# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ CLINICAL STUDIES

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-18-30 УДК: 616.33-006.6-08:615.281-073.756.8

Для цитирования: Амелина И.Д., Карачун А.М., Нестеров Д.В., Шевкунов Л.Н., Артемьева А.С., Багненко С.С., Трофимов С.Л. Возможности компьютерно-томографической пневмогастрографии в определении степени регресса местнораспространенного рака желудка после проведения неоадъювантной химиотерапии. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 18–30. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-18-30

For citation: Amelina I.D., Karachun A.M., Nesterov D.V., Shevkunov L.N., Artemieva A.S., Bagnenko S.S., Trofimov S.L. Role of computed tomography with pneumogastrography in determining the regression grade of locally advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 18–30. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-18-30

# ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ ПНЕВМОГАСТРОГРАФИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ СТЕПЕНИ РЕГРЕССА МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

И.Д. Амелина, А.М. Карачун, Д.В. Нестеров, Л.Н. Шевкунов, А.С. Артемьева, С.С. Багненко, С.Л. Трофимов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68. E-mail: dr.innamelina@gmail.com

# Аннотация

Введение. Мультимодальный подход в лечении местнораспространенного рака желудка с добавлением дополнительных системных или местных методов (таких как химиотерапия и лучевая терапия) оправдан и способствует улучшению выживаемости пациентов за счет снижения риска рецидива. Развитие противоопухолевой терапии диктует необходимость разработки систем оценки ответа опухоли на новые методы лечения. Материал и методы. В исследование вошли 162 пациента с местнораспространенным раком желудка, получавшие лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Петрова с 2015 по 2018 г. Все пациенты были прооперированы в объеме субтотальной резекции желудка или гастрэктомии с лимфодиссекцией и предварительно прошли неоадъювантную полихимиотерапию. Возрастной диапазон составил 30-80 лет. Всем пациентам патоморфологически была определена степень ответа опухоли на проведенную химиотерапию с использованием четырехступенчатой патоморфологической системы степени ответа по классификации Японской ассоциации рака желудка (JGCA, 3rd English edition). Всем пациентам двукратно была проведена компьютерно-томографическая пневмогастрография: на этапе клинического стадирования перед неоадъювантной химиотерапией и после, непосредственно перед операцией. Для каждого пациента проанализировано 96 качественных и количественных биомаркеров визуализации опухоли и парагастральных лимфатических узлов. Результаты. Точность определения степени ответа TRG-0/1 с помощью компьютерно-томографической пневмогастрографии составила 82,6 %, TRG-1/2 - 90 %, TRG-2/3 – 88 %. Обсуждение. Степень патоморфологического ответа опухоли на проведенное лечение является предиктором отдаленных результатов, однако может быть оценена только после анализа операционного материала, и данный маркер невозможно использовать при неоперабельных случаях и для корректировки химотерапевтического лечения. Изучение биомаркеров визуализации на основе количественных и качественных данных, отражающих гистопатологические особенности опухоли и лимфатических узлов, и их интеграция в клиническую практику могут помочь в определении степени ответа на проведенную терапию и оптимизации лечения. Заключение. Предложенный алгоритм оценки степени ответа местнораспространенного рака желудка на химиотерапию (ctTRG) с помощью

биомаркеров визуализации в рамках настоящего пилотного исследования является перспективным прогностическим маркером и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак желудка, неоадъювантная терапия, лечебный патоморфоз, степень регресса опухоли, биомаркеры визуализации, компьютерно-томографическая пневмогастрография.

# ROLE OF COMPUTED TOMOGRAPHY WITH PNEUMOGASTROGRAPHY IN DETERMINING THE REGRESSION GRADE OF LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

I.D. Amelina, A.M. Karachun, D.V. Nesterov, L.N. Shevkunov, A.S. Artemieva, S.S. Bagnenko, S.L. Trofimov

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia 68, Leningradskaya st., 197758, St. Petersburg, Russia. E-mail: dr.innamelina@gmail.com

### Abstract

Introduction. A multimodal approach to the treatment of locally advanced gastric cancer with the addition of systemic or local treatment methods, such as chemotherapy and radiation therapy, reduces the risk of cancer recurrence, thus improving survival of patients. Advances in anticancer therapy dictate the need to develop systems for assessing tumor response to new treatment modalities. Material and Methods. The study included 162 patients with locally advanced gastric cancer who received treatment at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology from 2015 to 2018. All patients underwent subtotal gastric resection or gastrectomy with lymph node dissection and previously received neoadjuvant polychemotherapy. Patients were in the age range 30 to 80 years old. The tumor pathomorphological response to chemotherapy was assessed in all patients using a pathomorphological response rate system according to the classification of the Japanese Gastric Cancer Association (JGCA, 3rd English edition). All patients underwent computed tomography with pneumogastrography before neoadjuvant chemotherapy and immediately before surgery. For each of 162 patients, 96 qualitative and quantitative biomarkers of tumor and paragastric lymph node imaging were analyzed. Results. The accuracy of determining the tumor response rate using computed tomography with pneumogastrography was 82.6 % for TRG-0/1, 90 % for TRG-1/2, and 88 % for TRG-2/3. Discussion. The tumor pathomorphological response to treatment is a predictor of long-term results; however, it can be assessed only after analyzing the surgical specimen, and this marker cannot be used in inoperable cases and for correction of palliative chemotherapy. The study of imaging biomarkers based on quantitative and qualitative data reflecting the histopathological features of the tumor and lymph nodes can help determine the tumor regression grade and optimize treatment. Conclusion. The proposed algorithm for assessing the response grade of locally advanced gastric cancer to chemotherapy using imaging biomarkers is a promising prognostic marker and requires further study.

Key words: gastric cancer, neoadjuvant therapy, pathological response, tumor regression grade, imaging biomarkers, computed tomography with pneumogastrography.

# Введение

По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) за 2020 г., рак желудка (РЖ) занимает пятое место в структуре онкологической заболеваемости и третье место в структуре смертности от онкологических заболеваний в мире [1]. Высокий уровень смертности и неудовлетворительные результаты лечения РЖ в значительной степени связаны с его поздней диагностикой [2].

Хирургический метод остается основным радикальным методом лечения, который увеличивает шансы на ремиссию заболевания [3], хотя у 20–30 % пациентов развивается прогрессирование

[4]. Более 88 % пациентов с прогрессированием заболевания имеют отдаленные метастазы [5]. Исходя из этого, используется мультимодальный подход с добавлением дополнительных системных или местных методов лечения (таких как химиотерапия (ХТ) и лучевая терапия (ЛТ)), которые могут помочь в улучшении выживаемости пациентов за счет снижения риска рецидива [6]. Преимущество хирургического лечения увеличивается на 13 %, когда оно интегрируется с мультимодальной терапией [7]. Пятилетняя выживаемость для оперированных больных РЖ, получавших неоадъювантную полихимиотерапию (НАПХТ), в среднем составляет 55,3 % с медианой выживаемости

78 мес [8]. J.C. Layke et al. [9] приводят данные о 5-летней выживаемости больных РЖ разных стадий в зависимости от проведенного лечения: при 0 стадии с выполнением гастрэктомии с лимфодиссекцией 5-летняя выживаемость составила 90 %, при субтотальной резекции в комбинации с неоадъювантной XT/XЛТ и/или адъювантной XT/XЛТ выживаемость отличалась: при I стадии составила 58–78 %, при II стадии — 34 %, при III стадии — 8–20 %, при IV стадии — 7 %.

По данным литературы, НАПХТ/НАПХЛТ способствует повышению частоты радикальных гастрэктомий и субтотальных резекций до 89 %, не увеличивая риск послеоперационных осложнений и смертности по сравнению с только хирургией, частота ответов на НАПХТ составляет около 43 %, частота полных патоморфологических ответов достигает 10–25 % [10–13]. Частота радикальных операций (R0) после проведения НАПХТ составляет 81,9–84 % против 66,7–74 % в сравнении с одной только операцией, частота стадии рN0 после проведения НАПХТ составляет 25,7–55,6 %, а без НАПХТ с проведением только операции – 16,9–29,2 % [14, 15].

Британское исследование MAGIC (2006) – первое рандомизированное клиническое исследование, в котором выявлено улучшение выживаемости при периоперационной XT по поводу резектабельного рака желудка; показатели 5-летней выживаемости составили 36 % против 23 % в сравнении с операцией как единственным способом лечения [16]. Частота стадии рТ0–2 была зафиксирована в 49,9 % случаев у пациентов, получавших НАПХТ, в сравнении с 37,5 % контрольной группы с клинически установленным местнораспространенным раком желудка (МРРЖ) [17].

Развитие противоопухолевой терапии диктует необходимость разработки систем оценки ответа опухоли на новые методы лечения (Tumor Regression Grade, TRG). Основной целью систем TRG является правильное прогнозирование, стратификация пациентов в попытке помочь в принятии клинических решений, повлиять на хирургическую тактику, выбор послеоперационной адъювантной терапии и определение интенсивности наблюдения [18].

В настоящее время нет общепринятой системы как патоморфологической оценки лечебного патоморфоза, так и оценки инструментальными методами диагностики при РЖ. Компьютерная томография (КТ) — метод выбора для клинического стадирования РЖ и оценки эффективности неоадъювантной терапии. Литературные данные основаны чаще всего на визуальном анализе рентгенологических признаков: уменьшение или исчезновение экзофитного или экзогастрального опухолевого компонента, уменьшение степени вовлечения окружающих органов, уменьшение размеров лимфатических узлов. Из количественных

критериев применяется в основном определение толщины опухоли и реже — измерение объема/ площади опухоли (КТ-волюмометрия) и оценка плотности. Структурированного алгоритма оценки регресса опухолевого процесса после проведения неоадъювантной терапии с помощью КТ нет. Изучение биомаркеров визуализации на основе количественных и качественных данных, отражающих гистопатологические особенности опухоли, и их интеграция в клиническую практику могут помочь в определении степени ответа на терапию и оптимизации лечения [19].

**Целью исследования** явилась оценка биомаркеров визуализации при местнораспространенном РЖ с помощью КТ для определения степени регресса рака желудка после проведения неоадъювантной химиотерапии.

# Материал и методы

Данное исследование одноцентровое ретроспективное, в которое вошли 162 пациента с местнораспространенным раком желудка, получавших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова с 2015 по 2018 г. Все пациенты прооперированы в объеме субтотальной резекции желудка или гастрэктомии с лимфодиссекцией и предварительно прошли НАПХТ. Для пациентов с М1 применялся индивидуальный междисциплинарный подход с комбинированным системным и местным лечением, и все выявленные метастазы у пациентов данной категории были радикально удалены. Хирургическое лечение олигометастатического РЖ может рассматриваться у больных с хорошим ответом на системную противоопухолевую терапию с возможным достижением R0 резекции [20]. Средний возраст больных - 57,3 года. Все пациенты клинически и патоморфологически стадированы (табл. 1) с учетом Международной классификации стадий злокачественных новообразований – 7-я и 8-я редакции (TNM). Всем пациентам двукратно была проведена компьютерно-томографическая пневмогастрография (КТ-ПГГ): на этапе клинического стадирования перед НАПХТ и после НАПХТ перед операцией.

КТ-пневмогастрография выполнялась на 64-срезовом рентгеновском компьютерном томографе натощак (голодание не менее 6 ч). Использовался неионный йодсодержащий контрастный препарат в объеме 1,5 мл на кг массы тела, который вводили в локтевую вену со скоростью 3,5 мл/с с помощью инжектора, с последующим введением физиологического раствора с той же скоростью. Сканирование проводилось сначала в артериальную, затем в портальную фазы. Параметры артериальной фазы: kV – 120, мАs – 250, толщина среза – 2 мм, интервал реконструкции – 1мм, Pitch – 1, задержка сканирования – Bolus tracking, позиция ROI – брюшная аорта, значение ROI – 150 HU.

Параметры портальной фазы: kV - 120, MAs - 250, толщина среза – 2 мм, интервал реконструкции – 1мм, Pitch – 1, задержка сканирования – Care Bolus + 50-60 с. После окончания портальной фазы сканирования пациент per os принимал газообразующую смесь в составе Acidum Citricum  $-1 \pm 0.5$  г, растворенной в 5 ± 1 мл воды, и Natrii Bicarbonati –  $2 \pm 0,5$  г, запивая небольшим количеством воды в объеме не более 30 мл. Затем выполнялась ранняя отсроченная фаза. Параметры ранней отсроченной  $\phi$ азы: kV – 120, мAs – 250, толщина среза – 2 мм, интервал реконструкции -1 мм, Pitch -1, задержка сканирования – Care Bolus + 240–300 с. Использовалось полипозиционное сканирование в отсроченную фазу: при локализации опухоли в кардиальном отделе и своде желудка – на животе, в том числе для оценки возможного распространения на пищевод, в антральном отделе – на левом боку, в частности, для исключения распространения на двенадцатиперстную кишку, при локализации опухоли в теле желудка – на спине [21].

При оценке ответа на лечение патоморфологическая стадия определена с учетом международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (AJCC, 8th edition). Всем пациентам патоморфологически определена степень ответа опухоли на НАПХТ. Для этого выполнялась оценка пролиферативных изменений опухолевых клеток, оценивались элементы соединительной ткани, выраженность фиброза, некроза, воспалительной инфильтрации. Использовалась четырехступенчатая патоморфологическая градация степени ответа (TRG) по классификации Японской ассоциации рака желудка (JGCA, 3rd English edition), основанная на соотношении остаточной опухолевой ткани, способной к пролиферации, к ложу опухоли (табл. 2).

С помощью КТ проанализированы количественные и качественные биомаркеры визуализации рака желудка и парагастральных лимфатических узлов, которые способны отражать морфологические особенности опухоли. Измерение денситометрических показателей плотности опухоли желудка проводилось в артериальную, портальную и отсроченную фазы сканирования в пяти разных точках. Двукратно вручную проводилось измерение объема опухоли при компьютерно-томографической пневмогастрографии, выполненной как перед проведением НАПХТ, так и после НАПХТ перед оперативным вмешательством. Фиксировались линейные размеры региональных парагастральных лимфатических узлов в аксиальной плоскости по короткой и по длинной оси. Измерялись парагастральные лимфатические узлы наиболее крупных размеров, которые считались метастатически пораженными по данным КТ (N+). Если лимфатические узлы были без признаков структурных изменений и пациент трактовался по данным КТ как NO, то измерялись наиболее крупные региональные

парагастральные лимфатические узлы. Проводились измерения денситомертических показателей плотности региональных парагастральных лимфатических узлов в артериальную, портальную и отсроченную фазы сканирования. Все показатели биомаркеров визуализации фиксировались двукратно — как до начала терапевтического лечения, так и после, непосредственно перед операцией. На каждого пациента было изучено 96 качественных и количественных биомаркеров визуализации.

Анализ биомаркеров визуализации проводился с помощью специализированного для статистической обработки данных языка программирования R с применением программных модулей для вычислительной и графической обработки данных — стандартных библиотек и библиотек random Forest [22], caret [23], pROC [24], ggplot2 [25], party [26], dplyr [27] и tidyr [28]. Прогностическая модель была построена методом дерева условного вывода (Conditional Inference Trees) с трехкратной 10-блочной перекрестной валидацией. При анализе диагностической эффективности методов исследования проводился ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic — операционная характеристика приемника).

# Результаты

В группе исследования в зависимости от степени патоморфологического ответа на НАПХТ пациенты распределились следующим образом: 14 (8,64 %) — с отсутствием ответа (pTRG-0), 95 (58,64 %) — со слабым ответом (pTRG-1), 42 (25,93 %) — со значительным ответом (pTRG-2), 11 (6,79 %) — с полным ответом (pTRG-3) (табл. 3).

Соотношение степени патоморфологического ответа с результатами биопсии, проведенной перед началом НАПХТ, и операционного материала отличалось (табл. 4, 5). Увеличение объема опухоли наблюдалось крайне редко – в 6 (3,7 %) случаях, в том числе и при отсутствии эффекта ХТ. Из графика (рис. 1) следует, что по степени изменения объема невозможно однозначно установить степень регресса, и это характерно для опухоли любого гистологического типа.

Чем выше была степень регресса, тем большее наблюдалось уменьшение объема опухоли (табл. 6). Тем не менее из графика (рис. 2) видно, что не существует порога изменения объема опухоли, позволяющего выделить отдельную категорию степени TRG. Если объем не меняется, то вряд ли имеет место полный регресс. Не определялось какой-либо четкой связи между степенью изменения объема, гистологическим типом опухоли и степенью регресса на фоне проведенной НАПХТ.

Для всех пациентов данного исследования проанализированы следующие КТ-характеристики (качественные и количественные биомаркеры визуализации) при различных степенях патоморфологического регресса: максимальный размер

Таблица 1/Table 1

# Клиническая характеристика пациентов Clinical characteristics of patients

Пол/Gender			Мужчины – 99 (61,1 %)/Меп – 99 (61.1 %)				
110/J Gender			Женщины – 63 (38,9 %)/Women – 63 (38.9 %)				
	Возра	ст/Аде	От 30 до 80 лет (средний возраст – 57,3)/ From 30 to 80 years (median age: 57.3 years)				
Локализация опухоли/Tumor location							
	Верхняя тре	гь/Upper third	14 (8,6 %)				
	Средняя трет	ъ/Middle third	7 (4,3 %)				
	Нижняя тре	гь/Lower third	14	4 (8,6 %)			
Два	смежных отдела (2/	3)/Two adjacent parts (2/3)	73 (45,1 %)				
	Три отдела (3/3)	Three parts (3/3)	54 (33,3 %)				
	Тип опухоли	по классификации Borrmann/Tumo	or type according to Borrma	nn's classification			
	Полиповид	ный/Polypoid	6	6 (3,7 %)			
	Язвенный	/Ulcerative	10	0 (6,2 %)			
нек	венно-инфильтратив:	ный/Ulcerative infiltrative	104	4 (64,2 %)			
	Инфильтратин	вный/Infiltrative	42	(25,9 %)			
	Тип опухо	ли по классификации Lauren/Tumo	or type according to Lauren'	's classification			
	Кишечны	й/Intestinal	32	(19,8 %)			
	Диффузн	ый/Diffuse	61	(37,7 %)			
	Смешанн	ый/Mixed	14	4 (8,6 %)			
	Неопределенні	ый/Indeterminate	44	(27,2 %)			
	Недифференцируе	мый/Undifferentiated	11	1 (6,8 %)			
Гистол	огический тип опухо	оли/Histological type of tumor	Данные биопсии/ Biopsy data	Операционные данные/ Surgery data			
	(	G1	8 (4,9 %)	10 (6,2 %)			
	(	52	33 (20,4 %)	21 (12,9 %)			
	(	33	60 (37,0 %)	44 (27,2 %)			
N	Луцинозная карцино	ма/Mucinous carcinoma	_	2 (1,2 %)			
Пере	стневидноклеточный	рак/Signet ring carcinoma	37 (22,8 %)	22 (13,6 %)			
		к + рак из плохо сцепленных a + Poorly cohesive carcinoma	2 (1,2 %)	12 (7,4 %)			
Рак из п.	похо сцепленных кле	сток/Poorly cohesive carcinoma	6 (3,7 %)	26 (16,1 %)			
Смеі	панная аденокарцин	ома/Mixed adenocarcinoma	15 (9,3 %)	14 (8,6 %)			
		логический регресс/ ological response	_	11 (6,8 %)			
		опсии желудка не получены/ nined during gastric biopsy	1 (0,6 %)	-			
		Стадия (ctTNM)/S	tage (ctTNM)				
I	4 (2,5 %)		ctT2N0M0-4				
IIA	1 (0,6 %)		ctT2N1M0-1				
IIB	7 (4,3 %)	ctT	3N0M0 – 6; ctT4aN0M0 –	1			
III	101 (62,4 %)	ctT3N1M0 - 24; ctT3N2M0 - 25; ctT3N3aM0 - 16; ctT3N3bM0 - 3; ctT4aN1M0 - 3; ctT4aN2M0 - 7; ctT4aN3aM0 - 11; ctT4aN3bM0 - 12					
IVA	IVA 10 (6,2 %) ctT4bN1M0 – 1; ctT4bN2M0 – 2; ctT4bN3aM0 – 2; ctT4bN3bM0 – 5;						
IVB	IVB 39 (24,1 %) ctT3N1M1 - 3; ctT3N3aM1 - 2; ctT3N3bM1 - 1; ctT4aN2M1 - 1; ctT4aN3aM1 - 7; ctT4aN3bM1 - 17; ctT4bN2M1 - 1; ctT4aN3bM1 - 7						
		Стадия (yctTNM)/S					
I	6 (3,7 %)		yctT2N0M0 - 6;				
II	37 (22,8 %)	yctT2N1M0 - 10; yctT2N2M0 -	-4; yctT3N0M0 - 4; yctT3	N1M0 – 18; yctT4aN0M0 – 1			
		•	-				

### Окончание таблицы 1/End of table 1

III	80 (49,4 %)	yctT2N3aM0 - 2; yctT3N2M0 - 25; yctT3N3aM0 - 21; yctT3N3bM0 - 7; yctT4aN1M0 - 1; yctT4aN2M0 - 4; yctT4aN3aM0 - 4; yctT4aN3bM0 - 11; yctT4bN2M0 - 1; yctT4bN3aM0 - 2; yctT4bN3bM0 - 2
IV	39 (24,1 %)	yctT2N1M1 - 1; yctT2N3aM1 - 1; yctT3N1M1 - 2; yctT3N3aM1 - 3; yctT3N3bM1 - 4; yct- T4aN2M1 - 2; yctT4aN3aM1 - 5; yctT4aN3bM1 - 16; yctT4bN3bM1 - 5
		Стадия (урТNM)/Stage (урТNM)
0	11 (6,8 %)	ypT0N0M0 – 11
I	24 (14,8 %)	ypT1aN0M0 - 5; ypT1bN0M0 - 3; ypT1aN1M0 - 1; ypT2N0M0 - 15
II	50 (30,9 %)	ypT1bN3aM0 – 1; ypT2N1M0 – 4; ypT2N2M0 – 1; ypT3N0M0 – 24; ypT3N1M0 – 16; ypT4aN0M0 – 4
III	40 (24,7 %)	ypT2N3aM0 – 3; ypT3N2M0 – 14; ypT3N3aM0 – 6; ypT3N3bM0 – 4; ypT4aN1M0 – 1; ypT4aN2M0 – 3; ypT4aN3aM0 – 4; ypT4aN3bM0 – 1; ypT4bN1M0 – 1; ypT4bN2M0 – 1; ypT4bN3aM0 – 1; ypT4bN3bM0 – 1
IV	37 (22,8 %)	ypT3N0M1 – 4; ypT3N1M1 – 4; ypT3N2M1 – 4; ypT3N3aM1 – 2; ypT3N3bM1 – 1; ypT4aN0M1 – 2; ypT4aN2M1 – 3; ypT4aN3aM1 – 9; ypT4aN3bM1 – 4; ypT4bN1M1 – 1; ypT4bN3aM1 – 1; ypT4bN3bM1 – 2
		pTRG (JGCA)
	0	14 (8,6 %)
	1	95 (58,6 %)
	2	42 (25,9 %)
	3	11 (6,8 %)

### Таблица 2/Table 2

# Патоморфологическая градация степени ответа (TRG) по классификации Японской ассоциации рака желудка (JGCA,3rd English edition)

# Tumor regression grading (TRG) according to the classification of the Japan Gastric Cancer Association (JGCA, 3rd English edition)

Степень ответа (TRG)/ Tumor regression grading		Эффект/Response		
0 степень/ grade 0	TRG-0	Heт эффекта (признаки регресса отсутствуют)/ no response (no signs of regression)		
	TRG-1	Слабый эффект/ mild response		
I степень/ grade I	TRG-1a	Жизнеспособные опухолевые клетки занимают >2/3 области опухоли/ viable tumor cells оссиру >2/3 of the tumor area		
grade i	TRG-1b	Жизнеспособные опухолевые клетки остаются $>1/3$ области опухоли, но $<2/3/$ viable tumor cells remain $>1/3$ of the tumor area, but $<2/3$		
II степень/ grade II	TRG-2	Значительный эффект (жизнеспособные опухолевые клетки занимают <1/3 области опухоли)/ considerable effect (viable tumor cells occupy <1/3 of the tumor area)		
III степень/ grade III	TRG-3	Полный ответ (нет жизнеспособных опухолевых клеток)/ complete response (no viable tumor cells)		

# Таблица 3/Table 3

# Распределение пациентов в зависимости от степени патоморфологического ответа на HAПXT Distribution of patients depending on the pathomorphological response to NAPCT

pTRG (JGCA)	n=162 (100 %)
0	14 (8,64%)
1	95 (58,64 %)
2	42 (25,93%)
3	11 (6,79%)

### Таблица 4/Table 4

# Соотношение степени патоморфологического ответа на НАПХТ с патоморфологическими данными биопсии

# Correlation of the grade of pathomorphological response to NAPCT with pathomorphological biopsy findings

Патоморфологические данные (биопсия)/ Pathomorphological biopsy findings	pTRG-0 (JGCA)	pTRG-1 (JGCA)	pTRG-2 (JGCA)	pTRG-3 (JGCA)
G1	0 (0 %)	8 (4,9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
G2	3 (1,9 %)	16 (9,9 %)	8 (4,9 %)	6 (3,7 %)
G3	7 (4,3 %)	36 (22,2 %)	13 (8,0 %)	4 (2,5 %)
Mucinous	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
SRCC	2 (1,2 %)	19 (11,7 %)	16 (9,9 %)	0 (0 %)
PCC	1 (0,6 %)	2 (1,2 %)	3 (1,9 %)	0 (0 %)
SRCC + PCC	0 (0%)	1 (0,6 %)	1 (0,6%)	0 (0 %)
Mixed Ac	1 (0,6 %)	12 (7,4 %)	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
0	0 (0 %)	1 (0,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

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

Notes: G1 – well differentiated adenocarcinoma, G2 – moderately differentiated adenocarcinoma; G3 – poorly differentiated adenocarcinoma; Mucinous – mucinous carcinoma; SRCC – signet ring cell carcinoma; PCC – poorly cohesive carcinoma; Mixed Ac cells – mixed adenocarcinoma; 0 – no tumor cells were obtained during biopsy.

### Таблица 5/Table 5

# Соотношение степени патоморфологического ответа на НАПХТ с патоморфологическими данными операционного материала

# Correlation of the grade of pathomorphological response to NAPCT with pathomorphological findings of surgical specimens

Патоморфологические данные (операционный материал)/ Pathomorphological findings of surgical specimens	pTRG-0 (JGCA)	pTRG-1 (JGCA)	pTRG-2 (JGCA)	pTRG-3 (JGCA)
G1	0 (0 %)	5 (3,1 %)	5 (3,1 %)	0 (0 %)
G2	2 (1,2 %)	15 (9,3 %)	4 (2,5 %)	0 (0 %)
G3	5 (3,1 %)	29 (17,9 %)	10 (6,2 %)	0 (0 %)
Mucinous	0 (0 %)	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)	0 (0 %)
SRCC	2 (1,2 %)	14 (8,6 %)	6 (3,7 %)	0 (0%)
PCC	3 (1,9 %)	14 (8,6 %)	9 (5,6 %)	0 (0 %)
SRCC + PCC	1 (0,6 %)	7 (4,3 %)	4 (2,5%)	0 (0 %)
Mixed Ac	1 (0,6 %)	10 (6,2 %)	3(1,9 %)	0 (0 %)
Complete response	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	11 (6,8 %)

Примечание: G1 – высокодифференцированная аденокарцинома; G2 – умереннодифференцированная аденокарцинома; G3 – низкодифференцированная аденокарцинома; Mucinous – муцинозная карцинома; SRCC – перстневидноклеточная карцинома; PCC – рак из плохо сцепленных клеток; Mixed Ac – смешанная аденокарцинома; Complete response – полный патоморфологический регресс после проведения НАПХТ.

Notes: G1 – well differentiated adenocarcinoma; G2 – moderately differentiated adenocarcinoma; G3 – poorly differentiated adenocarcinoma; SRCC – signet ring cell carcinoma; PCC – poorly cohesive carcinoma; Mixed Ac – mixed adenocarcinoma; Complete response – complete pathological regression after NAPCH.

# Таблица 6/Table 6 вета на НАПХТ

# Соотношение изменения объема опухоли и степени патоморфологического ответа на НАПХТ Correlation between changes in tumor volume and the grade of pathomorphological response to NAPCT

pTRG (JGCA)	pTRG-0	pTRG-1	pTRG-2	pTRG-3
Степень уменьшения объема (среднее значение)/ Tumor volume reduction rate (average)	0 %	11 %	22 %	67 %

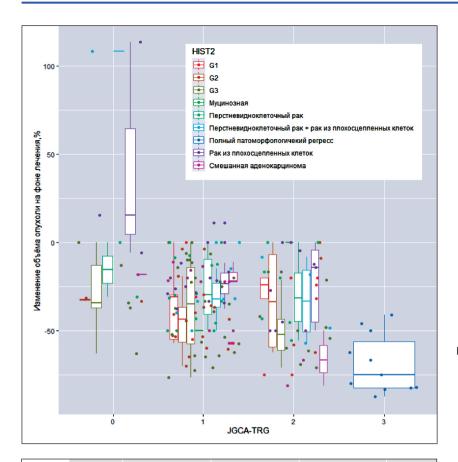


Рис. 1. Изменение объема (%) различных типов РЖ на фоне лечения в зависимости от степени патоморфологического регресса (pTRG (JGCA))

Fig. 1. Changes in the volume (%) of various types of gastric cancer during treatment, depending on the pathological tumor regression grade (pTRG (JGCA))

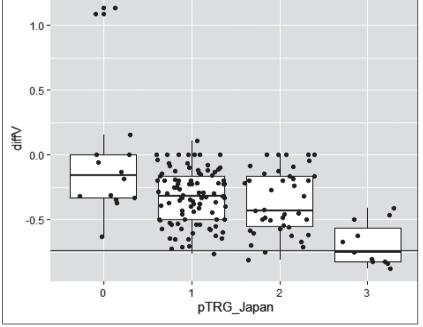


Рис. 2. Изменение объема опухоли в зависимости от степени патоморфологического perpecca (pTRG (JGCA)) Fig. 2. Changes in the tumor volume depending on the pathological tumor regression grade (pTRG (JGCA))

опухоли желудка (мм), объем опухоли желудка до НАПХТ и после НАПХТ (мм³), максимальные размеры парагастральных лимфатических узлов (мм) по длинной и по короткой оси до НАПХТ и после НАПХТ, показатели плотности (НU) опухоли желудка и лимфатических узлов в артериальную, портальную и отсроченную фазы сканирования до и после НАПХТ. В общей сложности для решения поставленной задачи мы оценили 96 биомаркеров

визуализации опухоли и парагастральных лимфатических узлов. Результаты, представленны в виде «площадь под ROC кривой (нижняя граница 95 % доверительного интервала – верхняя граница 95 % доверительного интервала)» (рис. 3). Низкие значения площади под ROC кривой для большинства показателей демонстрируют их низкую диагностическую эффективность в определении степени TRG.

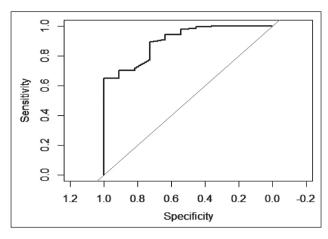


Рис. 3. ROC кривая для дифференцировки TRG-0,1,2 и TRG-3 по данным относительной разницы объема Fig. 3. ROC curve for differentiation of TRG-0,1,2 and TRG-3 according to the data of the relative difference in the tumor volume

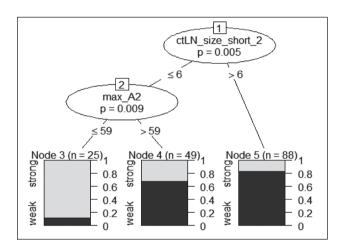


Рис. 4. Прогностическая модель, построенная методом дерева условного вывода (Conditional Inference Trees) с трехкратной 10-блочной перекрестной валидацией с помощью языка программирования R и библиотеки caret. ctLN\_size\_short\_2 – размер наибольшего парагастрального лимфатического узла по короткой оси после проведения НАПХТ по данным КТ-ПГГ; \*max\_A2 — максимальная КТ-плотность опухоли в артериальную фазу сканирования при КТ-ПГГ, выполненной после проведения НАПХТ

Fig. 4. Conditional Inference Trees predictive model with triple 10-block cross-validation using the R programming language and the caret library

ctLN\_size\_short\_2 – the size of the largest paragastric lymph node along the short axis after NAPCT according to CT-PGG; max\_A2 – maximum CT-density of the tumor in the arterial phase of scanning with CT-PGG performed after NAPCT

Наиболее высокое значение было получено для разницы объемов в разделении TRG-0,1,2 и TRG-3 и в отношении размеров лимфатических узлов при разделении TRG-0,1,2 и TRG-3. Анализ диагностической эффективности показывает, что если опухоль уменьшилась меньше чем на 73,8 %, то с точностью 98.01 % может быть исключен вариант ответа TRG-3. Однако если степень уменьшения превышала 73,8 %, то категория TRG-3 может быть установлена с 67 % точностью. Если объем опухоли уменьшился на 73,8 %, то в 67 % случаев был зарегистрирован ответ pTRG-3, в 33 % pTRG-0,1,2. Таким образом, согласно ROCанализу, оптимальным порогом изменения объема для исключения TRG-3 является 73,8 %. При таком пороге специфичность составляет 54,5 %, чувствительность – 98,01 %, прогностическая значимость отрицательного ответа – 67 %.

В качестве прогнозируемой степени ответа мы выбрали степень патоморфоза TRG (JGCA), упрощенную до двух степеней: хороший ответ, куда входили TRG-2 и TRG-3, и плохой ответ, куда входили TRG-0 и TRG-1. На основании проанализированных данных построена прогностическая модель методом дерева условного вывода с трехкратной 10-блочной перекрестной валидацией с помощью языка программирования R и библиотеки сагеt (рис. 4).

Согласно полученной прогностической модели, если размер наибольшего парагастрального лимфатического узла по короткой оси после проведения НАПХТ превышал 6 мм, то имелся слабый ответ на лечение - TRG-0/1, если размер парагастрального лимфатического узла по короткой оси после проведения НАПХТ был меньше или равен 6 мм и максимальная КТ-плотность опухоли в артериальную фазу при КТ-исследовании после НАПХТ была меньше или равна 59 HU, то определялся ответ категории TRG-2/3, если плотность опухоли была больше 59 HU, то – TRG-1/2 (рис. 5). Точность определения TRG-0/1 составила 82,6 %, TRG-1/2 — 90,0 %, TRG-2/3 – 88 %. Ошибки в определении TRG фиксировались в 18 % случаев (каждый 5-й случай), большая часть ошибок приходилась на pTRG2 (табл. 7).

Таким образом, если максимальный размер по короткой оси парагастрального лимфатического узла, измеренный при КТ-ПГГ после проведения НАПХТ, составляет >6 мм, то степень ответа по КТ

Таблица 7/Table 7

# Сопоставление ctTRG и pTRG Comparison of ctTRG and pTRG

TRG JGCA	pTRG-0	pTRG-1	pTRG-2	pTRG-3
ctTRG-0/1	12,5	70,1	15,1	2,3
ctTRG-1/2	4,0	63,0	27,0	6,0
ctTRG-2/3	4,0	8,0	64,0	24,0

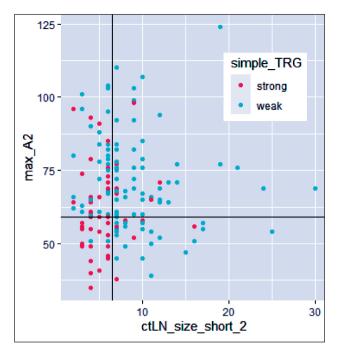


Рис. 5. Связь между максимальной плотностью опухоли в артериальную фазу сканирования при КТ-ПГГ после НАПХТ и размером парагастрального лимфатического узла по короткой оси после проведения НАПХТ при TRG-0/1 TRG-2/3 Fig. 5. Relationship between the maximum tumor density in the arterial phase of scanning with CT-PGG after NAPCT and the size of the paragastric lymph node along the short axis after NAPCT at TRG-0/1 TRG-2/3

возможно расценивать как ctTRG-0/1 с точностью 82,6 %. Если максимальный размер по короткой оси парагастрального лимфатического узла, измеренный при КТ-ПГГ после проведения НАПХТ ≤6 мм, то следующим этапом необходимо получить максимальные денситометрические показатели плотности опухоли в артериальную фазу сканирования при КТ-ПГГ после проведения НАПХТ. При показателях плотности опухоли >59 HU с точностью 90 % возможно расценивать степень регресса как ctTRG-1/2, если ≤59 HU – с точностью 88 % возможен ответ ctTRG 2/3. На основании вышеизложенного с помощью КТ-пневмогастрографии разработан оригинальный алгоритм оценки степени регресса МРРЖ после НАПХТ на этапе клинического стадирования [29].

# Обсуждение

Степень патоморфологического ответа опухоли на лечение может быть оценена только после анализа операционного материала, данный маркер невозможно использовать при неоперабельных случаях и для корректировки лекарственной терапии. Однако для планирования тактики лечения необходимо понимать степень регресса опухоли, которая является предиктором отдаленных результатов. Пятилетняя выживаемость у пациентов с патоморфологическим ответом после комбинированного лечения достигает 83 %, а без ответа на НАПХТ – 31 % [30].

P. Achilli et al. [31] демонстрируют важное значение оценки радиологического ответа наряду с патоморфологической оценкой TRG как предикторов прогноза безрецидивной и общей выживаемости. Медиана безрецидивной выживаемости в случае полного и субтотального патоморфологического регресса не была недостигнута за период 25,7 мес наблюдения, медиана общей выживаемости в таком случае составила 52,8 мес, для частичного или отсутствующего патоморфологического регресса медиана безрецидивной и общей выживаемости – 20,1 и 35,5 мес. Для рентгенологического полного и субтотального регресса медиана безрецидивной и общей выживаемости не была лостигнута за периол 36,6 мес наблюдения, при стабилизации и прогрессировании процесса составила 20,9 и 35,6 мес.

Изменение размеров опухоли является индикатором изменения количества опухолевых клеток и рентгенологическим биомаркером ответа на лечение [32]. Цитотоксическое химиотерапевтическое воздействие, направленное главным образом на устранение опухолевых клеток, может быть оценено с помощью изменения размера опухоли. J. Lu et al. [33] считают, что добавление такого критерия, как размер опухоли, к ТММ-стадии увеличивает точность прогноза 5-летней выживаемости с 75,4 до 77,9 %. Однако цитостатики, останавливая опухолевый рост, не обязательно приводят к ликвидации опухолевых клеток и уменьшению размеров опухоли, поэтому любая комбинация количественных и качественных характеристик опухоли может быть использована в качестве биомаркеров визуализации ответа на лечение. Хотя изменение объема опухоли отражает изменение количества опухолевых клеток, в настоящее время нет рекомендаций по оценке ответа на лечение на основе данного биомаркера визуализации, и его значение остается спорным. Некоторые авторы считают, что изменение объема может быть результатом изменения соотношения неклеточных компонентов опухоли и жизнеспособных опухолевых клеток [34]. S.M. Lee et al. [35] сообщают о незначительной корреляции изменения объема РЖ с патоморфологической степенью регресса. Использование опции измерения объема/площади опухоли (КТ-волюмометрия) может быть полезно в определении степени регресса, когда изменение объема достигает 35,6 %, чувствительность и специфичность метода КТ составляют 100 и 58,8 %. Новые схемы терапии в определенных случаях могут вызвать парадокс увеличения размера опухоли после лечения, несмотря на благоприятный ответ, и наоборот, небольшое изменение морфологических признаков после определенных цитостатических препаратов может быть неправильно классифицировано как стабилизация процесса, несмотря на клиническое прогрессирование. Эта проблема может быть в некоторой степени решена путем комбинированной оценки количественных и качественных биомаркеров визуализации с добавлением таких критериев, как изменение плотности, что характеризует изменение ангиогенеза опухоли, определяет наличие некроза, фиброза. X. Ji et al. [36], оценивая плотность опухоли в артериальную фазу сканирования при проведении КТ, продемонстрировали, что кровоснабжение РЖ может быть предиктором ответа на XT. Хорошее кровоснабжение опухоли было связано со значительно лучшим клиническим и патологическим ответом на XT, чем плохое кровоснабжение, общая 3-летняя выживаемость была выше в первой группе – 78,57 % по сравнению со второй – 54,44 %. K. Liu et al. [37] рекомендуют адаптировать критерии Choi, используемые для оценки эффектов лечения гастроинтестинальных опухолей и заключающие в себе измерение не только линейных размеров, но и денситометрических показателей плотности с помощью КТ в оценке степени регрессии РЖ после НАПХТ. Многие исследования демонстрируют положительные аспекты в применении КТ-перфузии с анализом параметров кровотока в опухоли, однако данный метод не стандартизован и имеет ряд ограничений. Например, в случае размера опухоли менее 2,8 см и более 6,5 см оценка становится затруднительной, артефакты из-за дыхания могут ограничивать качество изображений и получение результатов, также имеет место большая доза ионизирующего излучения [38]. J.T. Hallinan et al. [39] приводят данные об оценке кровотока с помощью КТ-перфузии, сообщая, что снижение значения кровотока может отражать как степень регресса на фоне НАПХТ, так и характеризовать высокий потенциал злокачественности опухоли. H.M. Lundsgaard et al. [40] сообщают о 69 % чувствительности и 58 % специфичности КТ-перфузии

# ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. International Agency for Research on Cancer Global Cancer Observatory [Internet]. URL: https://gco.iarc.fr/resources.php (cited 14.03.2021).
- 2. Клинические рекомендации. Рак желудка. М.: Ассоциация онкологов России. Российское общество клинической онкологии, 2018. 34 с. [Clinical recommendations. Stomach cancer. Moscow: Association of Oncologists of Russia. Russian Society of Clinical Oncology. 2018. 34 p. (in Russian)].
- 3. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Н., Марчук В.А. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения. Практическая онкология. 2001; 3(7): 18–24. [Davydov M.I., Ter-Ovanesov M.D., Abdikhakimov A.N., Marchuk V.A. Stomach cancer: what determines the standards of surgical treatment. Practical Oncology. 2001; 3(7): 18–24. (in Russian)].
- 4. Kanaji S., Suzuki S., Matsuda Y., Hasegawa H., Yamamoto M., Yamashita K., Oshikiri T., Matsuda T., Nakamura T., Sumi Y., Kakeji Y. Recent updates in perioperative chemotherapy and recurrence pattern of gastric cancer. Ann Gastroenterol Surg. 2018 Aug 29; 2(6): 400–405. doi: 10.1002/ags3.12199.
- 5. Mokadem I., Dijksterhuis W.P.M., van Putten M., Heuthorst L., de Vos-Geelen J.M., Haj Mohammad N., Nieuwenhuijzen G.A.P., van Laarhoven H.W.M., Verhoeven R.H.A. Recurrence after preoperative chemotherapy and surgery for gastric adenocarcinoma: a multicenter study. Gastric Cancer. 2019 Nov; 22(6): 1263–1273. doi: 10.1007/s10120-019-00956-6.
- 6. Giampieri R., Del Prete M., Cantini L., Baleani M. G., Bittoni A., Maccaroni E., Berardi R. Optimal management of resected gastric cancer. Cancer Manag Res. 2018; 10: 1605–1618. doi: 10.2147/CMAR. S151552.
- 7. Quadri H.S., Hong Y.K., Al-Refaie W.B. Approach to the surgical management of resectable gastric cancer. Clin Advan Hematol Oncol. 2016; 14 (4): 249–57.

для прогнозирования ответа опухоли на НАПХТ, в качестве единственного диагностического теста данный метод недостаточен для принятия клинических решений. Обязательным является интеграция оценки лимфатических узлов в систему TRG при местнораспространенном РЖ, поскольку ответ, оцененный только в первичной опухоли, не может самостоятельно отражать химиотерапевтический эффект или прогноз. В настоящем исследовании на основании качественных и количественных биомаркеров визуализации опухоли и лимфатических узлов разработан оригинальный алгоритм оценки степени ответа МРРЖ после проведения НАПХТ на этапе клинического стадирования. Взяв за основу четырехступенчатую патоморфологическую градацию степени ответа (TRG) по классификации Японской ассоциации рака желудка (JGCA, 3rd English edition), основанную на соотношении остаточной опухолевой ткани, способной к пролиферации, к ложу опухоли, с помощью КТ-ПГГ степень ответа TRG-0/1 возможно расценивать с точностью 82,6 %, TRG-1/2 - с точностью 90 %, TRG-2/3 – с точностью 88 %.

### Заключение

Разработана простая воспроизводимая регрессионная система оценки ctTRG с четкими критериями, которая позволит планировать тактику и оценивать эффективность лечения. Предложенный алгоритм оценки степени ответа местнораспространенного рака желудка на химиотерапию с помощью биомаркеров визуализации в рамках настоящего пилотного исследования является перспективным прогностическим маркером и требует дальнейшего изучения.

- 8. Coimbra F., de Jesus V., Ribeiro H., Diniz A.L., de Godoy A.L., de Farias I.C., Felismino T., Mello C., Almeida M.F., Begnami M., Dias-Neto E., Riechelmann R., da Costa W.L.Jr. Impact of ypT, ypN, and Adjuvant Therapy on Survival in Gastric Cancer Patients Treated with Perioperative Chemotherapy and Radical Surgery. Ann Surg Oncol. 2019; 26(11): 3618–3626. doi: 10.1245/s10434-019-07454-0.
- 9. Layke J.C., Lopez P.P. Gastric cancer: diagnosis and treatment options. Am Famil Physic. 2004; 69(5): 1133–1140.
- 10. Кудрявцев Д.Д., Скоропад В.Ю., Каприн А.Д., Иванов С.А., Титова Л.Н., Гулидов И.А. Оценка безопасности комплексного лечения (пролонгированная неоадъювантная химиолучевая терапия в режиме гиперфракционирования с последующей гастрэктомией D2) при местно-распространённом раке желудка. Радиация и риск. 2019; 28 (32): 47–53. doi: 10.21870/0131-3878-2019-28-3-47-53. [Kudryavtsev D.D., Skoropad V.Yu., Kaprin A.D., Ivanov S.A., Titova L.N., Gulidov I.A. Safety assessment of complex treatment (prolonged neoadjuvant chemoradiotherapy in the hyperfraction mode followed by D2 gastrectomy) in locally advanced stomach cancer. Radiation and Risk. 2019; 28 (32): 47–53. (in Russian)]. doi: 10.21870/0131-3878-2019-28-3-47-53.
- 11. Luo H., Wu L., Huang M., Jin Q., Qin Y., Chen J. Postoperative morbidity and mortality in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancers: A systematic review and meta-analysis. Medicine. 2018; 97 (43): e12932. doi: 10.1097/MD.0000000000012932.
- 12. Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Соколов П.В., Жаворонкова Е.С., Силантьева Н.К., Иванов С.А., Каприн А.Д. Закономерности развития лечебного патоморфоза при комбинированном лечении рака желудка с неоадьювантной химиолучевой терапией (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 21–27. [Skoropad VYu., Afanasyev S.G., Gamayunov S.V., Sokolov P.V., Zhavoronkova Ye.S., Silanteva N.K., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Assessment of histopathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in gastric cancer patients: a

multi-center randomized study. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 21–27. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-21-27.

- 13. Yoshikawa T., Tanabe K., Nishikawa K., Ito Y., Matsui T., Kimura Y., Hirabayashi N., Mikata S., Iwahashi M., Fukushima R., Takiguchi N., Miyashiro I., Morita S., Miyashita Y., Tsuburaya A., Sakamoto J. Induction of a pathological complete response by four courses of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: early results of the randomized phase II COMPASS trial. Ann Surg Oncol. 2014 Jan; 21(1): 213–9. doi: 10.1245/s10434-013-3055-x.
- 14. Ramachandra G.V., Raju K., Rao T.S., Patnaik N.S., Murthy S. Prospective Randomized Controlled Study Comparing Primary Surgery Versus Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery in Gastric Carcinoma. Indian J Surg Oncol. 2019 Jun; 10(2): 245–250. doi: 10.1007/s13193-019-00908-7.
- 15. Xu A.M., Huang L., Liu W., Gao S., Han W.X., Wei Z.J. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone for gastric carcinoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2014 Jan 30; 9(1): e86941. doi: 10.1371/journal.pone.0086941.
- 16. Choi A.H., Kim J., Chao J. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond. World J Gastroenterol. 2015; 21(24): 7343–7348. doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7343.
- 17. Li W., Qin J., Sun Y.H., Liu T.S. Neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2010 Nov 28: 16(44): 5621–8. doi: 10.3748/wig.v16.i44.5621.
- 28; 16(44): 5621–8. doi: 10.3748/wjg.v16.i44.5621.

  18. Fanelli G.N., Loupakis F., Smyth E., Scarpa M., Lonardi S., Pucciarelli S., Munari G., Rugge M., Valeri N., Fassan M. Pathological Tumor Regression Grade Classifications in Gastrointestinal Cancers: Role on Patients' Prognosis. Int J Surg Pathol. 2019 Dec; 27(8): 816–835. doi: 10.1177/1066896919869477.
- 19. Rezai P., Pisaneschi M.J., Feng C., Yaghmai V. A radiologist's guide to treatment response criteria in oncologic imaging: anatomic imaging biomarkers. Am J Roentgenol. 2013 Aug; 201(2): 237–45. doi: 10.2214/AJR.12.9862.
- 20. Lin J.T. Screening of gastric cancer: who, when, and how. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Jan; 12(1): 135–8. doi: 10.1016/j.cgh.2013.09.064.
- 21. Амелина И.Д., Мищенко А.В. Способ компьютерно-томографического исследования желудка. Патент РФ № 2621952. Заявл. 01.04.2016; Опубл. 08.06.2017. [Amelina I.D., Mishchenko A.V. Method of computed tomographic examination of the stomach. The patent of the Russian Federation No 2621952. 08.06.2017. (in Russian)].
- 22. Breiman L. Random Forests. Machine Learning. 2001; 45: 5–32. doi: 10.1023/A:1010933404324.
- 23. Kuhn M., Wing J., Weston S., Williams A., Keefer C., Engelhardt A., Cooper T., Mayer Z., Kenkel B., Team R.C., Benesty M., Lescarbeau R., Ziem A., Scrucca L., Tang Y., Candan C. Caret: Classification and Regression Training [Internet]. URL: https://CRAN.R-project.org/package=caret (cited 14.03.2021).
- 24. Robin X., Turck N., Hainard A., Tiberti N., Lisacek F., Sanchez J.C., Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. BMC Bioinformatics. 2011 Mar 17; 12: 77. doi: 10.1186/1471-2105-12-77.
- 25. Wickham H. GGPLOT2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag. New York, 2016. 268 p.
- 26. Hothorn T., Hornik K., Zeileis A. Unbiased Recursive Partitioning: A Conditional Inference Framework. J Comput Graph Stat. 2006; 15(3): 651–74.
- 27. Wickham H., Francois R., Henry L., Muller K. DPLYR: A Grammar of Data Manipulation [Internet]. R package version 0.8.5. New York, 2020. URL: https://CRAN.R-project.org/package=dplyr\_(cited 14.03.2021).

- 28. Wickham H., Henry L. TIDYR: Tidy Messy Data [Internet]. R package version 1.0.2. New York, 2020. URL: https://CRAN.R-project.org/package=tidyr (cited 14.03.2021).
- 29. Амелина И.Д., Нестеров Д.В., Шевкунов Л.Н., Карачун А.М. Способ определения степени регрессии местнораспространенного рака желудка после проведения неоадъювантной химиотерапии методом компьютерной томографии. Патент РФ № 2749359. Заявл. 23.11.2020; Опубл. 09.06.2021. [Amelina I.D., Nesterov D.V., Shevkunov L.N., Karachun A.M. A method for determining the degree of regression of locally advanced stomach cancer after neoadjuvant chemotherapy by computed tomography. The patent of the Russian Federation No 2749359. 09.06.2021 (in Russian)].
- 30. Lowy A.M., Mansfield P.F., Leach S.D., Pazdur R., Dumas P., Ajani J.A. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. Ann Surg. 1999 Mar; 229(3): 303–8. doi: 10.1097/00000658-199903000-00001.
- 31. Achilli P., De Martini P., Ceresoli M., Mari G.M., Costanzi A., Maggioni D., Pugliese R., Ferrari G. Tumor response evaluation after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric adenocarcinoma: a prospective, multi-center cohort study. J Gastrointest Oncol. 2017 Dec; 8(6): 1018–1025. doi: 10.21037/jgo.2017.08.13.
- 32. Becker K., Mueller J.D., Schulmacher C., Ott K., Fink U., Busch R., Böttcher K., Siewert J.R., Höfler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. Cancer. 2003 Oct 1: 98(7): 1521–30. doi: 10.1002/cncr.11660.
- Cancer. 2003 Oct 1; 98(7): 1521–30. doi: 10.1002/cncr.11660.
  33. Lu J., Huang C.M., Zheng C.H., Li P., Xie J.W., Wang, J.B., Lin J.X.
  Consideration of tumor size improves the accuracy of TNM predictions in patients with gastric cancer after curative gastrectomy. Surg Oncol. 2013; 22(3): 167–171. doi: 10.1016/j.suronc.2013.05.002.
- 34. *Langer R., Becker K.* Tumor regression grading of gastrointestinal cancers after neoadjuvant therapy. Virch Arch. 2018; 472(2): 175–186. doi: 10.1007/s00428-017-2232-x.
- 35. Lee S.M., Kim S.H., Lee J.M., Im S.A., Bang Y.J., Kim W.H., Kim M.A., Yang H.K., Lee H.J., Kang W.J., Han J.K., Choi B.I. Usefulness of CT volumetry for primary gastric lesions in predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. Abdom Imag. 2009; 34(4): 430–440. doi: 10.1007/s00261-008-9420-8.
- 36. Ji X., Yang Q., Qin H., Zhou J., Liu W. Tumor blood supply may predict neoadjuvant chemotherapy response and survival in patients with gastric cancer. J Int Med Res. 2019; 47(6): 2524–32. doi: 10.1177/0300060519845491.
- 37. Liu K., Li G., Fan C., Zhou C., Li J. Adapted Choi response criteria for prediction of clinical outcome in locally advanced gastric cancer patients following preoperative chemotherapy. Acta Radiologica. 2012; 53 (2): 127–134. doi: 10.1258/ar.2011.110273.
- 38. Sun Z.Q., Cheng X.F., Ge Y.X., Chen L., Yue J.G., Jin L.F., Xie Z.H., Zhang H.D., Xuan Y.H. Role of CT perfusion imaging in patients with variously differentiated gastric adenocarcinoma. J X-Ray Sci Technol. 2015; 23(6): 737–744. doi: 10.3233/XST-150524.
- 39. Hallinan J.T., Venkatesh S.K. Gastric carcinoma: imaging diagnosis, staging and assessment of treatment response. Cancer Imag. 2013; 13 (2): 212–227. doi: 10.1102/1470-7330.2013.0023.
- 40. Lundsgaard H.M., Fallentin E., Lauridsen C., Law I., Federspiel B., Bæksgaard L., Svendsen L.B., Nielsen M.B. Computed tomography (CT) perfusion as an early predictive marker for treatment response to neo-adjuvant chemotherapy in gastroesophageal junction cancer and gastric cancer--a prospective study. PLoS One. 2014 May 20; 9(5): e97605. doi: 10.1371/journal.pone.0097605.

Поступила/Received 07.05.2021 Принята в печать/Accepted 20.06.2021

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Амелина Инна Дмитриевна, соискатель степени кандидата медицинских наук, научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: dr.innamelina@gmail.com. SPIN-код: 9055-6450. AuthorID (РИНЦ): 1059843. ORCID: 0000-0002-5128-001X.

Карачун Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением абдоминальной онкологии, руководитель научного отделения опухолей желудочно-кишечного тракта, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6088-9313. AuthorID (РИНЦ): 338092. ORCID: 0000-0001-6641-7229. Author ID (Scopus): 6505903635. Researcher ID (WOS): AAC-4011-2019.

**Нестеров Денис Валерьевич,** кандидат медицинских наук, научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8022-6864.

**Шевкунов Лев Николаевич,** кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики, старший научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9559-7880. ORCID: 0000-0003-4533-1658

Артемьева Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5760-5463. AuthorID (РИНЦ): 927324. ORCID: 0000-0002-2948-397X.

Багненко Сергей Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, руководитель научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 4389-9374. Author ID (Scopus): 57222983473. Researcher ID (WOS): M-6471-2016. ORCID: 0000-0002-4131-6293.

**Трофимов Станислав Леонидович,** врач-рентгенолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6266-0289. ORCID: 0000-0002-5321-370X.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Амелина Инна Дмитриевна: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

**Карачун Алексей Михайлович:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Нестеров Денис Валерьевич: анализ полученных результатов, статистическая обработка.

**Шевкунов Лев Николаевич:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Артемьева Анна Сергеевна: сбор и обработка данных.

**Багненко Сергей Сергеевич:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Трофимов Станислав Леонидович:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

# Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

# Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

# **ABOUT THE AUTHORS**

**Inna D. Amelina,** MD, Researcher of the Scientific Department of Diagnostic and Interventional Radiology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-5128-001X.

**Aleksey M. Karachun,** MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, Head of the Department of Tumors of the Gastrointestinal Tract, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6641-7229. Author ID (Scopus): 6505903635. Researcher ID (WOS): AAC-4011-2019.

Denis V. Nesterov, MD, PhD, Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8022-6864.

Lev N. Shevkunov, MD, PhD, Head of Radiation Diagnostics Department, Scientific Branch of Diagnostic and Intervention Radiology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4533-1658.

Anna S. Artemyeva, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Pathological Department, Head of the Scientific Laboratory of Tumor Morphology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2948-397X.

**Sergei S. Bagnenko,** MD, DSc, Associate Professor, Head of the Scientific Department of Diagnostic and Interventional Radiology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-4131-6293. Author ID (Scopus): 57222983473. Researcher ID (WOS): M-6471-2016.

Stanislav L. Trofimov, MD, Radiologist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-5321-370X.

### **AUTHOR CONTRIBUTION**

Inna D. Amelina: study design and conception, data collection and analysis, study analysis, statistical analysis, drafting a manuscript.

Alexey M. Karachun: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Denis V. Nesterov: study analysis, statistical analysis.

Lev N. Shevkunov: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Anna S. Artemieva: data collection and analysis.

Sergey S. Bagnenko: study analysis, critical revision for the important intellectual content. Stanislav L. Trofimov: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

# **Funding**

This study required no funding.

# Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.