

# Периоперационная химиотерапия и морфологический ответ в лечении рака желудка

Н.М. Киселев<sup>1,2</sup>, С.А. Климин<sup>✉1,2</sup>, Я.И. Колесник<sup>1,2</sup>, Р.С. Кокорин<sup>1,2</sup>, Э.А. Ашимов<sup>1,2</sup>, В.Ю. Елагина<sup>1</sup>, И.С. Шумская<sup>1,2</sup>, В.Е. Загайнов<sup>1,2</sup>, С.В. Гамаюнов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия

## Аннотация

**Цель.** Проанализировать результаты комбинированного лечения пациентов с целью поиска предикторов лечебного патоморфоза, оценки влияния лекарственной терапии на непосредственные и отдаленные результаты лечения, выявления других факторов, статистически достоверно влияющих на результаты лечения.

**Материалы и методы.** В анализ включены 119 пациентов, которым проведена периоперационная химиотерапия в сочетании с оперативным пособием в 2023 г. на базе ГАУЗ НО НИИКО НОКОД. Настоящее исследование представляло собой два блока: выявление взаимосвязей между анализируемыми параметрами и патоморфологическим ответом, развитием послеоперационных осложнений; анализ общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ). В анализе номинальных показателей I этапом использовался  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера. Вторым этапом при достижении статистической значимости для переменных с двумя уровнями фактора рассчитывались сила связи – V Крамера по шкале Rea&Parker, отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ДИ), для переменных с более чем двумя факторами выполнялся post-hoc-анализ с поправкой на множественные сравнения Бенджамини–Хохберга. Все количественные показатели в публикуемой выборке имеют распределение, отличное от нормального. Мера центральной тенденции – медиана с 25 и 75-м перцентилем. При сравнении двух групп количественных показателей использовался критерий Манна–Уитни, при сравнении большего числа групп – Краскела–Уоллиса с post-hoc-анализом критерием Данна (при достижении статистически значимых различий на I этапе).

**Результаты.** При анализе связи между неoadъювантной полихимиотерапией (НАПХТ) по схеме FLOT и наличием ответа (TRG I–II) выявлено отсутствие респондентов в подгруппе получивших НАПХТ по отличному от FLOT схемам ( $p=0,019$ ). У пациентов с I стадией заболевания сравнительно больше частота ответов на лечение в сравнении с  $\geq$ III стадией заболевания (post-hoc  $p$ -value 0,006). В группе респондентов отмечено меньшее число пациентов с метастатически пораженными лимфатическими узлами по сравнению с группой, не ответившей на проведенное лечение, – 8,7 и 91%, результат является статистически значимым ( $p$ -value < 0,001). Наличие ответа (TRG I–II) статистически значимо уменьшает шанс позитивных лимфоузлов в 7,30 раза – отношение шансов 0,137 (95% ДИ 0,044–0,421). При проведении подгруппового анализа медиана возраста пациентов с осложнениями I–IIIa типов по Clavien–Dindo статистически значимо меньше в сравнении с осложнениями IIIb–V типов. Не выявлено статистически значимой взаимосвязи между дифференцировкой опухоли и наличием ответа на проведенное лечение ( $p=0,3$ ). При анализе ОВ отмечалось статистически значимое увеличение рисков наступления летального исхода при увеличении количества послеоперационных дней на 1 в 1,134 раза, или на 13,4% ( $p=0,004$ ). Увеличение количества метастатических лимфатических узлов на 1 повышало риск летального исхода в 1,091 раза, или на 9,1% ( $p=0,017$ ). При анализе БРВ выявлено статистически значимое увеличение рисков наступления прогрессии при увеличении степени лечебного патоморфоза по Mandard на 1-й степени (начиная с I) в 1,423 раза, или на 42,3% ( $p=0,042$ ), увеличение степени рN-статуса на 1 (начиная с N1) в 1,290 раза, или на 29,0% ( $p=0,011$ ), увеличении количества послеоперационных дней на 1 в 1,099 раза, или на 9,9% ( $p=0,025$ ). При анализе ОВ подгруппы, получившей адъювантную полихимиотерапию (АПХТ), отмечалось статистически значимое увеличение рисков наступления летального исхода при увеличении количества метастатических узлов на 1 в 1,087 раза, или на 8,7% (95% ДИ 1,009–1,172;  $p=0,029$ ). При анализе БРВ подгруппы получивших АПХТ отмечалось статистически значимое увеличение рисков наступления прогрессии при увеличении степени рN-статуса на 1 (начиная с N1) в 1,252 раза, или на 25,2% ( $p=0,040$ ). При определении влияния АПХТ на ОВ и БРВ методом регрессии Кокса не получено статистически значимых результатов. Однако, учитывая  $p$ -value, приближенное к 0,05, величину коэффициента регрессии и большую часть 95% ДИ (<1), можно предположить, что проведение АПХТ уменьшает риски наступления летального исхода и прогрессии заболевания, а для достижения статистически значимых результатов требуются большее количество и время наблюдений, количество исходов.

**Заключение.** Проведение периоперационной терапии в режиме FLOT ассоциировано с большим количеством лечебных патоморфозов 1 и 2-й степени у пациентов с ранней стадией заболевания в сравнении с распространенными формами заболевания. Не выявлено влияния дифференцировки опухоли, ее гистологического подтипа на степень патоморфоза. Периоперационная химиотерапия не увеличивает частоту и тяжесть послеоперационных осложнений. Метастатическое поражение лимфатических узлов достоверно ухудшает ОВ и БРВ, в группе пациентов с 1–2-й степенью патоморфоза частота метастатического поражения лимфоузлов меньше в сравнении с пациентами с 3–5-й степенью патоморфоза. Не получено однозначных данных о необходимости проведения АПХТ при наличии или отсутствии патоморфоза, однако с большей долей вероятности можно предположить, что проведение АПХТ уменьшает риски наступления летального исхода и прогрессии заболевания.

**Ключевые слова:** рак желудка, химиотерапия, патоморфоз, морфологический ответ, периоперационная химиотерапия, неoadъювантная полихимиотерапия, режим FLOT

**Для цитирования:** Киселев Н.М., Климин С.А., Колесник Я.И., Кокорин Р.С., Ашимов Э.А., Елагина В.Ю., Шумская И.С., Загайнов В.Е., Гамаюнов С.В. Периоперационная химиотерапия и морфологический ответ в лечении рака желудка. Современная Онкология. 2024;26(3):276–283. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202978

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

**✉Климин Сергей Андреевич** – ассистент каф. онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики им. проф. Н.Е. Яхонтова ФГБОУ ВО ПИМУ, врач-онколог 2-го онкологического отд-ния абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ НО НИИКО НОКОД. E-mail: kliminsergey7@gmail.com; SPIN-код: 5391-1897

**Киселев Николай Михайлович** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО ПИМУ, зав. 2-м онкологическим отд-нием абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ НО НИИКО НОКОД. SPIN-код: 6113-0956

**✉Sergei A. Klimin** – Assistant, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. E-mail: kliminsergey7@gmail.com; ORCID: 0009-0009-7832-7728

**Nikolai M. Kiselev** – Cand. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0002-9202-1321

# Perioperative chemotherapy and morphological response in the treatment of gastric cancer: A retrospective study

Nikolai M. Kiselev<sup>1,2</sup>, Sergei A. Klimin<sup>1,2</sup>, Yan I. Kolesnik<sup>1,2</sup>, Roman S. Kokorin<sup>1,2</sup>, Erkin A. Ashimov<sup>1,2</sup>, Victoria Yu. Elagina<sup>1</sup>, Irina S. Shumskaya<sup>1,2</sup>, Vladimir E. Zagainov<sup>1,2</sup>, Sergey V. Gamayunov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia

## Abstract

**Aim.** To analyze the treatment (8 cycle FLOT + surgery) to search for predictors of tumor pathomorphosis, assess the impact of chemotherapy on treatment results, and identify other factors that significantly influence treatment results.

**Materials and methods.** Included 119 patients who underwent perioperative chemotherapy (FLOT) in combination with surgery in 2023 on the basis of the Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. This study consisted of two blocks: Identification of relationships between the analyzed parameters and the pathomorphological response, the development of postoperative complications. Analysis of overall and disease-free survival (DFS). In the analysis of nominal indicators, the first step was to use  $\chi^2$  Pearson and Fisher's exact test. At the second stage, when statistical significance was achieved, the strength of the relationship was calculated for variables with two levels of the factor – Cramer's V on the Rea & Parker scale, odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI), for variables with more than two factors, post-hoc analysis was performed with Benjamini–Hochberg correction for multiple comparisons. All quantitative indicators in the published sample have a distribution other than normal. The measure of central tendency is the median with 25th and 75th percentiles. When comparing two groups of quantitative indicators, the Mann–Whitney test was used; when comparing a larger number of groups, the Kruskal–Wallis test was used with post-hoc analysis using the Dunn test (if statistically significant differences were achieved at the first stage).

**Results.** Analyzing the relationship between neo-adjuvant chemotherapy according to the FLOT regimen and the presence of response (TRG I–II), there was a lack of respondents in the subgroup who received neo-adjuvant chemotherapy according to regimens other than FLOT ( $p=0.019$ ). Patients with stage I disease have a comparatively higher response rate to treatment compared with patients with  $\geq$  stage III disease (post-hoc  $p$ -value=0.006). In the group of respondents there are fewer patients with positive lymph nodes compared to the group that did not respond to treatment (8.7% and 91%), the result is statistically significant ( $p$ -value <0.001). The presence of a response (TRG I–II) statistically significantly reduces the chance of positive tests by 7.30 times – OR 0.137 (95% CI 0.044–0.421). When conducting a subgroup analysis, the median age of patients with complications of types I–IIIa by Clavien–Dindo is statistically significantly lower compared to complications of types IIIb–V. There was no statistically significant relationship between tumor differentiation and response to treatment ( $p=0.3$ ). When analyzing overall survival, there was a statistically significant increase in the risk of death with an increase in the number of postoperative days by 1 by 1.134 times or 13.4% ( $p=0.004$ ). An increase in the number of metastatic lymph nodes by 1 increased the risk of death by 1.091 times or 9.1% ( $p=0.017$ ). When analyzing DFS, a statistically significant increase in the risk of progression was revealed with an increase in the degree of pathomorphosis according to Mandard by 1 degree (starting from I) by 1.423 times or by 42.3% ( $p=0.042$ ), an increase in the degree of pN-status by 1 (starting from N1) by 1.290 times or by 29.0% ( $p=0.011$ ), an increase in the number of postoperative days by 1 by 1.099 times or by 9.9% ( $p=0.025$ ). When analyzing the overall survival of the subgroup who received adjuvant chemo, there was a statistically significant increase in the risk of death in the subgroup of patients with adjuvant chemo with an increase in the number of metastatic nodes by 1 by 1.087 times or by 8.7% (95% CI 1.009–1.172;  $p=0.029$ ). When analyzing DFS of the subgroup who received adjuvant chemo, there was a statistically significant increase in the risk of progression in the subgroup of patients who received adjuvant chemo with an increase in the degree of pN status by 1 (starting from N1) by 1.252 times or 25.2% ( $p=0.040$ ). When determining the effect of adjuvant chemo on overall survival and DFS using the Cox regression method, no statistically significant results were obtained. However, taking into account the  $p$ -value close to 0.05, the regression coefficient and most of the 95% CI (less than 1), it can be assumed that conducting adjuvant chemo reduces the risks of death and disease progression, and to achieve statistically significant results, a larger number of and observation time, number of outcomes.

**Conclusion.** Neo-adjuvant FLOT is associated with a large number of TRG I–II in patients with an early stage of the disease in comparison with advanced forms of the disease. There was no effect of tumor differentiation or its histological subtype on the degree of TRG. Perioperative chemotherapy does not increase the incidence or severity of postoperative complications. Metastatic lesions of the lymph nodes significantly worsen overall survival and DFS; in the group of patients with TRG grade I–II, the frequency of metastatic lymph node lesions is lower compared to patients with TRG III–V. There is no significant data on the need for adjuvant chemo in the presence or absence of pathomorphosis, however, it can be assumed that performing adjuvant chemo reduces the risks of death and disease progression.

**Keywords:** gastric cancer, chemotherapy, pathomorphosis, morphological response, perioperative chemotherapy, neoadjuvant polychemotherapy, FLOT regimen

**For citation:** Kiselev NM, Klimin SA, Kolesnik Yal, Kokorin RS, Ashimov EA, Elagina VYu, Shumskaya IS, Zagainov VE, Gamayunov SV. Perioperative chemotherapy and morphological response in the treatment of gastric cancer: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):276–283. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202978

## Информация об авторах / Information about the authors

**Колесник Ян Игоревич** – ассистент каф. факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО ПИМУ, врач-онколог 2-го онкологического отд-ния абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ НО НИИКО НОКОД. SPIN-код: 9540-8042

**Кокорин Роман Сергеевич** – аспирант каф. факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО ПИМУ, врач-онколог 2-го онкологического отд-ния абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ НО НИИКО НОКОД

**Ашимов Эркин Абдиманович** – ассистент каф. факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО ПИМУ, врач-онколог 2-го онкологического отделения абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ НО НИИКО НОКОД. SPIN-код: 9550-4429

**Yan I. Kolesnik** – Assistant, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0002-7959-1813

**Roman S. Kokorin** – Graduate Student, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0009-0009-6294-3462

**Erkin A. Ashimov** – Assistant, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0003-3313-0285

## Введение

Рак желудка занимает 5-е место по распространенности среди онкологических заболеваний в мире, ежегодно диагностируется более 1 млн новых случаев, показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) составляют 32% [1, 2]. «Золотым стандартом» лечения остается комбинация оперативного пособия с периоперационной химиотерапией (ХТ). Применение такого комбинированного подхода в сочетании с совершенствованием подходов к хирургическому лечению и его анестезиологическому сопровождению улучшили прогноз и снизили количество осложнений у пациентов [3, 4]. Преимуществами периоперационной ХТ являются системное воздействие, локальный контроль, снижение риска отдаленного метастазирования [5–8]. Безусловно, на прогноз влияют и другие факторы, такие как этническая принадлежность [9], стадия TNM [10–12], обеспечение R0-статуса операции, адекватный объем лимфодиссекции [13–15], локализация опухоли [16, 17], гистологический подтип опухоли и генетические особенности пациентов [18, 19]. Ответ опухоли на предоперационное лечение, проявляющийся лечебным патоморфозом, может влиять на отдаленные результаты лечения [20]. Оценка ответа на лечение проводится как клинически с применением инструментальных методов обследований и шкал, так и патоморфологически. В настоящее время для гистопатологической оценки опухолевого ответа на лечение при раке желудка используются две системы классификации: первая описана А. Mandard [10] и соавт. в 1994 г. [21] и вторая – К. Becker и соавт. в 2003 г. [22].

Согласно шкале оценки регрессии опухоли TRG по Mandard: TRG I означает полную регрессию с отсутствием остаточных опухолевых клеток и фиброза, распространяющегося через различные слои стенки желудка; TRG II характеризуется наличием редких остаточных раковых клеток, рассеянных в полях фиброза, в то время как фиброз является доминирующим; TRG III отличается увеличением количества остаточных раковых клеток; TRG IV показывает остаточные раковые клетки, преобладающие над фиброзом, в то время как TRG V связан с отсутствием гистологического ответа на ХТ и отсутствием регрессивных изменений. Соответственно, пациенты с TRG I–II считаются хорошо отреагировавшими на проведенное лечение, являясь «респондентами», в то время как пациенты с TRG III–V недостаточно отреагировали на ХТ, являясь «нереспондентами».

По данным К. Becker и соавт., TRG I–II ассоциировался с более ранними патоморфологическими стадиями уРТ и урН и лучшими показателями выживаемости без прогрессии по сравнению с пациентами с TRG III–V, без существенного влияния на ОВ. Пациенты с TRG I–II имели схожую частоту рецидивов по сравнению с TRG III–V (20% против 42%;  $p=0,111$ ). В группе TRG I–II локорегионарных рецидивов не наблюдалось. Пациенты в группе TRG III–V имели достоверно более высокий риск метастазирования (46% против 20%;  $p=0,001$ ). Улучшение выживаемости без прогрессии наблюдалось через 36 мес у пациентов с TRG I–II по сравнению с TRG III–V (81% против 47%;  $p=0,041$ ). Достоверной разницы в 3-летней ОВ не наблюдалось (92% против 55%;  $p=0,054$ ). При проведении

многофакторного анализа установлено, что стадия рТ является независимым прогностическим фактором ( $p=0,024$ ) [23].

По различным данным, частота TRG I–II при проведении неoadъювантного этапа лечения составляет 17–28,6% [24–27].

## Материалы и методы

В настоящий анализ включены 119 пациентов, которым проведена периоперационная ХТ в сочетании с оперативным пособием в 2023 г. на базе ГАУЗ НО НИИКО НОКОД. Исследование направлено на выявление взаимосвязей между анализируемыми параметрами и патоморфологическим ответом, развитием послеоперационных осложнений, а также на анализ ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ).

В связи с недостаточным временем наблюдения и малым количеством исходов не достигнута медиана выживаемости, что делает метод оценки Каплана–Мейера менее информативным. По этой причине в качестве инструмента для оценки выживаемости выбрана регрессия Кокса. С целью увеличения количества наблюдений при анализе параметров с множеством факторов (>3) в ряде случаев выполнен подгрупповой анализ.

## Статистическая обработка

В анализе номинальных показателей I этапом использовался  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера. Вторым этапом при достижении статистической значимости для переменных с двумя уровнями фактора рассчитывались сила связи – V Крамера по шкале Rea&Parker, отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), для переменных с более чем двумя факторами выполнялся post-hoc-анализ с поправкой на множественные сравнения Бенджамини–Хохберга.

Все количественные показатели в публикуемой выборке имеют распределение, отличное от нормального. Мера центральной тенденции – медиана с 25 и 75-м процентилями. При сравнении двух групп количественных показателей использовался критерий Манна–Уитни, при сравнении большего числа групп – Краскела–Уоллиса с post-hoc-анализом критерием Данна (при достижении статистически значимых различий на I этапе).

В анализе ОВ наступлением исхода считалась смерть от любой причины, цензурирование наблюдений – отсутствие исхода до окончания интервала наблюдения. В анализе БРВ наступление исхода расценивалось как возникновение прогрессии или рецидива заболевания, цензурирование наблюдений по тому же принципу, что и в ОВ. В расчетах ОВ и БРВ из выборки исключены пациенты с летальным исходом на госпитальном этапе.

С целью оценки выживаемости использовалась модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса) с расчетом отношения рисков (ОР) и 95% ДИ. Модели со статистически значимыми результатами однофакторного регрессионного анализа рассматривались для включения в многофакторную регрессионную модель. Значение базового риска наступления исхода выбрано для интервала в 12 мес в связи с небольшим периодом наблюдения.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Елагина Виктория Юрьевна** – ординатор каф. госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО ПИМУ

**Шумская Ирина Сергеевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики им. проф. Н.Е. Яхонтова ФГБОУ ВО ПИМУ, нач. химиотерапевтической службы стационара №1 ГАУЗ НО НИИКО НОКОД. SPIN-код: 4162-6164

**Загайнов Владимир Евгеньевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО ПИМУ, врач-онколог ГАУЗ НО НИИКО НОКОД, гл. внештатный трансплантолог Минздрава Нижегородской области. SPIN-код: 6477-0291

**Гамаюнов Сергей Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики им. проф. Н.Е. Яхонтова ФГБОУ ВО ПИМУ, глав. врач ГАУЗ НО НИИКО НОКОД. SPIN-код: 9828-9522

**Victoria Yu. Elagina** – Resident, Privolzhsky Research Medical University. ORCID: 0009-0000-8500-6142

**Irina S. Shumskaya** – Cand. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0003-4295-1843

**Vladimir E. Zagainov** – D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0002-5769-0378

**Sergey V. Gamayunov** – D. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0002-0223-0753

Таблица 1. Общая характеристика выборки Table 1. General characteristics of the sample	
Параметр	Абс. (%) / Ме (25; 75%)
Пол	
Мужчины	72 (61)
Женщины	47 (39)
Возраст, лет	66 (60,5; 71,0)
cT	
2	9 (7,6)
3	66 (55)
4a	38 (32)
4b	6 (5,0)
cN	
0	56 (47)
1	48 (40)
2	15 (13)
cM	
0	113 (95)
1	6 (5)
cStage	
I	6 (5)
IIa	3 (2,5)
IIb	48 (40)
III	51 (43)
IVa	5 (4,2)
IVb	6 (5)
Степень дифференцировки	
G1	36 (30)
G2	12 (10)
G3	43 (36)
Перстневидноклеточный	28 (24)
Осложнения основного заболевания (предоперационные)	
Нет	96 (81)
Кровотечение из опухоли	11 (9,2)
Стеноз выходного отдела желудка	11 (9,2)
Кровотечение из опухоли + стеноз выходного отдела желудка	1 (0,8)

Таблица 1 (Продолжение). Общая характеристика выборки Table 1. (Continuance). General characteristics of the sample	
Параметр	Абс. (%) / Ме (25; 75%)
Схема ХТ	
FLOT	106 (89)
FOLFOX	5 (4,2)
XELOX	8 (6,7)
Время между последним курсом ХТ и операцией, нед	
<6	55 (46)
>6	64 (54)
Объем операции	89 (75)
Гастрэктомия	
Дистальная субтотальная резекция желудка	15 (13)
Расширенный объем	15 (13)
Доступ	
Лапароскопический	10 (8,4)
Открытый	109 (92)
Объем лимфодиссекции	
D2	4 (3,4)
D2+	115 (97)
Время операции, мин	220,0 (195,0; 265,0)
Объем кровопотери	150,0 (100,0; 200,0)
Послеоперационные осложнения (Clavien–Dindo)	
0	103 (87)
I	1 (0,8)
II	3 (2,5)
IIIa	1 (0,8)
IIIb	7 (5,9)
V	4 (3,4)
Длительность послеоперационного периода, дни	8,0 (7,0; 9,0)
Границы резекции	
R0	118 (99)
R1	1 (0,8)

Таблица 1 (Окончание). Общая характеристика выборки Table 1. (End). General characteristics of the sample	
Параметр	Абс. (%) / Ме (25; 75%)
Лечебный патоморфоз по Mandard	
I	16 (13)
II	18 (15)
III	33 (28)
IV	34 (29)
V	18 (15)
Ответ на НАПХТ (TRG I–II)	
Да	34 (29)
Нет	85 (71)
Количество исследованных л/у	22,0 (18,0; 29,5)
Количество метастатических л/у	0,0 (0,0; 3,0)
pN	
0	73 (61)
1	6 (5,0)
2	3 (2,5)
3a	2 (1,7)
3b	35 (29)
Адьювантная ХТ	
Да	102 (86)
Нет	17 (14)
Завершенная периоперационная ХТ (8 курсов)	
Да	79 (77)
Нет	23 (23)
Синхронный рак	
Да	2 (1,7)
Нет	117 (98)
Метахронный рак	
Да	7 (5,9)
Нет	117 (98)

Статистически значимым считали результат при показателе  $p < 0,05$ . Анализ проведен при использовании программной среды вычислений с открытым исходным кодом – R в IDE RStudio, версия 2024.04.2+764 (Posit Software, PBC).

Исследованные параметры и общая характеристика выборки представлены в табл. 1.

### Результаты

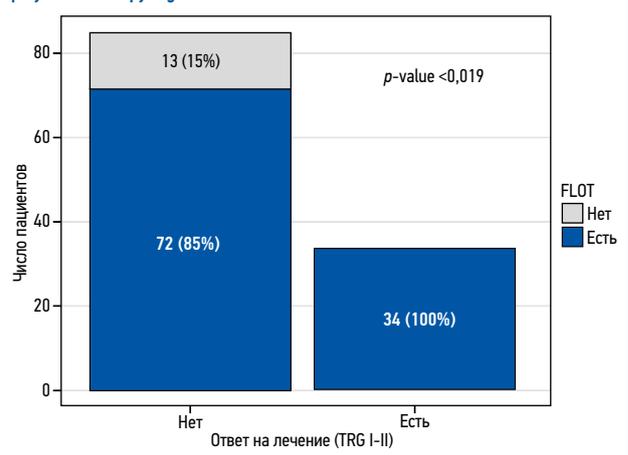
По результатам статистического исследования выявлен ряд следующих различий и зависимостей.

1. При анализе связи между неoadьювантной полихимиотерапией (НАПХТ) и наличием ответа (TRG I–II) выявлено отсутствие респондентов в подгруппе получавших НАПХТ по отличному от FLOT схемам. Различие статистически значимое ( $p = 0,019$ ), имеет среднюю степень связи (V Крамера 0,222), расчет ОШ невозможен в связи с отсутствием респондентов в подгруппе (рис. 1). Вероятно, такой результат обусловлен сравнительно малым числом пациентов, получавших отличные от FLOT схемы (14 пациентов).

2. По результатам проведенного анализа у пациентов с I стадией заболевания отмечена сравнительно большая частота ответов на лечение в сравнении с IV стадией заболевания (post-hoc  $p$ -value 0,006); табл. 2.

3. В ходе проведенного исследования выявлено, что в группе респондентов меньшее число пациентов с метастатически пораженными лимфоузлами (л/у) по сравнению с группой, не ответившей на проведенное лечение: 8,7 и 91% соответственно ( $p < 0,001$ ). Данное различие имеет среднюю степень связи (V Крамера 0,349). В настоящей выборке по результатам исследования наличие ответа (TRG I–II) статистически значимо уменьшает шанс выявления метастатически измененных

Рис. 1. Соотношение между числом респондентов и схемой НАПХТ.  
Fig. 1. Correlation between respondents' response to treatment and neoadjuvant polychemotherapy regimen.



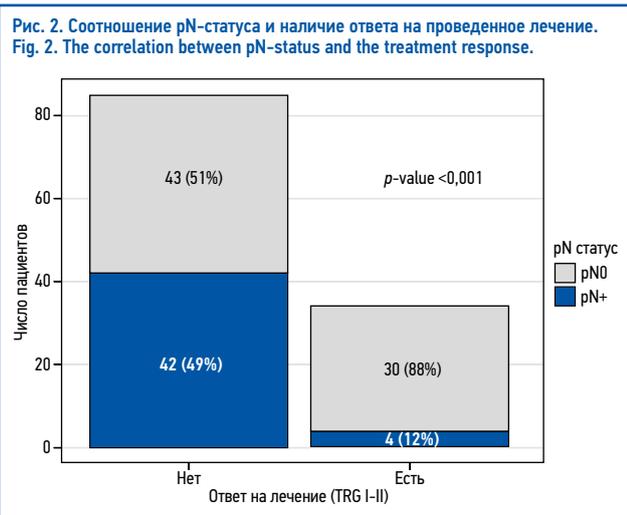
л/у в 7,3 раза – ОШ 0,137 (95% ДИ 0,044–0,421); рис. 2. Описанный результат можно проследить в диаграмме рассеяния, в которой представлена корреляция между общим количеством исследованных л/у и позитивных относительно группы респондентов (рис. 3).

4. При проведении подгруппового анализа медиана возраста пациентов с осложнениями I–IIIa типов по Clavien–Dindo оказалась статистически значимо ниже по сравнению с группой с осложнениями IIIb–V типов и их отсутствием (рис. 4).

**Таблица 2. Частота ответа на проведенное лечение относительно стадии заболевания**  
**Table 2. Treatment response rate relative depending on disease stage**

Стадия	Всего (N=119)	TRG I–II (n=34, абс. (%))	TRG III–V (n=85, абс. (%))	p-value
I	6	4 (67)	2 (33)	0,025 <sup>1</sup> ( $p_{I-IV}=0,006$ ) <sup>2</sup>
II	51	15 (29)	36 (71)	
III	51	15 (29)	36 (71)	
IV	11	0 (0)	11 (100)	

**Примечание.** <sup>1</sup>Точный критерий Фишера, <sup>2</sup>post-hoc-анализ с поправкой на множественные сравнения Бенджамини–Хохберга.



5. В результате проведенного исследования не выявлено статистически значимой взаимосвязи между дифференцировкой опухоли и наличием ответа на проведенное лечение ( $p=0,3$ ); рис. 5.

**Анализ выживаемости**

**1. ОВ всей выборки**

В результате проведения однофакторной регрессии Кокса на ОВ выявлен ряд факторов со статистически значимыми результатами (рис. 6).

При оценке комплексного влияния факторов на риск наступления летального исхода в течение 1 года с помощью регрессии Кокса получена следующая модель пропорциональных рисков (Модель 1):

$$h_i(t) = 3,1 \cdot \exp(0,126 \times X_1 + 0,07 \times X_2),$$

где 3,1 – базовый риск развития летального исхода в течение года (в %),  $h_i(t)$  – прогнозируемый риск летального исхода для i-го пациента за год,  $X_1$  – количество послеоперационных дней,  $X_2$  – количество метастатических л/у.

Модель 1 оказалась статистически значимой ( $p=0,002$ ).

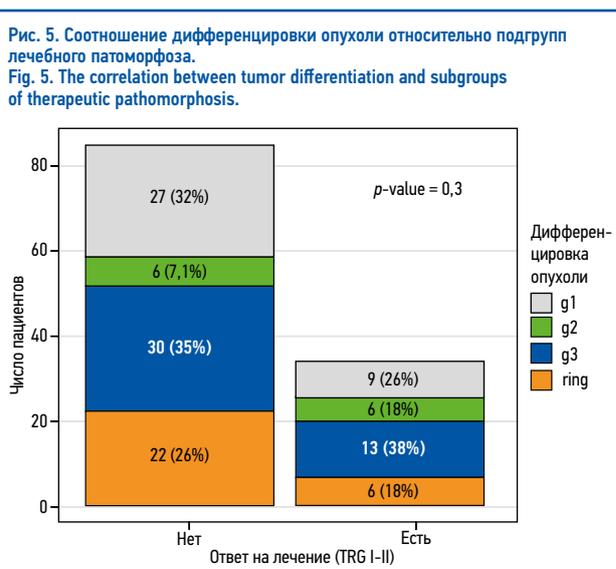
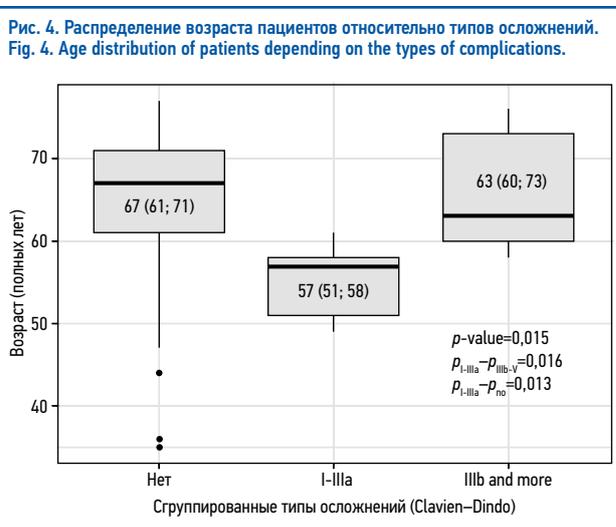
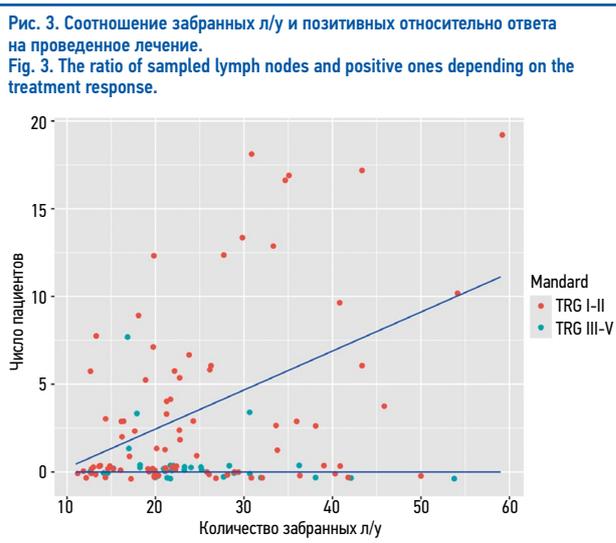
Изменения рисков наступления летального исхода в зависимости от увеличения каждого факторов из модели указаны в табл. 3.

**2. Безрецидивная выживаемость**

В результате проведения однофакторной регрессии Кокса выявлен ряд факторов, статистически значимо влияющих на БРВ (рис. 7).

При оценке комплексного влияния факторов на риск наступления прогрессии в течение 1 года с помощью регрессии Кокса получена следующая модель пропорциональных рисков (Модель 2):

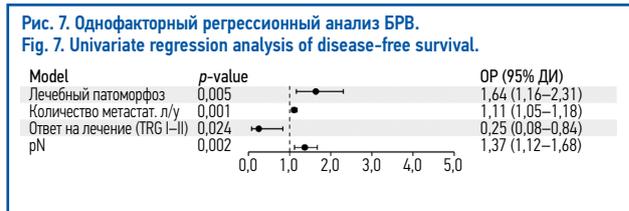
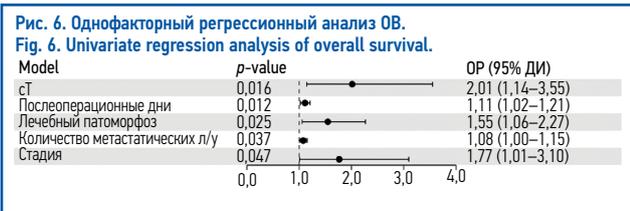
$$h_i(t) = 1,3 \cdot \exp(0,353 \times X_1 + 0,255 \times X_2 + 0,095 \times X_3),$$



где 1,3 – базовый риск развития прогрессии в течение года (в %),  $h_i(t)$  – прогнозируемый риск прогрессии для i-го пациента за год,  $X_1$  – степени патоморфоза по Mandard,  $X_2$  – pN-статус,  $X_3$  – количество послеоперационных дней.

Модель 2 оказалась статистически значимой ( $p<0,001$ ).

Изменения рисков прогрессии в зависимости от увеличения каждого фактора из модели указаны в табл. 4.



**Таблица 3. Изменения рисков наступления летального исхода в зависимости от изменений каждого фактора**  
**Table 3. Changes in the risk of death depending on the changes in each factor**

Фактор риска	Изменения рисков при увеличении фактора на 1		p
	ОР	95% ДИ	
Количество послеоперационных дней	1,134	1,134–1,041	0,004
Количество метастатических л/у	1,091	1,016–1,172	0,017

**Таблица 4. Изменения рисков прогрессии в зависимости от изменений каждого фактора**  
**Table 4. Changes in the risk of progression depending on the changes in each factor**

Фактор риска	Изменения рисков при увеличении фактора на 1		p
	ОР	95% ДИ	
Лечебный патоморфоз по Mandard (TRG)	1,423	1,012–2,001	0,042
pN-статус	1,290	1,060–1,570	0,011
Количество послеоперационных дней	1,099	1,012–1,194	0,025

**3. ОБ подгруппы, получившей АПХТ**

При проведении однофакторного регрессионного анализа ОБ в подгруппе пациентов, получивших адъювантный компонент лечения, выявлен единственный фактор со статистически значимым влиянием на ОБ, который вошел в модель пропорциональных рисков (Модель 3).

$$h_i(t) = 7,1 \cdot \exp(0,084 \times X_1),$$

где 7,1 – базовый риск развития летального исхода в течение года (в %),  $h_i(t)$  – прогнозируемый риск прогрессии для i-го пациента за год,  $X_1$  – количество метастатических л/у.

Модель оказалась статистически значимой ( $p=0,025$ ). В соответствии с результатами проведенного исследования отмечалось статистически значимое увеличение рисков наступления летального исхода в подгруппе пациентов с адъювантной полихимиотерапией (АПХТ) при увеличении количества метастатических узлов на 1 в 1,087 раза, или на 8,7% (95% ДИ 1,009–1,172;  $p=0,029$ ).

**4. БРВ подгруппы, получившей АПХТ**

В результате проведения однофакторной регрессии Кокса выявлен ряд факторов со статистически значимым влиянием на БРВ подгруппы пациентов, получивших АПХТ (рис. 8).

При оценке комплексного влияния факторов на риск наступления прогрессии в течение 1 года с помощью регрессии Кокса получена следующая модель пропорциональных рисков (Модель 4):

$$h_i(t) = 3,1 \cdot \exp(0,375 \times X_1 + 0,225 \times X_2),$$

где 3,1 – базовый риск развития прогрессии в течение года (в %),  $h_i(t)$  – прогнозируемый риск прогрессии для i-го пациента за год,  $X_1$  – степени патоморфоза по Mandard,  $X_2$  – pN-статус. Модель 4 оказалась статистически значимой ( $p=0,001$ ).

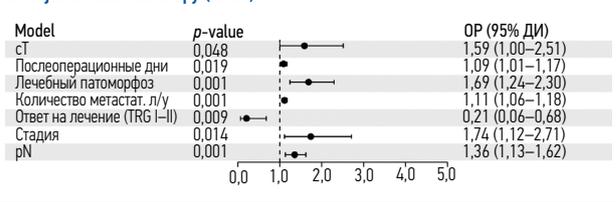
Изменения рисков прогрессии в зависимости от изменений каждого фактора из модели указаны в табл. 5.

Таким образом, отмечалось статистически значимое увеличение риска наступления прогрессии в подгруппе пациентов, получивших АПХТ, при увеличении степени pN-статуса на 1 (начиная с N1) в 1,252 раза, или на 25,2% ( $p=0,040$ ). Увеличение степени лечебного патоморфоза по шкале оценки регрессии опухоли Mandard на 1 (начиная с I) в 1,455 раза, или на 45,5%, статистически незначимо увеличивало риск наступления прогрессии в данной выборке ( $p=0,052$ ).

Отдельными дискуссионными аспектами остаются необходимость проведения АПХТ в прежнем режиме при отсутствии лечебного патоморфоза у пациентов, а также влияние завершенности всей программы периоперационной ХТ на результаты лечения.

При поиске ответов на данные вопросы мы провели подгрупповой анализ и получили следующие результаты:

**Рис. 8. Однофакторный регрессионный анализ БРВ в подгруппе АПХТ.**  
**Fig. 8. Univariate regression analysis of disease-free survival in the subgroup of adjuvant chemotherapy (APCT).**



**Таблица 5. Изменения рисков прогрессии в зависимости от изменений каждого фактора**  
**Table 5. Changes in the risk of progression depending on the changes in each factor**

Фактор риска	Изменения рисков при увеличении фактора на 1		p
	ОР	95% ДИ	
Лечебный патоморфоз по Mandard (TRG)	1,455	0,996–2,126	0,052
pN-статус	1,252	1,010–1,551	0,040

1. При определении влияния АПХТ на ОБ и БРВ методом регрессии Кокса не получено статистически значимых результатов (рис. 9). Однако, учитывая тенденцию к статистической значимости (показатель  $p$ , приближенный к 0,05, величина коэффициента регрессии и большая часть 95% ДИ<1), можно предположить, что проведение АПХТ уменьшает риски наступления летального исхода и прогрессии заболевания, а для достижения статистически значимых результатов требуется большее количество и время наблюдений, количество исходов.

2. При определении влияния завершенности курсов периоперационной ХТ на ОБ и БРВ методом регрессии Кокса относительно подгруппы респондентов получены следующие результаты (рис. 10).

Статистически значимых результатов не получено, что не позволяет однозначно ответить на вопрос о необходимости АПХТ при наличии или отсутствии ответа на проведенное лечение.

**Обсуждение**

Безусловно, «золотым стандартом» лечения рака желудка в настоящее время является комбинированное лечение. Показание к назначению периоперационной ХТ – стадия рака желудка cT $\geq$ 2NлюбоеM0 [28]. Согласно статистическим данным практически 1/2 пациентов представлены III стадией заболевания [29], при которой важной задачей комбинированного подхода является достижение ответа на лечение, что должно положительно влиять на отдаленные результаты лечения. В нашей выборке доля таких пациентов составила 43%,

Рис. 9. Однофакторный регрессионный анализ подгруппы пациентов, получивших АПХТ.  
Fig. 9. Univariate regression analysis of a subgroup of patients who received APCT.



медиана БРВ и ОВ не достигнута за представленный период наблюдения. При этом доля респондентов среди пациентов с III стадией составила практически 30%. Данный показатель при I стадии заболевания оказался значимо выше в сравнении с более запущенными формами заболевания (67% против 29%), что коррелирует с мировыми данными [23]. В анализируемой группе превалировал режим периоперационной терапии FLOT. Стоит отметить, что при применении других режимов (11% от всей группы) не выявлено пациентов с лечебным патоморфозом 1 и 2-й степени по Mandard. Основными причинами применения иных режимов стали возраст старше 75 лет, выраженная сопутствующая патология, наличие осложнений опухолевого процесса.

Выявление предикторов ответа на предоперационную терапию является одной из ключевых практических клинических задач. Поиск корреляции между гистоморфологическими характеристиками опухоли и ответом ее на лечение представляется быстрым, эффективным и экономически целесообразным методом. В мировых литературных данных присутствуют противоречивые данные. Зависимость между гистологическим подтипом по Lauren и TRG до сих пор не ясна. В некоторых исследованиях [30, 31] обнаружено негативное влияние диффузного типа на регрессию опухоли. В отношении перстневидноклеточного типа рака желудка опубликованы разноречивые данные: согласно одним данным подтип ассоциирован с худшим гистопатологическим ответом на лечение [32], в других исследованиях не обнаружено корреляции между перстневидноклеточным фенотипом рака желудка и плохим гистопатологическим ответом [33]. В исследованной группе мы не нашли статистически значимой взаимосвязи между степенью дифференцировки опухоли, ее гистологическим подтипом и степенью патоморфоза. Не выявлено и влияния степени дифференцировки на ОВ.

Следующим важным аспектом является вопрос влияния ХТ на частоту развития осложнений при проведении хирургического компонента лечения. Согласно проведенному анализу мы не получили статистически значимых данных, за исключением того, что пациенты более молодого возраста имели меньшую степень осложнений. Это представляется логичным, учитывая меньший функциональный резерв у старшей возрастной группы, а следовательно, и более низкую толерантность к возникающим осложнениям.

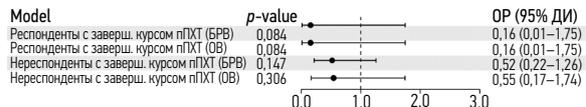
Бесспорным является влияние лимфогенного метастазирования на результаты лечения. При анализе нашего материала получены следующие статистически достоверные результаты:

1. В анализируемой группе у респондентов реже определяются метастатические поражения л/у в сравнении с пациентами с 3–5-й степенью патоморфоза по Mandard (8,7% vs 91%;  $p < 0,001$ ).

2. Количество выявленных метастатических л/у достоверно влияет на ОВ (ОР 1,09, ДИ 1,01–1,17;  $p = 0,017$ ) и БРВ (ОР 1,3, ДИ 1,06–1,57;  $p = 0,011$ ).

Также отмечено влияние степени лечебного патоморфоза на БРВ (ОР 1,455, ДИ 0,996–2,12;  $p = 0,052$ ). Однако в приведенной

Рис. 10. Однофакторный регрессионный анализ влияния ответа на проведенное лечение и завершенность курсов пПХТ.  
Fig. 10. Univariate regression analysis of the effect of treatment response and completion of perioperative PCT courses.



выше модели увеличение степени лечебного патоморфоза по Mandard на 1 степень статистически незначимо увеличивало риск наступления прогрессии в данной выборке ( $p = 0,052$ ), что, по нашему мнению, обусловлено недостаточным количеством наблюдений.

## Заключение

Проведение периоперационной терапии в режиме FLOT ассоциировано с большим количеством лечебных патоморфозов 1 и 2-й степени у пациентов с ранней стадией заболевания в сравнении с распространенными формами заболевания. Не выявлено влияния дифференцировки опухоли, ее гистологического подтипа на степень патоморфоза. Периоперационная ХТ не увеличивает частоту и тяжесть послеоперационных осложнений. Метастатическое поражение л/у достоверно ухудшает ОВ и БРВ, при этом в группе пациентов с 1–2-й степенью патоморфоза частота метастатического поражения л/у меньше в сравнении с пациентами с 3–5-й степенью патоморфоза. Не получено однозначных данных о необходимости проведения АПХТ при наличии или отсутствии патоморфоза, однако с большей долей вероятности можно предположить, что проведение АПХТ уменьшает риски наступления летального исхода и прогрессии заболевания.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. DOI:10.3322/caac.21492
- American Cancer Society (2024) Cancer Facts & Fig. 2024. Atlanta: American Cancer Society.
- Kuijper SC, Pape M, Vissers PA, et al. Trends in Best-case, typical and worst-case survival scenarios of patients with non-metastatic esophagogastric cancer between 2006 and 2020: A population-based study. *Int J Cancer*. 2023;153:33–43. DOI:10.1002/ijc.34488

4. van Putten M, Nelen SD, Lemmens VE, et al. Overall survival before and after centralization of Gastric Cancer Surgery in the Netherlands. *Br J Surg*. 2018;105:1807-15. DOI:10.1002/bjs.10931
5. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20. DOI:10.1056/NEJMoa055531
6. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393:1948-57. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32557-1
7. Al-Batran S-E, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1697-708. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30531-9
8. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative Chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *JCO*. 2011;29:1715-21. DOI:10.1200/JCO.2010.33.0597
9. Yamada T, Yoshikawa T, Taguri M, et al. The survival difference between gastric cancer patients from the UK and Japan remains after weighted propensity score analysis considering all background factors. *Gastric Cancer*. 2016;19(2):479-89. DOI:10.1007/s10120-015-0480-5
10. Graziosi L, Marino E, Donini A. Survival comparison in gastric cancer patients between 7th and 8th edition of the AJCC TNM staging system: the first western single center experience. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(6):1105-8. DOI:10.1016/j.ejso.2018.12.010
11. Lu J, Zheng Z-F, Xie J-W, et al. Is the 8th Edition of the AJCC TNM staging System sufficiently reasonable for all patients with Noncardia Gastric Cancer? A 12,549-Patient International Database Study. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:2002-11. DOI:10.1245/s10434-018-6447-0
12. Lu J, Zheng Z-F, Wang W, et al. A novel TNM staging system for gastric cancer based on the metro-ticket paradigm: a comparative study with the AJCC-TNM staging system. *Gastric Cancer*. 2019;22:759-68. DOI:10.1007/s10120-018-00904-w
13. Bria E, De Manzoni G, Beghelli S, et al. A clinical-biological risk stratification model for resected gastric cancer: prognostic impact of Her2, Fhit, and APC expression status. *Ann Oncol*. 2013;24:693-701. DOI:10.1093/annonc/mds506
14. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual 2017. Springer Publishing.
15. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM-K, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:439-49. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70070-X
16. Wang X, Liu F, Li Y, et al. Comparison on clinicopathological features, treatments and prognosis between proximal gastric Cancer and distal gastric Cancer: a National Cancer Data Base Analysis. *J Cancer*. 2019;10:3145-53. DOI:10.7150/jca.30371
17. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1993;218:583-92. DOI:10.1097/00000658-199321850-00002
18. Giommoni E, Lavacchi D, Tirino G, et al. Results of the observational prospective RealFLOT study. *BMC Cancer*. 2021;21:1086. DOI:10.1186/s12885-021-08768-7
19. The Cancer Genome Atlas Research Network Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513:202-9. DOI:10.1038/nature13480
20. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, et al. Prognostic significance of Signet Ring gastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:3493-8. DOI:10.1200/JCO.2012.42.6635
21. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994;73(11):2680-6. DOI:10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::AID-CNCR2820731105>3.0.CO;2-C
22. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003;98:1521-30. DOI:10.1002/cncr.11660
23. Abboretti F, Mantziari S, Didisheim L, et al. Prognostic value of tumor regression grade (TRG) after oncological gastrectomy for gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2024;409(1):199. DOI:10.1007/s00423-024-03388-8
24. Achilli P, Martini PD, Ceresoli M, et al. Tumor response evaluation after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric adenocarcinoma: a prospective, multi-center cohort study. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8(6):1018-25. DOI:10.21037/jgo.2017.08.13
25. Blackham AU, Greenleaf E, Yamamoto M, et al. Tumor regression grade in gastric cancer: predictors and impact on outcome. *J Surg Oncol*. 2016;114:434-9. DOI:10.1002/jso.24307
26. Schmidt T, Sicic L, Blank S, et al. Prognostic value of histopathological regression in 850 neoadjuvantly treated oesophagogastric adenocarcinomas. *Br J Cancer*. 2014;110:1712-20. DOI:10.1038/bjc.2014.94
27. Lombardi PM, Mazzola M, Achilli P, et al. Prognostic value of pathological tumor regression grade in locally advanced gastric cancer: new perspectives from a single-center experience. *J Surg Oncol*. 2021;123:923-31. DOI:10.1002/jso.26391
28. Ассоциация онкологов России. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». Клинические рекомендации «Рак желудка». М., 2020 [Assotsiatsiia onkologov Rossii. Obshcherossiiskaia obshchestvennaia organizatsiia "Rossiiskoe obshchestvo klinicheskoi onkologii". Klinicheskie rekomendatsii "Rak zheludka". Moscow, 2020 (in Russian)].
29. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2022 [Sostoiianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2022 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIOM im. PA Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
30. Lombardi PM, Mazzola M, Achilli P, et al. Prognostic value of pathological tumor regression grade in locally advanced gastric cancer: new perspectives from a single-center experience. *J Surg Oncol*. 2021;123:923-31. DOI:10.1002/jso.26391
31. Becker K, Langer R, Reim D, et al. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. *Ann Surg*. 2011;253:934-9. DOI:10.1097/SLA.0b013e318216f449
32. Drubay V, Nuytens F, Renaud F, et al. Poorly cohesive cells gastric carcinoma including signet-ring cell cancer: updated review of definition, classification and therapeutic management. *World J Gastrointest Oncol*. 2022;14:1406-28. DOI:10.4251/wjgo.v14.i8.1406
33. Xie J-W, Lu J, Xu B, et al. Prognostic value of Tumor Regression Grading in patients treated with neoadjuvant chemotherapy plus surgery for gastric Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:587856. DOI:10.3389/fonc.2021.587856

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU