление и процесс патоморфоза выявляют с помощью классических методов: клинических, морфологических (исследование биопсийного, операционного и секционного материала), радиологических, эндоскопических, лабораторных и др. [32, 25, 62, 40]. Оптимальной является комплексная диагностика, хотя в настоящее время наиболее часто для оценки эффективности проводимой терапии используют морфологический метод [32]. Применение нескольких основных методов исследования патоморфоза привело к появлению многочисленных критериев его оценки [25, 26, 31, 62]. Существует несколько подходов к оценке опухолевого ответа на лечение. Наиболее часто патоморфоз оценивается по гистологической картине: доля некротизированной паренхимы, изменения опухолевых клеток и их количества, изменения общей структуры опухоли [32, 102, 129]. Отдельными авторами предлагается изучение изменения содержания онкомаркеров в качестве показателя опухолевого ответа на лечение [18]. Так как потенциальные биологические свойства сохранившейся опухолевой ткани определяют прогноз, необходимо также учитывать их при выявлении степени патоморфоза. Однако несмотря на успехи в изучении иммуногистохимии, молекулярной биологии и генетики, эти технологии практически не находят места в оценке состояния остаточных элементов опухоли после неoadъювантной терапии [10].

В связи с тем, что терапия вызывает уменьшение размеров и инвазии опухоли, многими используется именно данный параметр, который может быть оценен как по клиническим изменениям, так и при помощи лучевых и инструментальных методов диагностики [76, 89, 138, 144, 151, 169, 170, 173].

1.6.3. Гистологические классификации лечебного патоморфоза

Несмотря на совершенствование методов визуализации многие авторы

отмечают, что наиболее демонстративным и точным методом является гистологическое исследование [6, 29]. Оно позволяет установить глубину и характер изменений в опухолевой ткани даже при отсутствии ощутимого клинического эффекта.

При сравнении точности данных физикального и ультразвукового исследований, маммографии и магнитно-резонансной томографии, макро- и микроскопической оценок установлено, что наиболее точным методом является микроскопическая оценка размеров опухоли. Все прочие методики склонны переоценивать либо недооценивать результаты неoadъювантного лечения [29].

Сегодня существует множество различных систем оценки выраженности лечебного патоморфоза опухоли при помощи морфологического исследования. В основу большинства из них легло определение степени распространения некроза и фиброза и измерение доли сохранившейся жизнеспособной части опухоли. От объема сохранившейся жизнеспособности опухолевой ткани главным образом зависит прогноз заболевания.

Для определения степени лечебного патоморфоза солидных опухолей разных локализаций и гистологических форм в 1976 году в нашей стране предложили учитывать изменения общей структуры опухоли и степень изменения клеток. При этом выделили четыре степени повреждения:

- 1) общая структура сохранена;
- 2) общая структура изменена: очаговое «исчезновение» паренхимы (для большинства опухолей с неравномерным увеличением стромы, для некоторых — увеличение некрозов);
- 3) общая структура резко нарушена: паренхима лишь в виде разрозненных групп опухолевых клеток среди фиброзной основы или некроза;
- 4) полное исчезновение клеточных элементов паренхимы опухолей или специфические для некоторых опухолей ее «следы» (роговые массы, костные

балки и др.)[26].

Подобные критерии оценки патоморфоза использовал в своей классификации Е.Ф. Лушников, на основе которых также выделил 4 степени [31]:

- I степень – дистрофические изменения отдельных опухолевых клеток на молекулярном и субклеточном уровне;
- II степень – появление очагов некроза и дистрофические изменения опухолевых клеток, сосудистые изменения в строме;
- III степень – нарушение типичной структуры опухоли: обширные поля некроза, выраженные сосудистые изменения, разрастание соединительной ткани, сохранены немногочисленные жизнеспособные опухолевые клетки;
- IV степень – отсутствие опухолевых элементов, замещение некроза соединительной тканью.

Е.Ф. Лушников в одной из работ предлагает оценивать патоморфоз в пределах трех категорий: 1) нет эффекта лечения; 2) эффект выражен в разной степени, но опухолевые клетки сохранены в любом количестве; 3) опухоль уничтожена полностью. Предлагаемая оценка опухолевого ответа проста, воспроизводима, лишена субъективизма при подсчете количества уничтоженных клеток (площади, процента некроза) и позволяет онкологу принять необходимое решение о дальнейшей тактике лечения больного [42].

Одной из наиболее распространенных в России стала схема оценки опухолевого ответа Г.А. Лавниковой [28]. В отличие от предыдущих она стремится к количественной оценке происходящих изменений и основана на учете изменения общей структуры опухоли на тканевом (соотношение стромы/паренхима, структурная атипия) и клеточном уровне (степень дистрофии и полиморфизма клеток, митотическая активность). Данная классификация выделяет 4 степени патоморфоза:

- I степень – более 50% опухолевой паренхимы сохранено;
- II степень – сохранено 20–50% опухолевой паренхимы;
- III степень – до 20% паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов;
- IV степень – полное отсутствие опухолевой паренхимы.

Для объективизации оценки лечебного патоморфоза по Г.А. Лавниковой используется количественный показатель – индекс повреждения (ИП), рассчитываемый с учетом среднего объема жизнеспособной опухолевой паренхимы до лечения и после. Кроме того, подсчитывается процентное соотношение количества клеток в некрозе и общего числа опухолевых клеток.

О.А. Суховерша с соавторами предлагают многофакторный подход [58]. По мнению авторов это повышает объективность и прогностическую значимость метода, объясняет случаи ранней генерализации, местных рецидивов опухоли. К необходимым критериям оценки ими были отнесены соотношение объемов индуцированных терапией изменений опухоли, объем жизнеспособной, дистрофической и дисконплексированной ткани в остаточной опухоли, количество опухолевых клеток-гигантов, митотическая активность клеток остаточной опухоли, апоптоз онкоцитов, характер и выраженность воспалительной реакции. Степень патоморфоза определяется по сумме баллов: 0 степень — 0 баллов; I степень — 1–9 баллов; II степень — 10–18 баллов; III степень — 19–27 баллов.

Опухоли различной органной принадлежности и гистологического типа обладают различными свойствами, в связи с чем объемы сохранных опухолевых элементов в разных новообразованиях имеют различное прогностическое значение [10]. Было предпринято множество попыток разработать схемы оценки патоморфоза с учетом особенностей опухолей различных локализаций. Так, для исследования патоморфоза РМЖ используются классификации, учитывающие не только изменения в первичной

опухоли, но и в ЛУ [68, 121, 132]. Аналогично отдельные классификации были разработаны для рака легких, для злокачественных опухолей костей, колоректального рака, в том числе с метастазами в печень, рака пищевода и желудка [98, 104, 105, 108, 131]. При разработке критериев авторы учитывали показатели общей выживаемости пациентов в зависимости от степени патоморфологической регрессии опухоли.

Для количественной гистологической оценки лечебного патоморфоза опухолей пищеварительного тракта К.А. Галахин с соавторами предлагает семиступенчатую шкалу на основе относительной доли жизнеспособной опухолевой ткани (ОДЖОТ) [7]:

- 0 степень — ОДЖОТ не менее 95% опухолевых клеток. Лечение неэффективно, результат плохой.
- I степень — ОДЖОТ от 75 до 95% опухолевых клеток. Лечение неудовлетворительное, результат незначительный.
- II степень — ОДЖОТ от 50 до 70% опухолевых клеток. Лечение низкой эффективности, результат посредственный.
- III степень — ОДЖОТ от 25 до 50% опухолевых клеток. Лечение средней эффективности, результат удовлетворительный.
- IV степень — ОДЖОТ от 10 до 25% опухолевых клеток. Лечение с эффектом выше среднего, результат хороший.
- V степень — ОДЖОТ менее 10% опухолевых клеток. Лечение высокой эффективности, результат очень хороший.
- VI степень — отсутствие сохранных опухолевых клеток. Лечение максимально высокой эффективности, результат отличный.

Все эти схемы предполагают измерение доли некротизированной ткани в опухоли. Однако следует заметить, что это представляет большие трудности, так как четкие границы между жизнеспособными и некротизированными тканями отсутствуют. Кроме того, в опухоли могут наблюдаться спонтанные

некрозы, а в опухолях с минимальным поперечником от 3 см дистрофическими и некротическими изменениями могут быть представлены более 30% объема [10].

А.М. Mandard с коллегами была предложена схема оценки патоморфоза злокачественных опухолей пищевода, согласно которой существует 5 степеней регрессии опухоли в зависимости от наличия остаточных опухолевых клеток и степени фиброза [131]:

- I степень — полная регрессия, отсутствие опухолевых клеток;
- II степень — сохранение немногочисленных опухолевых клеток на фоне фиброзных изменений;
- III степень — большое число клеток на фоне преобладания фиброза;
- IV степень — опухолевые элементы преобладают над фиброзными изменениями;
- V степень — отсутствие фиброза и признаков регрессии опухоли.

Данная классификация, в отличие от принятой ВОЗ, выделяет также степень с ограниченным числом опухолевых клеток. При этом также учитываются качественные изменения опухолевых клеток, такие как вакуолизация и/или эозинофилия цитоплазмы, явления пикноза ядер, некроз, а также степень воспалительной инфильтрации, в том числе наличие гигантских клеток.

Подобная предложенной К. Ogston система оценки используется и для рака пищевода. Главное отличие этой системы от других в учете поражения ЛУ [101].

- опухоли с малой регрессией
 - ❖ класс I — с наличием метастазов в ЛУ (N1);
 - ❖ класс II — без метастазов в ЛУ (N0);
- опухоли с выраженной регрессией
 - ❖ класс III — с наличием метастазов в ЛУ (N1);

❖ класс IV – без метастазов в ЛУ (N0).

В Японии была разработана классификация патоморфоза рака пищевода и желудка (JRSGC) [112]. Основана на доле сохранной опухолевой ткани:

- 1a — отсутствие резидуальных опухолевых элементов;
- 1b — сохранено менее 10% элементов опухоли;
- 2 — сохранено 10–50% элементов опухоли;
- 3 — сохранено 50% и более объема опухолевой ткани.

Таким образом, на данный момент отсутствуют общепризнанные критерии гистологической оценки патоморфоза. Очевидным является только понятие полного ответа опухоли по данным морфологического исследования (полное отсутствие опухолевых клеток в исследуемом материале). Морфологический метод является трудоемким и не позволяет исследовать весь объем опухоли, что вынуждает экстраполировать получаемые данные на весь ее объем, предполагая, что изменения, индуцированные терапией, равномерно проявляются во всей опухоли, что является весьма условным.

Считают, что наибольшую ценность гистологическая оценка патоморфоза имеет в тех случаях, когда с помощью клинических и лучевых методов не отмечают изменения размеров опухоли или оценить их изменение невозможно (внутрикостные опухоли); при резком уменьшении размеров опухоли для выявления остаточных мелких жизнеспособных опухолевых элементов; при сравнительной оценке различных способов терапии [10].

1.6.4. Иммуногистохимия в оценке опухолевого ответа

Остается малоизученным вопрос возможности использования данных об уровне экспрессии различных маркеров или его изменении в оценке патоморфоза после неoadьювантной терапии. Есть данные о корреляции экспрессии маркеров до начала терапии с лечебным патоморфозом [133]. Отражением патоморфоза могут быть факторы, определяющие течение

опухолевого процесса, такие, как белки клеточной пролиферации, апоптоза, клеточной адгезии, ангиогенеза[15].

Один из наиболее надежных показателей пролиферативной активности клеток – это белок Ki-67. Антитела к Ki-67 выявляют пролиферирующие клетки, находящиеся в разных фазах цикла. Данный белок выявляется во всех фазах клеточного цикла, кроме G0 [5]. Также в пролиферации нормальных клеток посредством рецепции EGF принимает участие белок HER2-neu. Его активация вызывает внутриклеточные сигнальные изменения, приводящие к росту и дифференцировке клетки [172]. Экспрессия гена HER2-neu встречается при различных злокачественных процессах и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом течения этих заболеваний и более низкой выживаемостью больных [22,159]. Cyclin D1 специфически регулирует фазовый переход из фазы G1 в S-фазу в клеточном цикле. Мутации, амплификации и избыточная экспрессия фактора способствует ускорению клеточного цикла и деления клетки. Данное явление часто наблюдается в различных опухолях и способствует онкогенезу [181]. При раке желудка часто выявляется амплификация и сверхэкспрессия aurora kinase A (AURKA). Этот фермент участвует в регуляции клеточного цикла и обеспечивает равное разделение хромосом между дочерними клетками. Избыточная экспрессия AURKA приводит к нарушению деления ДНК и возникновению генетических изменений[37].

Белок апоптоза p53 - участник регуляции клеточного. Одна из важнейших функций гена является остановка клеточного цикла в фазе G1 и G2 при повреждении генома и запуск апоптоза. Таким образом, потеря функций данного гена может привести к неопластической трансформации клеток[5]. Немаловажным фактором развития опухоли и ее инвазии в окружающие ткани и метастазирования являются механизмы клеточной адгезии. E-cadherin – это трансмембранный гликопротеин, наиболее

характерный для клеток эпителиальных тканей, обеспечивающий стабильные межклеточные адгезивные связи. Мутантные молекулы данного белка утрачивают способность образовывать комплекс с актиновыми волокнами, в результате чего нарушается стабильность межклеточных контактов. Есть также данные об участии E-cadherin в регуляции активности p53, с чем может быть связано другое онкогенное действие его мутаций [5].

С целью определения возможностей применения маркеров в оценке патоморфоза и формирования прогноза определялись изменения уровня экспрессии маркеров после неoadъювантной терапии [17, 27, 47, 50, 53, 63, 72, 75, 79, 80, 143, 146, 165, 166, 167].

Таким образом достаточного количества достоверных данных о применении различных маркеров в оценке патоморфоза пока нет. Необходимо выявление белков, которые будут наиболее показательны в опухолевых процессах и разработка комплексного анализа, включающего как гистологическое, так и ИГХ исследование.

1.6.5. Критерии оценки ответа опухоли, основанные на данных лучевых методов диагностики

Первые попытки оценить лечебный патоморфоз при помощи лучевых методов исследования основывались на измерении линейных размеров опухоли. В 1981 году Miller A.B. et al. выделили измерения двух основных размеров опухолевого очага, которые легли в основу первой классификации степеней опухолевого ответа ВОЗ [150]. Недостатками классификации были неточности в определении прогрессирования заболевания, в числе исследуемых очагов, в способах объединения информации об измеряемых и «неизмеряемых» очагах. Так, позднее на основе данной классификации были разработаны критерии оценки патоморфоза солидных опухолей RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) [126]. Последующее совершенствование RECIST привело к формированию интегративной системы

исследования основных (измеримых) и дополнительных (неизмеримых) очагов [127]. Оценка основных очагов включает следующие критерии:

- полный ответ (CR) – исчезновение всех измеримых очагов;
- частичный ответ (PR) – уменьшение суммы диаметров измеримых очагов не менее чем на 30%;
- прогрессирование заболевания (PD) – увеличение на 20% и более суммы диаметров измеримых очагов, которая составляет не менее 5 мм; появление одного или нескольких новых очагов;
- стабилизация заболевания (SD) – несоответствие критериям CR или PR при отсутствии PD.

Оценка дополнительных очагов, в том числе лимфатических узлов (ЛУ), включает:

- CR: исчезновение всех дополнительных очагов и нормализация уровня опухолевых маркеров. Все ЛУ должны иметь размер менее 10 мм по короткой оси;
- Non-CR/Non-PD: сохранение одного или нескольких основных очагов и/или сохранение уровня опухолевого маркера выше нормы;
- PD: однозначная прогрессия дополнительных очагов, появление одного или нескольких новых очагов.

Анализ общего ответа опухоли на лечение включает как количественную оценку основных очагов, так и качественную дополнительных очагов.

S.M. Lee et al. в своем исследовании продемонстрировал, что наиболее точным предоперационным методом оценки опухолевого ответа РЖ является измерение объема новообразования при помощи КТ [174]. Следует отметить, что зачастую при полном ответе опухоли по данным лучевых методов исследования в ходе гистологического исследования операционного материала выявляются элементы новообразования [83, 145]. В связи с этим

продолжается поиск наиболее точных параметров оценки патоморфоза опухолей различных локализаций с помощью методов визуализации. Так, подтверждено, что опухолевый ответ на неoadъювантную терапию рака прямой кишки наиболее точно спрогнозировать и оценить позволяет измерение объема опухоли при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) [73, 123, 128, 171]. В том числе, показана эффективность диффузионно-взвешенной МРТ при оценке патоморфоза рака данной локализации [147]. При исследовании лечебного патоморфоза рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а именно пищевода и желудка, рекомендуется использовать мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) [40]. Она позволяет изучить изменение объемов образования и ЛУ, а также изменения перфузии опухоли в ответ на неoadъювантную терапию [77, 90].

Касательно исследования патоморфоза опухолей посредством позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) авторы расходятся во мнениях. Так, данные ПЭТ коррелирует с гистологической картиной патоморфоза при раке легкого или пищевода и могут быть более показательны по сравнению с КТ [137, 149, 176]. В то же время D. Vallböhmer с коллегами не удалось подтвердить целесообразность применения ПЭТ при оценке патоморфоза рака пищевода и желудка [66, 175]. Надо отметить, что по некоторым данным макроскопическая оценка размеров опухоли совпадает с микроскопической оценкой только в 19% случаев, в 56% наблюдений размеры остаточной опухоли преувеличены, а в 25% — преуменьшены. Причинами для такой неточной оценки являются диффузный фиброз или разрозненные опухолевые клетки, невидимые и недоступные при пальпации и применении инструментальных методов визуализации опухоли, а также погрешности при секции удаленного материала [29].

Таким образом, в настоящее время методы МРТ и КТ являются наиболее точными в предоперационной оценке лечебного патоморфоза. При этом в

большинстве случаев исследуется изменение размеров новообразования и пораженных ЛУ. Однако это лишь один из параметров ответа опухоли на лечение, не всегда отражающий ее биологическую активность и эффективность конкретного метода противоопухолевой терапии. В связи с этим актуально также изучение изменений морфологической структуры опухоли.

1.7. Прогнозирование выживаемости и эффективности терапии на основе определения лечебного патоморфоза

В настоящее время прогноз течения заболевания для пациентов со злокачественными новообразованиями определяют главным образом исходя из данных о степени лечебного патоморфоза после неoadъювантной терапии [102]. Так, полный опухолевый ответ коррелирует с большей выживаемостью при РМЖ [118, 139, 140], раке пищевода [84, 85, 142], раке легкого [154], раке прямой кишки [107, 109, 116]. Аналогичные данные получены и для РЖ. Показано, что среди пациентов, у которых отмечен полный морфологический ответ опухоли на неoadъювантную терапию, пятилетняя выживаемость возрастает с 35 до 60% [148]. Однако несмотря на полный ответ сохраняется высокий риск рецидива опухоли. Частота рецидивов, как регионарных, так и метастатических, не различается среди пациентов с полным и частичным опухолевым ответом [148]. J.A. Ajani с коллегами также продемонстрировали увеличение продолжительности жизни пациентов с полным или хотя бы частичным ответом рака желудка на терапию [124]. По мнению авторов, другие параметры, такие как пол, локализация рака, исходная стадия, не влияют на выживаемость и длительность безрецидивного периода [129].

Y. Yonemura с коллегами включили в свое исследование только пациентов с IV стадией РЖ [87]. При этом ими было установлено, что только морфологический ответ опухоли может служить признаком успешного лечения, в то время как клинический ответ не ассоциирован с большей

продолжительностью жизни, что говорит о недостаточной точности клинических методов оценки патоморфоза.

Из приведенной литературы можно сделать вывод, что РЖ является частой патологией в современном мире, занимающей одно из первых мест по количеству летальных исходов. Поэтому изолированного хирургического лечения недостаточно для эффективного лечения и увеличения продолжительности жизни. В связи с этим растет уровень распространенности неoadъювантной терапии как первого этапа в комплексном лечении больных раком желудка. Она может представлять собой как химиотерапию или лучевую терапию, так и их комбинацию.

Оценка ее эффективности является крайне важным этапом в лечении больных РЖ, так как она позволяет спрогнозировать дальнейшее течение заболевания и определить объем оперативного вмешательства.

Предоперационная оценка опухолевого ответа осуществляется посредством множества методик: морфологических, физикальных, лабораторных и инструментальных исследований. Объективным является морфологический метод, в основе которого лежит определение доли сохранившейся жизнеспособной опухолевой ткани, так как именно от этого показателя зависит прогноз заболевания. Кроме этого, прогноз заболевания зависит и от биологических свойств опухоли, определяемых с помощью иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований. В связи с этим актуальна разработка критериев и алгоритмов оценки лечебного патоморфоза РЖ, включающая иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования.

Таким образом, важен комплексный анализ изменений РЖ после предоперационной терапии с помощью методов лучевой диагностики, позволяющих оценить изменение размеров и структуры опухоли и ЛУ с последующим гистологическим подтверждением.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Материал исследования

Было обследовано 103 больных раком желудка, находившихся на лечении в отделении лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России с 2009 г. по 2017 г., из которых 41 пациент получал, по разработанному в центре методу - пролонгированную неoadъювантную химиолучевую терапию (ПНХЛТ): лучевая терапия в СОД 45 Гр, 1 Гр + 1,5 Гр с интервалом 4-5 часов, продолжительность – 18 дней, с учетом выходных – 24 дня; химиотерапия: кселода 1850 мг/м² per os за два приема с интервалом 12 часов в течение всего курса лучевой терапии + элоксатин 85 мг/м² внутривенно капельно один раз в три недели (1, 21 и 42 дни) и 62 пациента, получавших предоперационную ХТ по схемам: DCF и FOLFOX. Схема DCF (проводится терапевтическими курсами каждые 4 недели): доцетаксел 75 мг/м² внутривенно 1 день, цисплатин 75 мг/м² внутривенно 1 день, 5-фторурацил в суточной дозе 750 мг/м² внутривенно инфузия 1-5 сутки. Схема FOLFOX: оксалиплатин (100 мг/м² в 1 день), лейковорин (400 мг/м² 2-часовая инфузия в 1 день), фторурацил (400 мг/м² струйно + 3000 мг/м² 46-часовая инфузия) каждые 14 дней. Распределение по поло-возрастным группам представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Возраст (годы)				Всего
	20-50	51-60	61-70	71-80	
Мужчины	12 (18,7%)	24 (37,5%)	19 (29,7%)	9 (14,1%)	64 (62,1%)
Женщины	9 (23%)	10 (25,6%)	11 (28,2%)	9 (23,2%)	39 (37,9%)
Всего	21 (20,4%)	34 (33%)	30 (29,1%)	18 (17,5%)	103 (100%)

Как видно из этой таблицы, преобладали больные в возрасте от 51 до 70 лет (62,1%).

До НТ всем больным однократно было выполнено эндоскопическое исследование пищевода, желудка и ДПК с мультифокальной щипцовой биопсией опухоли в 6–8 участках и КТ для определения и уточнения стадии злокачественного процесса. В последующем КТ проводилась через 1-2 месяца после завершения лечения с целью оценки эффектов неоадьювантной терапии и рестадирования. В дальнейшем все больные были радикально прооперированы. После чего проводилось прижизненное патолого-анатомическое исследование операционного материала.

2.2. Морфологическое исследование

Материал диагностических биопсий, полученный до проведения НТ в ходе эзофагогастродуоденоскопии фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин и готовили срезы толщиной 5 мкм, и после окраски (гематоксилином и эозином) исследовали полностью.

Операционный материал исследовали по модели «Главных правил изучения рака желудка в хирургии и патологии» Японского общества исследования рака желудка. Желудок вскрывали по большой кривизне, измеряли его протяженность в сантиметрах, лоцировали опухоль с учетом отделов желудка согласно Японской классификации рака [112], схематично представленных на рисунке 2.1

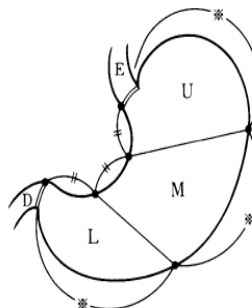


Рисунок 2.1 – Отделы желудка по Японской классификации

(U – верхняя треть, M – средняя, L – нижняя, E – пищевод, D – двенадцатиперстная кишка)

Однотипность вырезки опухоли получалась за счет взятия лентовидных пластов, которые делили на необходимое количество элементов (от 5 до 30). Из опухоли вырезали от 10 до 50 фрагментов на всю толщину органа. Небольшие новообразования исследовали полностью. Линии резекции маркировались отдельно, отступя от видимого края опухоли на 1 см. Безусловно, в каждом операционном материале гистологическим способом исследовали также другие образцы тканей, важные для патогистологического диагноза. Измеряли размеры опухоли по ширине и длине, оценивали слизистую оболочку желудка, её рельеф, до и после фиксации, определяли расстояние от линий резекции, глубина инвазии устанавливалась предварительно визуально. Все лимфатические узлы, и отдельно присланные, и обнаруженные лимфатические узлы малого и большого сальников измеряли и маркировали. Наличие метастазов контролировали, уточняли и подтверждали при гистологическом исследовании.

Отобранный материал фиксировался (10% забуференный раствор нейтрального формалина, фиксатор Карнуа) до 24 часов в комнатных условиях. Затем заливали парафином, после предварительной спиртово-хлороформовой проводки. Серийные парафиновые срезы толщиной 5 мкм изготавливали на ротационном микротоме Leica RM 2245, окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование и микрофото выполняли на микроскопе Nikon ECLIPSE Ci-S с использованием фотоприставки Nikon DIGITAL SIGH DS – Vi1.

Применяли классификацию Lauren (1965): кишечный тип (в опухоли присутствуют железистые элементы, выполненные высокодифференцированным цилиндрическим эпителием с развитой щеточной каемкой) – 45 пациентов (43,7%), диффузный тип (опухолевая паренхима состоит из нечётких групп или единичных перстневидных клеток, характерна диффузная инфильтрация) – 58 пациентов (56,3%). Для чистоты

проведения исследования исключена группа смешанного типа РЖ.

Для оценки стадии процесса использовали Международную классификацию по системе TNM злокачественных новообразований 7-ого пересмотра: Т – первичная опухоль, ТХ – недостаточно данных для оценки первичной опухоли, Т0 – первичная опухоль не определяется, Тis – карцинома *in situ*: внутриэпителиальная опухоль без инвазии собственной пластинки слизистой оболочки, Т1 – опухоль поражает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки, подслизистый слой, Т2 – опухоль поражает мышечную оболочку, Т3 – опухоль поражает субсерозный слой, Т4 – опухоль перфорирует серозную оболочку и прорастает в серозную оболочку, распространяется на соседние структуры.

Опухоль, проникающая в желудочно-ободочную или желудочно-печеночную связку или на малый или большой сальник без прорастания висцеральной брюшины классифицируется как Т2. Если есть прорастание висцеральной брюшины, покрывающей связки желудка или сальники, опухоль классифицируется как Т3.

N – регионарные узлы: NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов; N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов; N1 – метастазы в 1–2 регионарных лимфоузлах; N2 – метастазы в 3–6 регионарных лимфоузлах; N3 – метастазы в 7 или более регионарных лимфоузлах (метастазы в 7–15 регионарных лимфоузлах; метастазы в 16–30 регионарных лимфоузлах; метастазы в 31 или более регионарных лимфоузлах).

M – отдаленные метастазы: M0 – нет признаков отдаленных метастазов; M1 – имеются отдаленные метастазы по брюшине и диссеминаты в большом сальнике, подтвержденные морфологически и не рассматриваются как распространение опухоли на прилегающие структуры.

У всех пациентов проводилась оценка выраженности лечебного

патоморфоза операционного материала по морфологическим критериям, предложенным Японским обществом по изучению рака желудка рака пищевода [112]. По которым принято выделять 4 степени терапевтического патоморфоза: 1a – отсутствие резидуальных опухолевых элементов; 1b – сохранено менее 10% элементов опухоли; 2 – сохранено 10–50% элементов; 3 – сохранено 50% и более. Пациенты с лечебным патоморфозом 1a и 1b были объединены в одну группу для чистоты проведения исследования.

Клинико-гистологическая характеристика больных представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2

Клинико-гистологическая характеристика больных

Категории Т и N (классификация TNM, 2010)	Вид неoadъювантной терапии					Всего
	ПНХЛТ			НХТ		
	Лечебный патоморфоз (классификация JRSGC, 2011)					
	1	2	3	2	3	
T1-T2	9(8,8%)	1(1%)	6(5,8%)	7(6,8%)	16(15,5%)	39(37,9%)
T3-T4	6(5,8%)	2(1,9%)	17(16,5%)	12(11,7%)	27(26,2%)	64(62,1%)
Всего	15(14,6%)	3(2,9%)	23(22,3%)	19(18,5%)	43(41,7%)	103(100%)
N0	11(10,7%)	2(1,9%)	15(14,6%)	8(7,8%)	17(16,5%)	53(51,5%)
N1-N3	4(3,9%)	1(1%)	8(7,7%)	11(10,7%)	26(25,2%)	50(48,5%)
Всего	15(14,6%)	3(2,9%)	23(22,3%)	19(18,5%)	43(41,7%)	103(100%)

2.3. Иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования

Части больных, получавшим ПНХЛТ определялись иммуногистохимические HER2-neu, Ki-67, p53, cyclin D1, E-cadherin и молекулярно-биологические маркеры AURKA и TP53 в биопсийном материале до начала лечения и в операционном материале в процессе лечения.

Исследования выполнялись пероксидазноантипероксидазным методом полимерной визуализационной системой DAKO^R Kits (хромоген DAB), учитывая установленные рекомендации. Для выполнения метода применялись химически чистые стекла Menzel-Gläser Polysine slides, на которые устанавливали, изготовленные из парафиновых блоков, срезы 4 мкм толщиной и сушили на термостойке в течение 12 часов при 37 °С. Изготовление препаратов для иммуногистохимического исследования производили следующим образом. Материал фиксировали в 10% нейтральном буферном формалине в течение 10-16 часов (не более 24 часов). Для интерпретации применяли контрольные слайды: позитивный тканевой контроль (окрашивается образец, содержащий антиген, обработанный таким же способом, как неизвестное) и негативный контроль (дополнительный слайд, который был обработан неиммунной сывороткой вместо той же самой концентрации первичного антитела). Любое окрашивание, наблюдаемое в образце, вероятно, возникает из-за неспецифического связывания белка или неспецифического связывания других реактивов. Парафиновые срезы депарафинизировали в толуоле 2 раза по 5 минут и дегидратировали в 96% спирте 2 раза по 5 минут. Промывали в дистиллированной воде в течение 3 минут. Температурную демаскировку антигена производили в водяной бане 96 °С от 20 до 40 минут по рекомендованному производителем протоколу. Характеристика применявшихся маркеров представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.3

Характеристика использованных иммуногистохимических маркеров

Маркер	Антитела, клон	Разведение	Время инкубации, минуты	Производитель

Ki-67	Мышиные (MIB 1)	1:10	40	Dako (Дания)
HER2-neu	Кроличьи (pAb)	1:250	30	Dako (Дания)
cyclin D1	Кроличьи (SP4)	1:100	30	Spring BioScience (США)
p53	Мышиные (DO 7)	1:20	20	Dako (Дания)
E-cadherin	Кроличьи (EP700Y)	1:50	30	LabVision (Швеция)

Промывали в дистиллированной воде 1 раз в течение 3 минут и в фосфатном буфере 2 раза по 3 минуты. При наличии эндогенной пероксидазы в ткани инкубировали препараты 10 минут в 3% перекиси водорода во влажной камере. Промывали в дистиллированной воде 1 раз в течение 3 минут и в фосфатном буфере 3 раза по 2 минуты. Покрывали срез первыми антителами (кроличье либо мышиное античеловеческое антитело соответственно клону) и инкубировали от 20 до 40 минут во влажной камере. Промывали в фосфатном буфере 3 раза по 2 минуты. Покрывали срез вторыми антителами (биотинилированное вторичное антитело) и инкубировали 10 мин во влажной камере. Промывали в фосфатном буфере 3 раза по 2 минуты. Покрывали срез ферментным соединением (стрептавидин) и инкубировали 10 минут во влажной камере по рекомендованному производителем протоколу. Промывали в фосфатном буфере 3 раза по 2 минуты. Покрывали срез

хромогеном диаминобензидином (ДАБ) и инкубировать 5 минут во влажной камере. Промывали в дистиллированной воде 1 раз 3 минуты. Помещали стекла в раствор гематоксилина на 27 секунд. Промывали в дистиллированной воде 1 раз 3 минуты. Помещали стекла в 96% этанол на 3 минуты. Повторяли, используя свежий 96% этанол. Помещали стекла в толуол на 3 минуты. Заключали срезы в полистирол под покровные стекла.

Окрашенные гистологические препараты оценивались количественно при увеличении микроскопа в 100 раз (объектив x10, окуляр x10). Для оценки опухолевых клеток выбирали участки с самой высокой в количественном отношении экспрессией (горячие точки). После исследования трех полей зрения подсчитывали число положительно окрашенных ядер клеток от общего количества подсчитанных клеток (в %), с помощью программы ImageJ 1.4.3.67.

Микроскопическое исследование и микрофото изучение выполняли на микроскопе Nikon ECLIPSE Ci-S с использованием фотоприставки Nikon DIGITAL SIGH DS – Vi1.

Молекулярно-генетические исследования проводили на фрагментах ткани рака желудка, фиксированных в формалине и залитые в парафин. С парафиновых блоков подготавливали срезы толщиной 2 мкм, помещали на предметные стекла Polysine Menzel-Gläser и инкубировали ночь в термостате при 45 °C. На одно стекло помещали один образец опухоли. Следующим этапом проводилась предгибридизационная подготовка по протоколу производителя коммерческих ДНК-зондов фирм Vysis (США) и Kreatech (Нидерланды) для генов AURKA и TP53. Использовали следующие пробы: Vysis LSI TP53 / CEP 17 FISH Probe Kit, Vysis LSI TP53 SpectrumOrange Probe, Vysis LSI AURKA SpectrumGold FISH Probe Kit, Kreatech ON AURKA (20q13) / 20q11, Kreatech ON p53 (17p13) / SE 17 (tissue). После нанесения проб, предметные стекла накрывали покровными стеклами и обрабатывали клеем Leica (Kreatech) Fixogum Rubber Cement и проводили интерфазную

флуоресцентную *in situ* гибридизацию (I-FISH): денатурацию — при 83 °C в течение 8 мин, гибридизацию — при 37°C 22 ч. с использованием гибридайзера Thermobrite (StatSpin, США). Препараты освобождали от клея, покровных стекол, промывали и заключали под покровное стекло со средой DAPI из набора Leica (Kreatech). Готовые препараты хранили в холодильнике при 4 °C. Результаты оценивали спустя не ранее, чем через 3 ч на флуоресцентном микроскопе Axiolmager A-2 (Carl Zeiss, Германия) с набором фильтров DAPI, Orange / Green, Gold (Vysis, США). Для каждого образца анализировали 100 генетически абберантных клеток. Полученные результаты выражали в процентах.

2.4. Методика КТ

КТ органов брюшной полости выполняли у больных с гистологически верифицированным раком желудка и с предварительным тотальным клинико-инструментальным обследованием: эндоскопическое и рентгенологическое исследования желудка, УЗИ органов брюшной полости. Для выполнения КТ-исследования применялись мультиспиральные компьютерные томографы Optima CT660 (General Electric), SOMATOM Emotion 6, SOMATOM Sensation Open (Siemens). Обоснованность выполнения КТ-исследования фиксировалось в истории болезни записью лечащего врача. Перед началом исследования собирался аллергоанамнез и с каждого пациента бралось добровольное информированное согласие на проведение обследования.

Подготовка к исследованию включала два этапа. Во-первых, назначали очистительные клизмы для улучшения визуализации дистальных отделов тонкой кишки и начальных отделов толстой кишки (накануне и утром в день проведения исследования), а за 3,5 часа до проведения КТ – пероральный прием 200 мл 2% раствора водорастворимого контрастного вещества. Во-вторых, сразу проведением обследования больному давали питьевую воду ($t^{\circ} \sim 31-33^{\circ}\text{C}$) объемом 800 - 1000 мл, что улучшает визуализацию стенки полого

органа.

Параметры КТ-исследования: напряжение 120 кВ; сила тока в среднем 95 мкА (в зависимости от конституции пациента); матрица изображения 512x512 пикселей; толщина томографического среза – 5 мм, коллимация – 6x2 мм. Полученные КТ-данные реконструировали с толщиной среза 2,5 мм и инкрементом 1-1,5 мм.

КТ-исследования выполняли в положении больного лежа на спине с вытянутыми за головой руками (при планировании лучевой терапии применяли специальную подставку), так же использовали атипичные укладки больных для улучшения визуализации с учетом локализации опухоли в желудке. Топограмму выполняли при задержке дыхания на высоте вдоха в краниокаудальном направлении. На основании топограммы осуществляли разметку области сканирования. Первично проводили нативное (бесконтрастное) исследование[88, 103]. Затем, по типовой методике, сканирование с контрастным усилением, путем внутривенного болюсного введения раствора контрастного вещества (Ультравист, Schering; Омнипак, Nycomed Imaging) в объеме 100-150 мл, со скоростью 2-4 мл/сек. КТ-исследование проводили в артериальную, портальную и/или венозную фазы контрастирования, с задержкой сканирования: в артериальную фазу – 25-30 сек, портальную фазу – 45-50 сек и/или венозную фазу – 77-80 сек после введения контрастного вещества.

Суммарная эффективная доза при проведении КТ-исследования составила от 8,4 мЗв до 13,6 мЗв, что не превышало нормы радиационной безопасности (НРБ – 99).

Постпроцессорную обработку полученных КТ-данных проводили на автономной рабочей станции. Для оценки состояния опухоли желудка, регионарных лимфатических узлов, а также взаимоотношения их с соседними органами и структурами мы использовали КТ-изображения в портальную

и/или венозную фазы, а для реконструкции абдоминальных артериальных сосудов – КТ-изображения в артериальную фазу.

Постпроцессорная обработка позволила отобразить весь массив КТ-данных в любой плоскости путем построения мультипланарных реконструкций в коронарной, сагиттальной, косых проекциях.

Таким образом, диагностический анализ КТ-изображений проводили по аксиальным срезам и реконструированным мультипланарным и трехмерным изображениям, применяя КТ-семиотику предложенную ранее [40].

2.5. Статистическая обработка

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа в соответствии с результатами проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения [9, 16, 34, 43, 44]. Накопление, корректировка, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft corp., США). Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 20 [36].

Определяли нормальность распределения путем оценки каждого сравниваемого комплекса, с помощью вычисления критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. В случае анализа количественных показателей, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и средних квадратических отклонений (σ) по стандартным формулам. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 - Q_3). Для их сравнения использовались методы непараметрического анализа.

U-критерий Манна-Уитни применялся для сопоставления двух

независимых выборок при распределении в них данных, отличных от нормального. При этом составляли единый ранжированный ряд из обеих сопоставляемых выборок, расставив их элементы по степени нарастания признака и приписав меньшему значению меньший ранг. Затем разделяли единый ранжированный ряд на два, состоящие соответственно из единиц первой и второй выборок, в каждом из которых отдельно подсчитывали сумму рангов. После этого рассчитывали значение U-критерия Манна-Уитни по формуле 2.1:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x, \quad (2.1)$$

где n_1 – количество элементов в первой выборке, n_2 – количество элементов во второй выборке, n_x – количество элементов в большей выборке, T_x – сумма рангов в большей выборке.

Фактические значения U-критерия Манна-Уитни оценивались путем сравнения с критическими значениями: в том случае, если рассчитанное значение U-критерия Манна-Уитни было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий.

Непараметрический критерий Краскела-Уоллиса применялся для сопоставления нескольких количественных совокупностей, распределённых с отличием от нормального. Критерий вычислялся после ранжирования всех элементов анализируемых совокупностей по следующей формуле (2.2).

$$H = \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1) \quad (2.2)$$

где H – критерий Краскела-Уоллиса, n – общее число исследуемых, R_i – сумма

рангов исследуемых, относящихся к определенной выборке, k – число сопоставляемых выборок.

В том случае, если рассчитанное значение критерия Краскела-Уоллиса превышало критическое, различия показателей считались статистически значимыми. В противном случае признавалась верной нулевая гипотеза.

W-критерий Уилкоксона использовали для проверки расхождений между двумя парными комплексами. При этом для каждого пациента вычислялась величина изменения признака. Все изменения были упорядочены по абсолютной величине (без учета знака). Затем рангам приписывался знак изменения («+» или «-»), для каждого знака ранги суммировались. Выбиралась меньшая сумма рангов (W), которая сравнивалась с критическим значением W-критерия. Если рассчитанное значение W было меньше или равно критическому, делался вывод о наличии статистической значимости различий сравниваемых выборок.

Методом Каплана-Мейера оценивали выживаемость больных. Графически выживаемость представлена ступенчатой убывающей линией, её значения между точками наблюдений являются постоянными (константы). Средние сроки дожития вычислялись с 95% доверительным интервалом.

Методом регрессии Кокса оценивали влияние факторов на рецидивирование и выживаемость больных. Вероятность летального исхода и рецидивирования прогнозировалась с учётом ранее определенных обособленных факторов и рассматривалась как функция, зависящая от времени.

Формула вероятности наступления события для i -того объекта (2.3):

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(\beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_p X_{ip}), \quad (2.3)$$

где $h_0(t)$ – базовая вероятность, одинаковая для всех объектов; $\beta_1, \dots, \beta_p$ –

коэффициенты; $X_1, \dots, X_p$ — независимые переменные, предикторы.

При увеличении значения предиктора X_j на единицу (при отсутствии изменений значений остальных переменных) вероятность наступления события возрастала в $\exp(\beta_j)$ раз.

Номинальные показатели сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона, оценивающего значимость несоответствий качественных или количественных показателей совокупности исследования и теоретического количества, ожидаемого в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Вначале рассчитывалось ожидаемое количество наблюдений в каждой из ячеек таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи. Для этого перемножались суммы рядов и столбцов (маргинальных итогов) с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений.

Затем рассчитывалось значение критерия χ^2 по формуле (2.4):

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (2.4)$$

где i — номер строки (от 1 до r), j — номер столбца (от 1 до c) O_{ij} — фактическое количество наблюдений в ячейке ij , E_{ij} — ожидаемое число наблюдений в ячейке ij .

Затем значение критерия χ^2 сравнивалось с критическими значениями для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа степеней свободы по таблице. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

В случае анализа четырехпольных таблиц, нами рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йейтса, позволяющей уменьшить вероятность ошибки

первого типа, т.е. обнаружения различий там, где их нет. Поправка Йейтса заключается в вычитании 0,5 из абсолютного значения разности между фактическим и ожидаемым количеством наблюдений в каждой ячейке, что ведет к уменьшению величины критерия χ^2 (формула 2.5).

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(|O_{ij} - E_{ij}| - 0,5)^2}{E_{ij}} \quad (2.5)$$

В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера, который рассчитывался по формуле (2.6):

$$P = \frac{(A+B)!(C+D)!(A+C)!(B+D)!}{A!B!C!D!N!}, \quad (2.6)$$

где A, B, C, D – фактические количества наблюдений в ячейках таблицы сопряженности, N – общее число исследуемых, ! – факториал, который равен произведению числа на последовательность чисел, каждое из которых меньше предыдущего на 1.

Полученное значение точного критерия Фишера P более 0,05 свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Значение P менее 0,05 – об их наличии.

Глава 3. Результаты собственных исследований

3.1. Результаты морфологического исследования

В подавляющем числе случаев в качестве предоперационного метода воздействия на опухоль использовалась химиотерапия - у 62 пациентов (60,2%), химиолучевое воздействие проводилось у 41 пациента (39,8%) (рисунок 3.1).

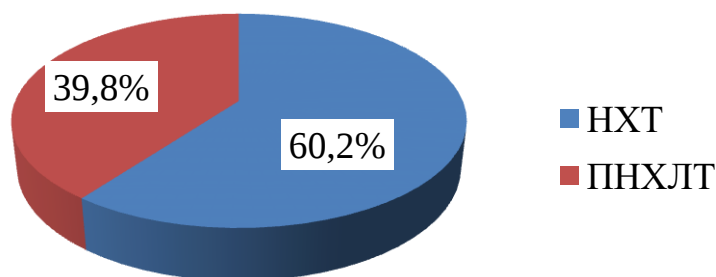


Рисунок 3.1 – Распределение больных по типу неoadъювантной терапии

Первичный опухолевый узел чаще определялся в верхней и нижней трети желудка - 31 (30,1%) и 31 (30,1%) случаев. Опухоли с субтотальной/тотальной и многофокусной локализацией, средней трети желудка, соответственно 23/22,3%, 18/17,5% наблюдений. Локализация злокачественных опухолей относительно различных отделов желудка представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Локализация рака желудка

Локализация	Количество больных	
	Абс.	%
Верхняя треть	31	30,1
Средняя треть	18	17,5
Нижняя треть	31	30,1
Субтотальное и тотальное поражение	23	22,3
Всего	103	100,0

Макроскопическим исследованием резецированных желудков установлены четкие визуальные признаки опухолевого роста. Преобладает эндофитный рост - 56 (54,4%) наблюдение, экзофитную форму роста в 32 (31,1%) наблюдении представляют варианты: полипозный - 8 (7,8%); бляшковидный - 9 (8,7%); грибовидный - 7 (6,8%); папиллярный (вида «цветной капусты») - 8 (7,8%). Смешанная (экзо-эндофитная) блюдцеобразная инфильтративно-язвенная форма роста обнаружена в 15 (14,5%) наблюдениях.

Размеры опухолевого узла варьируют от 0,3-0,5 см до 16 см; средний диаметр - $6,3 \pm 0,29$ см. Значительно преобладают крупные (свыше 6 см) первичные узлы - 66 (64,1%) случаев, из них диаметром 6-10 см - 54 (52,4%), свыше 10 см - 12 (11,7%). Меньшинство операционных наблюдений содержит опухолевые узлы диаметром менее 5 см - 37 (35,9%).

Во всех случаях в тканях опухоли определялись очаги некроза, окруженные волокнистой соединительной тканью, образуя заместительный склероз. Выраженные склеротические изменения визуализировались в центре опухоли и убывали к периферии. Данные явления можно характеризовать, как патоморфологический регресс, возникающий в процессе неoadьювантной терапии.

Гистологическое изучение опухолей выявило изменения, которые характеризовались разной степенью и глубиной развития некробиотических (дистрофических), деструктивно-некротических изменений, как самой ткани опухоли, так и окружающей ткани. Наблюдалась выраженная лимфоцитарная инфильтрация опухоли с примесью нейтрофилов и единичных эозинофилов. В тоже время, хроническое межуточное воспаление в опухоли и вне ее со стороны линий резекций характеризовалось преобладанием лимфоцитов. В горизонтальных и вертикальных краях резекции опухолевого роста не обнаружено.

Проявления лечебного патоморфоза, разной степени выраженности и

разных гистологических форм, на микроскопическом уровне представлены на рисунках 3.2-3.7.

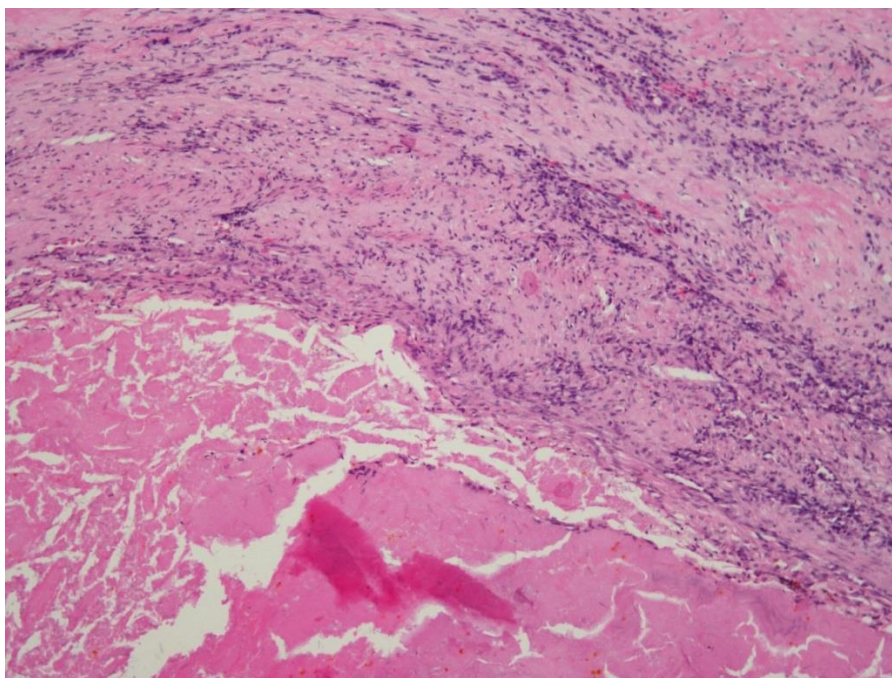


Рисунок 3.2 – Некроз в опухолевой ткани. Лечебный патоморфоз 1а степени. Окраска гематоксилином и эозином, x100.

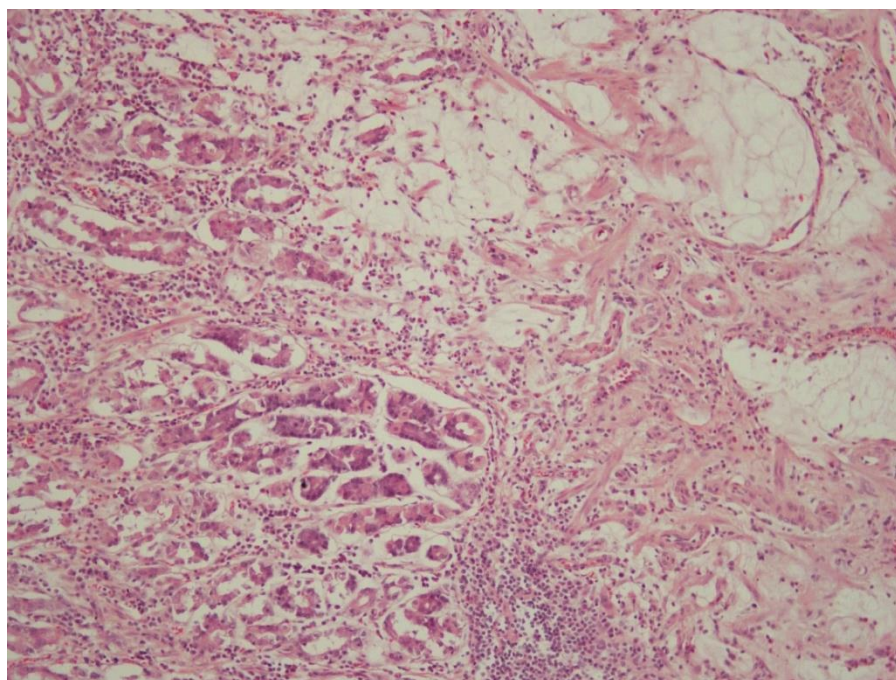


Рисунок 3.3 – Слизеобразующая аденокарцинома желудка кишечного типа. Лечебный патоморфоз 1b степени (сохранено менее 10% опухолевых клеток). Окраска гематоксилином и эозином, x100.

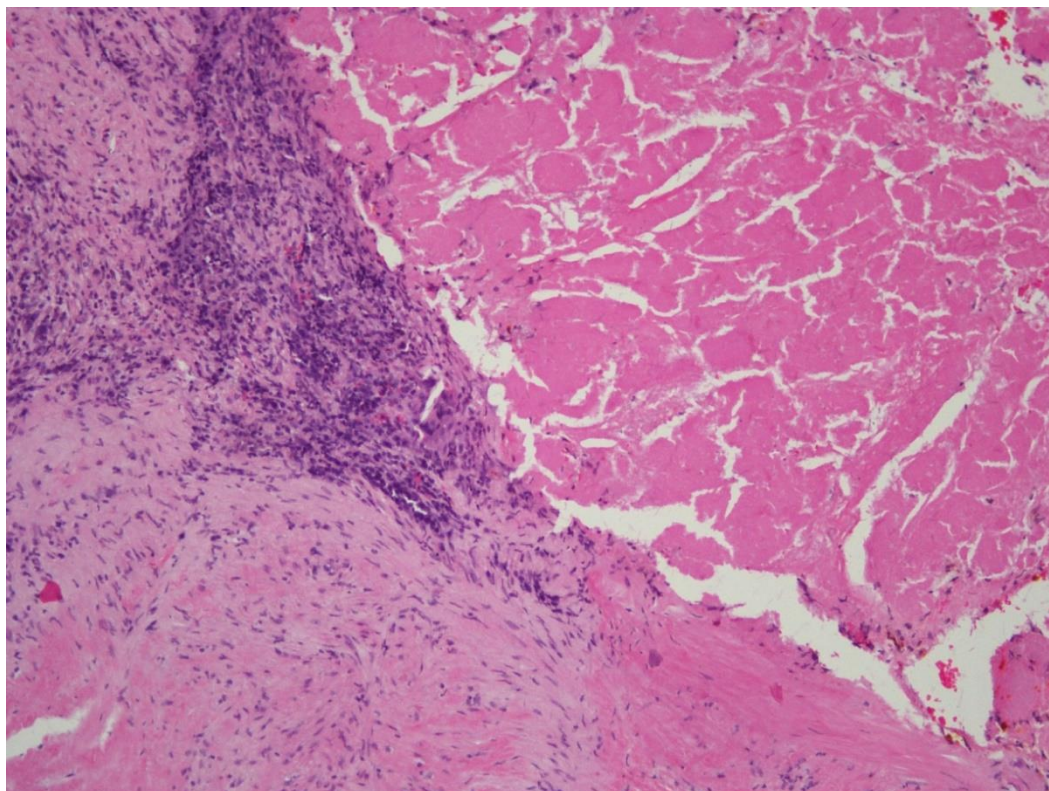


Рисунок 3.4 – Аденокарцинома желудка кишечного типа. Лечебный патоморфоз 2 степени (сохранено около 20% опухолевых клеток). Окраска гематоксилином и эозином, x100.

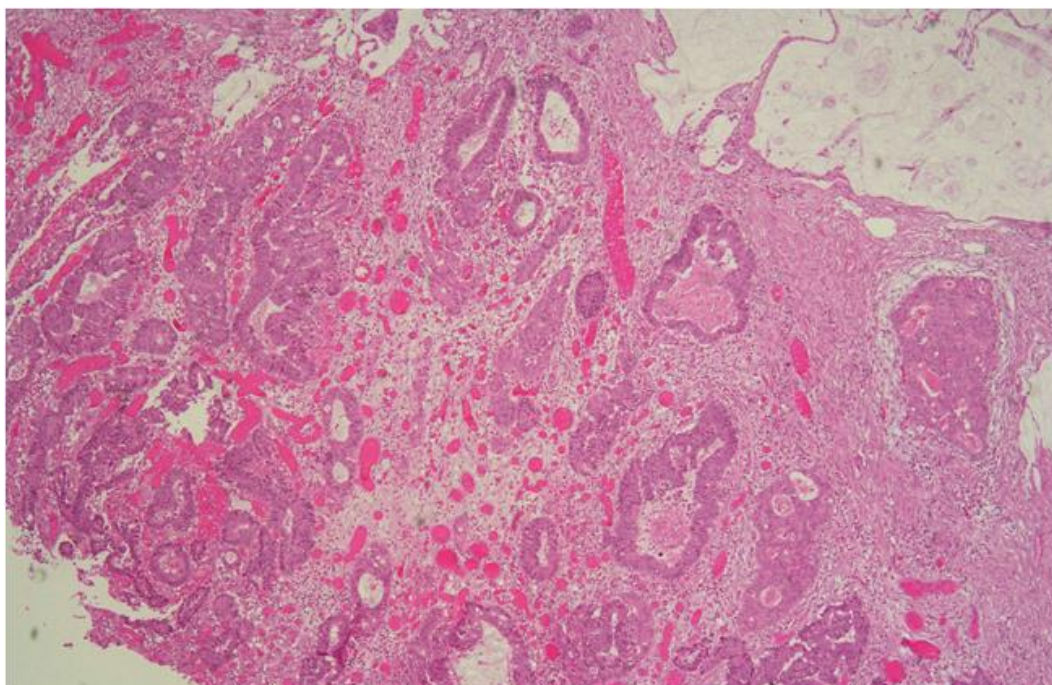


Рисунок 3.5 – Слизеобразующая аденокарцинома желудка кишечного типа. Лечебный патоморфоз 3 степени (сохранено более 50% опухолевых клеток). Окраска гематоксилином и эозином, x40.

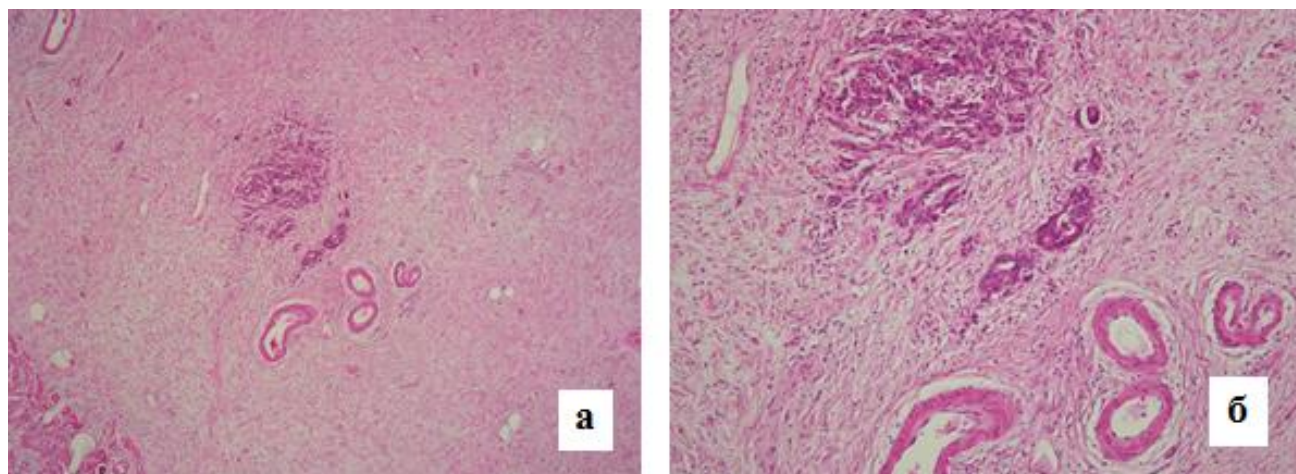


Рисунок 3.6 (а-б) – Аденокарцинома желудка диффузного типа.
Лечебный патоморфоз 2 степени (сохранено до 50% опухолевых клеток).

Окраска гематоксилином и эозином. а)х40; б)х100.

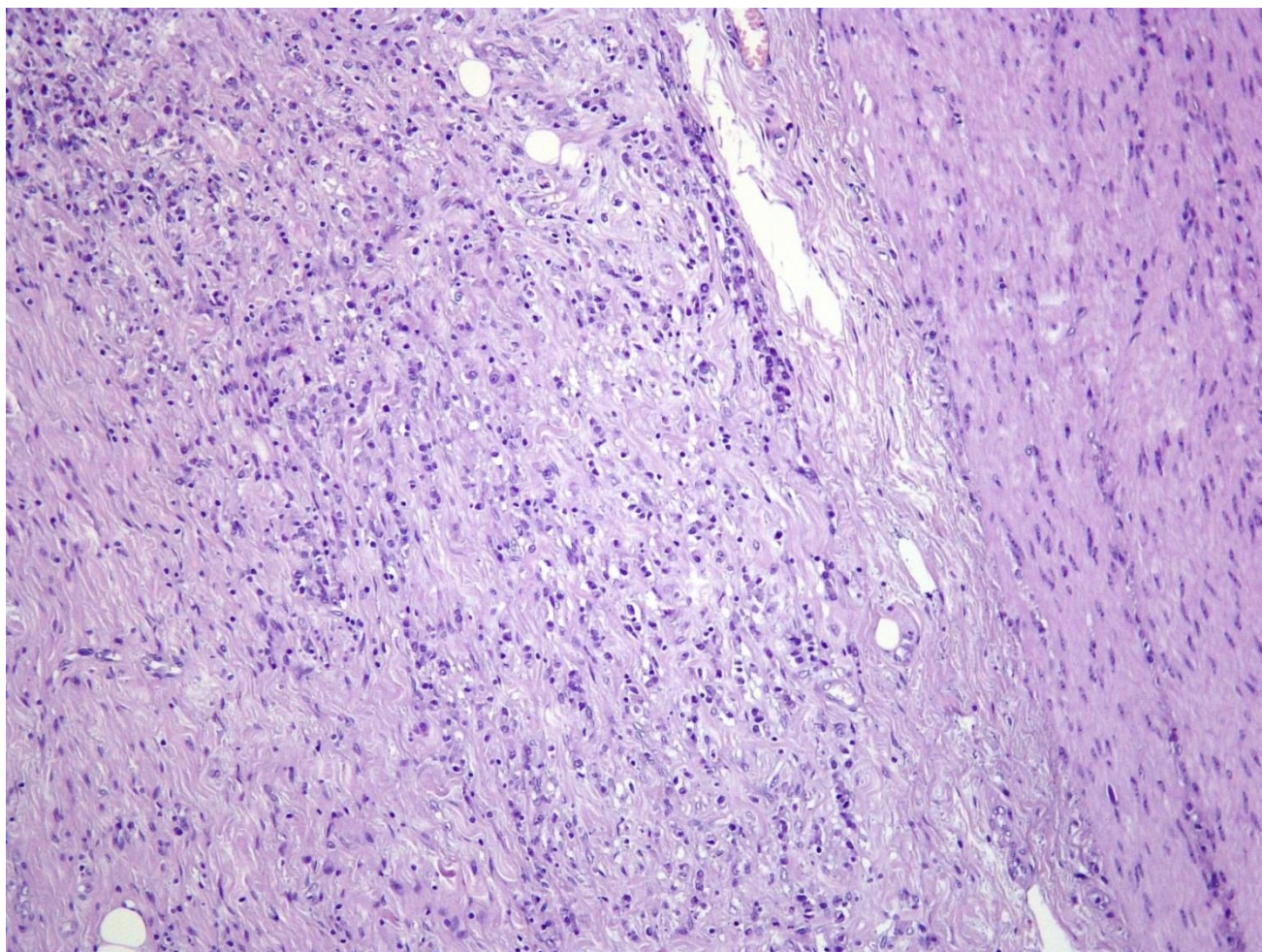


Рисунок 3.7 – Аденокарцинома желудка диффузного типа. Лечебный патоморфоз 3 степени (некроз опухолевых клеток, сохранено более 50% опухолевых клеток). Окраска гематоксилином и эозином, х100.

В ходе проводимого предоперационного лечения лечебный патоморфоз 1 степени выявлен у 15 больных (14,6%), 2 степени – 22 случаях (21,3%), а 3 степени – 66 пациентов (64,1%). Полученные данные изображены на рисунке 3.8.

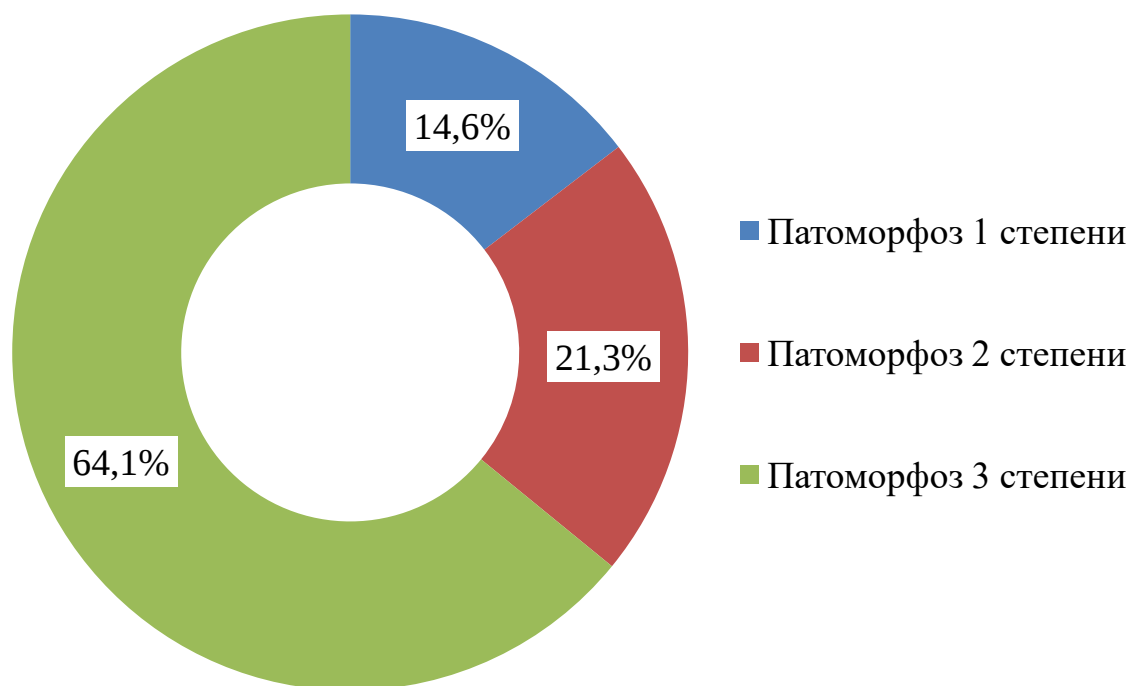


Рисунок 3.8 – Распределение больных по степени лечебного патоморфоза

Получены статистически значимые различия распределения исследуемых по степеням лечебного патоморфоза в зависимости от проводимого предоперационного лечения ($p < 0,001$). При этом установлено, что лечебный патоморфоз 1 степени определялся только среди пациентов, получавших предоперационную ПНХЛТ, а в группе пациентов, получавших НХТ, отмечалась наибольшее количество случаев патоморфоза 3 степени. Частота случаев больных со второй степенью патоморфоза занимала промежуточное значение. Результаты отображены на рисунке 3.9.

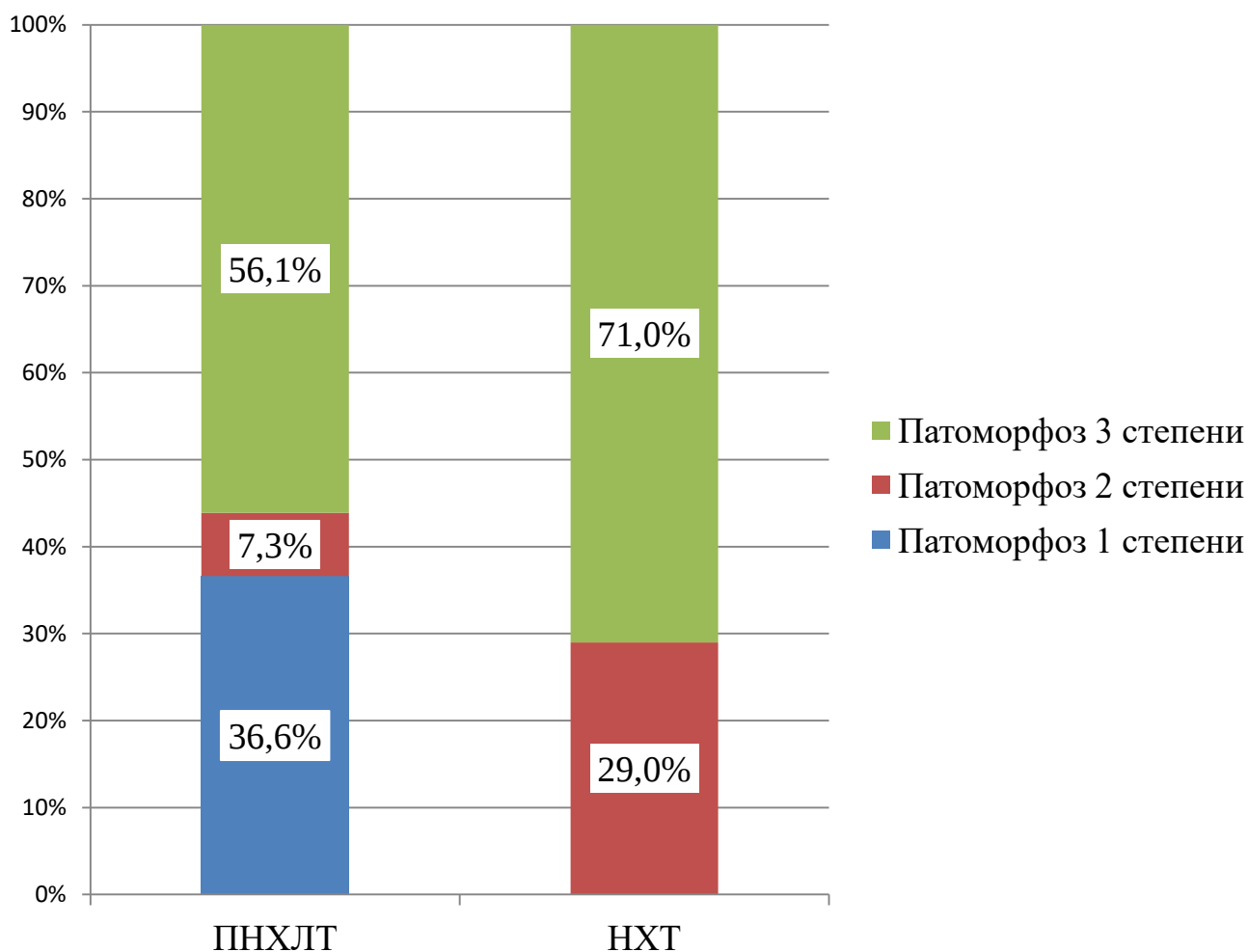


Рисунок 3.9 – Распределение пациентов по степени патоморфоза в зависимости от типа неoadъювантной терапии

Как следует из диаграммы, при проведении ПНХЛТ возникает выраженный патоморфоз опухоли (1 степени), что свидетельствует о большей эффективности предлагаемого метода предоперационного лечения РЖ при сравнении с НХТ.

Далее проводился анализ зависимости степени патоморфоза от клинико-морфологических характеристик с помощью критерия χ^2 Пирсона: локализации опухоли, Lauren (1965) и TNM (2010).

При сравнении частоты распределения пациентов по степени патоморфоза в зависимости локализации опухоли отсутствовали статистически значимые различия ($p = 0,461$). Полученные данные представлены на рисунке

3.10.

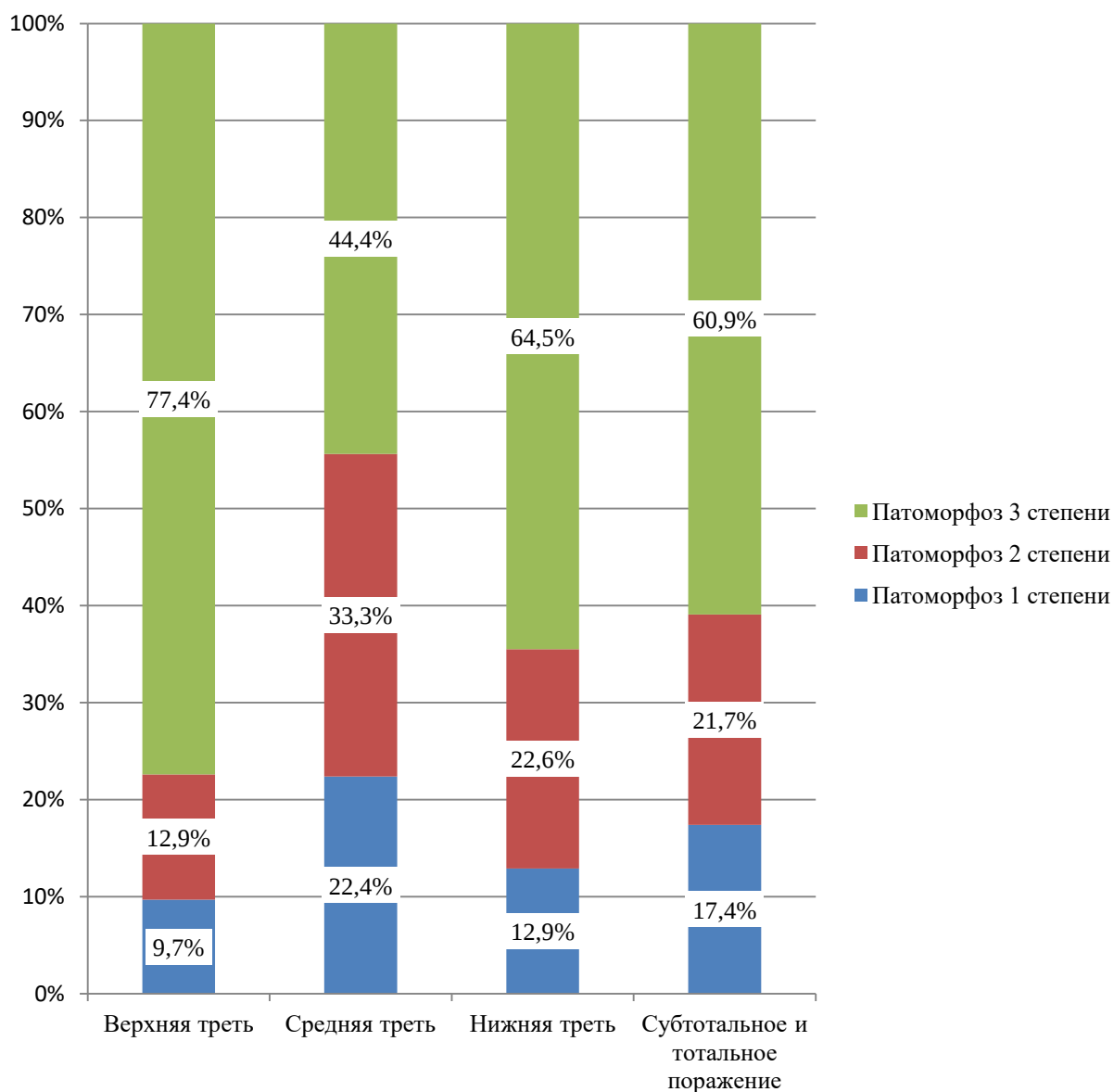


Рисунок 3.10 – Распределение пациентов по степени лечебного патоморфоза в зависимости от локализации опухоли

При сравнении частоты распределения пациентов по степени лечебного патоморфоза в зависимости от гистологической формы опухоли (классификация Lauren, 1965) отсутствовали статистически значимые различия ($p = 0,151$), но при этом отмечается, что лечебный патоморфоз 1 степени в подавляющем большинстве встречался среди больных с кишечным типом рака – 22,2%. Полученные данные отображены на рисунке 3.11.

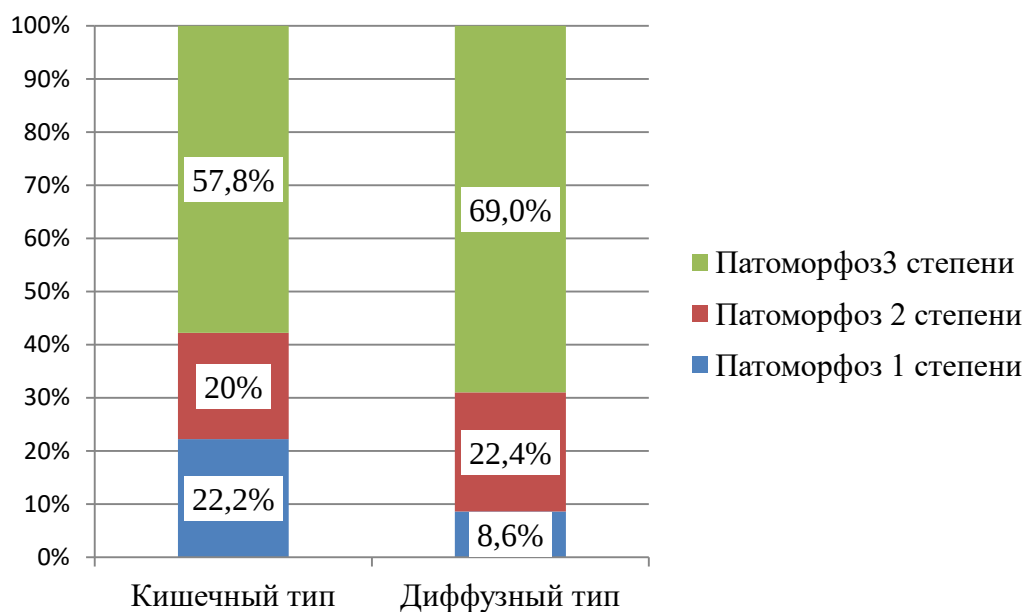


Рисунок 3.11 – Распределение пациентов по степени лечебного патоморфоза в зависимости от гистологической формы опухоли

Статистически значимые различия при сравнении частоты распределения пациентов по степени лечебного патоморфоза в зависимости от категорий Т и N (по классификации TNM, 2010) не определяются ($p = 0,156$ и $p = 0,18$ соответственно). Полученные данные представлены на рисунке 3.12.



Рисунок 3.12 – Распределение пациентов по степени лечебного патоморфоза в зависимости от от категорий Т и N (TNM)

3.2. Результаты иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований

Для определения эффективности дооперационного комплексного воздействия на РЖ, а также прогноза течения заболевания нами исследована экспрессия в опухоли иммуногистохимических маркеров HER2-neu, Ki-67, p53, cyclin D1, E-cadherin и молекулярно-биологических маркеров AURKA и TP53 у 21 больного, получавших ПНХЛТ.

Характеристика пациентов по основным клинко-морфологическим параметрам представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Клинко-статистическая характеристика исследуемых пациентов

Показатель	Категории	Доля пациентов (n=21)	
		Абс.	%
Пол	мужской/ женский	11/10	52,4/ 47,6
Возраст	младше 50 лет	1	4,8
	50-54 года	2	9,5
	55-59 лет	3	14,3
	60-64 года	9	42,8
	65 лет и старше	6	28,6
Гистологическая форма	диффузный/ кишечный	16/5	76,2/23,8
Локализация	нижняя треть	2	9,6
	средняя треть	7	33,3
	верхняя треть	10	47,6
	субтотальное и тотальное поражение	2	9,5
Т (классификация TNM, 2010)	T1b	1	4,8
	T2	9	42,9
	T3	3	14,3
	T4a	6	28,5
	T4b	2	9,5

N (классификация TNM, 2010)	N0	15	71,4
	N1	1	4,8
	N2	4	19,0
	N3a	1	4,8
Поражение пищевода	наличие	5	23,8
Лечебный патоморфоз (классификация JRSGC, 2011)	1a	2	9,5
	1b	13	61,9
	2	3	14,3
	3	3	14,3
Летальный исход	умерших/ выживших	8 /13	38,1 / 61,9
Рецидив	есть/ нет	9 /12	42,9/57,1

Всем пациентам было проведено ИГХ и МГ исследование с оценкой уровня различных маркеров как в биопсийном материале, так и в операционном материале. Полученные для исследуемой выборки средние значения показателей представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Результаты ИГХ и МГ исследования больных РЖ в процессе ПНХЛТ

Показатель	Значения показателя		
	Min-Max	Me	Q ₁ -Q ₃
AURKA (биопсийный материал)	0–6,0	3,3	2,0–4,5
AURKA (операционный материал)	0–7,7	2,0	1,5–2,4
TP53 (биопсийный материал)	0–4,5	2,2	1,5–3,6
TP53 (операционный материал)	1,28–4,2	1,8	1,5–2,4
p53 (биопсийный материал)	0–100	50,0	5,0–90,0
p53 (операционный материал)	0–100	10,0	1,0–30,0
cyclin D1 (биопсийный материал)	0–90	40,0	30,0–70,0
cyclin D1 (операционный материал)	0–60	10,0	0,0–15,0
Ki-67 (биопсийный материал)	0–100	60,0	40,0–70,0
Ki-67 (операционный материал)	0–70	10,0	1,0–30,0

При сопоставлении показателей исследований отмечалось существенное снижение уровня опухолевых маркеров p53 у мужчин ($p = 0,012$), cyclin D1 ($p = 0,005$ у мужчин и $p = 0,035$ у женщин) и Ki-67 ($p = 0,007$ у мужчин и $p = 0,005$ у женщин). Также необходимо отметить тенденцию к снижению уровня молекулярно-генетических (МГ) маркеров AURKA ($p = 0,091$) и TP53 ($p = 0,092$) у мужчин.

В результате сравнения абсолютной величины изменений уровня маркеров в зависимости от пола отмечались статистически значимые различия уровней p53 до и после проведенного лечения ($p = 0,049$). У мужчин данный показатель снижался на 40%, тогда как у женщин уровень p53 отличался стабильностью. Различия изменений содержания TP53 отличались близким к критическому уровню значимости ($p = 0,062$). Снижение данного маркера в ходе лечения было также более выраженным у мужчин. Полученные данные представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Сравнение экспрессии маркеров в биопсийном и операционном материале в зависимости от пола у больных РЖ

Маркер	Материал	Пол				P
		Мужской		Женский		
		Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
AURKA	Биопсийный материал	3,42	2,8-4,5	2,71	1,4-4,5	0,417
	Операционный материал	2,0	1,7-2,8	1,95	1,48-2,2	0,698
	P	0,091		0,414		
TP53	Биопсийный материал	3,3	1,8-3,7	1,89	1,0-2,6	0,139
	Операционный материал	1,8	1,5-2,2	2,1	1,5-2,4	0,646

	Р	0,092		0,678		
p53	Биопсийный материал	70,0	30,0-90,0	17,5	1,0-80,0	0,111
	Операционный материал	10,0	0,5-40,0	12,5	1,0-30,0	0,943
	Р	0,012*		0,262		
cyclin D1	Биопсийный материал	50,	40,0-75,0	30,0	1,0-50,0	0,118
	Операционный материал	10,0	3,0-22,5	5,0	0,0-15,0	0,237
	Р	0,005*		0,035*		
Ki-67	Биопсийный материал	70,0	45,-80,0	60,0	40,0-70,0	0,496
	Операционный материал	10,0	5,5-30,0	10,0	0,0-30,0	0,616
	Р	0,007*		0,005*		

Примечание - * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

У лиц старше 60 лет отмечалось статистически значимое снижение содержания AURKA ($p = 0,027$) и p53 ($p = 0,008$), в обеих возрастных категориях пациентов в результате лечения существенно снижался уровень маркеров cyclin D1 ($p = 0,08$ в возрасте младше 60 лет и $p = 0,002$ в возрасте 60 лет и старше), и Ki-67 ($p = 0,027$ в возрасте младше 60 лет, $p = 0,001$ в возрасте 60 лет и старше). У лиц старшей возрастной категории также наблюдалась определенная тенденция к статистически значимому снижению уровня TP53 ($p = 0,061$).

Исходя из данных сравнения абсолютной величины изменений уровня маркеров, характер изменений уровня маркера TP53 имел определенные различия в зависимости от возраста пациентов. У пациентов младше 60 лет

медиана величины изменений составляла -0,6, что свидетельствовало о росте показателя в операционном материале по сравнению с биопсийным, тогда как в старшей возрастной группе отмечалось снижение показателя. Различия возрастных категорий пациентов по величине изменений уровня TP53 имели уровень значимости близкий к критическому ($p = 0,067$). Полученные для исследуемой выборки средние значения показателей представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5

Сравнение экспрессии маркеров в биопсийном и операционном материале в зависимости от возраста у больных РЖ

Маркер	Материал	Возраст				P
		Младше 60 лет		60 лет и старше		
		Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
AURKA	Биопсийный материал	3,5	1,4-4,5	3,3	2,06-4,35	0,969
	Операционный материал	2,2	1,5-3,9	1,9	1,42-2,2	0,35
	P	0,753		0,027*		
TP53	Биопсийный материал	2,05	1,0-2,9	2,2	1,63-3,7	0,275
	Операционный материал	2,3	1,5-2,9	1,8	1,5-2,3	0,458
	P	0,581		0,061		
p53	Биопсийный материал	65,0	0,0-99,0	30,0	7,5-90,0	0,845
	Операционный материал	17,5	10,0-99,0	10,0	0,0-30,0	0,208
	P	0,465		0,008*		
cyclin D1	Биопсийный материал	40,0	1,0-80,0	40,0	30,0-65,0	0,844

	Операционный материал	10,0	0,0-15,0	10,0	0,5-17,5	0,812
	P	0,08*		0,002*		
Ki-67	Биопсийный материал	70,0	60,0-80,0	50,0	40,0-70,0	0,166
	Операционный материал	15,0	10,0-40,0	10,0	0,50-30,0	0,143
	P	0,027*		0,001*		

Примечание - * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В результате проведенного статистического анализа нами были установлены статистически значимые или близкие к статистически значимым различия уровней МГ маркеров AURKA ($p = 0,043$) и TP53 ($p = 0,075$) в операционном материале у пациентов с кишечным типом.

Оценка статистической значимости динамики показателей в процессе лечения с помощью критерия Уилкоксона позволила установить существенное снижение уровней маркеров p53 ($p = 0,017$) у пациентов с диффузным типом рака, Cyclin D1 ($p = 0,003$ при диффузном типе и $p = 0,066$ при кишечном типе), Ki-67 ($p = 0,001$ при диффузном типе и $p = 0,042$ при кишечном типе) у исследуемых при любой гистологической форме. Анализ абсолютных величин изменений уровней маркеров в ходе лечения в зависимости от гистологической формы опухоли не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$ во всех случаях). Полученные для исследуемой выборки средние значения показателей представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6

Сравнение экспрессии маркеров в биопсийном и операционном материале в зависимости от типа роста РЖ

Маркер	Материал	Гистологический тип опухоли	P
--------	----------	-----------------------------	---

		Диффузный		Кишечный		
		Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
AURKA	Биопсийный материал	3,56	1,7-4,85	2,8	2,12-3,3	0,301
	Операционный материал	2,15	1,7-3,45	1,7	1,48-1,7	0,043*
	P	0,187		0,138		
TP53	Биопсийный материал	2,75	1,50-3,6	2,1	1,58-2,2	0,508
	Операционный материал	2,2	1,55-2,65	1,5	1,34-1,8	0,075
	P	0,362		0,345		
p53	Биопсийный материал	60,0	3,0-90,0	30,0	10,0-90,0	0,803
	Операционный материал	10,0	0,5-40,0	20,0	10,0-30,0	0,802
	P	0,017*		0,144		
cyclin D1	Биопсийный материал	50,0	20,0-80,0	40,0	30,0-40,0	0,617
	Операционный материал	10,0	0,5-17,5	5,0	0,0-10,0	0,502
	P	0,003*		0,066*		
Ki-67	Биопсийный материал	65,0	45,0-70,0	60,0	40,0-70,0	0,834
	Операционный материал	10,0	1,0-30,0	20,0	5,0-30,0	0,737
	P	0,001*		0,042*		

Примечание - * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Различия содержания маркеров AURKA и p53 в биопсийном материале в зависимости от распространенности первичной опухоли имели уровень

значимости близкий к критическому ($p = 0,072$ и $p = 0,089$, соответственно), причем более высокие показатели отмечались у пациентов на стадиях T1-T2. В процессе лечения у пациентов с распространенностью опухоли T1-T2 в отличие от категории исследуемых с большими размерами опухоли существенно снижался уровень маркера p53 ($p = 0,017$). Снижение содержания маркеров cyclin D1 и Ki-67 было статистически значимым у пациентов как первой, так и второй подгруппы. Также считаем необходимым отметить близкий к критическому уровень значимости изменений уровня маркера AURKA у пациентов с распространенностью опухоли T1-T2 ($p = 0,074$).

Анализ абсолютных величин изменений уровней маркеров в ходе лечения в зависимости от распространенности опухоли выявил тенденцию к более выраженному снижению уровня маркера p53 среди пациентов с опухолью стадии T1-T2 ($p = 0,082$). Полученные для исследуемой выборки средние значения показателей представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7

Сравнение экспрессии маркеров в биопсийном и операционном материале в зависимости от распространенности первичной опухоли РЖ

Маркер	Материал	Т группы				Р
		Т1-Т2		Т3-Т4		
		Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
AURKA	Биопсийный материал	3,85	3,3-5,0	2,8	1,35-3,56	0,072
	Операционный материал	1,85	1,5-2,4	2,1	1,59-2,7	0,672
	Р	0,074		0,374		
TP53	Биопсийный материал	2,75	1,58-3,6	2,10	1,25-3,44	0,573
	Операционный	2,1	1,5-2,4	1,61	1,5-2,4	0,646

	материал					
	Р	0,233		0,533		
p53	Биопсийный материал	75,0	50,0-90,0	10,0	1,0-60,0	0,089
	Операционный материал	12,5	1,0-50,0	10,0	0,5-30,0	0,618
	Р	0,017*		0,233		
cyclin D1	Биопсийный материал	50,0	30,0-80,0	40,0	30,0-55,0	0,434
	Операционный материал	10,0	1,0-20,0	10,0	0,0-15,0	0,667
	Р	0,017*		0,009*		
Ki-67	Биопсийный материал	65,0	50,0-80,0	50,0	40,0-70,0	0,185
	Операционный материал	10,0	5,0-40,0	10,0	0,5-30,0	0,694
	Р	0,005*		0,007*		

Примечание - * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Между показателями маркеров, а также при сравнении их абсолютной величины изменений ($p < 0,05$) в зависимости от наличия метастазов в региональных лимфоузлах не было выявлено статистически значимых различий.

При этом было установлено, что при отсутствии признаков поражения региональных лимфоузлов снижение уровня маркеров AURKA ($p = 0,027$), p53 ($p = 0,029$), cyclin D1 ($p = 0,002$) и Ki-67 ($p = 0,001$) было статистически значимым, тогда как на стадиях опухоли N1-N3a изменения были существенными только для маркера Ki-67 ($p = 0,027$), а для маркеров p53 и

cyclin D1 имели уровень значимости близкий к критическому ($p = 0,08$ в обоих случаях). Полученные для исследуемой выборки средние значения показателей представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8

Сравнение экспрессии маркеров в биопсийном и операционном материале РЖ в зависимости от наличия метастазов в региональных лимфоузлах

Маркер	Материал	N группы				P
		N0		N1-3a		
		Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
AURKA	Биопсийный материал	3,3	1,7-4,25	3,56	2,8-4,7	0,677
	Операционный материал	1,9	1,6-2,15	2,7	1,48-3,9	0,267
	P	0,027*		0,833		
TP53	Биопсийный материал	2,1	1,54-3,6	2,75	1,5-2,98	1,0
	Операционный материал	1,8	1,5-2,3	2,1	1,33-2,9	0,9
	P	0,197		0,686		
p53	Биопсийный материал	30,0	3,0-80,0	85,0	30,0-99,0	0,225
	Операционный материал	10,0	0,5-30,0	25,0	15,0-50,0	0,253
	P	0,029*		0,08		
cyclin D1	Биопсийный материал	50,0	30,0-65,0	35,0	1,0-80,0	0,53
	Операционный материал	10,0	1,0-17,5	7,5	0,0-15,0	0,72
	P	0,002*		0,08		

Ki-67	Биопсийный материал	60,0	45,0-70,0	70,0	40,0-70,0	0,6
	Операционный материал	10,0	1,0-30,0	15,0	10,0-40,0	0,47
	P	0,001*		0,027*		

Примечание - * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В случае поражения пищевода уровень маркера cyclin D1 в операционном материале имел существенно более высокое значение ($p=0,036$). Схожей тенденцией характеризовался маркер p53, различия его содержания в зависимости от пораженности пищевода имели уровень значимости, близкий к критическому ($p=0,072$).

При оценке изменений показателей в процессе лечения было установлено существенное снижение уровней маркера AURKA ($p = 0,093$), p53 ($p = 0,009$), cyclin D1 ($p = 0,002$) и Ki-67 ($p = 0,001$) у лиц без поражения пищевода. В случае вовлечения пищевода в патологический процесс близким к критическому уровню значимости характеризовались лишь изменения содержания маркера Ki-67 ($p = 0,08$). В результате статистического анализа абсолютной величины изменений уровня маркеров в зависимости от наличия опухолевого поражения пищевода, статистически значимые различия выявлены не были ($p > 0,05$). Данные представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9

Сравнение экспрессии маркеров в биопсийном и операционном материале РЖ в зависимости от наличия поражения пищевода

Маркер	Материал	Поражение опухолью пищевода				P
		Отсутствует		Есть		
		Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
AURKA	Биопсийный материал	3,56	1,70-4,85	3,3	2,8-3,3	0,508
	Операционный	2,1	1,31-2,8	1,8	1,7-2,0	0,901

	материал					
	Р	0,093*		0,5		
TP53	Биопсийный материал	2,75	1,54-3,7	2,1	1,0-2,2	0,282
	Операционный материал	1,7	1,45-2,4	2,2	1,8-2,4	0,32
	Р	0,109		0,786		
p53	Биопсийный материал	40,0	3,0-85,0	90,0	10,0-90,0	0,506
	Операционный материал	10,0	0,0-30,0	50,0	10,0-70,0	0,072
	Р	0,009*		0,285		
cyclin D1	Биопсийный материал	45,0	20,0-65,0	40,0	30,0-80,0	0,532
	Операционный материал	3,0	0,0-15,0	25,0	10,0-30,0	0,036*
	Р	0,002*		0,109		
Ki-67	Биопсийный материал	60,0	40,0-70,0	60,0	60,0-70,0	0,834
	Операционный материал	10,0	0,5-30,0	10,0	10,0-30,0	0,401
	Р	0,001*		0,08		

Примечание - * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При изучении динамики экспрессии иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров было выявлено, что проведение ПНХЛТ приводит к статистически значимому снижению экспрессии маркера Ki-67, что изображено на рисунках 3.13-3.14.

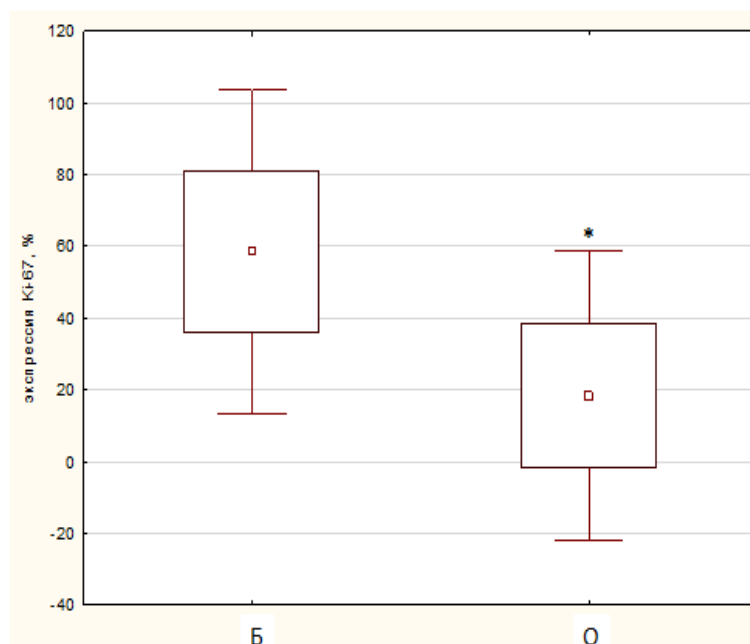


Рисунок 3.13 – Динамика изменения экспрессии Ki-67 в процессе проведения ПНХЛТ РЖ на основании изучения биопсийного (Б) и операционного (О) материала * - статистически значимые различия ($p < 0,05$)

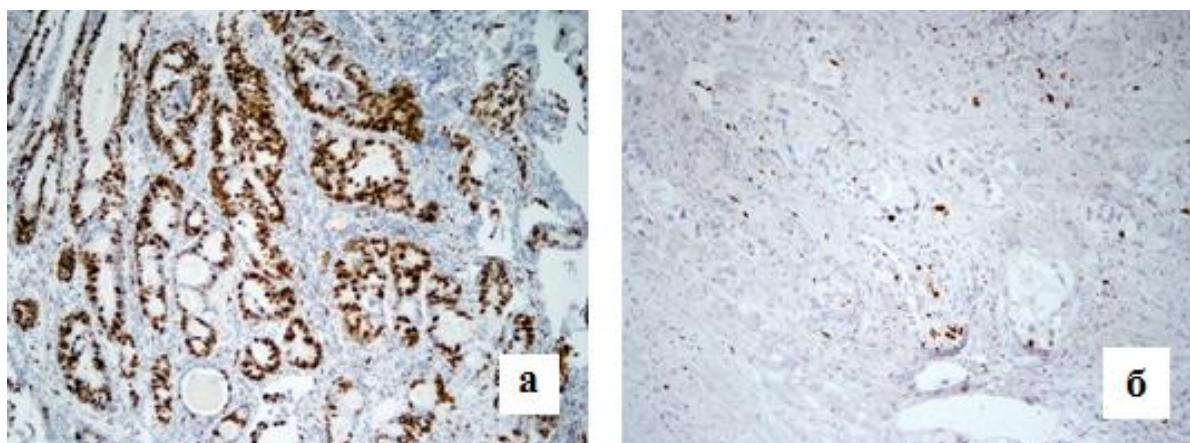


Рисунок 3.14 (а-б) – Рак желудка кишечного типа. Экспрессия маркера Ki-67.
а) биопсийный материал, x100. б) операционный материал, x100.

При изучении динамики экспрессии иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров было выявлено, что проведение ПНХЛТ приводит к статистически значимому снижению экспрессии маркера cyclin D1, что продемонстрировано на рисунках 3.15-3.16.

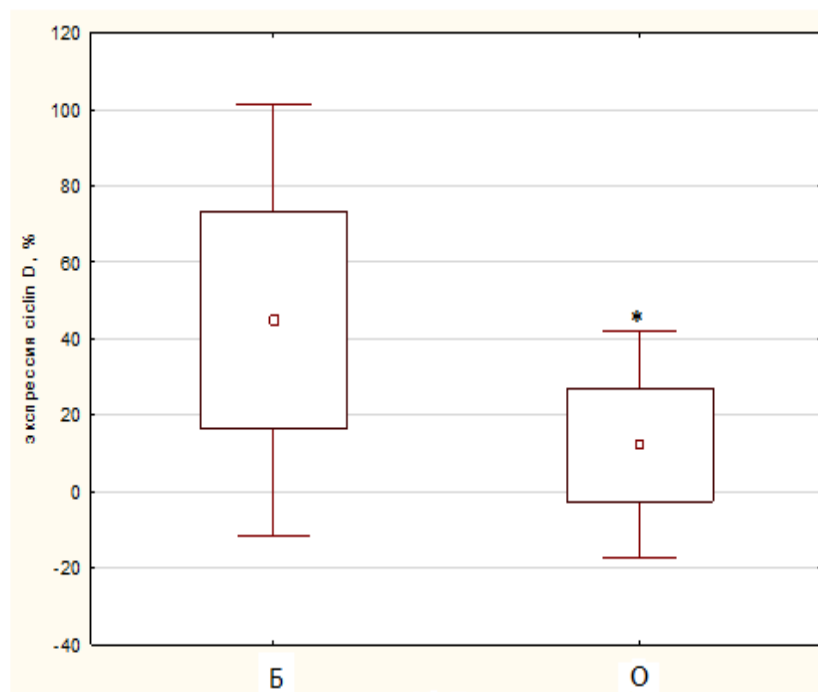


Рисунок 3.15 – Динамика изменения экспрессии маркера cyclin D1 в процессе проведения ПНХЛТ РЖ на основании изучения биопсийного (Б) и операционного (О) материала * - статистически значимые различия ($p < 0,05$)

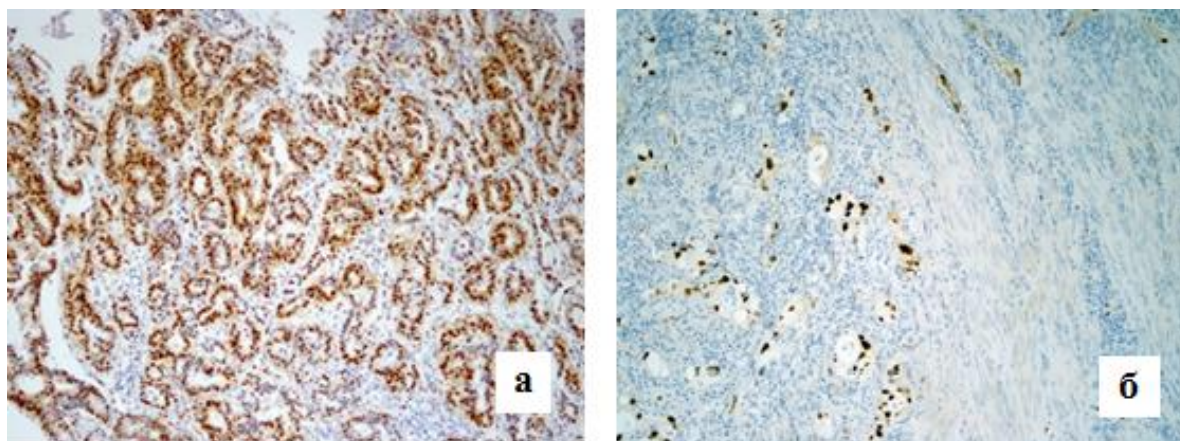


Рисунок 3.16 (а-б) – Рак желудка кишечного типа. Экспрессия маркера Cyclin D1.

а) биопсийный материал, x100. б) операционный материал, x100.

При изучении динамики экспрессии иммуногистохимических маркеров было выявлено, что проведение ПНХЛТ приводит к снижению экспрессии маркера p53, что отображено на рисунках 3.17-3.18.

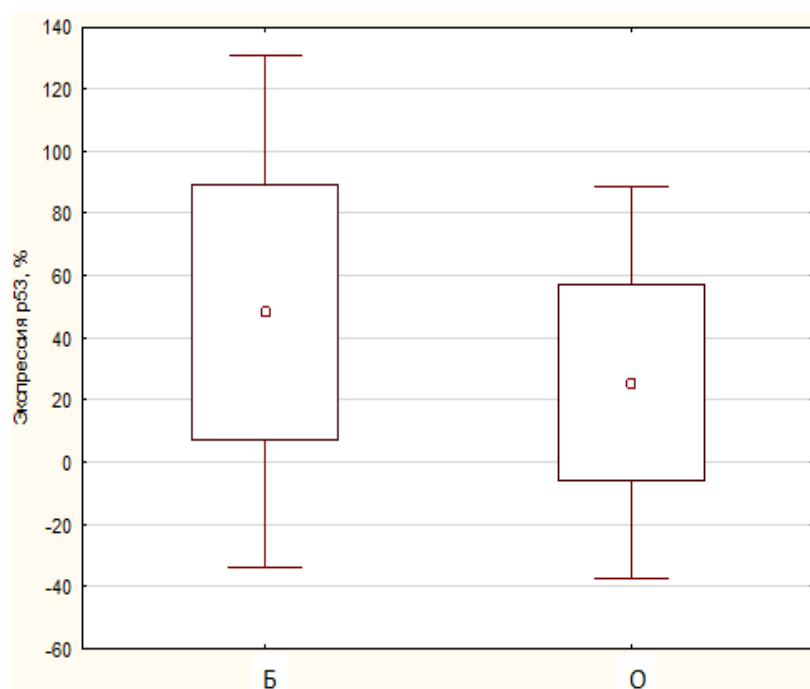


Рисунок 3.17 – Динамика изменения экспрессии маркера р53 в процессе проведения ПНХЛТ РЖ ($p=0,11$) на основании изучения биопсийного (Б) и операционного (О) материала

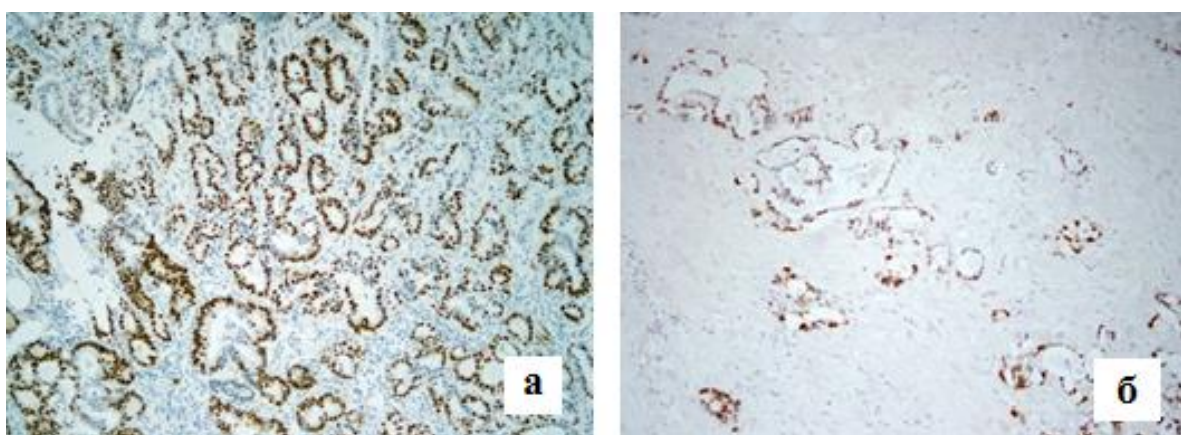


Рисунок 3.18 (а-б) – Рак желудка кишечного типа.

Экспрессия маркера р53.

а) биопсийный материал, x100. б) операционный материал, x100.

При анализе результатов изменения экспрессии маркеров Ki-67, p53, cyclin D1 нами было выявлено, что у большинства больных после проведения ПНХЛТ наблюдается снижение экспрессии данных маркеров опухолевыми клетками. У 19 (90,4%) пациентов выявлено снижение экспрессии Ki-67, у 12

(57%) – p53 и у 16 (76,2%) – cyclin D1. При этом увеличение экспрессии p53 отмечено у 3 (14,5%), а cyclin D1 – 2 (9,5%) пациентов. Увеличение экспрессии Ki-67 выявлено только у одного пациента (4,8%). Экспрессия маркера HER2/neu у большинства пациентов – 12 (57,1%) оставалась без изменений, у 9 (42,9%) пациентов отмечено снижение экспрессии данного маркера. У 18 (85,7%) больных не менялась экспрессия E-cadherin. Полученные данные представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10

Динамика изменения экспрессии иммуногистохимических маркеров у больных раком желудка после проведения неoadъювантной химиолучевой терапии

Маркеры	Снижение экспрессии	Повышение экспрессии	Экспрессия без изменений
p53	12 (57%)	3 (14,5%)	6 (28,5%)
Cyclin D1	16 (76,2%)	2 (9,5%)	3 (14,3%)
Ki-67	19 (90,4%)	1 (4,8%)	1 (4,8%)
Е-кадгерин	3 (14,3%)	-	18 (85,7%)
HER2/neu	9 (42,9%)	-	12 (57,1%)

Нами также проводился анализ динамики изменения среднего числа копий генов AURKA и TP53 на аберрантную клетку до и после проведения химиолучевой терапии. Полученные данные представлены в таблице 3.11.

Выявлено статистически значимое снижение числа копий гена AURKA ($p < 0,001$).

Таблица 3.11

Среднее число копий генов AURKA и TP53 на аберрантную клетку до и после проведения химиолучевой терапии у больных раком желудка

Ген	Среднее число копий на аберрантную клетку (биопсийный материал)	Среднее число копий на аберрантную клетку (операционный материал)	P-value
-----	---	---	---------

AURKA	3,46±1,4	2,5±1,6	p<0,001
TP53	2,6±1,12	2,1±0,8	p=0,51

Важно отметить, что у подавляющего большинства пациентов с патоморфозом 1 степени наблюдалось снижение экспрессии маркеров p53, Cyclin D1, Ki-67, а также уменьшение среднего числа копий AURKA и TP53 ($p<0,05$). У пациентов с патоморфозом стадий 2 и 3 не было выявлено статистически значимого изменения экспрессии маркера p53 ($p>0,05$), в то время как при патоморфозе 1 степени отмечается статистически значимое снижение экспрессии данного маркера ($p = 0,023$). Таким образом, динамика изменения и снижение экспрессии данных маркеров могут рассматриваться как прогностический предиктор благоприятного лекарственного патоморфоза.

3.3. Прогностическое значение клинических и гистологических данных у больных раком желудка, получающих пролонгированную неoadъювантную химиолучевую терапию

Нами было изучено влияние различных факторов на исходы лечения: вероятность летального исхода и рецидивирования с помощью метода регрессии Кокса. Влияние каждого фактора оценивалось с помощью расчета среднего времени выживаемости, одно- и трехлетних показателей выживаемости и безрецидивного течения методом Каплана-Мейера.

Предварительно, некоторые из изучаемых факторов были сгруппированы с целью уменьшения числа категорий их значений и повышения уровня значимости прогностических моделей. Так, по распространенности первичной опухоли исследуемые были поделены на 2 группы: 1 – T1-T2, 2 – T3-T4. По наличию и распространенности метастазов в регионарных лимфоузлах – также на 2 группы: 1 – N0, 2 – N1-N3.

Полученная в итоге модель пропорциональных рисков летального исхода включала в себя три фактора: наличие и распространенность

метастазов в регионарных лимфоузлах, степень лечебного патоморфоза опухоли, а также уровень маркера TP53 в биопсийном материале.

Статистическая значимость полученной регрессионной модели была оценена при помощи критерия χ^2 , значение которого составило 10,76, что при количестве степеней свободы $f = 3$ соответствовало уровню значимости $p = 0,013$.

Значения спрогнозированного изменения риска при изменениях каждого из факторов на единицу представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.12

Оценка взаимосвязи спрогнозированных изменений вероятности летального исхода с установленными факторами

Фактор	Изменения вероятности			Р
	ОШ	95% ДИ	разность рисков	
TP53 (биопсийный материал)	0,49	0,25-0,96	-51%	0,037*
Патоморфоз (по JRSGC)	2,4	0,88-6,49	+140%	0,086
N (по TNM)	11,95	1,12-127,74	+1095%	0,04*

Примечание - * - влияние фактора на вероятность летального исхода статистически значимо ($p < 0,05$)

Полученные данные свидетельствуют о том, что вероятность летального исхода при РЖ увеличиваются в 11,95 раз при выявлении метастазов в регионарных лимфатических узлах и в 2,4 раза при увеличении степени лечебного патоморфоза. Увеличение уровня маркера TP53 напротив снижало в 2,04 (1/0,49) раза вероятность летального исхода.

Сравнение выживаемости пациентов при отсутствии и наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах показано на рисунке 3.19.

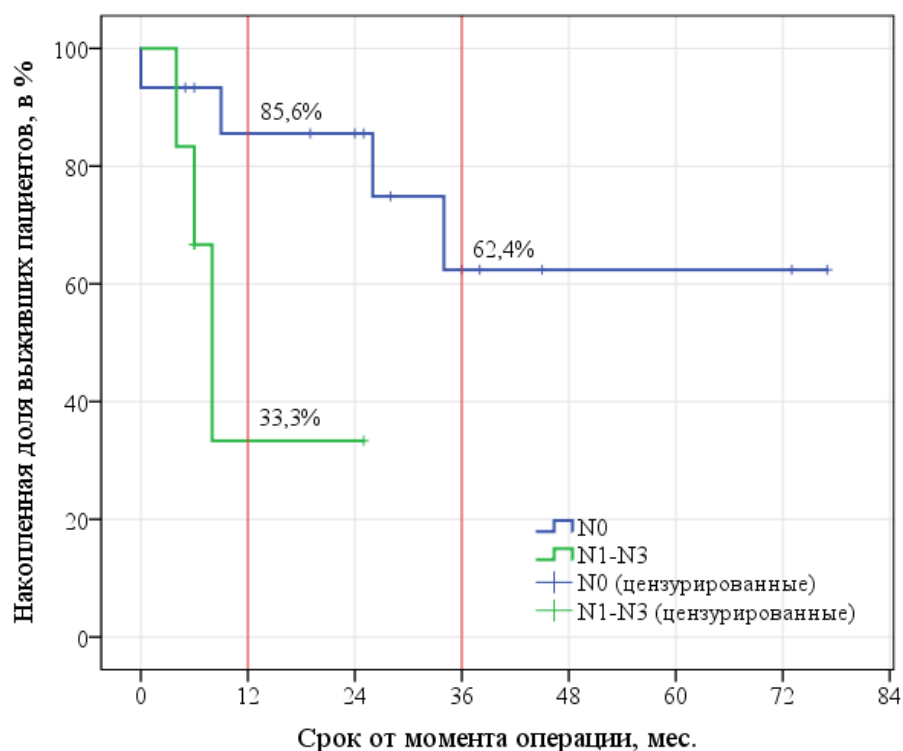


Рисунок 3.19 – График выживаемости исследуемых в зависимости от наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах

Согласно проведенному анализу, средний срок выживаемости пациентов с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах составлял $55,76 \pm 8,66$ месяцев (95% ДИ: 38,78-72,73 месяцев), а при их выявлении – всего $12,67 \pm 4,58$ месяцев (95% ДИ: 3,68-21,65 месяцев). Исходя из полученного графика, годовичная выживаемость при стадии N0 составляла 85,6%, трехлетняя – 62,4%. При стадии N1-N3 годовичная летальность составляла 33,3%, трехлетние наблюдения в данной подгруппе отсутствовали.

Кривые выживаемости исследуемых в зависимости от степени лечебного патоморфоза по классификации Японского общества по изучению рака желудка были построены методом Каплана-Мейера после дополнительной перегруппировки значений данного признака на 2 категории, первая из которых включала пациентов с 1 степенью, вторая – пациентов со 2-3 степенью патоморфоза (рисунок 3.20).

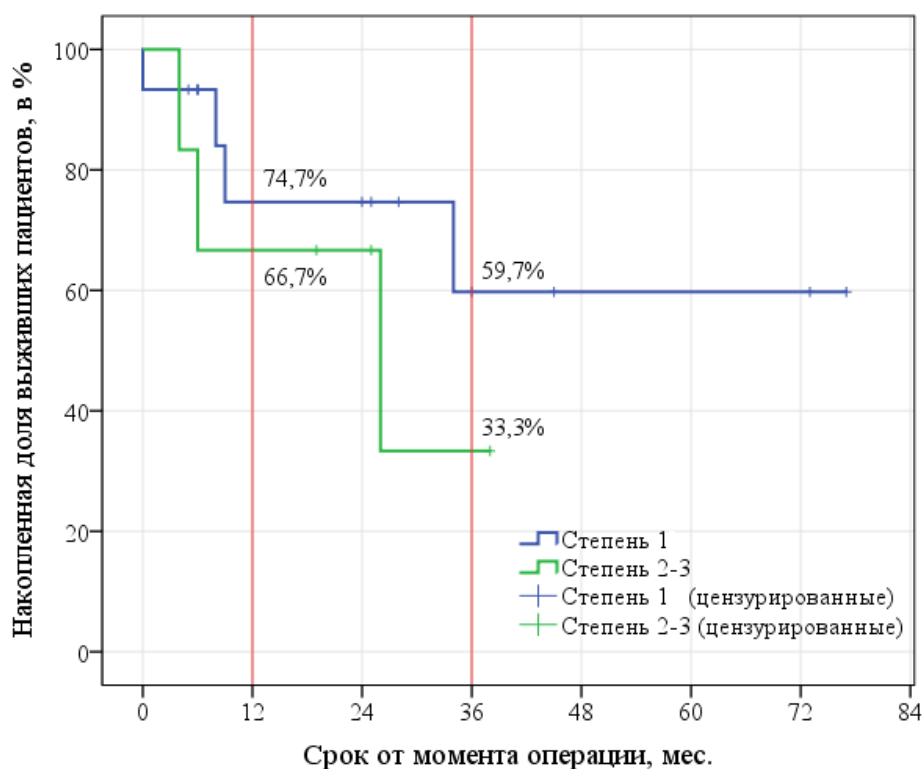


Рисунок 3.20 – График дожития исследуемых в зависимости от степени патоморфоза опухоли в процессе лечения (по JRSGC)

В соответствии с результатами исследования, среднее время выживаемости пациентов с 1 степенью патоморфоза составило $52,66 \pm 9,81$ месяцев (95% ДИ: 33,43-71,88 месяцев), тогда как при 2-3 степенях патоморфоза показатель составлял $23,0 \pm 5,92$ месяцев (95% ДИ: 11,39-34,61 месяцев). Согласно представленному графику, годовичная выживаемость составляла, соответственно, 74,7% и 66,7%, то есть, в отличие от фактора наличия метастазов в регионарных лимфоузлах, степень патоморфоза в меньшей степени влияла на ближайшие результаты лечения. Однако трехлетняя выживаемость имела более выраженные различия: при 1 степени составляла 59,7%, при 2-3 степенях патоморфоза – 33,3%.

Результаты сравнения уровня маркера TP53 у исследуемых в зависимости от исхода заболевания представлены на рисунке 3.21.

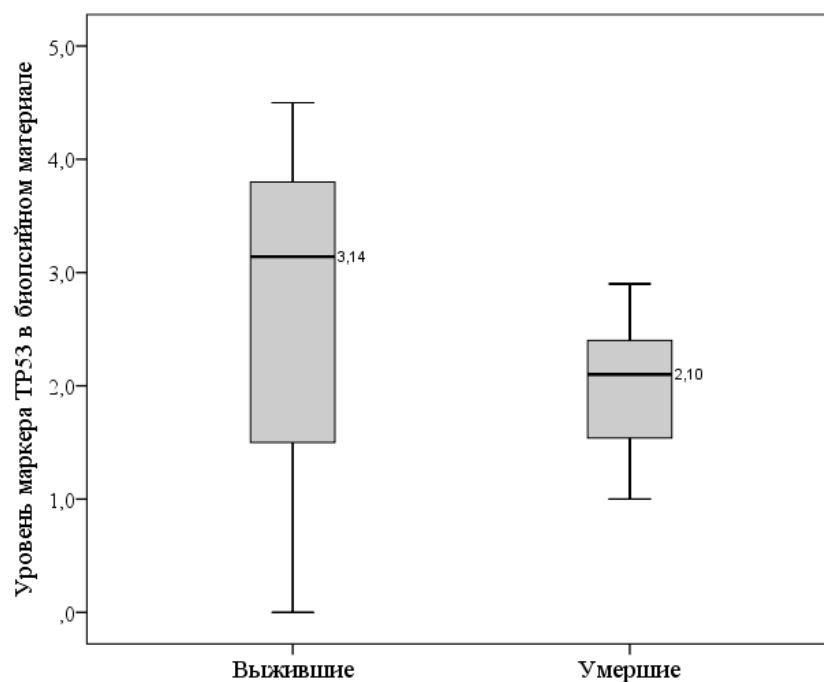


Рисунок 3.21 – Сравнение уровня маркера TP53 в биопсийном материале в зависимости от исхода заболевания

Медиана уровня маркера TP53 в биопсийном материале составила у пациентов с зарегистрированным в процессе наблюдения летальным исходом 2,1 (ИКР 1,54-2,4), среди выживших пациентов показатель был выше, составляя 3,14 (ИКР 1,5-3,8). Различия уровней маркера TP53, оцененные в зависимости от исхода заболевания с помощью критерия Манна-Уитни, были статистически незначимыми ($p = 0,247$), однако с учетом изменения данных при построении регрессионной модели Кокса уровень значимости влияния данного фактора на вероятность летального исхода становился меньше критического ($p = 0,037$), что дает основания не сомневаться в его прогностическом значении.

Таким образом, нами были установлены три фактора, совместное влияние которых на вероятность летального исхода у пациентов с РЖ было существенным и имело прогностическое значение.

Также нами было оценено прогностическое значение факторов на вероятность рецидивирования опухоли. С помощью регрессионного анализа

Кокса была получена модель, включающая 4 фактора: наличие и распространенность метастазов в регионарных лимфоузлах, степень лечебного патоморфоза опухоли, уровни маркеров TP53 и Ki-67 в биопсийном материале.

Статистическая значимость полученной регрессионной модели была оценена при помощи критерия χ^2 , значение которого составило 22,525, что при количестве степеней свободы $f = 4$ соответствовало уровню значимости $p < 0,001$. Значения спрогнозированного изменения вероятности при изменениях каждого из факторов на единицу представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13

Оценка взаимосвязи спрогнозированных изменений вероятности рецидивирования с установленными факторами

Фактор	Изменения риска			p
	ОШ	95% ДИ	разность рисков	
TP53 (биопсийный материал)	0,062	0,005-0,74	-93,8%	0,028*
N (классификация TNM)	1361,1	1,8-1,02*10 ⁶	+1,36*10 ⁵ %	0,033*
Патоморфоз (по JRSGC)	8,29	1,26-54,81	+729%	0,028*
Ki-67 (биопсийный материал)	1,13	1,0-1,29	+13%	0,07

Примечание - * - влияние фактора на вероятность рецидивирования статистически значимо ($p < 0,05$)

Исходя из полученных результатов, вероятность рецидивирования РЖ после проведенного лечения увеличивались при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах в 1361 раз, при увеличении степени лечебного патоморфоза – в 8,29 раза, при увеличении уровня маркера Ki-67 на 1% – в 1,13 раза. Увеличение уровня маркера TP53 снижало вероятность рецидивирования в 16,1 раза.

Влияние фактора наличия метастазов в регионарных лимфатических

узлах на вероятность безрецидивного течения рака желудка после проведенного лечения оценено с помощью метода Каплана-Мейера на графике выживаемости (рисунок 3.22).

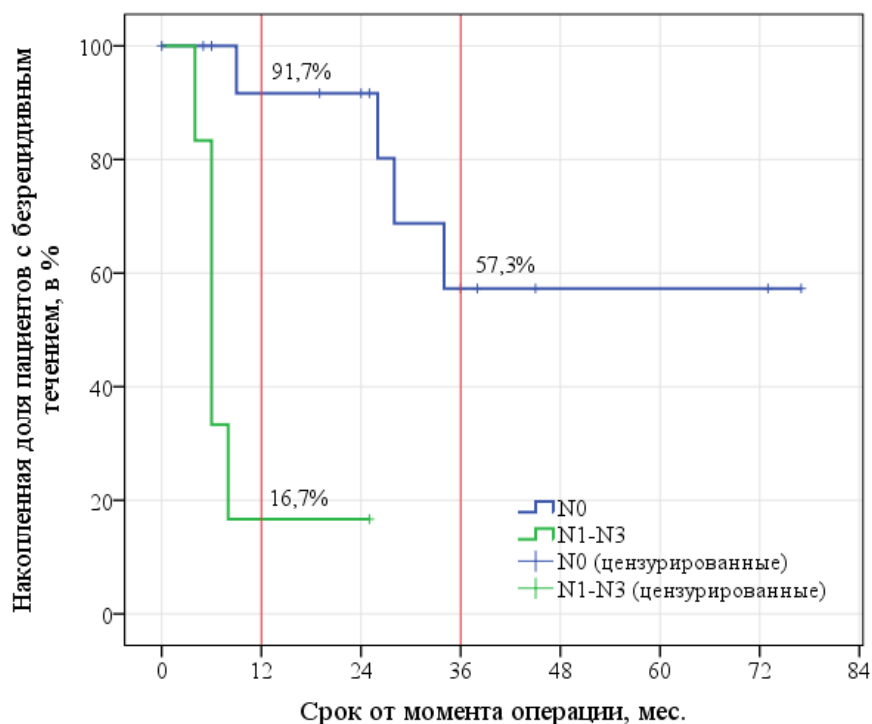


Рисунок 3.22 – График изменений вероятности безрецидивного течения рака желудка в зависимости от наличия метастазов в регионарных лимфоузлах

В результате проведенного анализа было установлено, что средний срок безрецидивного течения РЖ после ПНХЛТ у пациентов с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах составлял $54,95 \pm 8,51$ месяцев (95% ДИ: 38,27-71,62 месяцев), а при их выявлении – всего $9,17 \pm 2,93$ месяцев (95% ДИ: 3,43-14,91 месяцев). Исходя из полученного графика, частота пациентов с безрецидивным течением заболевания через 1 год после лечения при стадии N0 составляла 91,7%, трехлетняя – 57,3%. При стадии N1-N3 одногодичная частота безрецидивного течения составляла 16,7%, трехлетние наблюдения в данной подгруппе отсутствовали.

Влияние степени лечебного патоморфоза на вероятность безрецидивного течения также, как и при оценке выживаемости пациентов,

было изучено с помощью метода Каплана-Мейера на примере скорректированного бинарного показателя (рисунок 3.23).

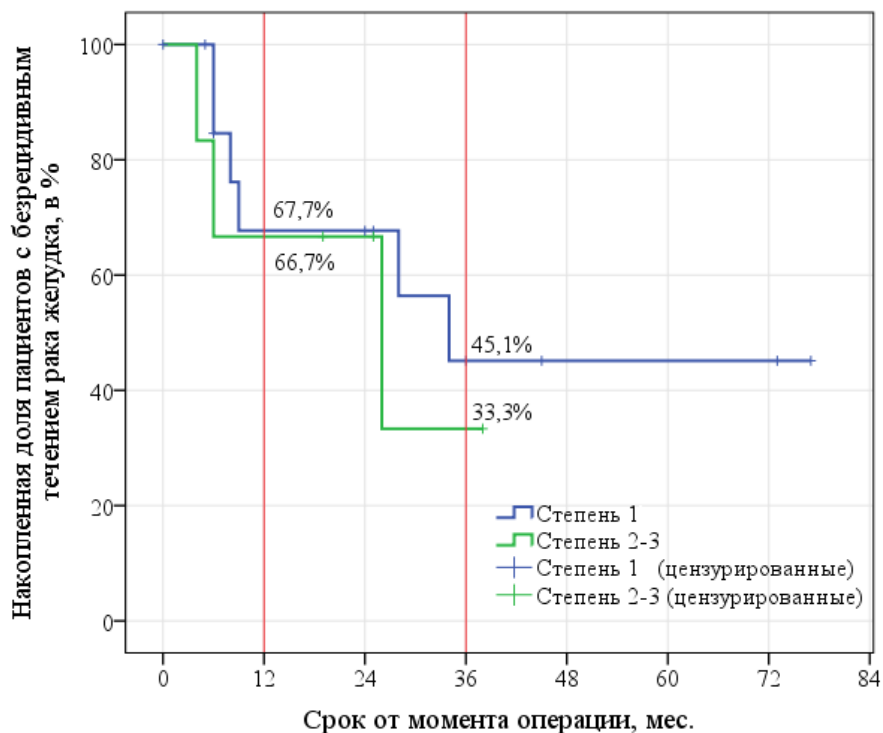


Рисунок 3.23 – График изменений вероятности безрецидивного течения рака желудка в зависимости от степени патоморфоза опухоли в процессе лечения

Согласно результатам исследования, среднее время безрецидивного течения РЖ после лечения у пациентов с 1 степенью патоморфоза составило $44,11 \pm 9,43$ месяцев (95% ДИ: 25,63-62,58 месяцев), тогда как при степени 2-3 патоморфоза показатель составлял $23,0 \pm 5,92$ месяцев (95% ДИ: 11,39-34,61 месяцев). Согласно представленному графику, годовичная частота безрецидивного течения имела сопоставимые значения, составляя, соответственно, 67,7% и 66,7%. Различия показателя становились заметными через 2 года после лечения, трехлетняя частота безрецидивного течения рака желудка после лечения составляла при 1 степени 45,1%, при 2-3 степени патоморфоза – 33,3%.

Результаты сравнения уровня маркера TP53 у исследуемых в зависимости от наличия установленного рецидива рака желудка после

лечения представлены на рисунке 3.24.

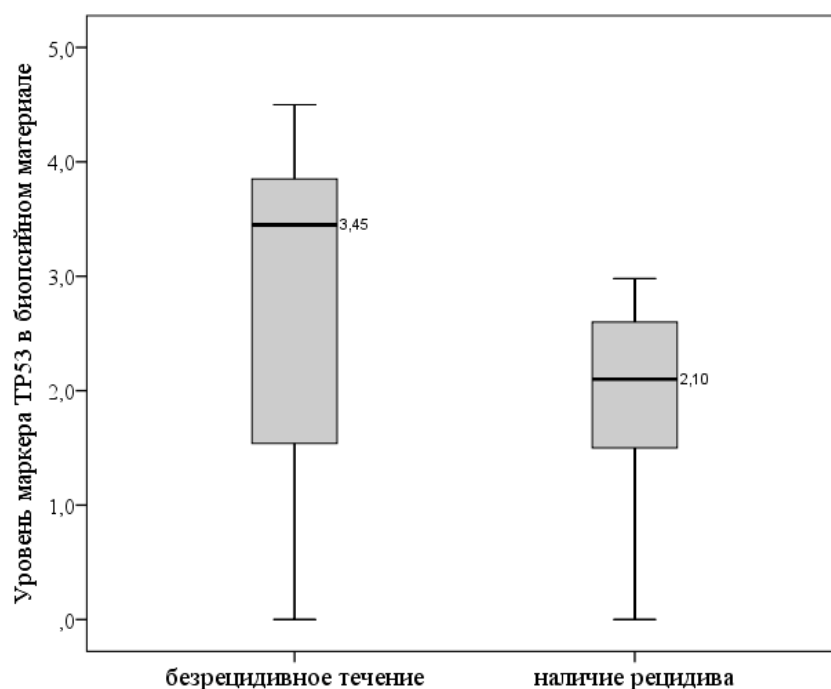


Рисунок 3.24 – Сравнение уровня маркера TP53 в биопсийном материале в зависимости от наличия рецидива рака желудка после лечения

Медиана уровня маркера TP53 в биопсийном материале составила у пациентов с зарегистрированным рецидивом РЖ после лечения 2,1 (ИКР 1,5-2,6), среди пациентов с безрецидивным течением показатель был выше, составляя 3,45 (ИКР 1,54-3,85). Различия уровней маркера TP53, оцененные в зависимости от наличия рецидива заболевания с помощью критерия Манна-Уитни, оказались статистически незначимыми ($p = 0,165$), однако уровень значимости влияния фактора в составе комплексной прогностической модели ($p = 0,028$) был достаточным для признания существенной связи с данным исходом.

Медианы уровня маркера Ki-67 у пациентов с зарегистрированным рецидивом РЖ и с безрецидивным течением были равны, составляя 60%, и не имели существенных различий ($p = 0,857$), однако в случае учета сроков наступления рецидива при построении регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса уровень значимости данного фактора $p = 0,07$

не позволял исключить его предиктивное значение, заключающееся в существенном сокращении сроков наступления рецидива при увеличении уровня Ki-67 в биопсийном материале.

Таким образом, описанные выше четыре фактора оказывали существенное влияние на вероятность и сроки безрецидивного течения у пациентов с РЖ.

3.4. Результаты КТ исследования

По данным КТ были отмечены следующие качественные симптомы изменения опухоли независимо от вида лечения: исчезновение экзофитного и экзогастрального компонентов опухоли; появление границы между опухолью желудка и окружающими органами; уменьшение степени вовлечения двенадцатиперстной кишки и пищевода; уменьшение числа и размеров регионарных лимфатических узлов. После проведенной НТ более однородная структура визуализировалась в нативную фазу КТ-исследования в 93,3% случаев и встречалась среди больных с 1 степенью, в 65,2% у больных – со 2 степенью патоморфоза и всего в 13% случаев – при 3 степени патоморфоза, для которой более характерной оказалась неоднородная структура опухоли по данным МСКТ, отмечавшаяся в 87% случаев ($p < 0,001$). Следует отметить, что до проведения лечения неоднородность структуры отмечалась в 100% случаев при всех степенях патоморфоза.

На рисунке 3.25 изображено, что у больного К. до лечения был выявлен рак большой кривизны желудка с прорастанием в селезенку (T4bN0M0, лечебный патоморфоз 1b степени), неоднородностью структуры; после лечения визуализировалось уменьшение размеров и более однородная структура, а у больного В. до лечения наблюдался рак кардиального отдела желудка по малой кривизне (T4aN0M0, лечебный патоморфоз 3 степени), структура опухоли была неоднородная, после лечения же визуализировалась динамика в виде уменьшения размеров, при этом структура опухоли была

неоднородна.

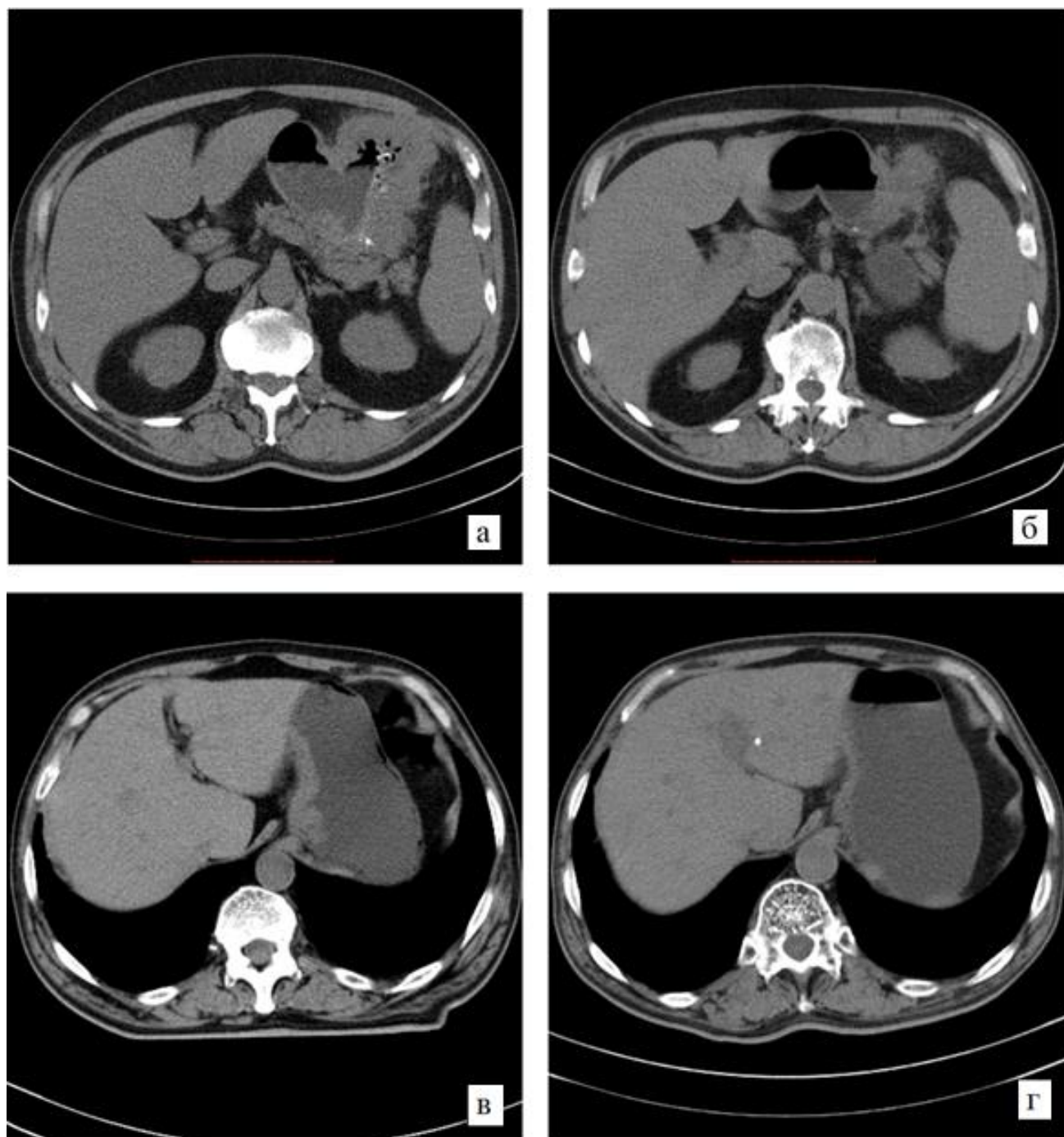


Рисунок 3.25(а-г) – КТ-картина рака желудка на примере больного К. до лечения (а) и после (б), а также больного В. до лечения (в) и после (г)

Сопоставление частоты случаев неоднородной структуры опухоли, выявленной в нативную фазу до и после НТ показано на рисунке 3.26.

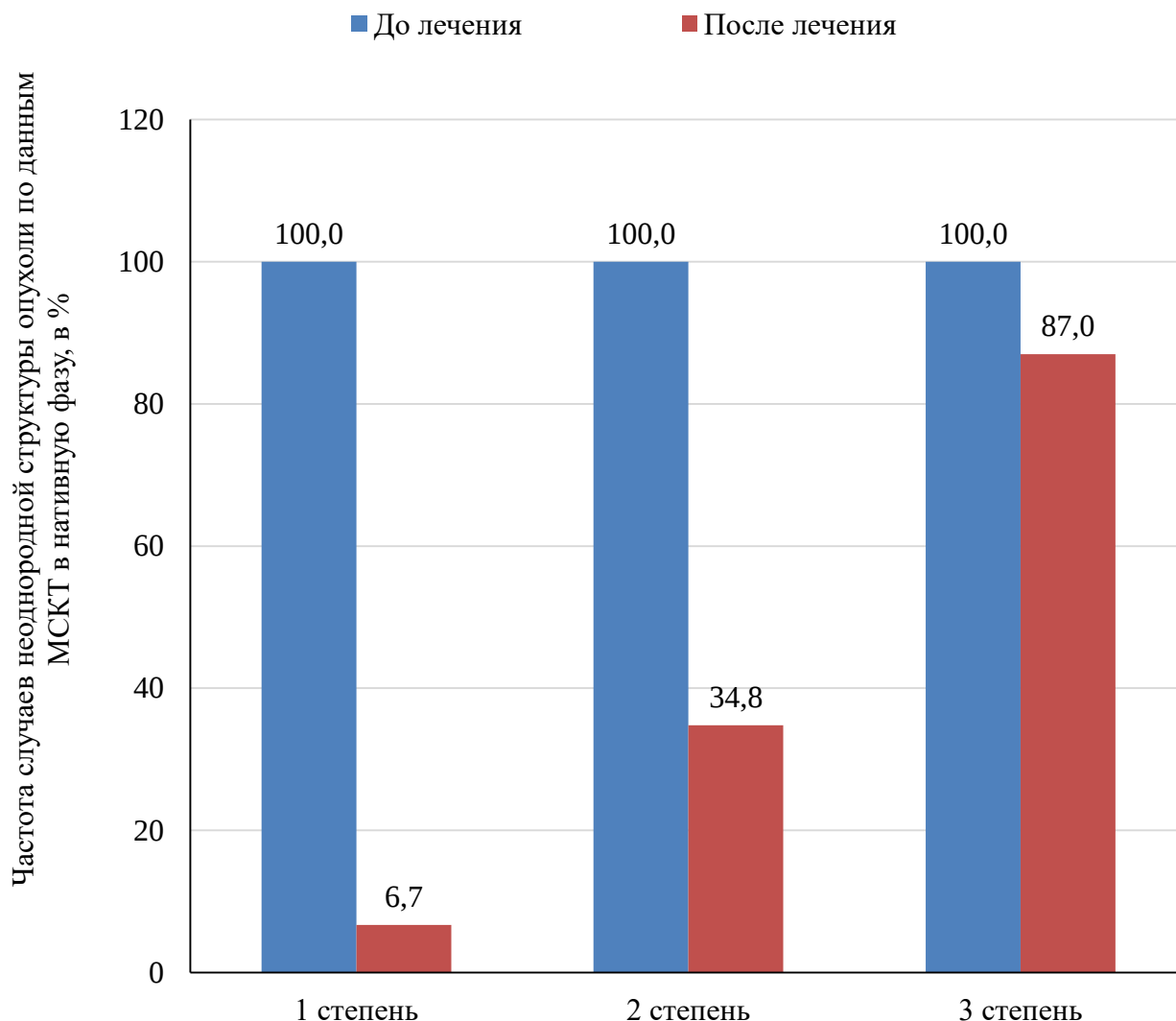


Рисунок 3.26 – Изменения частоты случаев неоднородной структуры опухоли в нативную фазу в зависимости от степени лечебного патоморфоза

При оценке изменений характера накопления контраста в артериальную фазу контрастирования при 2 и 3 степенях патоморфоза отмечалось отсутствие динамики. Практически во всех случаях накопление контраста было слабым, неравномерным, охватывало все слои желудка. Среди пациентов с 1 степенью патоморфоза отмечалось существенное снижение частоты неравномерного накопления контраста с 73,3 до 20%. Динамика частоты данного симптома представлена на рисунке 3.27.

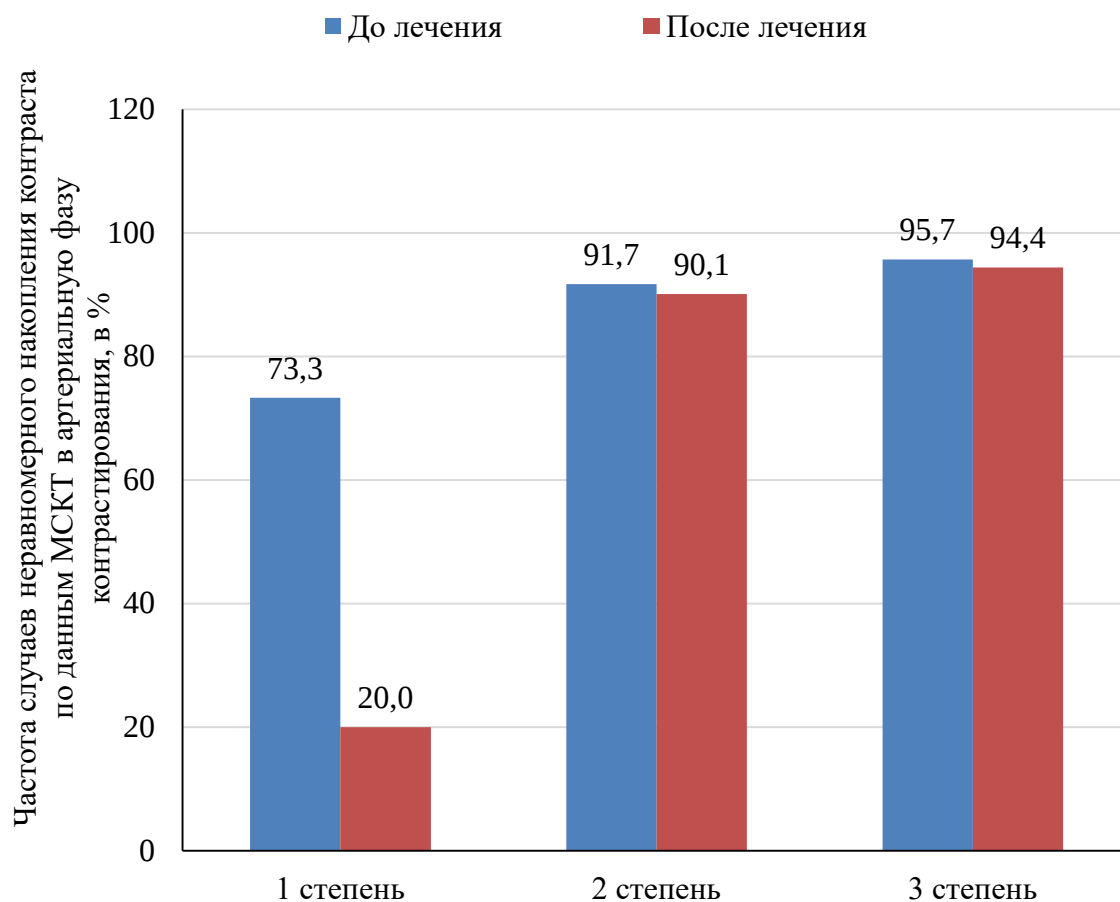


Рисунок 3.27 – Изменения частоты случаев неравномерного накопления контраста в артериальную фазу контрастирования в зависимости от степени патоморфоза

Патогномоничным КТ-симптомом для группы с 1 степенью лечебного патоморфоза явилось подобие «слоистости» после НТ в артериальную фазу контрастного усиления и отсутствующая среди других категорий пациентов ($p_{1-3} = 0,025$).

На рисунке 3.28 изображено КТ больного Т. с раком кардиального отдела желудка по малой кривизне (T2N0M0, лечебный патоморфоз 1b степени) и артериальной фазой контрастного усиления до лечения, что характеризовалось неоднородной структурой, при этом слои не

прослеживались, однако через 4 недели после курса ПНХЛТ было отмечено уменьшение размеров опухоли и исчезновение экзофитного компонента, появилось подобие слоистости.

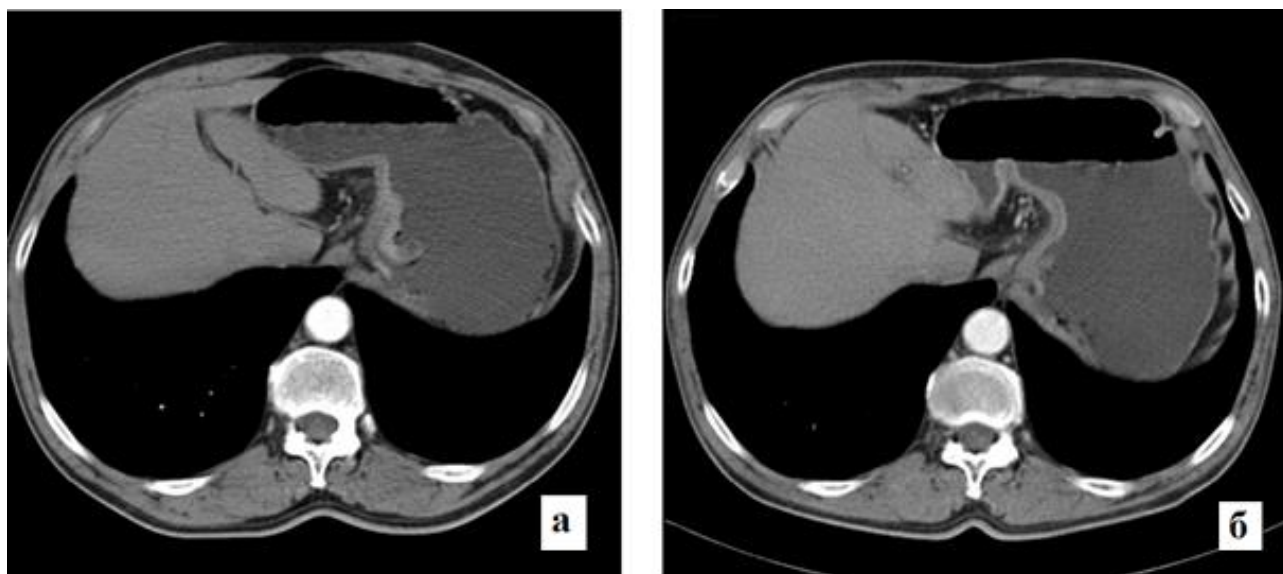


Рисунок 3.28(а-б) – КТ- симптом «слоистости» на примере больного Т. до лечения (а) и после (б)

В остальные фазы контрастного усиления также происходили изменения, но они не являются столь показательными, как вышеизложенные.

Для объективизации полученных данных нами были сопоставлены количественные КТ-симптомы до и после НТ больных раком желудка в зависимости от степени патоморфоза. Полученные данные представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.14

Сравнение данных КТ до и после НТ в зависимости от степени патоморфоза

КТ- симптомы	Степень патоморфоза						P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₃
	1		2		3			
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃		

Толщина опухоли, мм								
До лечения	16	13,5-17,5	25	22-32	18	14,5-24,5	0,062	0,168
После лечения	12	11-13,5	19	15-21	13	11-16,5	0,332	0,334
Длина опухоли, мм								
До лечения	84	59,5-111,5	67	56,5-75,5	92	62-131	0,442	0,622
После лечения	80	53,5-98	43	41,5-50,5	60	48-97	0,275	0,633
Ширина опухоли, мм								
До лечения	40	32,5-45	50	47,5-55	50	37,5-65	0,143	0,076
После лечения	35	25-42,5	50	47,5-50	40	35-45	0,102	0,199
Денситометрическая плотность опухоли, НУ								
До лечения (нативная фаза)	34,88	31,11-39,57	32,05	31,10-32,88	39,02	32,9-40,53	0,263	0,362
После лечения (нативная фаза)	24,41	22,46-30,04	27,91	25,41-29,35	35,85	31,41-38,91	<0,001*	<0,001*
До лечения (артериа л. фаза)	67,08	54,85-81,38	51,86	45,18-57,94	54,0	47,58-64,70	0,115	0,055
После лечения	47,33	34,1-51,38	36,85	35,72-42,56	53,67	40,3-63,27	0,064	0,043*

(артерия л. фаза)								
До лечения (портал. фаза)	93,48	75,72-97,37	59,64	45,16-74,11	81,5	65,12-91,79	0,316	0,387
После лечения (портал. фаза)	61,11	46,21-86,6	-	-	76,92	63,61-84,18	0,558	0,306
До лечения (вен. фаза)	93,78	71,73-104,5	74,61	58,57-77,96	86,95	72,44-95,92	0,306	0,552
После лечения (вен. фаза)	66,41	61,41-90,32	63,73	63,34-72,88	71,82	60,86-88,63	0,885	0,662

Примечание - * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно полученным данным, денситометрическая плотность опухоли в нативную фазу после НТ статистически значимо различалась в зависимости от степени патоморфоза. Наибольшее значение медианы плотности опухоли наблюдалось у пациентов с 3 степенью патоморфоза и составляло 35,85 (ИКР: 31,41-38,91). При 1 и 2 степенях патоморфоза значения показателя были существенно ниже, составляя 24,41 (ИКР: 22,46-30,04) и 27,91 (ИКР: 25,41-29,35), соответственно. Следует отметить, что до проведения НТ средние значения денситометрической плотности опухоли в нативную фазу, определенные при различных степенях патоморфоза, были сопоставимыми ($p = 0,263$). На рисунке 3.29 проведено сравнение уровней показателя.

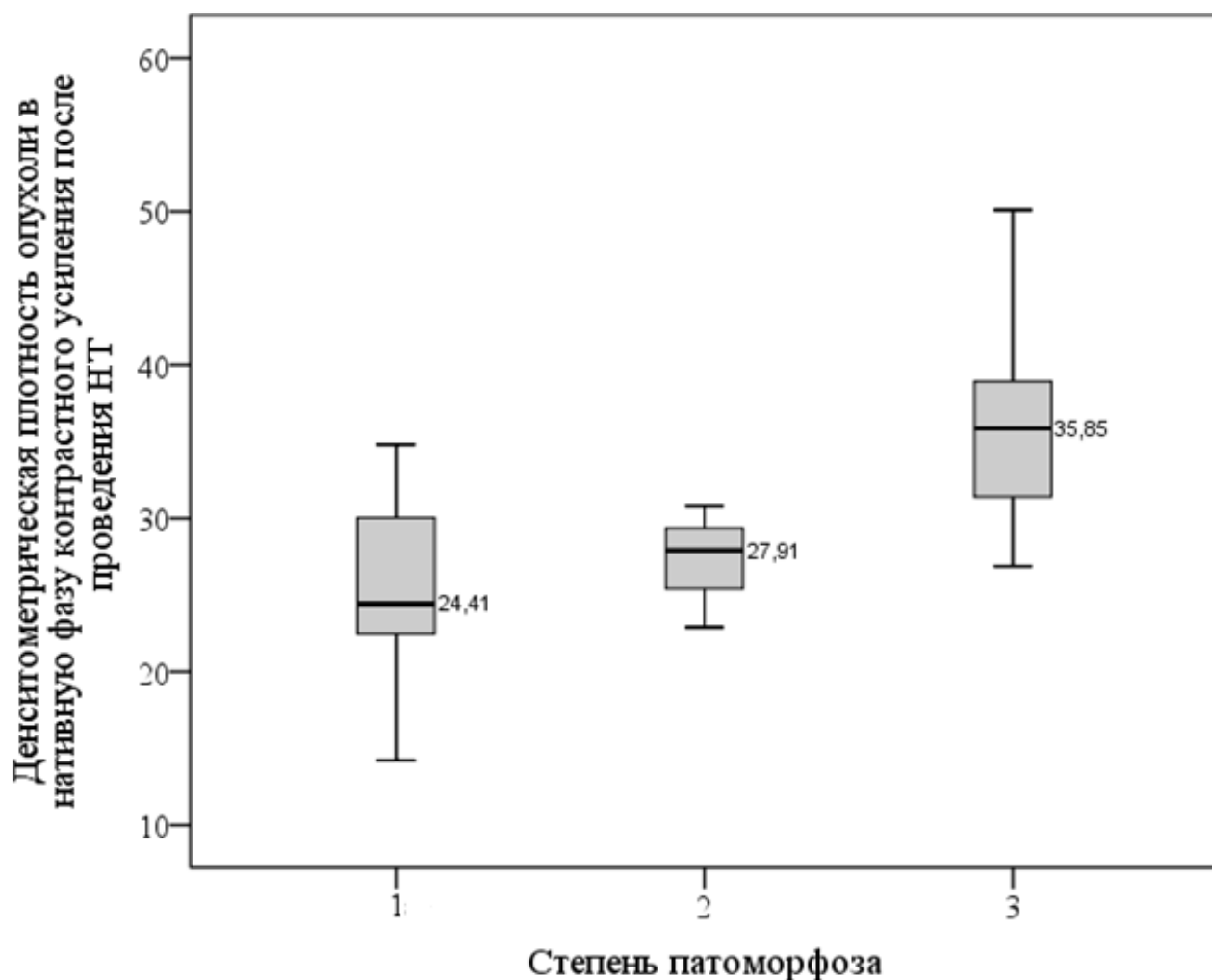


Рисунок 3.29 – Сравнение показателей денситометрической плотности РЖ (HU) в нативную фазу после НТ в зависимости от степени патоморфоза

Также на этапе после НТ статистически значимо различалась денситометрическая плотность опухоли в артериальную фазу контрастного усиления у пациентов с патоморфозом 1 степени и патоморфозом 3 степени ($p = 0,043$). Медиана плотности опухоли у пациентов 3 степени патоморфоза была существенно выше и составляла 53,67 (ИКР: 40,3-63,27), в то время как при 1 степени патоморфоза составляла 47,33 (ИКР: 34,1-51,38), а при 2 степени – 36,85 (ИКР: 35,72-42,56). Указанные значения графически показаны на рисунке 3.30.

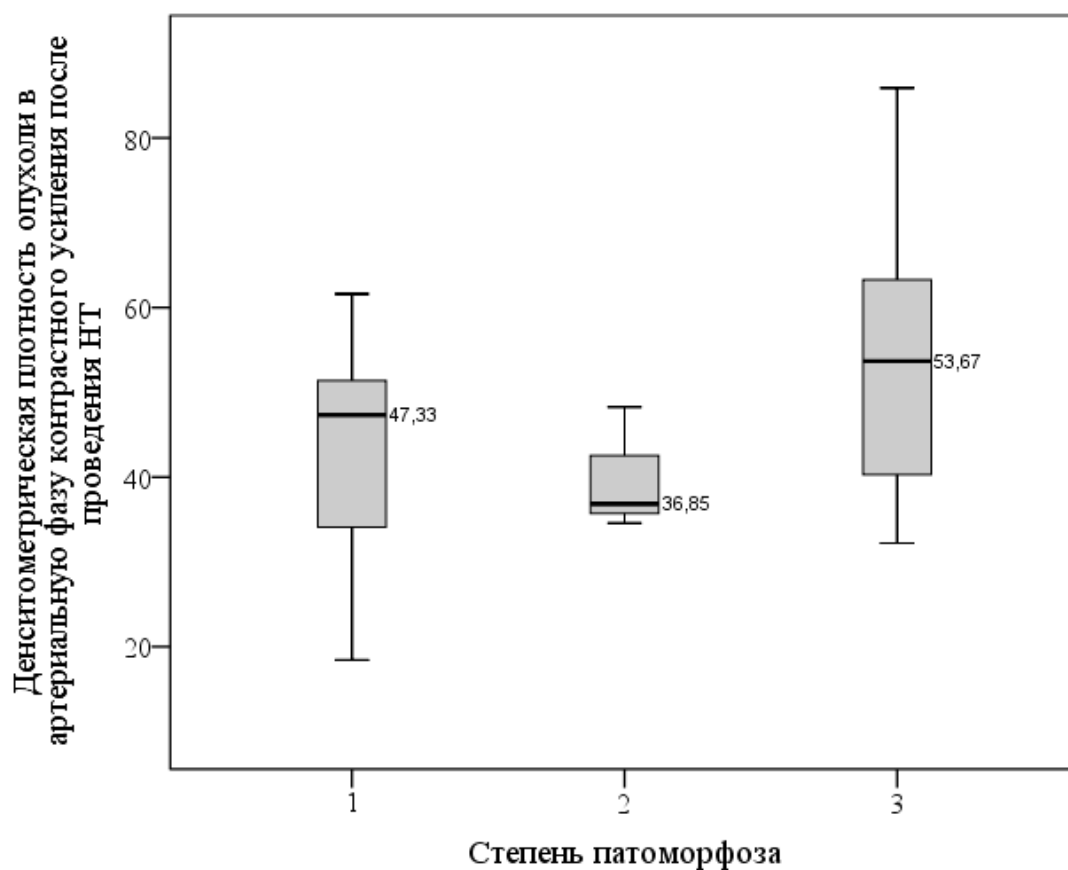


Рисунок 3.30 – Сравнение показателей денситометрической плотности РЖ (НУ) в артериальную фазу контрастного усиления после НТ в зависимости от степени патоморфоза

По другим КТ-признакам статистически значимых различий выявлено не было. Далее было проведено сравнение показателей выраженности динамики изменений количественных КТ-симптомов опухоли, что приведено в таблице 3.15.

Таблица 3.15

Сравнение динамики показателей КТ признаков РЖ в зависимости от степени патоморфоза

КТ-симптом	Степень патоморфоза						P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₃
	1		2		3			
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃		
Толщина, %	-19	-33; -11	-41	-41,5; -	-25	-32; -14	0,204	0,520

				32,5				
Длина, %	-15	-26,5; - 4	-31	-35,5; - 19	-24	-34; -10	0,232	0,143
Ширина, %	-17	-35; -11	0	-8,5; 0	-15	-32; 0	0,436	0,569
Денситометрическая плотность опухоли (нативная фаза), %	-22	-38; 12	-17	-20,5; 10,5	0,2	-11,5; 2,5	<0,001*	<0,001*
Денситометрическая плотность опухоли (артериальная фаза), %	-31	-41,5; - 13,5	-7	-26,5; - 5,5	-2	-18; 9,5	<0,001*	<0,001*
Денситометрическая плотность опухоли (портальная фаза), %	- 25,5	-35,5; - 18	-	-	-4	-33; 18,5	0,314	0,165
Денситометрическая плотность опухоли (венозная фаза), %	- 14,5	-27; -11	-15	-19; 16,5	-9,5	-22,5; 3	0,474	0,220

Примечание - * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно полученным нами данным, статистически значимо различалась динамика денситометрической плотности опухоли в нативную и артериальную фазу контрастного усиления в процессе НТ у пациентов в зависимости от степени патоморфоза, как при сравнении всех групп, так и при сравнении 1 и 3 степеней ($p < 0,001$ в обоих случаях).

Среди пациентов с 1 степенью патоморфоза плотность опухоли в нативную фазу в результате НТ снижалась, в среднем, на 22%, а у пациентов с 3 степенью патоморфоза оставалась примерно на том же уровне (увеличилась на 0,2%), что графически отображено на рисунке 3.30.

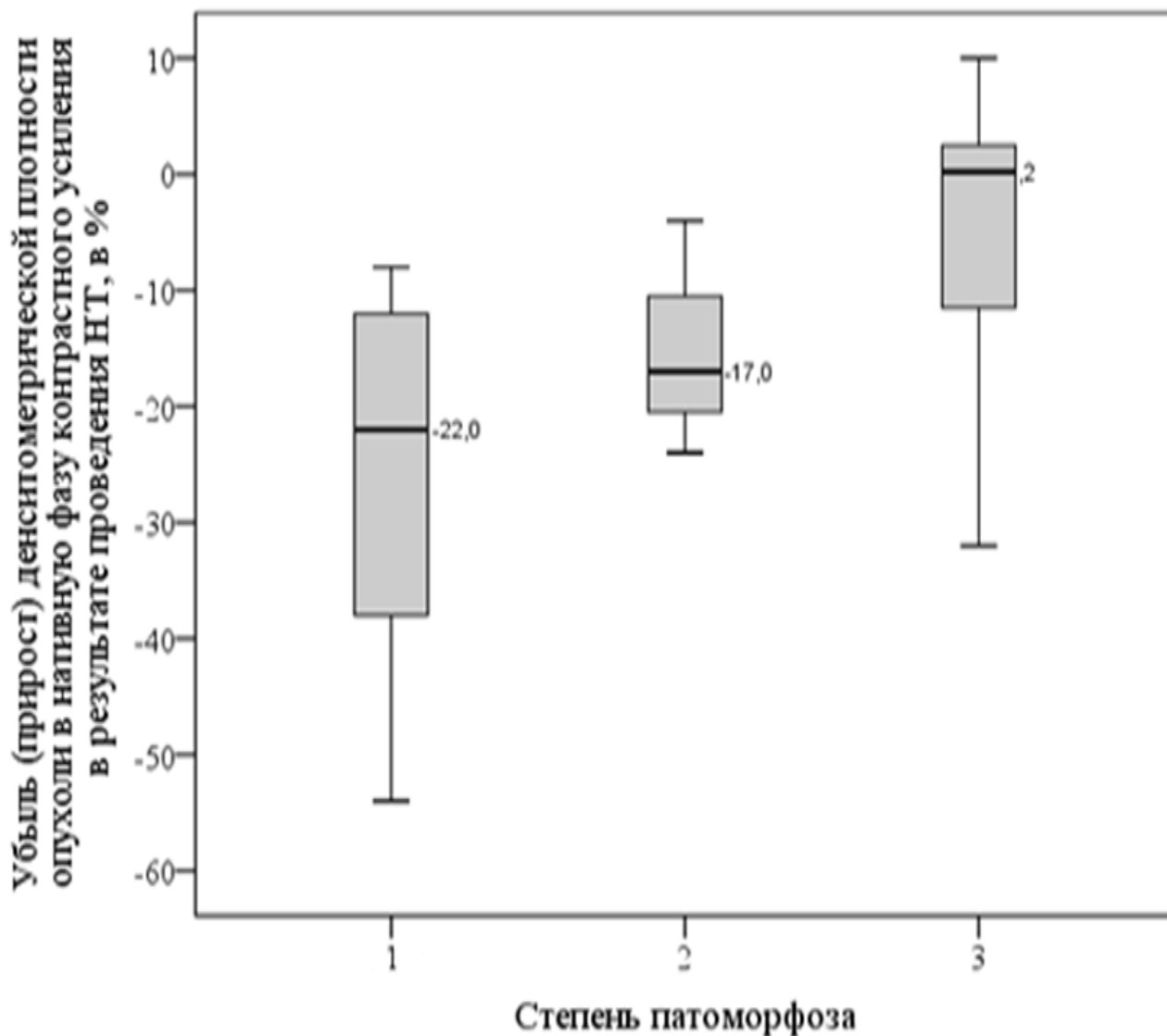


Рисунок 3.31 – Сравнение убыли (прироста) денситометрической плотности опухоли, измеренной в нативную фазу, в результате НТ (в %)

Аналогичным образом характеризовались изменения денситометрической плотности опухоли в артериальную фазу контрастного усиления после НТ: у пациентов 1 степени патоморфоза средний показатель снижался на 31%, а у пациентов 3 степени патоморфоза на 2%. Показатели были сопоставлены графически на рисунке 3.32.

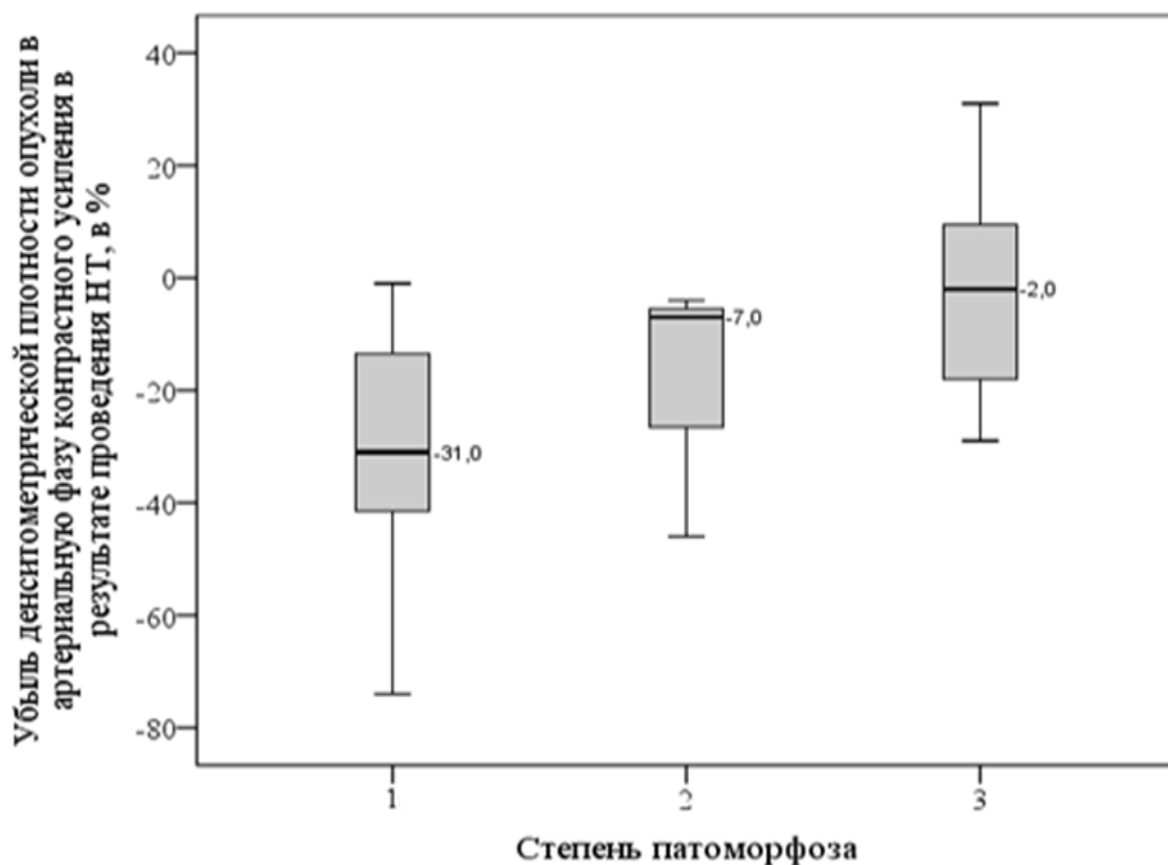


Рисунок 3.32 – Сравнение убыли денситометрической плотности опухоли, измеренной в артериальную фазу контрастного усиления, в результате НТ (в %)

Снижение денситометрической плотности опухоли в нативную и артериальную фазы контрастного усиления у пациентов со 2 степенью патоморфоза в результате проведения НТ принимало промежуточные значения между 1 и 3 степенями, составляя 17% и 7% соответственно. Динамика других показателей не имела статистически значимых различий в зависимости от степени патоморфоза.

Глава 4. Обсуждение полученных результатов

Выбирая дизайн и основные положения планируемого исследования, мы приняли во внимание накопленный отечественный и мировой опыт по вопросам оценки эффектов неoadьювантной терапии, а также собственные результаты [8, 17, 19, 20, 24, 48, 49, 51, 52].

Одной из основных задач всех исследований было изучение терапевтического патоморфоза. Именно частота полной морфологической регрессии рассматривается в качестве основного критерия непосредственной эффективности неoadьювантной терапии. Но, одним из основных недостатков неoadьювантной терапии, вызывающих наибольшую критику, является отсрочка выполнения основного метода лечения – оперативного вмешательства. В связи с этим обоснован вопрос – не приводит ли это к ухудшению результатов лечения, особенно в тех случаях, когда опухоль не отвечает на проводимую терапию? Blank S. et al. опубликовали отдаленные результаты лечения 607 пациентов, из них 111 больных раком пищевода, 293 – кардиоэзофагеальной зоны, РЖ – 203. Все случаи клинически были расценены как T4a/b или N+. Неoadьювантная терапия была проведена 281 больному, в том числе химиотерапия – 190, химиолучевая терапия – 91, хирургическое лечение – 326 пациентам. «Респонденты», т.е. те случаи, когда в препарате наблюдали <10% резидуальной опухоли, составили 29% (76 больных). В этих случаях был отмечен достоверно более высокий процент R0 операций ($p < 0,001$) при равных показателях послеоперационной летальности. Медиана выживаемости у «респондентов» составила 43,5 месяцев; у «нереспондентов» – 24,3 месяца; при хирургическом лечении – 20,8 месяцев. Таким образом, авторы продемонстрировали достоверное увеличение показателя выживаемости у «респондентов» (при раке желудка $p = 0,017$) и равные показатели выживаемости у «нереспондентов» и при хирургическом лечении [141].

Осенью 2015 г. были опубликованы отдаленные результаты многоцентрового рандомизированного исследования CROSS, в котором изучалась эффективность неoadъювантной химиолучевой терапии (СОД 42,4 Гр за 23 фракции на фоне еженедельного введения карбоплатина и паклитаксела). Было включено 368 больных раком пищевода и кардиоэзофагеальной зоны. При медиане наблюдения 84 месяца медиана общей выживаемости была статистически достоверно выше при комбинированном лечении – 48,6 и 24,0 месяцев, в том числе когда опухоль имела строение аденокарциномы, – 43,2 и 27,1 месяцев соответственно. Те же статистически значимые различия сохранялись для безрецидивной выживаемости – 37,7 и 16,2 месяцев; 29,9 и 17,7 месяцев соответственно. Авторы заключили, что у больных раком пищевода и кардиоэзофагеальной зоны неoadъювантная химиолучевая терапия достоверно улучшает отдаленные результаты лечения и должна рассматриваться как стандартный метод лечения [125].

По данным Жандосова О. К. и соавт., проведение неoadъювантной терапии пациентам местно-распространенной формой рака желудка приводит к полной или частичной регрессии опухоли, что подтверждается результатами морфологического исследования патоморфозом различной степени выраженности. Указанный вывод соответствует нашим данным, поскольку нами было выявлено, что при проведении ПНХЛТ возникает выраженный патоморфоз опухоли при сравнении с группой больных, которым проводилась НХТ (соответственно, 36,6% и 0% опухолей с патоморфозом 1 степени), что свидетельствует об эффективности предлагаемого метода предоперационного лечения РЖ. Также в этом исследовании при морфологическом исследовании операционного материала выявлен лечебный патоморфоз 1-2 степени у 18 пациентов (29,0%), в 7 случаях (11,3%) достигнут лечебный патоморфоз 3 степени. Кроме того, в 3 случаях (4,8%) отмечена полная регрессия опухоли, у этих же больных при морфологии выявлены некротические изменения в

метастатических лимфоузлах (патоморфоз 3-4 ст.). В 34 (54,9%) случаях морфологическое исследование послеоперационного материала не выявило эффекта предоперационной неоадьювантной терапии[14].

В сравнении с этими данными, в нашем исследовании были получены аналогичные показатели. Тем не менее, отличие нашей работы от предложенной выше состоит в применении пролонгированной неоадьювантной химиолучевой терапии. В особенности, нами получен статистически значимый уровень различий распределения, исследуемых по степеням лечебного патоморфоза в зависимости от проводимого предоперационного лечения ($p < 0,05$). При этом установлено, что лечебный патоморфоз 1 степени определялся только среди пациентов, получавших предоперационную ПНХЛТ (36,6%), а в группе пациентов, получавших НХТ, отмечалось наибольшее количество случаев 3 степени патоморфоза (71,0%). Больные со второй степенью патоморфоза занимали промежуточное значение. При проведении ПНХЛТ возникает выраженный патоморфоз опухоли (1 степени), что свидетельствует об эффективности предлагаемого метода предоперационного лечения РЖ.

В исследованиях других авторов также были получены схожие результаты. По данным С.Г. Афанасьева и соавт. неоадьювантная химиотерапия по схеме FOLFOX при местнораспространенном раке желудка характеризуется хорошей переносимостью, не утяжеляет течение послеоперационного периода, значимо улучшает отдаленные результаты лечения [4].

В диссертации Мамулян Х. Г. представлены данные динамики функции безрецидивной выживаемости достоверно доказывала эффективность неоадьювантной химиоиммунотерапии с ронколейкином при II-III стадиях рака желудка начиная с 24 месяца после операции. В 27 месяце в контрольной группе безрецидивная выживаемость составила 52,9%, а в основной 73,2% (p

<0,05) [33].

В соответствии с результатами нашего исследования, среднее время выживаемости пациентов с 1 степенью патоморфоза составило $52,66 \pm 9,81$ месяцев (95% ДИ: 33,43-71,88 месяцев), тогда как при степени 2-3 патоморфоза показатель составлял $23,0 \pm 5,92$ месяцев (95% ДИ: 11,39-34,61 месяцев). Одногодичная выживаемость составляла, соответственно, 74,7% и 66,7%, то есть, в отличие от фактора наличия метастазов в регионарных лимфоузлах, степень патоморфоза в меньшей степени влияла на ближайшие результаты лечения. Однако трехлетняя выживаемость имела более выраженные различия: при 1b степени составляла 59,7%, при 2-3 степени патоморфоза – 33,3%.

В результате проведенного анализа было установлено, что средний срок безрецидивного течения РЖ после ПНХЛТ у пациентов с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах составлял $54,95 \pm 8,51$ месяцев (95% ДИ: 38,27-71,62 месяцев), а при их выявлении – всего $9,17 \pm 2,93$ месяцев (95% ДИ: 3,43-14,91 месяцев). Частота пациентов с безрецидивным течением заболевания через 1 год после лечения при стадии N0 составляла 91,7%, трехлетняя – 57,3%. При стадиях N1-N3 одногодичная частота безрецидивного течения составляла 16,7%, трехлетние наблюдения в данной подгруппе отсутствовали.

Согласно результатам исследования, среднее время безрецидивного течения РЖ после лечения у пациентов с 1 степенью патоморфоза составило $44,11 \pm 9,43$ месяцев (95% ДИ: 25,63-62,58 месяцев), тогда как при степени 2-3 патоморфоза показатель составлял $23,0 \pm 5,92$ месяцев (95% ДИ: 11,39-34,61 месяцев). Одногодичная частота безрецидивного течения имела сопоставимые значения, составляя, соответственно, 67,7% и 66,7%. Различия показателя становились заметными через 2 года после лечения, трехлетняя частота безрецидивного течения рака желудка после лечения составляла при

1 степени 45,1%, при 2-3 степени патоморфоза – 33,3%.

В литературе также приводятся случаи полной патоморфологической регрессии опухоли желудка после ПНХЛТ, что противопоставляется только оперативному вмешательству [23, 45, 46, 60,125].

Все больше появляется работ о длительной выживаемости пациентов после ПНХЛТ [117]. Так, по данным Афанасьева С. Г. и соавт. при оценке непосредственной эффективности неoadъювантной химиотерапии частота полных регрессий первичной опухоли составила 10,3%, частичных регрессий – 62,1%. В 34,5% наблюдений зафиксирован феномен «downstaging» – уменьшение стадии. Двухлетняя безрецидивная выживаемость в основной группе составила 82,1%, в контрольной – 68,8% ($p > 0,05$) [39].

Успешное применение ПНХЛТ показало себя при лечении опухолей других локализаций, что было отмечено ранее в обзоре литературы.

По данным Аглуллиной М. В. и соавт. на основании 10 исследований, максимальная совместная чувствительность и специфичность для КТ, эндоскопического УЗИ и ФДГ-ПЭТ составляет 54, 86 и 85% соответственно, расчетные значения специфичности КТ, эндоскопического УЗИ и ФДГ-ПЭТ (значения, которые соответствуют желаемому уровню чувствительности 90%) – 13, 78 и 78%, соответственно. Авторы также отмечают, что в настоящее время ФДГ-ПЭТ/КТ с измерением изменения степени и интенсивности накопления 18 фтордезоксиглюкозы представляется лучшим методом визуализации не только ответа опухоли, но и раннего реагирования опухоли на химио-лучевую терапию у больных раком желудка [65].

В нашем исследовании мы применяли КТ. По данным КТ были отмечены следующие качественные симптомы регрессии опухоли независимо от вида лечения: исчезновение экзофитного и экзогастрального компонентов опухоли; появление границы между опухолью желудка и окружающими органами; уменьшение степени вовлечения двенадцатиперстной кишки и

пищевода; уменьшение числа и размеров регионарных лимфатических узлов. После проведенной НТ более однородная структура визуализировалась в нативную фазу КТ-исследования в 93,3% случаев и встречалась среди больных с 1 степенью, в 65,2% у больных – со 2 степенью патоморфоза и всего в 13% случаев – при 3 степени патоморфоза, для которой более характерной оказалась неоднородная структура опухоли по данным МСКТ, отмечавшаяся в 87% случаев ($p < 0,001$). Следует отметить, что до проведения лечения неоднородность структуры отмечалась в 100% случаев при всех степенях патоморфоза. При оценке изменений характера накопления контраста в артериальную фазу контрастирования при 2 и 3 степенях патоморфоза отмечалось отсутствие динамики. Практически во всех случаях накопление контраста было слабым, неравномерным, охватывало все слои желудка. Среди пациентов с 1 степенью патоморфоза отмечалось существенное снижение частоты неравномерного накопления контраста с 73,3 до 20%. Патогномоничным КТ-симптомом для группы с 1 степенью лечебного патоморфоза явилось подобие «слоистости» после НТ в артериальную фазу контрастного усиления и отсутствующая среди других категорий пациентов ($p_{1-3} = 0,025$). Согласно полученным данным, денситометрическая плотность опухоли в нативную фазу после НТ статистически значимо различалась в зависимости от степени патоморфоза. Наибольшее значение медианы плотности опухоли наблюдалось у пациентов с 3 степенью патоморфоза и составляло 35,85 (ИКР: 31,41-38,91). При 1 и 2 степенях патоморфоза значения показателя были существенно ниже, составляя 24,41 (ИКР: 22,46-30,04) и 27,91 (ИКР: 25,41-29,35), соответственно. Следует отметить, что до проведения НТ средние значения денситометрической плотности опухоли в нативную фазу, определенные при различных степенях патоморфоза, были сопоставимыми ($p = 0,263$). Также на этапе после НТ статистически значимо различалась денситометрическая плотность опухоли в артериальную фазу контрастного

усиления у пациентов с патоморфозом 1 степени и патоморфозом 3 степени ($p = 0,043$). Медиана плотности опухоли у пациентов 3 степени патоморфоза была существенно выше и составляла 53,67 (ИКР: 40,3-63,27), в то время как при 1 степени патоморфоза составляла 47,33 (ИКР: 34,1-51,38), а при 2 степени – 36,85 (ИКР: 35,72-42,56). Согласно полученным нами данным, статистически значимо различалась динамика денситометрической плотности опухоли в нативную и артериальную фазу контрастного усиления в процессе НТ у пациентов в зависимости от степени патоморфоза, как при сравнении всех групп, так и при сравнении 1 и 3 степеней ($p < 0,001$ в обоих случаях). Среди пациентов с 1 степенью патоморфоза плотность опухоли в нативную фазу в результате НТ снижалась, в среднем, на 22%, а у пациентов с 3 степенью патоморфоза оставалась примерно на том же уровне (увеличилась на 0,2%). Аналогичным образом характеризовались изменения денситометрической плотности опухоли в артериальную фазу контрастного усиления после НТ: у пациентов с 1 степенью патоморфоза средний показатель снижался на 31%, а у пациентов с 3 степенью патоморфоза на 2%. Снижение денситометрической плотности опухоли в нативную и артериальную фазы контрастного усиления у пациентов со 2 степенью патоморфоза в результате проведения НТ принимало промежуточные значения между 1 и 3 степенями, составляя 17% и 7% соответственно. Динамика других показателей не имела статистически значимых различий в зависимости от степени патоморфоза.

В 2019 году Seo S. H. et al. опубликовали исследования в отношении прогностических маркеров при раке желудка. Авторы выделили Ki-67[113]. В нашем исследовании мы использовали комплекс маркеров и также подтвердили эффективность Ki-67. Так, нами получено, что в результате сравнения абсолютной величины изменений уровня маркеров в зависимости от пола отмечались статистически значимые различия уровней p53 до и после проведенного лечения ($p = 0,049$). У мужчин данный показатель снижался на

40%, тогда как у женщин уровень p53 отличался стабильностью. Различия изменений содержания TP53 отличались близким к критическому уровню значимости ($p = 0,062$). Снижение данного маркера в ходе лечения было также более выраженным у мужчин. У лиц старше 60 лет отмечалось статистически значимое снижение содержания AURKA ($p = 0,027$) и p53 ($p = 0,008$). В обеих возрастных категориях пациентов в результате лечения существенно снижался уровень маркеров cyclin D1 ($p = 0,08$ в возрасте младше 60 лет и $p = 0,002$ в возрасте 60 лет и старше) и Ki-67 ($p = 0,027$ в возрасте младше 60 лет, $p = 0,001$ в возрасте 60 лет и старше). У лиц старшей возрастной категории также наблюдалась определенная тенденция к статистически значимому снижению уровня TP53 ($p = 0,061$). Исходя из данных сравнения абсолютной величины изменений уровня маркеров, характер изменений уровня маркера TP53 имел определенные различия в зависимости от возраста пациентов. У пациентов младше 60 лет медиана величины изменений составляла -0,6, что свидетельствовало о росте показателя в операционном материале по сравнению с биопсийным, тогда как в старшей возрастной группе отмечалось снижение показателя. Различия возрастных категорий пациентов по величине изменений уровня TP53 имели уровень значимости близкий к критическому ($p = 0,067$). Оценка статистической значимости динамики показателей в процессе лечения с помощью критерия Уилкоксона позволила установить существенное снижение уровней маркеров p53 ($p = 0,017$) у пациентов с диффузным типом опухоли, а также маркеров cyclin D1 ($p = 0,003$ при диффузном и $p = 0,066$ при кишечном) и Ki-67 ($p = 0,001$ при диффузном и $p = 0,042$ при кишечном) у исследуемых при любом гистологическом типе опухоли. Анализ абсолютных величин изменений уровней маркеров в ходе лечения в зависимости от гистологических форм опухоли не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$ во всех случаях). В процессе лечения у пациентов с распространенностью опухоли T1-

T2 в отличие от категории исследуемых с большими размерами опухоли существенно снижался уровень маркера p53 ($p = 0,017$). Снижение содержания маркеров cyclin D1 и Ki-67 было статистически значимым у пациентов как первой, так и второй подгруппы. Также считаем необходимым отметить близкий к критическому уровень значимости изменений уровня маркера AURKA у пациентов с распространенностью опухоли T1-T2 ($p = 0,074$). Анализ абсолютных величин изменений уровней маркеров в ходе лечения в зависимости от распространенности опухоли выявил тенденцию к более выраженному снижению уровня маркера p53 среди пациентов с опухолью стадии T1-T2 ($p = 0,082$). Между показателями маркеров, а также при сравнении их абсолютной величины изменений ($p < 0,05$) в зависимости от наличия метастазов в региональных лимфоузлах не было выявлено статистически значимых различий. При этом было установлено, что при отсутствии признаков поражения региональных лимфоузлов снижение уровня маркеров AURKA ($p = 0,027$), p53 ($p = 0,029$), cyclin D1 ($p = 0,002$) и Ki-67 ($p = 0,001$) было статистически значимым, тогда как на стадиях опухоли N1-N3a изменения были существенными только для маркера Ki-67 ($p = 0,027$), а для маркеров p53 и cyclin D1 имели уровень значимости близкий к критическому ($p = 0,08$ в обоих случаях). При оценке изменений показателей в процессе лечения было установлено существенное снижение уровней маркера AURKA ($p = 0,093$), p53 ($p = 0,009$), cyclin D1 ($p = 0,002$) и Ki-67 ($p = 0,001$) у лиц без поражения пищевода. В случае вовлечения пищевода в патологический процесс близким к критическому уровню значимости характеризовались лишь изменения содержания маркера Ki-67 ($p = 0,08$). В результате статистического анализа абсолютной величины изменений уровня маркеров в зависимости от наличия опухолевого поражения пищевода, статистически значимые различия выявлены не были ($p > 0,05$). При изучении динамики экспрессии иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров было

выявлено, что проведение ПНХЛТ приводит к статистически значимому снижению экспрессии маркеров Ki-67, cyclin D1, p53. У 19 (90,4%) пациентов выявлено снижение экспрессии Ki-67, у 12 (57%) – p53 и у 16 (76,2%) – cyclin D1. При этом увеличение экспрессии p53 отмечено у 3 (14,5%), а cyclin D1 – 2 (9,5%) пациентов. Увеличение экспрессии Ki-67 выявлено только у одного пациента (4,8%). Экспрессия маркера HER2-neu у большинства пациентов – 12 (57,1%) оставалась без изменений, у 9 (42,9%) пациентов отмечено снижение экспрессии данного маркера. У 18 (85,7%) больных не менялась экспрессия E-кадгерин. Выявлено статистически значимое снижение числа копий гена AURKA ($p < 0,001$). Важно отметить, что у подавляющего большинства пациентов с патоморфозом 1 степени наблюдалось снижение экспрессии маркеров p53, cyclin D1, Ki-67, а также уменьшение среднего числа копий AURKA и TP53. У пациентов с патоморфозом стадий 2 и 3 не было выявлено статистически значимого изменения экспрессии маркера p53 ($p > 0,05$), в то время как при патоморфозе 1 степени отмечается статистически значимое снижение экспрессии данного маркера ($p = 0,023$). Таким образом, динамика изменения и снижение экспрессии данных маркеров могут рассматриваться как прогностический предиктор благоприятного лекарственного патоморфоза. Так, по распространенности первичной опухоли исследуемые были поделены на 2 группы: 1 – T1-T2, 2 – T3-T4. По наличию и распространенности метастазов в регионарных лимфоузлах – также на 2 группы: 1 – N0, 2 – N1-N3. Статистическая значимость полученной регрессионной модели была оценена при помощи критерия χ^2 , значение которого составило 10,76, что при количестве степеней свободы $f=3$ соответствовало уровню значимости $p = 0,013$. Медиана уровня маркера TP53 в биопсийном материале составила у пациентов с зарегистрированным в процессе наблюдения летальным исходом 2,1 (ИКР 1,54-2,4), среди выживших пациентов показатель был выше, составляя 3,14 (ИКР 1,5-3,8). Различия уровней маркера TP53, оцененные в

зависимости от исхода заболевания с помощью критерия Манна-Уитни, были статистически незначимыми ($p = 0,247$), однако с учетом изменения данных при построении регрессионной модели Кокса уровень значимости влияния данного фактора на вероятность летального исхода становился меньше критического ($p = 0,037$), что дает основания не сомневаться в его прогностическом значении. Также нами было оценено прогностическое значение факторов на риск рецидивирования опухоли. С помощью регрессионного анализа Кокса была получена модель, включающая 4 фактора: наличие и распространенность метастазов в регионарных лимфоузлах, степень лечебного патоморфоза опухоли, уровни маркеров TP53 и Ki-67 в биопсийном материале. Статистическая значимость полученной регрессионной модели была оценена при помощи критерия χ^2 , значение которого составило 22,525, что при количестве степеней свободы $f = 4$ соответствовало уровню значимости $p < 0,001$. Исходя из полученных результатов, вероятность рецидивирования РЖ после проведенного лечения увеличивались при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах в 13,61 раз, при увеличении степени лечебного патоморфоза – в 8,29 раза, при увеличении уровня маркера Ki-67 на 1% – в 1,13 раза. Увеличение уровня маркера TP53 снижало вероятность рецидивирования в 16,1 раза. Медиана уровня маркера TP53 в биопсийном материале составила у пациентов с зарегистрированным рецидивом РЖ после лечения 2,1 (ИКР 1,5-2,6), среди пациентов с безрецидивным течением показатель был выше, составляя 3,45 (ИКР 1,54-3,85). Различия уровней маркера TP53, оцененные в зависимости от наличия рецидива заболевания с помощью критерия Манна-Уитни, оказались статистически незначимыми ($p = 0,165$), однако уровень значимости влияния фактора в составе комплексной прогностической модели ($p = 0,028$) был достаточным для признания существенной связи с данным исходом. Медианы уровня маркера Ki-67 у пациентов с зарегистрированным рецидивом РЖ и с

безрецидивным течением были равны, составляя 60%, и не имели существенных различий ($p = 0,857$), однако в случае учета сроков наступления рецидива при построении регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса уровень значимости данного фактора $p = 0,07$ не позволял исключить его предиктивное значение, заключающееся в существенном сокращении сроков наступления рецидива при увеличении уровня Ki-67 в биопсийном материале. Статистическая значимость полученной регрессионной модели была оценена при помощи критерия χ^2 , значение которого составило 13,687, что при количестве степеней свободы $f = 2$ соответствовало уровню значимости $p = 0,001$.

В исследовании Seo S. H. et al. низкий уровень Ki-67 предсказывал высокую скорость прогрессирования и низкую безрецидивную выживаемость у пациентов с раком желудка. Ki-67 может быть прогностическим маркером резецированного рака желудка, получающего хирургическое вмешательство и адъювантную химиотерапию [113].

В исследовании Дмитриевой А.И. и соавт. отмечено, что ткани новообразований желудка с эозинофильной инфильтрацией значительно чаще отмечали низкую экспрессию мутантной формы белка p53 в отличие от опухолей без эозинофилии. Также у пациентов с раком желудка установлена ассоциация тканевой эозинофилии с носительством аллеля G полиморфизма гена p53 (G215C). Таким образом, тканевая эозинофилия при раке желудка и толстой кишки ассоциирована с благоприятными морфологическими характеристиками опухоли, низкой экспрессией мутантного белка p53 и носительством аллеля G полиморфизма p53 (G215C) [35].

Полученные нами данные в отношении выживаемости пациентов в зависимости от распространения метастазов совпадают с авторами, проводившими исследования в этой области. Стилиди И.С. и соавт. показали, что выживаемость больных с поражением лимфатических узлов хуже, чем

среди пациентов без метастазов. Таким образом, метастатическое поражение лимфатических узлов – фактор неблагоприятного прогноза [55].

В нашей же работе, полученные данные свидетельствуют о том, что вероятность летального исхода при РЖ увеличиваются в 11,95 раз при выявлении метастазов в регионарных лимфатических узлах и в 2,4 раза при увеличении степени лечебного патоморфоза. Увеличение уровня маркера TP53 на напротив снижало в 2,04 (1/0,49) раза вероятность летального исхода. Согласно проведенному анализу, средний срок выживаемости пациентов с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах составлял $55,76 \pm 8,66$ месяцев (95% ДИ: 38,78-72,73 месяцев), а при их выявлении – всего $12,67 \pm 4,58$ месяцев (95% ДИ: 3,68-21,65 месяцев). Выживаемость при стадии N0 составляла 85,6%, трехлетняя – 62,4%. При стадии N1-N3 одногодичная летальность составляла 33,3%, трехлетние наблюдения в данной подгруппе отсутствовали. Исходя из полученных результатов, вероятность возникновения отдаленных метастазов после проведенного лечения РЖ увеличивалась при выявлении метастазов в регионарных лимфатических узлах в 33,1 раза. Возраст исследуемых выступал в качестве фактора-превентора, при увеличении на 1 год – снижал вероятность метастазирования в 1,2 раза (на 15,3%). Согласно полученным результатам, средний срок появления отдаленных метастазов после проведенного лечения у пациентов с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах составлял $64,92 \pm 7,68$ месяцев (95% ДИ: 49,86-79,97 месяцев), а при их наличии – $10,2 \pm 3,33$ месяцев (95% ДИ: 3,68-16,72 месяцев). Исходя из полученного графика, частота пациентов с отсутствием отдаленных метастазов через 1 год после лечения при стадии N0 составляла 91,7%, трехлетняя – 78,6%. При стадии N1-N3 одногодичная частота случаев отсутствия метастазирования составляла 20,0%, трехлетние наблюдения в данной подгруппе отсутствовали.

Заключение

Из приведенного анализа, рак желудка является частой патологией в современном мире, занимающей одно из первых мест по количеству летальных исходов. Для улучшения прогноза течения заболевания применяется неoadъювантная терапия. В связи с этим растет уровень распространенности неoadъювантной терапии как первого этапа в комплексном подходе к пациентам со злокачественными опухолями желудка. Она может представлять собой как химиотерапию или лучевую терапию, так и их комбинацию.

Оценка лечебного патоморфоза является крайне важным этапом в ведении больных РЖ. Она позволяет оценить эффективность неoadъювантной терапии, спрогнозировать дальнейшее течение заболевания, подтвердить необходимость хирургического вмешательства.

Предоперационная оценка опухолевого ответа осуществляется посредством множества методик: физикального, лабораторных и инструментальных исследований. В изучении регресса РЖ наиболее показательно КТ-исследование, позволяющее оценить изменение объемных размеров опухоли и ЛУ, а также ее структуры. Кроме того, в последние годы все чаще применяются эндоскопические и рентгеноконтрастные методы исследования. Однако полученные с помощью КТ и других инструментальных методов данные, особенно обнаружение полного опухолевого ответа, требуют гистологического подтверждения.

В настоящий момент существует множество различных классификаций гистологического ответа опухоли на лечение. В основе большинства лежит определение доли сохранившейся жизнеспособной опухолевой ткани, так как именно от этого показателя зависит прогноз заболевания. Аналогичны и критерии оценки патоморфоза РЖ.

Очевидно, что прогноз заболевания зависит не только от степени

лечебного патоморфоза опухоли, но и от ее потенциальных биологических свойств. В связи с этим актуальна разработка индивидуальных критериев и схем оценки для РЖ с учетом разнообразия его гистологических форм и вариантов клинического течения и исследования иммуногистохимических и молекулярно-биологических маркеров.

Было продемонстрировано, что наиболее показательной и точной оценки патоморфоза и прогнозирования течения заболевания можно добиться лишь путем сочетания предоперационной оценки с помощью разнообразных методов исследования с последующим морфологическим исследованием резецированной опухолевой ткани. Таким образом, важен комплексный анализ изменений опухоли под действием терапии.

В нашем исследовании степень лечебного патоморфоза не зависела от локализации ($p = 0,461$), категорий Т и N по классификации TNM ($p = 0,156$ и ($p = 0,76$ соответственно), гистологической формы по классификации Lauren ($p = 0,305$).

При проведении ПНХЛТ возникает выраженный патоморфоз опухоли, что свидетельствует об эффективности предлагаемого метода предоперационного лечения РЖ.

В результате сравнения абсолютной величины изменений уровня маркеров в зависимости от пола отмечались статистически значимые различия уровней p53 до и после проведенного лечения ($p = 0,049$). У мужчин данный показатель снижался на 40%, тогда как у женщин уровень p53 отличался стабильностью. Различия изменений содержания TP53 отличались близким к критическому уровню значимости ($p = 0,062$). Снижение данного маркера в ходе лечения было также более выраженным у мужчин.

У лиц старше 60 лет отмечалось статистически значимое снижение содержания AURKA ($p = 0,027$) и p53 ($p = 0,008$). В обеих возрастных категориях пациентов в результате лечения существенно снижался уровень

маркеров *cyclin D1* ($p = 0,08$ в возрасте младше 60 лет и $p = 0,002$ в возрасте 60 лет и старше) и *Ki-67* ($p = 0,027$ в возрасте младше 60 лет, $p = 0,001$ в возрасте 60 лет и старше). У лиц старшей возрастной категории также наблюдалась определенная тенденция к статистически значимому снижению уровня TP53 ($p = 0,061$).

Исходя из данных сравнения абсолютной величины изменений уровня маркеров, характер изменений уровня маркера TP53 имел определенные различия в зависимости от возраста пациентов. У пациентов младше 60 лет медиана величины изменений составляла $-0,6$, что свидетельствовало о росте показателя в операционном материале по сравнению с биопсийным, тогда как в старшей возрастной группе отмечалось снижение показателя. Различия возрастных категорий пациентов по величине изменений уровня TP53 имели уровень значимости близкий к критическому ($p = 0,067$).

Оценка статистической значимости динамики показателей в процессе лечения с помощью критерия Уилкоксона позволила установить существенное снижение уровней маркеров p53 ($p = 0,017$) у пациентов с диффузным типом рака, а также маркеров *cyclin D1* ($p = 0,003$ при диффузном и $p = 0,066$ при кишечном) и *Ki-67* ($p = 0,001$ при диффузном и $p = 0,042$ при кишечном) у исследуемых при любом гистологическом типе опухолевого роста. Анализ абсолютных величин изменений уровней маркеров в ходе лечения в зависимости от гистологической формы не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$ во всех случаях).

В процессе лечения у пациентов с распространенностью опухоли T1-T2 в отличие от категории исследуемых с большими размерами опухоли существенно снижался уровень маркера p53 ($p = 0,017$). Снижение содержания маркеров *cyclin D1* и *Ki-67* было статистически значимым у пациентов как первой, так и второй подгруппы. Также считаем необходимым отметить близкий к критическому уровень значимости изменений уровня

маркера AURKA у пациентов с распространенностью опухоли T1-T2 ($p = 0,074$).

Анализ абсолютных величин изменений уровней маркеров в ходе лечения в зависимости от распространенности опухоли выявил тенденцию к более выраженному снижению уровня маркера p53 среди пациентов с опухолью стадии T1-T2 ($p = 0,082$).

Между показателями маркеров, а также при сравнении их абсолютной величины изменений ($p < 0,05$) в зависимости от наличия метастазов в региональных лимфоузлах не было выявлено статистически значимых различий.

При этом было установлено, что при отсутствии признаков поражения региональных лимфоузлов снижение уровня маркеров AURKA ($p = 0,027$), p53 ($p = 0,029$), cyclin D1 ($p = 0,002$) и Ki-67 ($p = 0,001$) было статистически значимым, тогда как на стадиях опухоли N1-N3a изменения были существенными только для маркера Ki-67 ($p = 0,027$), а для маркеров p53 и cyclin D1 имели уровень значимости близкий к критическому ($p = 0,08$ в обоих случаях).

При оценке изменений показателей в процессе лечения было установлено существенное снижение уровней маркера AURKA ($p = 0,093$), p53 ($p = 0,009$), cyclin D1 ($p = 0,002$) и Ki-67 ($p = 0,001$) у лиц без поражения пищевода. В случае вовлечения пищевода в патологический процесс близким к критическому уровню значимости характеризовались лишь изменения содержания маркера Ki-67 ($p = 0,08$). В результате статистического анализа абсолютной величины изменений уровня маркеров в зависимости от наличия опухолевого поражения пищевода, статистически значимые различия выявлены не были ($p > 0,05$).

При изучении динамики экспрессии иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров было выявлено, что проведение ПНХЛТ

приводит к статистически значимому снижению экспрессии маркеров Ki-67, cyclin D1, p53. У 19 (90,4%) пациентов выявлено снижение экспрессии Ki-67, у 12 (57%) – p53 и у 16 (76,2%) – cyclin D1. При этом увеличение экспрессии p53 отмечено у 3 (14,5%), а cyclin D1 – 2 (9,5%) пациентов. Увеличение экспрессии Ki-67 выявлено только у одного пациента (4,8%). Экспрессия маркера HER2-neu у большинства пациентов – 12 (57,1%) оставалась без изменений, у 9 (42,9%) пациентов отмечено снижение экспрессии данного маркера. У 18 (85,7%) больных не менялась экспрессия E-cadherin.

Выявлено статистически значимое снижение числа копий гена AURKA ($p < 0,001$).

Важно отметить, что у подавляющего большинства пациентов с патоморфозом 1 степени наблюдалось снижение экспрессии маркеров p53, cyclin D1, Ki-67, а также уменьшение среднего числа копий AURKA и TP53. У пациентов с патоморфозом стадий 2 и 3 не было выявлено статистически значимого изменения экспрессии маркера p53 ($p > 0,05$), в то время как при патоморфозе стадии 1 отмечается статистически значимое снижение экспрессии данного маркера ($p = 0,023$). Таким образом, динамика изменения и снижение экспрессии данных маркеров могут рассматриваться как прогностический предиктор благоприятного лекарственного патоморфоза.

Так, по распространенности первичной опухоли исследуемые были поделены на 2 группы: 1 – T1-T2, 2 – T3-T4. По наличию и распространенности метастазов в регионарных лимфоузлах – также на 2 группы: 1 – N0, 2 – N1-N3.

Статистическая значимость полученной регрессионной модели была оценена при помощи критерия χ^2 , значение которого составило 10,76, что при количестве степеней свободы $f=3$ соответствовало уровню значимости $p = 0,013$.

Полученные данные свидетельствуют о том, что вероятность летального исхода у больных РЖ увеличивается в 11,95 раз при выявлении метастазов в

регионарных лимфатических узлах и в 2,4 раза при увеличении степени лечебного патоморфоза. Увеличение уровня маркера TP53 напротив снижало в 2,04 (1/0,49) раза вероятность летального исхода.

Согласно проведенному анализу, средний срок выживаемости пациентов с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах составлял $55,76 \pm 8,66$ месяцев (95% ДИ: 38,78-72,73 месяцев), а при их выявлении – всего $12,67 \pm 4,58$ месяцев (95% ДИ: 3,68-21,65 месяцев). Выживаемость при стадии N0 составляла 85,6%, трехлетняя – 62,4%. При стадии N1-N3 одногодичная летальность составляла 33,3%, трехлетние наблюдения в данной подгруппе отсутствовали.

В соответствии с результатами исследования, среднее время выживаемости пациентов с 1 степенью патоморфоза составило $52,66 \pm 9,81$ месяцев (95% ДИ: 33,43-71,88 месяцев), тогда как при степени 2-3 патоморфоза показатель составлял $23,0 \pm 5,92$ месяцев (95% ДИ: 11,39-34,61 месяцев). Одногодичная выживаемость составляла, соответственно, 74,7% и 66,7%, то есть, в отличие от фактора наличия метастазов в регионарных лимфоузлах, степень патоморфоза в меньшей степени влияла на ближайшие результаты лечения. Однако трехлетняя выживаемость имела более выраженные различия: при 1 степени составляла 59,7%, при 2-3 степени патоморфоза – 33,3%.

Медиана уровня маркера TP53 в биопсийном материале составила у пациентов с зарегистрированным в процессе наблюдения летальным исходом 2,1 (ИКР 1,54-2,4), среди выживших пациентов показатель был выше, составляя 3,14 (ИКР 1,5-3,8). Различия уровней маркера TP53, оцененные в зависимости от исхода заболевания с помощью критерия Манна-Уитни, были статистически незначимыми ($p = 0,247$), однако с учетом изменения данных при построении регрессионной модели Кокса уровень значимости влияния данного фактора на вероятность летального исхода становился меньше

критического ($p = 0,037$), что дает основания не сомневаться в его прогностическом значении.

Также нами было оценено прогностическое значение факторов на риск рецидивирования опухоли. С помощью регрессионного анализа Кокса была получена модель, включающая 4 фактора: наличие и распространенность метастазов в регионарных лимфоузлах, степень лечебного патоморфоза опухоли, уровни маркеров TP53 и Ki-67 в биопсийном материале. Статистическая значимость полученной регрессионной модели была оценена при помощи критерия χ^2 , значение которого составило 22,525, что при количестве степеней свободы $f = 4$ соответствовало уровню значимости $p < 0,001$.

Исходя из полученных результатов, вероятность рецидивирования РЖ после проведенного лечения увеличивались при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах в 1361 раз, при увеличении степени лечебного патоморфоза – в 8,29 раза, при увеличении уровня маркера Ki-67 на 1% – в 1,13 раза. Увеличение уровня маркера TP53 снижало вероятность рецидивирования в 16,1 раза.

В результате проведенного анализа было установлено, что средний срок безрецидивного течения РЖ после ПНХЛТ у пациентов с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах составлял $54,95 \pm 8,51$ месяцев (95% ДИ: 38,27-71,62 месяцев), а при их выявлении – всего $9,17 \pm 2,93$ месяцев (95% ДИ: 3,43-14,91 месяцев). Частота пациентов с безрецидивным течением заболевания через 1 год после лечения при стадии N0 составляла 91,7%, трехлетняя – 57,3%. При стадиях N1-N3 одногодичная частота безрецидивного течения составляла 16,7%, трехлетние наблюдения в данной подгруппе отсутствовали.

Согласно результатам исследования, среднее время безрецидивного течения РЖ после лечения у пациентов с 1 степенью патоморфоза составило

44,11±9,43 месяцев (95% ДИ: 25,63-62,58 месяцев), тогда как при степени 2-3 патоморфоза показатель составлял 23,0±5,92 месяцев (95% ДИ: 11,39-34,61 месяцев). Согласно представленному графику, одногодичная частота безрецидивного течения имела сопоставимые значения, составляя, соответственно, 67,7% и 66,7%. Различия показателя становились заметными через 2 года после лечения, трехлетняя частота безрецидивного течения рака желудка после лечения составляла при 1 степени 45,1%, при 2-3 степени патоморфоза – 33,3%.

Медиана уровня маркера TP53 в биопсийном материале составила у пациентов с зарегистрированным рецидивом РЖ после лечения 2,1 (ИКР 1,5-2,6), среди пациентов с безрецидивным течением показатель был выше, составляя 3,45 (ИКР 1,54-3,85). Различия уровней маркера TP53, оцененные в зависимости от наличия рецидива заболевания с помощью критерия Манна-Уитни, оказались статистически незначимыми ($p = 0,165$), однако уровень значимости влияния фактора в составе комплексной прогностической модели ($p = 0,028$) был достаточным для признания существенной связи с данным исходом.

Медианы уровня маркера Ki-67 у пациентов с зарегистрированным рецидивом РЖ и с безрецидивным течением были равны, составляя 60%, и не имели существенных различий ($p = 0,857$), однако в случае учета сроков наступления рецидива при построении регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса уровень значимости данного фактора $p = 0,07$ не позволял исключить его предиктивное значение, заключающееся в существенном сокращении сроков наступления рецидива при увеличении уровня Ki-67 в биопсийном материале.

Статистическая значимость полученной регрессионной модели была оценена при помощи критерия χ^2 , значение которого составило 13,687, что при количестве степеней свободы $f = 2$ соответствовало уровню значимости $p =$

0,001.

Исходя из полученных результатов, вероятность возникновения отдаленных метастазов после проведенного лечения РЖ увеличивалась при выявлении метастазов в регионарных лимфатических узлах в 33,1 раза. Возраст исследуемых выступал в качестве предикторного фактора, при увеличении на 1 год – снижал вероятность метастазирования в 1,2 раза (на 15,3%).

Согласно полученным результатам, средний срок появления отдаленных метастазов после проведенного лечения у пациентов с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах составлял $64,92 \pm 7,68$ месяцев (95% ДИ: 49,86-79,97 месяцев), а при их наличии – $10,2 \pm 3,33$ месяцев (95% ДИ: 3,68-16,72 месяцев). Исходя из полученного графика, частота пациентов с отсутствием отдаленных метастазов через 1 год после лечения при стадии N0 составляла 91,7%, трехлетняя – 78,6%. При стадии N1-N3 одногодичная частота случаев отсутствия метастазирования составляла 20,0%, трехлетние наблюдения в данной подгруппе отсутствовали.

Медиана возраста составила у пациентов с отдаленными метастазами 56,5 года (ИКР 52-61). Пациенты, у которых метастазы в период наблюдения не были выявлены, были несколько старше, медиана возраста в данной категории исследуемых составляла 63 года (ИКР 60-67,5). Различия пациентов по возрасту в зависимости от выявления отдаленных метастазов после заболевания, оцененные с помощью критерия Манна-Уитни, были статистически значимыми ($p = 0,017$), что подчеркивает прогностическую роль данного фактора при определении вероятности метастазирования рака желудка после проведенного лечения.

По данным КТ были отмечены следующие качественные симптомы регрессии опухоли независимо от вида лечения: исчезновение экзофитного и экзогастрального компонентов опухоли; появление границы между опухолью

желудка и окружающими органами; уменьшение степени вовлечения двенадцатиперстной кишки и пищевода; уменьшение числа и размеров регионарных лимфатических узлов. После проведенной НТ более однородная структура визуализировалась в нативную фазу КТ-исследования в 93,3% случаев и встречалась среди больных с 1 степенью, в 65,2% у больных – со 2 степенью патоморфоза и всего в 13% случаев – при 3 степени патоморфоза, для которой более характерной оказалась неоднородная структура опухоли по данным МСКТ, отмечавшаяся в 87% случаев ($p < 0,001$). Следует отметить, что до проведения лечения неоднородность структуры отмечалась в 100% случаев при всех степенях патоморфоза.

При оценке изменений характера накопления контраста в артериальную фазу контрастирования при 2 и 3 степенях патоморфоза отмечалось отсутствие динамики. Практически во всех случаях накопление контраста было слабым, неравномерным, охватывало все слои желудка. Среди пациентов с 1 степенью патоморфоза отмечалось существенное снижение частоты неравномерного накопления контраста с 73,3 до 20%.

Патогномоничным КТ-симптомом для группы с 1 степенью лечебного патоморфоза явилось подобие «слоистости» после НТ в артериальную фазу контрастного усиления и отсутствующая среди других категорий пациентов ($p_{1-3} = 0,025$).

Согласно полученным данным, денситометрическая плотность опухоли в нативную фазу после НТ статистически значимо различалась в зависимости от степени патоморфоза. Наибольшее значение медианы плотности опухоли наблюдалось у пациентов с 3 степенью патоморфоза и составляло 35,85 (ИКР: 31,41-38,91). При 1 и 2 степенях патоморфоза значения показателя были существенно ниже, составляя 24,41 (ИКР: 22,46-30,04) и 27,91 (ИКР: 25,41-29,35), соответственно. Следует отметить, что до проведения НТ средние значения денситометрической плотности опухоли в нативную фазу,

определенные при различных степенях патоморфоза, были сопоставимыми ($p = 0,263$).

Также на этапе после НТ статистически значимо различалась денситометрическая плотность опухоли в артериальную фазу контрастного усиления у пациентов с патоморфозом 1 степени и патоморфозом 3 степени ($p = 0,043$). Медиана плотности опухоли у пациентов 3 степени патоморфоза была существенно выше и составляла 53,67 (ИКР: 40,3-63,27), в то время как при 1 степени патоморфоза составляла 47,33 (ИКР: 34,1-51,38), а при 2 степени – 36,85 (ИКР: 35,72-42,56).

Согласно полученным нами данным, статистически значимо различалась динамика денситометрической плотности опухоли в нативную и артериальную фазу контрастного усиления в процессе НТ у пациентов в зависимости от степени патоморфоза, как при сравнении всех групп, так и при сравнении 1 и 3 степеней ($p < 0,001$ в обоих случаях).

Среди пациентов с 1 степенью патоморфоза плотность опухоли в нативную фазу в результате НТ снижалась, в среднем, на 22%, а у пациентов с 3 степенью патоморфоза оставалась примерно на том же уровне (увеличилась на 0,2%),

Аналогичным образом характеризовались изменения денситометрической плотности опухоли в артериальную фазу контрастного усиления после НТ: у пациентов 1 степени патоморфоза средний показатель снижался на 31%, а у пациентов 3 степени патоморфоза на 2%.

Снижение денситометрической плотности опухоли в нативную и артериальную фазы контрастного усиления у пациентов со 2 степенью патоморфоза в результате проведения НТ принимало промежуточные значения между 1 и 3 степенями, составляя 17% и 7% соответственно. Динамика других показателей не имела статистически значимых различий в зависимости от степени патоморфоза.

Выводы

1. Терапевтический патоморфоз рака желудка более выражен после химиолучевой, менее – после химиотерапии (соответственно, 36,6% и 0% опухолей с патоморфозом 1 степени), что свидетельствует об эффективности предлагаемого метода предоперационного лечения рака желудка, при этом установлено, что в подавляющем большинстве лечебный патоморфоз 1 степени встречался среди больных с кишечным типом рака желудка – 22,2%.

2. Степень выраженности терапевтического патоморфоза рака желудка не зависит от локализации ($p = 0,461$), гистологической формы по классификации Lauren ($p = 0,151$), категорий T и N по классификации TNM ($p = 0,156$ и $0,18$ соответственно).

3. Снижение экспрессии cyclin D1 и Ki-67 ($p < 0,05$), тенденция к снижению экспрессии маркера p53 ($p = 0,11$) и снижение среднего числа копий гена AURKA на аберрантную клетку в процессе проведения пролонгированной неоадьювантной химиолучевой терапии свидетельствует о снижении злокачественного потенциала рака желудка, что может служить критерием клинической оценки опухолевого ответа.

4. Вероятность летального исхода у больных раком желудка увеличивается в 11,95 раз при выявлении метастазов в регионарных лимфатических узлах и в 2,4 раза при увеличении степени лечебного патоморфоза. Увеличение уровня маркера TP53 напротив снижало в 2,04 (1/0,49) раза вероятность летального исхода. Вероятность рецидивирования рака желудка после проведенного предоперационного химиолучевого лечения увеличивалась при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах в 1361 раз, при увеличении степени лечебного патоморфоза – в 8,29 раза, при увеличении уровня маркера Ki-67 на 1% – в 1,13 раза. Увеличение уровня маркера TP53 снижало вероятность рецидивирования в 16,1 раза.

5. Степени лечебного патоморфоза прямо коррелируют с показателями

КТ-денситометрии и их динамикой. В нативную и артериальную фазу контрастного усиления в процессе неoadьювантной терапии снижается денситометрическая плотность опухоли с 1 степенью патоморфоза на 22 и 31%, со 2 степенью на 17 и 7%, а с 3 степенью в нативную фазу остается на том же уровне (увеличивается на 0,2%), а в артериальную фазу снижается на 2%.

Практические рекомендации

1. При морфологической диагностике рака желудка с целью определения послеоперационного прогноза заболевания следует учитывать не только степень выраженности терапевтического патоморфоза, но и гистологическую форму.

2. Для оптимизации диагностики и лечения больных раком желудка, особенно при проведении неoadъювантной терапии, необходимо исследовать экспрессию онкобелков cyclin D1, Ki-67, p53 и исследование молекулярно-генетического маркера AURKA.

3. Необходимо оценивать динамику значений денситометрической плотности опухоли в нативную и артериальную фазы контрастного усиления компьютерно-томографического исследования до и после проведения предоперационной терапии.

Список используемых источников

1. Абдихакимов, А.Н. Результаты хирургического лечения местнораспространенного рака желудка T4N2M0 / А.Н. Абдихакимов // Анналы хирургии. — 2003. — N 1. — С.23–27.
2. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : сб. науч. статей / Ю.И. Аверкин, Н.Н. Антоненкова, П.Ф. Артемова [и др.]; под ред. О.Г. Суконко, С.А. Красного. — Минск: Профессиональные издания, 2012. — 508 с.
3. Арыбжанов, Д.Т. Непосредственные результаты неоадьювантной регионарной химиотерапии больных раком желудка / Д.Т. Арыбжанов // Казанский медицинский журнал. — 2010. — Т. 91. — №. 6. — С. 836–837
4. Афанасьев, С.Г. Комбинированное лечение рака желудка / С.Г. Афанасьев, С.А. Тузиков, И.М. Давыдов // Сибирский онкологический журнал. — 2015. — Приложение № 2. — С. 10–12.
5. Бабиченко, А.И. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста / А.И. Бабиченко // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов», — 2008. — № 4. — С. 94–98.
6. Ближайшие и отдаленные результаты комбинированного лечения рака кардиального отдела желудка с использованием предоперационной лучевой терапии / С.А. Партс, С.А. Тузиков, С.В. Лесков [и др.]. // Сибирский онкологический журнал. — 2011. — Т. 2. — №. 42. — С. 67–71.
7. Галахин, К.А. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта / К.А. Галахин, Е.Г. Курик — Киев: Книга

- плюс, 2000. — 176 с.
8. Ганцев, Ш.Х. Новый учебник по онкологии Креативная хирургия и онкология / Ш.Х. Ганцев. — Москва : ГЭОТАР, 2019. — Т. 8. — №. 4. — 324 с.
 9. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. / С. Гланц — Москва: Практика, 1999. — 459 с.
 10. Грабовой, А.Н. Гистологическая оценка ответа опухоли на химиолучевую терапию / А.Н. Грабовой, Т.А. Тарасова, М.В. Кошубарова // Клиническая онкология — 2012. — Т. 2. — №. 6. — С. 138–143.
 11. Гржибовский, А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) / А.М. Гржибовский // Экология человека, — 2008. — №6. — С.58–68.
 12. Давыдов, М.И. Онкология: учебник / М.И. Давыдов, Ш.Х. Ганцев — Москва: Издательская группа РОНЦ, 2010. — 920 с.
 13. Давыдов, М.И. Смертность от злокачественных новообразований населения России и странах СНГ в 2012 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель; под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель — Москва: Издательская группа РОНЦ, 2014. — С. 77–78.
 14. Жандосов, О.К. К вопросу лечебного патоморфоза после неoadьювантной лекарственной терапии рака желудка / О.В. Жандосов, Г.К. Каусова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. — 2015. — №. 4. — С. 127–129.
 15. Завалишина. Л.Э. Молекулярно-биологические факторы инвазивного роста и метастазирования рака при морфологическом исследовании : спец. 14.00.14 «онкология» : автореф. дис. ... д-ра биолог. наук / Завалишина Лариса Эдуардовна. — Москва, 2006. — 45 с.

16. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика: учебное пособие / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. — СПб.: Фолиант, 2006. — 432 с.
17. Запорожан, В.Н. Роль прогностических маркеров пролиферативной активности в выборе персонализированного лечения местнораспространенного рака шейки матки / В.Н. Запорожан, О.В. Лукьянчук, Л.Г. Роша // Женское здоровье. — 2015. — № 3. — № 24. — С. 12–18.
18. Использование UBC-теста в качестве уринологического маркера рака мочевого пузыря / С.И. Винтизенко, Е.М. Слонимская, Е.А. Усынин, С.Л. Стуканов // Бюллетень сибирской медицины. — 2009. — Т. 8. — №. 2. — С. 113–117.
19. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова ; под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — Москва : ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2016. — 250 с.
20. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова — МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. — 236 с.
21. Карачун, А.М. Непосредственные и отдаленные результаты мультиорганных резекций при местнораспространенном раке желудка / А.М. Карачун, Д.В. Самсонов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. — 2011. — Т. 1. — С. 103–107.
22. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности интестинального и диффузного типа карцином желудка / И.В.

- Степанов, М.В. Завьялова, Е.С Григорьева [и др.]. // Сибирский онкологический журнал.— 2010. — № 4. — С. 55–66.
23. Комплексный анализ токсичности при проведении неоадьювантной химиолучевой терапии у больных местно-распространенным раком желудка / В. Ю. Скоропад, Д.Д. Кудрявцев, Е.Н. Аникина [и др.]. // Сибирский онкологический журнал. — 2018. — Т. 17. — №. 3. — С. 20–27.
 24. Корреляция соноэластографических показателей жесткости со степенью патоморфологического регресса местно-распространенного рака молочной железы на фоне неоадьювантной химиотерапии / Е.А. Бусько, А.В. Мищенко, В.В. Семиглазов [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2016. — №. 4. — С. 25–31.
 25. Краевский Н.А. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека / Н.А. Краевский, А.В. Смольяников, Д.С. Саркисов // — Москва : Медицина,. 1993. — Т. 1. — С. 455.
 26. Краевский, Н.А. Проблемы патоморфоза опухолей / Н.А. Краевский // Вестник Академии медицинских наук СССР. — 1976. — Т. 6. — С. 3–4.
 27. Кузнецова, М.Е. Иммуногистохимическая оценка пролиферативной активности и репаративных способностей плоскоклеточного рака шейки матки как показателей эффективности лучевой терапии: спец. 14.00.14 «онкология» , 14.00.15 «патологическая анатомия» : дис. ... канд. мед. наук / Кузнецова Ольга Степановна. — СПб., 2008. — 104 с.
 28. Лавникова, Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли : метод. рекомендации / Г.А. Лавникова // Москва, 1979. — 13 с.
 29. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей: клинические и

- морфологические критерии. Классификации. Прогностическое значение лечебного патоморфоза при раке молочной железы и других опухолях / А.А. Лисаева, Я.В. Вишневская, Е.М. Рощин [и др.]. // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2011. — №. 4. — С. 19–23.
30. Лушников, Е.Ф. Лечебный патоморфоз опухолей // В кн.: Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. / Под ред. Н.А. Краевского. — М.: Медицина, 1993. — 560 с.
 31. Лушников, Е.Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека / Е.Ф. Лушников // М.: Медицина. — 1977. — 327 с.
 32. Лушников, Е.Ф. Учение Я.Л. Рапопорта о патоморфозе: прошлое и настоящее / Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов // Архив патологии. — 2013. — № 4. — С. 62–66.
 33. Мамулян, Х.Г. Неoadъювантная химиотерапия в лечении рака желудка : 14.01.12 «онкология» : дис. ... канд. мед. наук : / Хорен Георгиевич Мамулян. — Ростов-на-Дону, 2013. — 127 с.
 34. Медик, В.А. Математическая статистика в медицине / В.А. Медик, М.С. Токмачев. — М.: Финансы и статистика, 2007. — 798 с.
 35. Молекулярно-генетические и морфологические особенности злокачественных новообразований желудка и толстой кишки с тканевой эозинофилией / А.И. Дмитриева, К.И. Янкович, Ю.В. Колобовникова [и др.] // Казанский медицинский журнал. — 2017. — Т. 98. — №. 4. — С. 496–503.
 36. Наследов, А.Д. SPSS 19. Профессиональный статистический анализ данных / А.Д. Наследов // Санкт-Петербург: Издательский дом «Питер», 2011. — 399 с. — С. 321.
 37. Наумова Л.А. Рак желудка: отдельные механизмы патогенеза / Л.А. Наумова, О.Н. Осипова // Фундаментальные исследования. Общество

- с ограниченной ответственностью "Издательский Дом "Академия Естествознания", 2015. — № 1–5. С. 1072–1079.
38. Неoadъювантная пролонгированная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 у больных местно-распространенным раком желудка / В.Ю. Скоропад, Б.А. Бердов, Л.Н. Титова [и др.]. // Российский онкологический журнал. — 2010. — Т. 4. — С. 10–15.
 39. Неoadъювантная химиотерапия при комбинированном лечении рака желудка / С.Г. Афанасьев, А.В. Августинovich, И.М. Давыдов, М.Ю. Волков // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2014. — Т. 3. — №. 6. — С. 13–18.
 40. Опыт применения мультиспиральной КТ для оценки эффективности химиолучевой терапии рака желудка / Н.К. Силантьева, Т.А. Агабабян, В.Ю. Скоропад [и др.]. // Медицинская визуализация. — 2011. — Т. 3. — С. 112–24.
 41. Отдаленные результаты хирургического лечения больных местно-распространенным раком желудка / Л.Д. Роман, А.М. Карачун, Д.В. Самсонов [и др.]. // Поволжский онкологический вестник. — 2010. — №. 4. — С. 48–52.
 42. Патоморфоз рака желудка при неoadъювантной пролонгированной химиолучевой терапии с последующей гастрэктомией D2. / Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов, Б.А. Бердов [и др.]. // Сибирский онкологический журнал. — 2013. — № 1. — С. 5–10.
 43. Петри, А. Наглядная статистика в медицине. Пер. с англ. / А. Петри, К. Сэбин. — М.: Гэотар-Мед, 2003. — 144 с.
 44. Плавинский С.Л. Биостатистика: планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS / С.Л. Плавинский. — Санкт-Петербург: СПбМАПО, 2005. — 506 с.

45. Планируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование II фазы: неоадьювантная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 и адьювантной химиотерапией у больных местно-распространенным раком желудка / В.Ю. Скоропад, С.Г. Афанасьев, С.В. Гамаюнов [и др.]. // Сибирский онкологический журнал. — 2016. — Т. 15. — №. 2. — С. 12–20.
46. Полная морфологическая регрессия кардиоэзофагеального рака после неоадьювантной химиолучевой терапии / В.Ю. Скоропад, В.А. Ганус, Л.Н. Титова [и др.]. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2017. — Т. 6. — №. 6. — С. 44–47.
47. Прогностическая ценность экспрессии онкобелка p53 в плоскоклеточном раке шейки матки / Н.Л. Чазова, Н.А. Швеиц, А.М. Берщанская, Н.В. Мельникова // Здоровье и образование в XXI веке. — 2007. — № 4. — С. 335–336.
48. Рак желудка: современные молекулярно-генетические данные (обзор литературы) / А.В. Белковец, О.В. Решетников, С.А. Курилович, В.Н. Максимов // Сибирский онкологический журнал. — 2014. — №. 2. — С. 56–63.
49. Раково-эмбриональный антиген в прогнозировании лечебного патоморфоза опухоли после неоадьювантной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки / Д.В. Ерыгин, Н.Г. Минаева, С.А. Иванов [и др.] // Research'n Practical Medicine Journal. — 2018. — Т. 5. — №. 2. — С. 36–47.
50. Ревтович, М.Ю. Экспрессия генов циклооксигеназы-2 и сурвивина у пациентов с резектабельным раком желудка IIa–IIIc стадий / М.Ю. Ревтович, Р.М. Смолякова, А.С. Бабенко // Экология и здоровье, 2014. — № 3 — С. 65–72.
51. Результаты комбинированных операций при местно-

- распространенном раке желудка / С.Г. Афанасьев, А.В. Августинович, С.А. Тузиков [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2013. — Т. 2. — С. 12–15.
52. Результаты неоадьювантной химиотерапии рака молочной железы в сочетании с перитуморальным применением фактора некроза опухоли-тимозин- $\alpha 1$ / Л.Ю. Владимирова, Н.А. Подзорова, Е.М. Непомнящая [и др.] // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. — 2016. — Т. 3. — С. 6–10.
 53. Секачева, М.И. Периоперационная терапия при метастазах колоректального рака в печень / М.И. Секачева // Современная онкология. — 2010. — С. 20–23.
 54. Скоропад, В.Ю. Рациональная тактика лечения местнораспространенного рака желудка: место лучевой терапии / В.Ю. Скоропад // Практическая онкология. — 2009. — Т. 10. — № 1. — С. 28–35.
 55. Стилиди, И. С. Метастатическое поражение лимфатических узлов ворот селезенки при раке желудка как фактор неблагоприятного прогноза / И. С. Стилиди, С. Н. Неред, Е. В. Глухов // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2017. — Т. 28. — №. 3–4. — С. 43–48.
 56. Стилиди, И.С. Современные представления об основных принципах хирургического лечения местнораспространенного рака желудка // И.С. Стилиди, С.Н. Неред // Практическая онкология. — 2009. — Т. 10. — № 1.— С. 20–27.
 57. Структура онкологической заболеваемости желудка, по данным исследований гастробиопсий / А. П. Надеев, Т. Г. Чернова, С. Т. Матина [и др.]. // Медицина и образование в Сибири. — 2014. — № 3. — С. 15.
 58. Терапевтичний патоморфоз як критерій ефективності індукційної

- хіміотерапії місцево-розповсюдженого недрібноклітинного раку легенів / О.А. Суховерша, І.В. Біленький, С.М. Чекан [и др.]. // Морфологія. — 2007. — №. 1. — С. 111–119.
59. Харнас, С.С. Рак желудка (клиника, диагностика, лечение): учеб. пособие. / С.С. Харнас, В.В. Левкин, Г.Х. Мусаев ; Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. — Москва, 2006. — 84 с.
 60. Химиолучевая терапия при регионарном рецидиве рака желудка / В.Ю. Скоропад, Л.Н. Титова, Н.К. Силантьева [и др.]. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2015. — Т. 4. — №. 5. — С. 49–52.
 61. Химиолучевая терапия регионарного рецидива рака желудка / В.Ю. Скоропад, Л.Н. Титова, Н.К. Силантьева [и др.]. // Сибирский онкологический журнал. — 2012. — №. 6. — С. 57–63.
 62. Цыб, А. Терапевтическая радиология: Руководство для врачей / А. Цыб, Ю. Мардынский // М.: Медицинская книга, 2010. — 552 с. — ISBN: 978-5-91894-001-3.
 63. Чёрный, В. Прогностическое значение VEGF, Her-2/neu и лечебного патоморфоза для оптимизации комбинированного лечения больных остеосаркомой костей / В. Чёрный, А. Бурьянов, Т. Тарасова [и др.]. // Літопис травматології та ортопедії. — 2012.-№1-2.-С. 23-24.
 64. Чарторижский В. Д. Хирургическое лечение местнораспространенного рака желудка : спец. 14.00.14 «онкология» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Д. Чарторижский. — Санкт-Петербург: НИИ онкологии им. НН Петрова, 1996.—27 с.
 65. Эффективность рентгенологической и эндоскопической оценки ответа опухоли на неoadьювантную терапию у больных раком пищевода / М.В. Аглуллина, Н.А. Хасанова, М.В. Бурмистров, А.Ф. Хасанов //

Поволжский онкологический вестник. — 2017. — №. 1. — С. 4–10.

66. [18F]-fluorodeoxyglucose–positron emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer / D. Vallböhmer, A.H. Hölscher, P.M. Schneider [et al] // Journal of Surgical Oncology — 2010. — Vol. 102. — № 2. — P. 135–140.
67. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk / I. Tramacere, E. Negri, C. Pelucchi [et al] // Annals of Oncology .— 2012. — Vol. 23. — № 1. — P. 28–36.
68. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival / K.N. Ogston, I.D. Miller, S. Payne [et al.]. // Breast. — 2003. — Vol. 12. — № 5. — P. 320–327.
69. A phase II study of neoadjuvant combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 for locally advanced resectable gastric cancer: nucleotide excision repair (NER) as potential chemoresistance marker / M. Hirakawa, Y. Sato, H. Ohnuma [et al.]. // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. — 2013. — Vol . 71. — № 3. — P . 789–797.
70. A phase II study of neoadjuvant combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 for locally advanced gastric cancer / H. Ohnuma, Y. Sato, T. Takayama [et al] // ASCO Meeting Abstracts. — 2011. — Vol. 29. — № 15 — P. 4057.
71. A pilot study for preoperative concurrent chemoradiotherapy with S-1 and cisplatin for locally advanced gastric cancer. / M.J. Chung, H. Kim, Y.S. Jung [et al.]. // Hepatogastroenterology. — 2013. — Vol. 60. — № 122. — P. 382–386.
72. A prognostic model based on nodal status and Ki-67 predicts the risk of recurrence and death in breast cancer patients with residual disease after

- preoperative chemotherapy / V. Guarneri, F. Piacentini, G. Ficarra [et al.]. // *Annals of Oncology*. — 2009. — Vol. 20. — № 7. — P. 1193–1198.
73. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach / S. Kim, D.H. Lim, J. Lee [et al.]. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. — 2005. — Vol. 63. № 5. — P. 1279–1285.
 74. Apoptosis and proliferation as predictors of chemotherapy response in patients with breast carcinoma / J. Chang, M. Ormerod, T.J. Powles [et al.]. // *Cancer*. — 2000. — Vol. 89. — № 11. — P. 2145–2152.
 75. Apoptosis, proliferation, Bax, Bcl-2 and p53 status prior to and after preoperative radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer / A. Tannapfel, S. Nüßlein, R. Fietkau [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics Home*. — 1998. — Vol. 41. — № 3. — P. 585–591.
 76. Apple, S.K. How do we measure a residual tumor size in histopathology (the gold standard) after neoadjuvant chemotherapy? / S.K. Apple, F. Suthar // *Breast*. — 2006. — Vol. 15. — № 3. — P. 370–376.
 77. Assessing tumor perfusion and treatment response in rectal cancer with multisession CT: initial observations / D.V. Sahani, S.P. Kalva, L.M. Hamberg [et al.] // *Radiology*. — 2005. — Vol. 234. — № 3. — P. 785–792.
 78. Borrmann, R. Geschwülste des Magens und Duodenums / R. Borrmann // in book: *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*. — 1926. — P. 812–1054.
 79. Changes in aldehyde dehydrogenase-1 expression during neoadjuvant chemotherapy predict outcome in locally advanced breast cancer / M.

- Alamgeer, V. Ganju, B. Kumar [et al.]. // Breast Cancer Research. — 2014. — Vol. 16. — № 2. (R. 44) — 13 p.
80. Chatterjee, D. Proliferation rate and breast cancer subtype, but not ALDH1 expression, predict pathological response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer / D. Chatterjee, A. Bal, A. Das, G. Singh // Virchows Archiv. — 2015. — Vol. 467. — № 3. — P. 303–310.
 81. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction / J.S. Macdonald, S.R. Smalley, J. Benedetti [et al.]. // The New England Journal of Medicine — 2001. — Vol. 345. — № 10. — P. 725–730.
 82. Clinical analysis of combined organ resection for T4b gastric cancer. / M.Z. Cai, H. Liang, X.N. Wang [et al.]. // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. — 2012. — Vol. 15. — № 5. — P. 502–504.
 83. Comparison between CT volume measurement and histopathological assessment of response to neoadjuvant therapy in rectal cancer / F. Pomerri, S. Pucciarelli, G. Gennaro [et al.] // European journal of radiology. — 2012. — Vol. 81. — № 12. — P. 3918–3924.
 84. Complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer is associated with enhanced survival. / J.M. Donahue, F.C. Nichols, Z. Li [et al.]. // The Annals of Thoracic Surgery. — 2009. — Vol. 87. — № 2. — P. 392–398.
 85. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. / A.C. Berger, J. Farma, W.J. Scott [et al.]. // Journal of Clinical Oncology. — 2005. — Vol. 23. — № 19. — P. 4330–4337.
 86. Concurrent liposomal cisplatin (Lipoplatin), 5-fluorouracil and radiotherapy for the treatment of locally advanced gastric cancer: a phase I/II study / M.I. Koukourakis, A. Giatromanolaki, M. Pitiakoudis [et al.]. //

- International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. — 2010. — Vol. 78. — № 1. — C. 150–155.
87. Correlation of the histological effects and survival after neoadjuvant chemotherapy on gastric cancer patients / Y. Yonemura, K. Kinoshita, T. Fujimura [et al] // *Hepatogastroenterology*. — 1996. — Vol. 43. — № 11. — P. 1260–1272.
 88. Diagnostic accuracy of multidetector row computed tomography in T and N staging of gastric cancer with histopathologic correlation / J. Hur, M.S. Park, J.H. Lee [et al.] // *Journal of Computer Assisted Tomography*. — 2006. — Vol. 30. — № 3. — P. 372–377.
 89. Endoscopic ultrasound restaging after neoadjuvant chemotherapy in esophageal cancer / A. Ribeiro, D. Franceschi, J. Parra [et al] // *The American Journal of Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 101. — № 6. — P. 1216–1221.
 90. Evaluation of the response to treatment of solid tumours – a consensus statement of the International Cancer Imaging Society / J.E. Husband, L.H. Schwartz, J. Spencer [et al.]. // *British journal of cancer*. — 2004. — P. 2256–2260.
 91. Evaluation of tolerance and efficacy of postoperative combined radiotherapy and chemotherapy in locally advanced gastric cancer / J. Wydmański, R. Suwiński, L. Miszczuk [et al] // *Przegląd Lek.* — 2005. — Vol. 62. — № 12. — P. 1431–1435.
 92. Extended multiorgan resection for T4 gastric carcinoma: 25-year experience. / F. Carboni, P. Lepiane, R. Santoro [et al.]. // *Journal Surgical Oncology* — 2005. — Vol. 90. — № 2. — P. 95–100.
 93. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality / J.L. Ma, L. Zhang, L.M. Brown J. [et al.]. // *National Cancer Institute*. — 2012. — Vol. 104. — № 6. — P.

488–492.

94. Fock, K.M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Asia. / K.M. Fock, T.L. Ang // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2010. Vol. 25. — № 3. — P. 479–486.
95. Fock, K.M. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer / Fock, K.M. // *Alimentary Pharmacology and therapeutics* — 2014. — Vol. 40. — № 3. — P. 250–250.
96. GLOBOCAN 2008. Cancer incidence and mortality // World Health Organization. — 2008. URL: <https://www.iarc.fr/news-events/globocan-2008-cancer-incidence-and-mortality-worldwide/> (дата обращения: 17.01.2020).
97. GLOBOCAN 2012. Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 v1.0 // World Health Organization. — 2012.
98. Grading of Tumor Regression in Non-small Cell Lung Cancer / K. Junker, K. Langner, F. Klinka [et al.]. // *CHEST* — 2001. — Vol . 120. — № 5. — P. 1584–1591.
99. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: A meta-analysis of prospective studies / L. D'Elia, G. Rossi, R. Ippolito [et al.]. // *Clinical Nutrition*. — 2012. — Vol. 31. — № 4. — P. 489–498.
100. Heldin, C.H. High interstitial fluid pressure – an obstacle in cancer therapy. / C.H. Heldin, K. Rubin, K. Pietras, A. Ostman // *Nature Reviews Cancer*. — 2004. — Vol. 4. — № 10. — P. 806–813.
101. Histomorphologic Tumor Regression and Lymph Node Metastases Determine Prognosis Following Neoadjuvant Radiochemotherapy for Esophageal Cancer / P.M. Schneider, S.E. Baldus, R. Metzger [et al] // *Annals of Surgery*. — 2005. — Vol. 242. — № 5. — P. 684–692.
102. 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.
103. Hundt, W. Assessment of gastric cancer: value of breathhold technique and two-phase spiral CT / W. Hundt, R. Braunschweig, M. Reiser // *European Radiology*. — 1999. — Vol. 9. — № 1. — P. 68–72.
 104. Huvos, A. G. Osteogenic sarcoma: pathologic assessment of preoperative (neoadjuvant) chemotherapy / A. G. Huvos // *Bone tumors: diagnosis, treatment, and prognosis*. 2nd edn. — Philadelphia: Saunders, 1991. — P. 122–128.
 105. Huvos, A.G. Mesenchymal chondrosarcoma a clinicopathologic analysis of 35 patients with emphasis on treatment / A.G. Huvos, G. Rosen // *Cancer*. — 1983. — Vol. 51. — P. 1230–1237.
 106. Immunohistochemical analysis of tumor regression grade for rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy / V. Moreno, P. Garcia, J. Cejas, [et al.]. // *ASCO Meeting Abstracts*. — 2009. — Vol. 27. — № 15 —P. 2208–2209.
 107. Impact of colloid response on survival after preoperative radiotherapy in locally advanced rectal carcinoma / A. Rullier, C. Laurent, V. Vendrely [et al] // *American Journal of Surgical Pathology*. — 2005. — Vol. 29. — № 5. — P. 602–606.
 108. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy followed by liver surgery / L. Rubbia-Brandt, E. Giostra, C. Brezault [et al] // *Annals of Oncology*. — 2007. — Vol. 18. — № 2. — P. 299–304.
 109. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy / H. Bouzourene, F.T. Bosman, W. Seelentag [et al.]. // *Cancer*. — 2002. — Vol. 94. — № 4. — P. 1121–1130.

110. Intraoperative radiotherapy for the treatment of resectable locally advanced gastric adenocarcinoma: topography of locoregional recurrences and long-term outcomes. / F.A. Calvo, C.V. Sole, R. Obregón [et al.]. // *Clinical and Translational Oncology*. — 2013. — Vol. 15. — № 6. — P. 443–449.
111. Intraoperative radiotherapy for treatment of locally advanced and recurrent esophageal and gastric adenocarcinomas / R.C. Miller, M.G. Haddock, L.L. Gunderson [et al.]. // *Diseases of the Esophagus*. — 2006. — Vol. 19. — № 6. — P. 487–95.
112. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition / Japanese Gastric Cancer Association [et al.]. // *Gastric cancer*. — 2011. — Vol. 14. — № 2. — P. 101–112.
113. Ki-67 labeling index as a prognostic marker in advanced stomach cancer / S.H. Seo, K.H. Kim, S.H. Oh [et al.] // *Annals of surgical treatment and research*. — 2019. — Vol. 96. — № 1. — P. 27–33.
114. Kobayashi, A. Aggressive Surgical Treatment for T4 Gastric Cancer / A. Kobayashi, T. Nakagohri, M. Konishi // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. — 2004. — Vol. 8. — № 4. — P. 464–470.
115. Lauren, P. The two histological main types of gastric carcinoma, an attempt at a histoclinical classification / P. Lauren // *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica*. — 1965. — Vol. 64. — P. 31–49.
116. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data / M. Maas, P.J. Nelemans, V. Valentini [et al.]. // *The Lancet Oncology*. — 2010. — Vol. 11. — № 9. — P. 835–844.
117. Long-term survival outcomes of advanced gastric cancer patients who achieved a pathological complete response with neo-adjuvant chemotherapy: a systematic review of the literature / H. Cho, J. Nakamura, Y. Asaumi [et al.]. // *The Annals of Surgical Oncology*. — 2015. — Vol.

22. — №3. — P. 787–792.
118. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy / W.F. Symmans, F. Peintinger, C. Hatzis [et al] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2007. — Vol. 25. — № 28. — P. 4414–4422.
119. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) / C.A. González, P. Jakszyn, G. Pera [et al.]. // *Journal of the National Cancer Institute*. — 2006. — Vol. 98. — № 5. — P. 345–354.
120. Mezhir, J.J. Neoadjuvant therapy of locally advanced gastric cancer / J.J. Mezhir, L.H. Tang, D.G. Coit [et al.]. // *Journal of Surgical Oncology*. — 2010. — Vol. 101. — № 4. — P. 305–314.
121. Miller, I.D. A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy / I.D. Miller, S. Payne, K.N. Ogston // *International Journal of Oncology*. — 2002. — Vol. 20. — № 4. — P. 791–796.
122. Morbidity, mortality, and pathological response in patients with gastric cancer preoperatively treated with chemotherapy or chemoradiotherapy / V. Valenti, J.L. Hernandez-Lizoaín, M.C. Beorlegui [et al] // *Journal of Surgical Oncology* — 2011. — Vol. 104. — № 2. — P. 124–129.
123. MR imaging of locally advanced low rectal cancer: Relationships between imaging findings and the pathological tumor regression grade. / S. Fujii, S. Nougaret, L. Escal [et al.]. // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. — 2015. — Vol. 42. — № 2. — P. 421–426.
124. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma / J.A. Ajani, P.F. Mansfield, N. Janjan [et al.]. // *Journal of Clinical Oncology*. — 2004. — Vol. 22. — № 14. — P. 2774–2780.

125. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial / J. Shapiro, J.J. van Lanschot, M.C. Hulshof [et al.] // *The Lancet Oncology*. — 2015. — Vol.16 — № 9. — P. 1090–1098
126. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors / P. Therasse, S.G. Arbuck, E.A. Eisenhauer [et al.] // *Journal National Cancer Institute*. — 2000. — Vol. 92. — № 3. — P. 205–216.
127. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) / E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts [et al.]. // *European Journal of Cancer*. — 2009. — Vol. 45. — № 2. — P. 228–247.
128. Nougaret, S. MR Volumetric Measurement of Low Rectal Cancer Helps Predict Tumor Response and Outcome after Combined Chemotherapy and Radiation Therapy / S. Nougaret, P. Rouanet [et al.]. // *Radiology*. — 2012. — Vol. 263. — № 2. — P. 409–418.
129. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: Degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome / J.A. Ajani, P.F. Mansfield, C.H. Crane [et al.]. // *Journal of Clinical Oncology*. — 2005. — Vol. 23. — № 6. — P. 1237–1244.
130. Pathologic and oncologic outcomes in locally advanced gastric cancer with neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy. / J.Y. An, H.I. Kim, J.H. Cheong [et al.]. // *Yonsei Medical Journal*— 2013. — Vol. 54. — № 4. — P. 888–894.
131. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma: Clinicopathologic correlations / A.M. Mandard, F. Dalibard, J.C. Mandard [et al.]. // *Cancer*. — 1994. — Vol. 73. — № 11. — P. 2680–2686.
132. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome / D.M. Sataloff, B.A.

- Mason, A.J. Prestipino [et al] // Journal of the American College of Surgeons. — 1995. — Vol. 180. — № 3. — P. 297–306.
133. Pathological and molecular predictors of the response of rectal cancer to neoadjuvant radiochemotherapy / F.M. Smith, J.V. Reynolds, N. Miller [et al] // European Journal of Surgical Oncology. — 2006. — Vol. 32. — № 1. — P. 55–64.
 134. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. / L. Solbiati, T. Livraghi, S.N. Goldberg [et al] // Radiology. — 2001. — Vol. 221. — № 1. — P. 159–166.
 135. Phase i study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 and oxaliplatin in patients with locally advanced gastric cancer / D.J. Lee, T.S. Sohn, D.H. Lim [et al.]. // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. — 2012. — Vol. 69. — № 5. — P. 1333–1338.
 136. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. / J.A. Ajani, K. Winter, G.S. Okawara [et al.]. // Journal of Clinical Oncology. — 2006. — Vol. 24. — № 24. — P. 3953–3958.
 137. Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer / P. Flamen, E. Van Cutsem, A. Lerut [et al.]. // Annals of Oncology. — 2002. — Vol. 13. — № 3. — P. 361–368.
 138. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer / I.S. Sarkaria, N.P. Rizk, M.S. Bains [et al] // Annals of surgery. — 2009. — Vol. 249. — № 5. — P. 764–767.
 139. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-

- year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 / N. Wolmark, J. Wang, E. Mamounas [et al] // JNCI Monographs — 2001. — P. 96–102.
140. Preoperative concurrent paclitaxel-radiation in locally advanced breast cancer: Pathologic response correlates with five-year overall survival / S. Adams, A.B. Chakravarthy, M. Donach [et al.]. // Breast Cancer Res. Treat. — 2010. — Vol. 124. — № 3. — P. 723–732.
 141. Preoperative therapy of esophagogastric cancer: the problem of nonresponding patients / S. Blank, A. Stange, L. Sasic [et al.]. // Langenbeck's Archives of Surgery. — 2013. — Vol. 398. — №2. — P. 211–220.
 142. Prognosis of esophageal cancer patients with pathologic complete response after preoperative concurrent chemoradiotherapy / J.W. Park, J.H. Kim, E.K. Choi [et al] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. — 2011. — Vol. 81. — № 3. — P. 691–697.
 143. Prognostic and predictive value of Phospho-p44/42 and pAKT in HER2-positive locally advanced breast cancer patients treated with anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy // L. Huang, T. Chen, C. Chen [et al.]. // World Journal of Surgical Oncology. — 2013. — Vol.11. — P. 307.
 144. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3–T4 rectal cancer / M.C. Kaminsky-Forrett, T. Conroy, E. Luporsi [et al.]. // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. — 1998. — Vol. 42. — № 5. — P. 935–941.
 145. Prognostic significance of a combined clinicopathologic score for response to primary systemic therapy in locally advanced breast cancer / P. Bertheau, F. Lerebours, N. Mounier [et al.]. // Oncology reports. — 2005. — Vol. 14. — № 2. — P. 513–520.
 146. Prognostic significance of changes of tumor epidermal growth factor

- receptor expression after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma / J. Dvorak, V. Sitorova, A. Ryska [et al.]. // *Strahlentherapie und Onkologie*. — 2012. — Vol. 188. — № 9. — P. 833–838.
147. Rectal Cancer: Assessment of Complete Response to Preoperative Combined Radiation Therapy with Chemotherapy-Conventional MR Volumetry versus Diffusion-weighted MR Imaging. / L. Curvo-Semedo, D.M. Lambregts, M. Maas [et al.]. // *Radiology*. — 2011. — Vol. 260. — № 3. — P. 734–743.
 148. Recurrence and survival after pathologic complete response to preoperative therapy followed by surgery for gastric or gastroesophageal adenocarcinoma. / R.C. Fields, V.E. Strong, M. Gönen [et al.]. // *British Journal of Cancer*. — 2011. — Vol. 104. — № 12. — P. 1840–1847.
 149. Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer. / R.J. Cerfolio, A.S. Bryant, T.S. Winokur [et al.]. // *The Annals of Thoracic Surgery*. — 2004. — Vol. 78. — № 6. — P. 1903–1909.
 150. Reporting results of cancer treatment / A.B. Miller, B. Hoogstraten, M. Staquet, A. Winkler // *Cancer*. — 1981. — Vol. 47. — № 1. — P. 207–214.
 151. Response evaluation by endoscopy, rebiopsy, and endoscopic ultrasound does not accurately predict histopathologic regression after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer / P.M. Schneider, R. Metzger, H. Schaefer [et al] // *Annals of Surgery*. — 2008. — Vol. 248. — № 6. — P. 902–908.
 152. Restaging of Rectal Cancer with MR Imaging after Concurrent Chemotherapy and Radiation Therapy / D.J. Kim, J.H. Kim, J.S. Lim [et al.]. // *Radiographics*. — 2010. — Vol. 30. — № 2. — P. 503–516.
 153. Risk factors for gastric cancer in Latin America: a meta-analysis. / P.

- Bonequi, F. Meneses–González, P. Correa [et al.]. // *Cancer Causes Control*. — 2013. — Vol. 24. — № 2. — P. 217–231.
154. Risk of cerebral metastases and neurological death after pathological complete response to neoadjuvant therapy for locally advanced nonsmall-cell lung cancer: clinical implications for the subsequent management of the brain. // A.M. Chen, T.M. Jahan, D.M. Jablons [et al.]. // *Cancer*. — 2007. — Vol. 109. — № 8. — P. 1668–1675.
 155. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type / B. Peleteiro, C. Lopes, C. Figueiredo [et al] // *British Journal of Cancer*. — 2011. — Vol. 104. — № 1. — P. 198–207.
 156. Selection of best candidates for multiorgan resection among patients with T4 gastric carcinoma / L.F. Oñate–Ocaña, M. Becker, J.F. Carrillo [et al] // *Journal of Surgical Oncology*. — 2008. — Vol. 98. — № 5. — P. 336–342.
 157. Shao, Z. [Efficacy of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin calcium combined with concurrent radiotherapy for local advanced gastric cancer] / Z. Shao, J. Zhang // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. — 2008. — Vol. 88. — № 36. — P. 2547–2549.
 158. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta–analysis of cohort studies / R. Ladeiras-Lopes, A.K. Pereira, A. Nogueira [et al.]. // *Cancer Causes Control*. — 2008. — Vol. 19. — № 7. — P. 689–701.
 159. Status of c-erbB-2 in gastric adenocarcinoma: A comparative study of immunohistochemistry, fluorescencein situ hybridization and enzyme-linked immuno-sorbent assay / T. Takehana, K. Kunitomo, K. Kono [et al] // *International Journal of Cancer*. — 2002. — Vol. 98. — № 6. — P. 833–837.
 160. Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between *Helicobacter pylori* infection and family history of gastric cancer for the

- risk of stomach cancer / C.M. Shin, N. Kim, H.J. Yang [et al] // Journal of Clinical Gastroenterology. — 2010. — Vol. 44. — № 2. — P. 34–39.
161. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer / R. Biffi, N. Fazio, F. Luca [et al.]. // World Journal of Gastroenterology. — 2010. — Vol. 16. — № 7. — P. 868–874.
 162. Surgical outcomes and survival after extended multiorgan resection for T4 gastric cancer / K. Mita, H. Ito, M. Fukumoto [et al.]. // The American Journal of Surgery. — 2012. — Vol. 203. — № 1. — P. 107–111.
 163. Surgical outcomes and survival after multiorgan resection for locally advanced gastric cancer / I. Ozer, E.B. Bostanci, T. Orug [et al] // American journal of surgery. — 2009. — Vol. 198. — № 1. — P. 25–30.
 164. Surgical outcomes in patients with T4 gastric carcinoma / C. Kunisaki, H. Akiyama, M. Nomura [et al.]. // American College of Surgeons — 2006. — Vol. 202. — № 2. — P. 223–230.
 165. The expression of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy: a multicenter, retrospective analysis / J. Giralt, M. de las Heras, L. Cerezo [et al.]. // Radiotherapy and Oncology. — 2005. — Vol. 74. — № 2. — P. 101–104.
 166. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer / R.L. Jones, J. Salter, R. A'Hern [et al.]. // Breast Cancer Research and Treatment. — 2009. — Vol. 116. — № 1. — P. 53–68.
 167. The prognostic significance of tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) expression change after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma / I. Richter, J. Dvorak, M. Urbanec [et al] // Contemporary Oncology (Poznan, Poland). — 2015. — Vol. 19. — № 1. —

- P. 48–53.
168. The relationship between *Helicobacter pylori* and cancer risk / W.Y. Hsu, C.H. Lin, C.C. Lin [et al.]. // *European Journal of Internal Medicine*. — 2014. — Vol. 25. — № 3. — P. 235–240.
 169. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival / G. Theodoropoulos, W.E. Wise, A. Padmanabhan [et al] // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2002. — Vol. 45. — № 7. — P. 895–903.
 170. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience / N.A. Janjan, V.S. Khoo, J. Abbruzzese [et al.]. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. — 1999. — Vol. 44. — № 5. — P. 1027–1038.
 171. Tumor volume reduction rate measured by magnetic resonance volumetry correlated with pathologic tumor response of preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer / S.G. Yeo, D.Y. Kim, T.H. Kim [et al] // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* Home. — 2010. — Vol. 78. — № 1. — P. 164–171.
 172. Tumor-inhibitory antibodies to HER-2/ErbB-2 may act by recruiting c-Cbl and enhancing ubiquitination of HER-2 / L.N. Klapper, H. Waterman, M. Sela, Y. Yarden [et al.]. // *Cancer Research*. — 2000. — Vol. 60. — № 13. — P. 3384–3388.
- URL: <https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012> (дата обращения: 17.01.2020).
173. Use of oesophagogastrosocopy to assess the response of oesophageal

- carcinoma to neoadjuvant therapy / W.A. Brown, J. Thomas, D. Gotley [et al.]. // *BJS* — 2004. — Vol. 91. — № 2. — P. 199–204.
174. 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 Radiology*. — 2009. — Vol. 34. — № 4. — P. 430–440.
 175. Vallböhmer, D. [18F]-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography for the Assessment of Histopathologic Response and Prognosis After Completion of Neoadjuvant Chemoradiation in Esophageal Cancer / D. Vallböhmer, A.H. Hölscher // *Annals of surgery* — 2009. — Vol. 250. — № 6. — P. 888–894.
 176. Value of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small-cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy / C. Pöttgen, S. Levegrün, D. Theegarten [et al.] // *Clinical Cancer Research*. — 2006. — Vol. 12. № 1. — P. 97–106.
 177. Vegetables, fruit and risk of gastric cancer in Japan: a 10-year follow-up of the JPHC Study Cohort I / M. Kobayashi, Y. Tsubono, S. Sasazuki [et al.]. // *International Journal of Cancer*. — 2002. — Vol. 102. — № 1. — P. 39–44.
 178. Washington, K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach / K. Washington // *Annals of Surgical Oncology* — 2010. — Vol. 17. — № 12. — P. 3077–3079.
 179. Yaghoobi, M. Family history and the risk of gastric cancer / M. Yaghoobi, R. Bijarchi, S.A. Narod // *British Journal of Cancer* — 2010. — Vol. 102. — № 2. — P. 237–242.
 180. Yu, X.Q. Assessing the impact of socio-economic status on cancer survival in New South Wales, Australia 1996–2001 / X.Q. Yu, O'Connell // *Cancer*

Causes Control. — 2008. — Vol. 19. — № 10. — P. 1383–1390.

181. Zinc finger transcription factor INSM1 interrupts cyclin D1 and CDK4 binding and induces cell cycle arrest. / T. Zhang, W.D. Liu, N.A. Saunee [et al] // *Jornal Biological Chemistry* — 2009. — Vol. 284. — № 9. — P. 5574–5581.