

Для цитирования: Пугаев Д.М., Рябов А.Б., Хомяков В.М., Колобаев И.В., Кострыгин А.К., Александров А.О., Погосян Г.С., Соболев Д.Д., Чайка А.В., Уткина А.Б., Любченко Л.Н., Каприн А.Д. Результаты лечения рака желудка у больных молодого возраста. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 7–21. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-7-21

For citation: Pugaev D.M., Ryabov A.B., Khomyakov V.M., Kolobaev I.V., Kostrygin A.K., Aleksandrov O.A., Pogosyan G.S., Sobolev D.D., Chayka A.V., Utkina A.B., Lyubchenko L.N., Kaprin A.D. Treatment outcomes in young adults with gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 7–21. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-7-21

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Д.М. Пугаев¹, А.Б. Рябов^{2,3,4}, В.М. Хомяков³, И.В. Колобаев³,
А.К. Кострыгин³, А.О. Александров^{3,5}, Г.С. Погосян³, Д.Д. Соболев³,
А.В. Чайка³, А.Б. Уткина³, Л.Н. Любченко⁶, А.Д. Каприн^{2,3,4}

¹ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ»

Россия, 108814, г. Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии

и инфекционных заболеваний» Минздрава России

Россия, 127994, г. Москва, ул. Достоевского, 4, корп. 2

⁶ФГБУ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Россия, 105425, г. Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 1

Аннотация

Согласно общемировым данным, рак желудка (РЖ) занимает 5-е место по частоте встречаемости среди злокачественных онкологических заболеваний с сохраняющимися высокими показателями онкоспецифической летальности. Однако в последние десятилетия отмечена тенденция к росту заболеваемости РЖ среди пациентов молодого возраста (от 18 до 40 лет), и на данный момент, по оценкам исследователей, этот показатель достигает 4,4–9,8 %. **Цель исследования** – оценить эффективность хирургического, комбинированного и паллиативного лечения у больных РЖ молодого возраста (18–45 лет). **Материал и методы.** В ретроспективное исследование включено 129 больных молодого возраста, оперированных в объемах радикального, циторедуктивного и паллиативного вмешательства в сочетании (или без) с вариантной лекарственной терапией по поводу локализованного, местнораспространенного и первично-диссеминированного рака желудка. Больные были разделены на 3 группы: 1) хирургическую группу составили 27 пациентов, которым выполнено хирургическое лечение без предшествующей или последующей лекарственной терапии; 2) в группу комбинированного (хирургия + ХТ) лечения включены 58 больных, которым выполняли радикальные, а также циторедуктивные операции (при индексе перитонеального канцероматоза менее 7 баллов) в объеме СС0 в сочетании с вариантной полихимиотерапией (неoadъювантной, адъювантной, периоперационной, одномоментно, либо с гипертермической интраоперационной внутриполостной химиотерапией (ГИВХ), а с ГИВХ в изолированном варианте); 3) в дополнительную (паллиативную) группу включено 44 пациента, у которых при стадировании лапароскопии в начале лечения был верифицирован синхронный канцероматоз с индексом перитонеальной диссеминации более 7 баллов (PCI >7 баллов), и получавших лечение по программе системной лекарственной химиотерапии в сочетании с сеансами внутрибрюшной аэро-

зольной химиотерапии под давлением (ВАХД). **Результаты.** В группе хирургического лечения медиана общей выживаемости (ОВ) составила 58 мес. Медиана ОВ в комбинированной (хирургия + ХТ) и дополнительной (паллиативная) группах лечения достигла 30 и 13 мес соответственно. Сопоставление комплексного лечения IV стадии в комбинированной и дополнительной группах, в которых проведена полная циторедукция с вариантной ПХТ и ГИВХ, в сравнении с ВАХД показывает незначительное превалирование по медиане ОВ, составившей 17 и 13 мес соответственно. **Заключение.** Агрессивное мультимодальное лечение в связи с отсутствием выраженного коморбидного статуса у молодых пациентов с РЖ позволит интенсифицировать периоперационную лекарственную терапию и выполнить расширенные мультिवисцеральные вмешательства, способствующие радикальности хирургического лечения для улучшения показателей медиан БРВ и ОВ.

Ключевые слова: рак желудка у больных молодого возраста, комбинированное лечение, гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением.

TREATMENT OUTCOMES IN YOUNG ADULTS WITH GASTRIC CANCER

D.M. Pugaev¹, A.B. Ryabov^{2,3,4}, V.M. Khomyakov³, I.V. Kolobaev³,
A.K. Kostrygin³, O.A. Aleksandrov^{3,5}, G.S. Pogosyan³, D.D. Sobolev³,
A.V. Chayka³, A.B. Utkina³, L.N. Lyubchenko⁶, A.D. Kaprin^{2,3,4}

¹Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"

8, Sosensky Stan St., Moscow, Kommunarka, 108814, Russia

²National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia

4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

³P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia

3, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia

⁴RUDN University

6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

⁵National Medical Research Center for Phthysiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of Russia

4, build. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127994, Russia

⁶N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia

51, build. 1, 3-ya Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

Abstract

Introduction. According to global data, gastric cancer (GC) is the 5-th most common malignancy with a high cancer-related mortality rate. However, in recent decades, there has been a tendency towards an increase in the incidence of GC among young patients (18 to 40 years old), which currently amounts to 4.4–9.8%. **Aim:** to evaluate the effectiveness of surgical, combined and palliative treatment options in early-onset GC. **Material and Methods.** The study included 129 patients aged 18–45 years, who underwent radical, cytoreductive and palliative surgery with or without combination with drug therapy for localized, locally-advanced and primary disseminated GC. The patients were divided into three clinical groups: 1) the surgical group (n=27) included patients with only surgical treatment; 2) the group of combined treatment (n= 58) included patients with PCI <7 who underwent surgery with the volume of CC0 in combination with CT (neoadjuvant, adjuvant, perioperative, simultaneously with or without hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and patients who underwent only HIPEC; 3) the additional (palliative) group (n=44) included patients with PCI>7 who underwent systemic CT in combination with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAAC). **Results.** The median overall survival (OS) in three groups was 58, 30 and 13 months, respectively. In patients with IV stage of disease who underwent HIPEC with CC0 surgery, OS in the 2nd group was 17 in comparison with 13 months in the third group (PIPEC). **Conclusion.** Aggressive multimodal treatment in the absence of comorbid status in young patients will allow for intensification of both the perioperative drug therapy component and the implementation of extended multivisceral resections that facilitate radical surgical treatment to improve both DFS and OS.

Key words: young adults with gastric cancer, multimodal treatment, hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAAC).

Введение

Согласно общемировым данным, рак желудка (РЖ) занимает 5-е место по частоте встречаемости среди злокачественных онкологических заболеваний с сохраняющимися высокими показателями онкоспецифической летальности [1]. Как правило, РЖ диагностируется у пациентов среднего и пожилого возраста, а средний возраст манифестации заболевания варьируется в диапазоне от 50 до 70 лет [2]. Однако в последние десятилетия отмечена тенденция к росту заболеваемости РЖ среди лиц молодого возраста (от 18 до 40 лет), и на данный момент, по оценкам исследователей, этот показатель достигает 4,4–9,8 % [3–6].

Известно, что РЖ у молодых больных имеет ряд клиничко-морфологических особенностей по сравнению с пациентами старческого и пожилого возраста и характеризуется более агрессивными биологическими свойствами опухолей: преобладанием перстневидноклеточной аденокарциномы, повышенным риском поражения регионарных лимфатических коллекторов в сочетании с неблагоприятными факторами прогноза (лимфовенозная и периневральная инвазия), онкологически отягощенным семейным анамнезом [7–8]. В большинстве случаев злокачественный онкологический процесс диагностируется на этапах местной распространенности и первичной диссеминации, и, как полагает часть авторов, данная проблема связана с отсутствием онконастороженности и, как следствие, с несвоевременной постановкой диагноза [9].

Интерес к данной проблеме обусловлен противоречивыми результатами проведенных популяционных исследований при анализе безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) среди пациентов молодого возраста по сравнению со старшими возрастными группами. Ряд авторов сообщают о более высоких либо эквивалентных показателях БРВ и ОВ у больных РЖ молодого возраста [9–11], с другой стороны, результаты серий исследований говорят о неудовлетворительных результатах лечения молодых больных РЖ с низкими показателями 5-летней безрецидивной и общей выживаемости, а также высокими рисками метастатического интраабдоминального рецидива при предшествующем радикальном комбинированном лечении [12–14].

Неоднородность опубликованных данных вызвала проведение данного исследования, основной целью которого являются изучение клиничко-морфологических характеристик, результатов хирургического, комбинированного, паллиативного лечения, а также оценка результатов лечения – безрецидивной и общей выживаемости больных РЖ молодого возраста в российской популяции.

Цель исследования – оценить эффективность хирургического, комбинированного и паллиативного лечения у больных РЖ молодого возраста (18–45 лет).

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 129 больных молодого возраста (18–45 лет), оперированных в радикальном, циторедуктивном и паллиативном объемах в сочетании (или без) с вариантной лекарственной терапией по поводу локализованного, местнораспространенного и первично-диссеминированного рака желудка. Лечение проводилось на базе торако-абдоминального отделения ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» – филиала «НМИЦ радиологии» МЗ в период с января 2010 г. по декабрь 2019 г. Клинический диагноз основывался на данных, полученных при эзофагогастродуоденоскопии с биопсией измененных участков слизистой оболочки желудка с последующим гистологическим исследованием, мультиспиральной компьютерной томографии с болюсным усилением органов брюшной полости, органов малого таза и грудной клетки, а также стадирующей лапароскопии для визуального и морфологического исключения либо подтверждения синхронной перитонеальной диссеминации. Возрастной диапазон – от 21 до 45 лет (средний возраст составил 38,9 года).

Проанализированы клиничко-патологические характеристики пациентов, включающие пол, возраст, симптомы при постановке диагноза, локализацию, гистологический тип, форму и степень злокачественности процесса. Оценены объем хирургического вмешательства, уровни лимфаденэктомии, а также непосредственные и отдаленные результаты хирургического, комбинированного и паллиативного лечения без/или в сочетании с вариантными программами химиотерапии. Изучены факторы неблагоприятного прогноза заболевания (форма роста опухоли, степень злокачественности, наличие лимфоваскулярной и периневральной инвазии, распространенность (pT) и объем поражения лимфатических узлов (pN), наличия отдаленных проявлений патологического процесса (pM)). Все пациенты стадированы и рестадированы согласно TNM 8-го издания.

Больные разделены на 3 группы: 1) группу хирургического лечения составили 27 пациентов, которым выполнены операции без предшествующей или последующей лекарственной терапии; 2) в группу комбинированного лечения (хирургия + ХТ) включены 58 больных, которым выполняли радикальные, а также циторедуктивные операции (при индексе перитонеального канцероматоза менее 7 баллов) в объеме СС0 в сочетании с вариантной полихимиотерапией (неoadъювантной, адъювантной, периоперационной, одномоментно, в сочетании (либо без) с гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапией (ГИВХ), а также ГИВХ в изолированном варианте); 3) в дополнительную (паллиативную) группу включено 44 пациента, у которых при стадирующей лапароскопии верифицирован синхронный канце-

роматоз с индексом перитонеальной диссеминации более 7 баллов (PCI >7 баллов), в связи с чем они получали лечение по программе системной лекарственной химиотерапии в сочетании с сеансами внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД). Послеоперационные осложнения оценивали в соответствии с усовершенствованной классификацией Clavien–Dindo.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна–Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана–Мейера. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistic 27.0.10.

Результаты

Из 129 больных, включенных в исследование, при оценке распределения больных по полу выявили преобладание женщин по сравнению с мужчинами – 71 (55 %) и 58 (45 %) соответственно (табл. 1). Оценка типа массы тела у больных в сравниваемых группах показала, что дефицит массы тела преобладал у 15,9 % больных в дополнительной группе с РЖ IV стадии. Чаще всего диагностировали нормальную или избыточную массу тела, данный показатель не различался между группами ($p=0,542$). У пациентов дополнительной группы с IV стадией отмечали анемию легкой, средней и тяжелой степени – у 39 (30,1 %), 3 (2,2 %) и 2 (1,6 %) больных соответственно ($p=0,345$). Опухолевый процесс чаще всего представлен субтотальным поражением желудка, выявленным у 47 (36,5 %) больных, который в большинстве наблюдений встречался

у пациентов из комбинированной и дополнительной групп – в 20 (34,5 %) и 22 (50 %) случаях соответственно ($p=0,004$). При макроскопической оценке формы роста опухолей (классификация R. Bormann, 1926) наиболее агрессивные варианты – Bormann III (язвенно-инфильтративный) и Bormann IV (диффузно-инфильтративный) – выявлены у большинства пациентов во всех клинических группах. В хирургической группе варианты Bormann III и IV обнаружены у 26 (96,3 %) больных, в группе комбинированного лечения – в 44 (94,9 %) случаях, в дополнительной группе – у всех 44 (100 %) пациентов. При анализе распределения больных по классификации Bormann в зависимости от клинических групп получены значимые различия – типы III и IV чаще встречались у больных из комбинированной и дополнительной групп в сравнении с хирургической ($p=0,028$). На основании гистологических исследований установлено, что наименее агрессивный кишечный тип РЖ по P. Lauren имел место только у 16 (12,4 %) больных, а наиболее агрессивный тип опухолевого поражения, диффузный, – у 113 (87,6 %) пациентов во всех сравниваемых группах. В группе хирургического лечения чаще наблюдали кишечный и реже диффузный типы, при сравнении с показателями комбинированной и дополнительной групп ($p=0,026$). В общей когорте больных преобладали опухоли высокой потенциальной злокачественности: низкодифференцированные с перстневидными клетками (G4) – 46 (35,7 %) и перстневидноклеточная аденокарцинома (G5) – 53 (41,1 %) ($p=0,026$).

Из 85 (100 %) операций на желудке в хирургической группе выполнено 27 (31,8 %), в группе комбинированного лечения – 58 (68,2 %) вмешательств. Выбор хирургического доступа зависел от распространенности процесса, объем операции планировался с учетом эндоскопического и морфологического статуса опухоли (табл. 2). Гастрэктомия выполнена у 60 (70,6 %) пациентов в обеих группах и оказалась основным объемом хирургического вмешательства ($p=0,014$). Чрезбрюшинный доступ являлся приоритетным – при хирургическом и комбинированном лечении он использовался у 17 (63 %) и 35 (60,4 %) пациентов, сочетанный абдомино-торакальный доступ – у 1 (3,7 %) и 6 (10,4 %) больных. В группах хирургического и комбинированного лечения в подавляющем большинстве случаев была выполнена лимфаденэктомия в объеме D2 – в 25 (92,5 %) и 52 (89,5 %) случаях соответственно ($p=0,916$). Все операции выполнены в радикальном объеме (R0), у больных из хирургической и комбинированной групп, имевших признаки перитонеальной диссеминации, достигнут полный объем циторедукции (CC0) при индексе перитонеального канцероматоза менее 7 баллов.

Среди больных, получивших хирургическое и комбинированное лечение, преобладали опухоли с индексом распространенности pT4a, выявленные

Таблица 1/Table 1

**Распределение основных параметров среди молодых больных раком желудка
в исследуемых группах**

Distribution of the main parameters among young patients with gastric cancer in the study groups

Показатели/Indications	Хирургия/ Surgery (n=27)	Хирургия + ХТ/ Surgery + CT (n=58)	Дополнительная/ Additional (n=44)	Всего/ Total (n=129)	p-value
Пол/Gender					
Мужской/Male	13 (48,1 %)	30 (51,7 %)	15 (34 %)	58 (45 %)	0,193
Женский/Female	14 (51,9 %)	28 (48,3 %)	29 (66 %)	71 (55 %)	
Степень анемии (г/л)/Severity of anemia (g/l)					
Норма (>120 г/л)/Grade 0	25 (92,6 %)	51 (88 %)	0	76 (58,9 %)	<0,01
Легкая (119–90 г/л)/Grade II	1 (3,7 %)	5(8,6 %)	39 (88,6 %)	45 (34,8 %)	
Средняя (90–70 г/л)/Grade III	–	–	3 (6,9 %)	3 (2,4 %)	
Тяжелая (<70 г/л)/Grade III	1 (3,7 %)	2 (3,4 %)	2 (4,5 %)	5 (3,9 %)	
ИМТ, кг/м²/BMI (body mass index), kg/m²					
Дефицит массы тела (<18,5)/ Underweight	1 (3,7 %)	2 (3,4 %)	7 (15,9 %)	10 (7,8 %)	0,542
Нормальная масса тела (18,5–24,9)/ Normal range	12 (44,4 %)	31 (53,4 %)	18 (40,9 %)	61 (47,3 %)	
Избыточная масса тела (25–29,9)/ Overweight	11 (40,7 %)	21 (36,2 %)	15 (34,1 %)	47 (36,4 %)	
Ожирение степени I (30–34,9)/ Obese class I	2 (7,4 %)	3 (5,1 %)	4 (9,1 %)	9 (7 %)	
Ожирение степени II (35–39,9)/ Obese class I	1 (3,7 %)	1 (1,7 %)	–	2 (1,5 %)	
Локализация опухолевого процесса/Localization of the tumor process					
Верхняя треть желудка/Upper-third	10 (37 %)	18 (31 %)	9 (20,5 %)	37 (28,7 %)	0,041
Тело желудка/Body	4 (14,8 %)	8 (13,8 %)	10 (22,7 %)	22 (17 %)	
Нижняя треть желудка/Lower-third	8 (29,7 %)	12 (20,7 %)	3 (6,8 %)	23 (17,8 %)	
Субтотальное поражение/ Subtotal lesion	5 (18,5 %)	20 (34,5 %)	22 (50 %)	47 (36,5 %)	
Макроскопическая классификация опухолей (классификация Borrmann)/Borrmann classification					
Borrmann I/Type I	1 (3,7 %)	3 (5,1 %)	–	4 (3,2 %)	0,028
Borrmann II/Type II	–	–	–	–	
Borrmann III/Type III	15 (55,6 %)	31 (53,5 %)	13 (29,5 %)	59 (45,7 %)	
Borrmann IV/Type IV	11 (40,7 %)	24 (41,4 %)	31 (70,5 %)	66 (51,1 %)	
Тип опухоли (классификация Lauren 1965)/Lauren classification					
Кишечный/Intestina	7 (25,9 %)	8 (13,8 %)	1 (2,3 %)	16 (12,4 %)	0,026
Диффузный/Diffuse	20 (74,1 %)	50 (86,2 %)	43 (97,7 %)	113 (87,6 %)	
Степень дифференцировки/Differentiation grade					
G1	–	–	1 (2,2 %)	1 (0,8 %)	0,011
G2	7 (25,9 %)	8 (13,8 %)	–	15 (11,6 %)	
G3	1 (3,8 %)	9 (15,5 %)	4 (9,2 %)	14 (10,9 %)	
G4	7 (25,9 %)	24 (41,4 %)	15 (33,5 %)	46 (35,7 %)	
G5	12 (44,4 %)	17 (29,3 %)	24 (55,1 %)	53 (41,1 %)	

Примечания: G1 – высокодифференцированная аденокарцинома; G2 – умеренно дифференцированная аденокарцинома;
G3 – низкодифференцированная аденокарцинома; G4 – низкодифференцированная аденокарцинома с наличием перстневидных клеток;
G5 – перстневидноклеточная аденокарцинома; таблица составлена авторами.

Notes: G1 – well differentiated adenocarcinoma; G2 – moderately differentiated adenocarcinoma; G3 – poorly differentiated adenocarcinoma;
G4 – poorly differentiated adenocarcinoma with signet ring cells; G5 – signet ring cell adenocarcinoma; created by the authors.

у 55 больных, что составило 68,4 % от общего числа оперированных пациентов (p=0,029). В отличие от больных хирургической группы, где у большей части пациентов (n=15, 55,5 %) не отмечались метастазы регионарных лимфатических узлов (pN0), в группе комбинированного лечения поражение лимфоузлов, соответствующее индексам

pN3a (27,6 %) и pN3b (22,4 %), диагностировано в 19 (50 %) случаях (p=0,014). Лимфовенозную инвазию (ЛВИ) выявили у 12 (44,4 %) больных в хирургической группе, тогда как у пациентов в группе комбинированного лечения указанные патологические изменения наблюдались почти в 2 раза чаще и составили 84,5 % (p<0,001). Частота пери-

Таблица 2/Table 2

Распределение больных среди групп хирургического и комбинированного лечения в зависимости от стадии, объема хирургического вмешательства и факторов риска неблагоприятного прогноза
Distribution of patients among the groups of surgical and combined treatment, depending on the stage, extent of surgery and risk factors for an unfavorable prognosis

Данные/Data	Хирургия/ Surgery (n=27)	Хирургия + ХТ/ Surgery + CT (n=58)	Всего/ Total (n=85)	P
Объем хирургического вмешательства/Extent of surgical intervention				
ПСРЖ/Proximal subtotal gastrectomy	1 (3,7 %)	1 (1,7 %)	2 (2,3 %)	0,014
ПСРЖ ЛД (доступ по Осава–Гэрлоку)/ Proximal subtotal gastrectomy (Oshawa–Garlock ap- proach)	1 (3,7 %)	3 (5,1 %)	4 (4,7 %)	
ПСРЖ ПД (доступ по Льюису)/ Proximal subtotal gastrectomy (Lewis approach)	2 (7,4 %)	4 (6,9 %)	6 (7, %)	
ДСРЖ/Distal subtotal gastrectomy	4 (14,8 %)	9 (15,5 %)	13 (15,3 %)	
ГЭ/Gastrectomy (Lewis approach)	17 (63 %)	35 (60,4 %)	52 (61,3 %)	
ГЭ ЛД (доступ по Осава–Гэрлоку)/ Gastrectomy (Oshawa–Garlock approach)	1 (3,7 %)	6 (10,4 %)	7 (8,3 %)	
ГЭ ПД (доступ по Льюису)	1 (3,7 %)	–	1 (1,1 %)	
Объем лимфаденэктомии/Volumes of lymphadenectomy				
D2/D2	25 (92,6 %)	52 (89,5 %)	77 (90,7 %)	0,916
D3/D3	–	2 (3,5 %)	2 (2,3 %)	
2S/2S	2 (7,4 %)	4 (7 %)	6 (7 %)	
Радикальность операции/Residual tumor				
R0	27 (100 %)	58 (100 %)	85 (100 %)	–
R1/R2	–	–	–	
pT/pT stage				
pT1a	2 (7,4 %)	2 (3,4 %)	4 (4,7 %)	0,029
pT1b	3 (11,1 %)	1 (1,7 %)	4 (4,7 %)	
pT2	4 (14,8 %)	1 (1,7 %)	5 (5,9 %)	
pT3	4 (14,8 %)	6 (10,3 %)	10 (11,7 %)	
pT4a	13 (48,2 %)	42 (72,6 %)	55 (64,8 %)	
pT4b	1 (3,7 %)	6 (10,3 %)	7 (8,2 %)	
pN/pN stage				
pN0/	15 (55,6 %)	11 (18,9 %)	26 (30,6 %)	0,014
pN1	3 (11,1 %)	8 (13,8 %)	11 (13 %)	
pN2	4 (14,8 %)	10 (17,3 %)	14 (16,4 %)	
pN3a	2 (7,4 %)	16 (27,6 %)	18 (21,2 %)	
pN3b	3 (11,1 %)	13 (22,4 %)	16 (18,8 %)	
pM/Distant metastases				
pM0	25 (92,6 %)	43 (74,1 %)	68 (80 %)	0,047
pM1	2 (7,4 %)	15 (25,9 %)	17 (20 %)	
Лимфовенозная инвазия (ЛВИ)/Lymphovascular invasion (LVI)				
ЛВИ (–)/LVI negative (–)	15 (55,6 %)	9 (15,5 %)	24 (28,2 %)	<0,001*
ЛВИ (+)/LVI positive (+)	12 (44,4 %)	49 (84,5 %)	61 (71,8 %)	
Периневральная инвазия (ПНИ)/Perineural invasion (PNI)				
ПНИ (–)/PNI– negative (–)	17 (63 %)	13 (22,4 %)	30 (35,3 %)	<0,001*
ПНИ (+)/PNI– positive (–)	10 (37 %)	45 (77,6 %)	55 (67,5 %)	
pTNM Стадия/pTNM Stage				
I	7 (25,9 %)	3 (5,1 %)	10 (11,8 %)	<0,001*
II	13 (48,2 %)	8 (13,8 %)	21 (24,7 %)	
III	5 (18,5 %)	32 (55,2 %)	37 (43,5 %)	
IV	2 (7,4 %)	15 (25,9 %)	17 (20 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

невральной инвазии (ПНИ) также превалировала в группе комбинированного лечения в сравнении с хирургической – 40 (77,6 %) и 10 (37 %) случаев соответственно ($p < 0,001$). При оценке патологоанатомической стадии (pTNM) стоит отметить, что в группе хирургического лечения превалировали пациенты с I – 7 (25,9 %) и II – 13 (48,2 %) стадиями заболевания, в то время как III – 32 (55,2 %) и IV – 15 (25,9 %) стадии диагностированы у подавляющего числа больных ($n=47$) из группы комбинированного лечения и составили 81,1 % соответственно.

Все хирургические вмешательства у больных в группе комбинированного лечения проводили с применением различных вариантов химиотерапии (табл. 3). Неоадьювантная химиотерапия была применена у 3 (5,1 %), периперационная – у 12 (20,7 %), адьювантная химиотерапия – у 29 (49,9 %) пациентов. Циторедуктивные хирургические вмешательства в объеме СС0 выполнены 14 больным, из них ГИВХ в изолированном варианте проведена 6 (10,4 %) пациентам, 1 (1,7 %) больному на фоне неоадьювантной ПХТ, в 5 (8,6 %) случаях реализован адьювантный компонент лекарственного лечения, периперационная системная химиотерапия применена еще у 2 (3,5 %) пациентов.

Системную полихимиотерапию проводили по схемам IF, XELOX, FOLFOX, DCF и FLOT. При выполнении схемы IF каждые 8 нед применяли иринотекан в дозе 80 мг/м², внутривенно, в 1, 8, 15, 22, 29 и 35-й дни с кальция фолинатом в дозе 500 мг/м², внутривенно, в 1, 8, 15, 22, 29 и 35-й дни, с внутривенным введением 5-фторурацила в дозе 2000 мг/м² в течение 24 ч в 1, 8, 15, 22, 29 и 35-й дни. В схеме XELOX применяли оксалиплатин в дозе 100–130 мг/м², внутривенно, в 1-й день, капецитабин 2 000 мг/м²/сут, внутрь по 2 приема с 1-го по 14-й день, каждые 3 нед. При применении схемы FOLFOX использовали оксалиплатин в дозе 85 мг/м², внутривенно и кальция фолинат в дозе 400 мг/м², внутривенно, в 1-й день, 5-фторурацил в дозе 400 мг/м², внутривенно струйно с последующим внутривенным введением 5-фторурацила в дозе 2 400 мг/м² в течение 46–48 ч, каждые 2 нед. При схеме DCF применяли доцетаксел в дозе 75 мг/м², внутривенно, в 1-й день, цисплатин в дозе 75 мг/м², внутривенно, в 1-й день, 5-фторурацил в дозе 750 мг/м², внутривенно, в течение 24 ч с 1-го по 5-й день, каждые 3 нед. Применение схемы FLOT начинали с одномоментного внутривенного введения доцетаксела в дозе 50 мг/м², оксалиплатина в дозе 85 мг/м² и кальция фолината в дозе 200 мг/м² с последующей внутривенной инфузией 5-фторурацила в дозе 2 600 мг/м², внутривенно, в течение 24 ч в 1-й день, с последующим применением каждые 2 нед.

При ГИВХ использовали комбинацию митомицина С в дозе 20 мг/м² с цисплатином в дозе 75 мг/м².

Изолированную ГИВХ проводили больным по завершении оперативного вмешательства без использования системной вариантной химиотерапии, комбинированную ГИВХ выполняли в сочетании с вариантной системной химиотерапией.

Неоадьювантная химиотерапия по схеме FLOT (4 курса) проведена 3 (5,1 %) пациентам с последующей операцией. Самую большую группу составили больные с послеоперационной (адьювантной) системной моно- и полихимиотерапией – 29 (50 %) человек. Монохимиотерапия выполнена 2 (3,4 %) больным. Системная послеоперационная ПХТ проведена 27 больным по схемам: IF – 1 (1,7 %), XELOX – 16 (27,7 %), FOLFOX – 1 (1,7 %), DCF – 9 (15,5 %). При периперационной цитостатической терапии преимущественно применялись препараты таксанового ряда. По 4 цикла ПХТ по схеме FLOT до и после операции проведено 10 (17,3 %) пациентам. Еще 2 (3,4 %) больным выполнено по 3 курса пред- и послеоперационной системной таксаносодержащей химиотерапии по схеме DCF. Изолированная ГИВХ проведена 6 (10,4 %) больным, с часовой интраоперационной экспозицией препаратов платины и алкилирующего антибиотика. Сочетание ГИВХ с неоадьювантной ПХТ на основе препаратов таксанового ряда использовалось у 1 (1,7 %) больного. ГИВХ в комбинации с адьювантным лечением проведена у 5 больных (8,6 %), из них у 4 (6,9 %) пациентов послеоперационная системная ПХТ заключалась в выполнении 6 курсов по схеме XELOX, у 1 (1,7 %) больного проведено 3 курса по схеме DCF. Периперационная системная химиотерапия в сочетании с ГИВХ проведена 2 (3,5 %) пациентам, 1 (1,7 %) больному выполнена системная ПХТ по схеме XELOX по 6 курсов в пред- и послеоперационном периоде и еще 1 (1,7 %) пациенту проведена ПХТ по схеме FLOT 4 + 4 (табл. 3).

У 44 больных дополнительной группы выполнено от 2 до 7 сеансов ВАХД в сочетании с системной химиотерапией. Учитывая хорошую переносимость ВАХД при длительном поддержании пневмоперитонеума, применяли мелкодисперсную взвесь цисплатина в дозе 7,5 мг/м² или доксорубицина в дозе 1,5 мг/м² на 150 мл физиологического раствора, способствующую оптимальному проникновению химиопрепаратов в пораженные ткани без развития системной токсичности. У 29 женщин в процессе комбинированного паллиативного лечения выявлены экстраабдоминальные проявления РЖ в виде поражения яичников, что потребовало выполнения у 14 (48,3 %) из них циторедуктивных билатеральных тубовариоэктомий во время очередных сеансов ВАХД.

Результаты

При оценке результатов лечения 44 больных в дополнительной группе после применения системной химиотерапии в комбинации с ВАХД не

Таблица 3/Table 3

Распределение больных в группе комбинированного лечения в зависимости от вариантов и схем химиотерапевтического лечения

Distribution of patients in the combined treatment group, depending on the options and regimens of chemotherapy

Вариант химиотерапии/ Types chemotherapy	Схемы химиотерапии/Chemotherapy (CT) regimen							Всего/ Total
	Mitomycin C + cisplatin	Calcium folinate + 5 FU	IF	XELOX	FOLFOX	DCF	FLOT	
Неoadъювантная/ Neoadjuvant	–	–	–	–	–	–	3 (5,1 %)	3 (5,1 %)
Адъювантная/Adjuvant	–	2 (3,4 %)	1 (1,7 %)	16 (27,7 %)	1 (1,7 %)	9 (15,5 %)	–	29 (50 %)
Периоперационная / Perioperative CT	–	–	–	–	–	2 (3,4 %)	10 (17,3 %)	12 (20,7 %)
ГИВХ/НІРЕС	6 (10,4 %)	–	–	–	–	–	–	6 (10,4 %)
ГИВХ + неoadъювантная ХТ/ Neoadjuvant CT + HIPEC	–	–	–	–	–	–	1 (1,7 %)	1 (1,7 %)
ГИВХ + адъювант/ Adjuvant + HIPEC	–	–	–	4 (6,9 %)	–	1 (1,7 %)	–	5 (8,6 %)
ГИВХ + периоперационная/ Perioperative CT + HIPEC	–	–	–	1 (1,7 %)	–	–	1 (1,7 %)	2 (3,5 %)
Итого/Total	6	2	1	21	1	12	15	58

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Распределение послеоперационных осложнений у больных, получавших хирургическое и комбинированное лечение

Distribution of postoperative complications in surgical and surgical + CT groups

Вид осложнений/ Types of complications	Количество осложнений в группах/ Number of complications in the study groups		Суммарное количество осложнений в группах/ Total number of complications in the study groups (n=85)	Степень тяжести послеоперационных осложнений (C–D)/ Clavien–Dindo Classification
	Хирургия/ Surgery (n=27)	Хирургия + ХТ/ Surgery + CT (n=58)		
Лимфоррея/Lymphorrhea	1 (3,7 %)	2 (3,4 %)	3 (3,5 %)	I
Пневмония/Pneumonia	1 (3,7 %)	5 (8,7 %)	6 (7 %)	II
Плеврит/Pleurisy	1 (3,7 %)	4 (6,9 %)	5 (5,9 %)	
Острый панкреатит с абсцедированием/ Pancreatic abscess	–	3 (5,2 %)	3 (3,5 %)	IIIa
Несостоятельность эзофагоэнтероанастомоза/ Anastomotic leakage	–	1 (1,7 %)	1 (1,2 %)	
Спаечная тонкокишечная непроходимость/ Adhesive small bowel obstruction	2 (7,4 %)	1 (1,7 %)	3 (3,5 %)	IIIb
Деструктивный панкреатит (абсцедирование)/Pancreatic abscess	1 (3,7 %)	–	1 (1,2 %)	
Кровотечение/Bleeding	–	1 (1,7 %)	1 (1,2 %)	
ОНМК/Acute cerebrovascular event	1 (3,7 %)	–	1 (1,2 %)	IVa
Кровотечение (на фоне деструктивного панкреатита)/Bleeding	1 (3,7 %)	–	1 (1,2 %)	IVb
Летальный исход/Death of patient	–	–	–	V
Всего/Total	8 (29,6 %)	17 (29,2 %)	25 (29,4 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

выявлено отклонений в течении раннего и позднего послеоперационного периодов. В хирургической и комбинированной группах из 85 оперированных больных с локализованным, местнораспространенным и первично-диссеминированным опухолевым процессом осложнения различной степени тяжести возникли у 25 (24,7 %) пациентов (табл. 4).

Осложнения, не требующие выполнения хирургических вмешательств, I–II степени по Clavien–Dindo выявили у 18 (21,1 %) больных, малоинвазивное хирургическое лечение с применением местной или внутривенной анестезии проведено у 9 (10,6 %) пациентов (IIIa степень по Clavien–Dindo), повторные операции (IIIb и IVb степени по Clavien–Dindo) выполнены у 6 (7 %) больных. Послеоперационной летальности не было.

Сроки наблюдения за пациентами составили от 9 до 96 мес (рис. 1, 2). Медиана ОВ у больных хирургической, комбинированной и дополнительной групп составила 58 [95 % CI: 32–84], 30 [95 % CI: 26–36] и 13 [95 % CI: 12–14] мес соответственно (рис. 3). Медиана выживаемости у больных IV стадий в группе комбинированного лечения (циторедукция с ГИВХ и вариантной системной ПХТ) составила 17 мес [95 % CI: 13–19], ($p=0,141$).

Обсуждение

В большинстве исследований, посвященных РЖ у больных молодого возраста, отчетливо прослеживается проблема в сравнительной оценке как

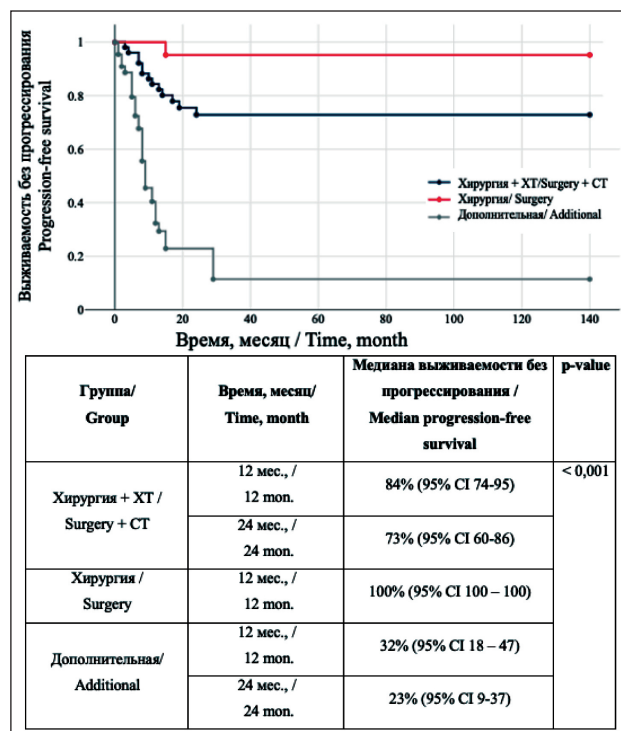


Рис 1. Выживаемость без прогрессирования в исследуемых группах по методу Каплан–Мейера.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1 Progression-free survival in the study groups according to the Kaplan–Mayer method. Note: created by the authors

БРВ, так и ОВ по отношению к пациентам старших возрастных групп [9–14]. Несмотря на известные неблагоприятные клинко-морфологические характеристики, при популяционном анализе в серии исследований молодой возраст как независимый фактор прогноза обуславливает благоприятные исходы комбинированного лечения в сравнении с более пожилыми больными [9–11]. Так, Z. Wang et al., проведя ретроспективный анализ пациентов с РЖ в группах до и после 40 лет, перенесших радикальные операции, сообщают о сравнительно высоких показателях общей 5-летней выживаемости – 60,8 и 53,7 % ($p=0,017$) у пациентов молодого возрас-

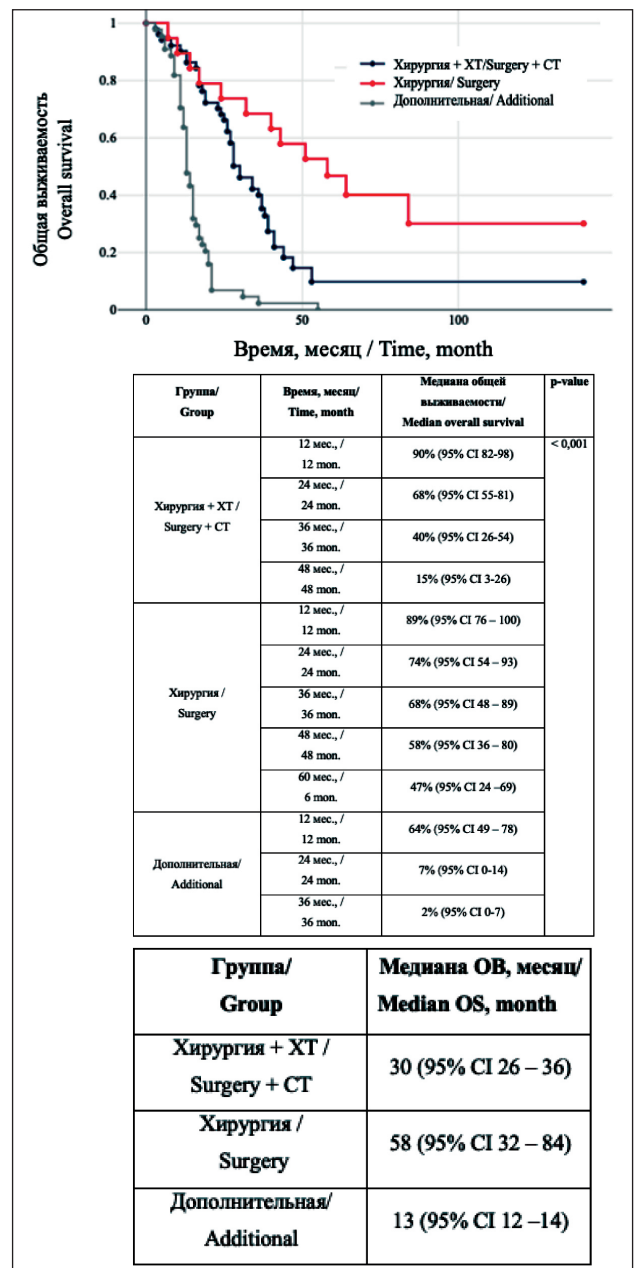


Рис 2. Общая выживаемость в исследуемых группах по методу Каплан–Мейера.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Overall survival in the study groups according to the Kaplan–Mayer method. Note: created by the authors

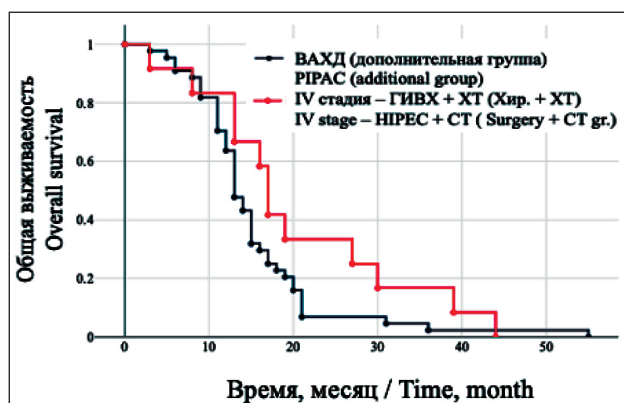


Рис. 3. Общая выживаемость в группах дополнительного и IV стадии (ГИВХ + ПХТ) комбинированного лечения по методу Каплан-Мейера. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Overall survival in the groups of additional (PIPAC) and IV stage (HIPEC + CT) surgical + CT treatment according to the Kaplan-Mayer method. Note: created by the authors

та [5]. В китайском исследовании при сравнении радикально оперированных больных РЖ до 45 и старше 50 лет за период 3-летнего наблюдения также не выявлено существенной разницы при оценке общей выживаемости, составляющей 70,4 и 75,9 % ($p=0,3881$), при сопоставимой частоте регионарных рецидивов либо отдаленного метастазирования, которые отмечены в 40,7 и 43,5 % соответственно ($p=0,514$) [15]. Однако большинство авторов представляют неудовлетворительные показатели ОВ при лечении РЖ у больных молодого возраста, что, безусловно, связано с факторами опухолевой агрессии, а также частой диагностикой опухолевого процесса с обширной местной распространенностью или с первичной диссеминацией [7–8, 16]. Неоднородность полученных данных, скорее всего, обусловлена отсутствием четко регламентируемого возрастного критерия, и под понятием «молодой возраст» авторы понимают разные возрастные диапазоны, варьирующие от 18 до 30, 40, 45 и порой достигающие 50 лет [17–18]. В нашем исследовании проведен анализ молодых пациентов в возрасте от 18 до 45 лет. Распределение при постановке диагноза сопоставимо с общемировыми показателями и отражает незначительное преобладание женщин, что, по мнению ряда исследователей, может быть связано с малоизученными особенностями гормонального фона, влияющего на реализацию патологического процесса [19–20].

Проблема лимфогенного метастазирования остается дискуссионной при РЖ у молодых пациентов. Так, анализ возраста 22 808 больных, перенесших радикальное хирургическое лечение с различным уровнем лимфодиссекции (D1/D2) по поводу опухолей pT1–T4, выявил более частое поражение регионарного лимфатического аппарата у пациентов в возрасте 20–39 (69,6 %) и 40–49 лет (66,1 %) в сравнении с пожилыми больными 60–69 (61,8 %) и 70–79 лет (57,8 %) соответственно

($p<0,001$) [21]. Как и в большинстве опубликованных работ, анализ в данном исследовании показал превалирование у молодых больных РЖ агрессивных факторов неудовлетворительного прогноза, таких как: Вогтманн III–IV, низкодифференцированная аденокарцинома (без/или в комбинации с перстневидноклеточным компонентом), ЛВИ и ПНИ. Компенсированный соматический статус у молодых пациентов сопряжен с возможностью интенсификации программ периоперационного комбинированного лечения, адекватной безопасной своевременной коррекцией послеоперационных осложнений и, как следствие, достижением благоприятных непосредственных результатов, что продемонстрировано в нашем исследовании. Однако контрверсией для данного утверждения является совокупность факторов, имеющих у «молодых пациентов»: отсутствие специфических жалоб на ранних стадиях заболевания, выявление распространенных стадий на этапе постановки диагноза, факторы агрессии опухоли, которые сопряжены с более ранним метакронным перитонеальным рецидивом и неудовлетворительными показателями ОВ [9–11]. В представленном исследовании низкие показатели ОВ в группе комбинированного лечения обусловлены превалированием распространенных новообразований, а также разнородными вариантами и схемами проведенного лекарственного лечения. Медиана ОВ для групп хирургического и комбинированного лечения составила 58 и 30 мес, что указывает на своевременность радикальной операции. Стоит отметить, что широкое внедрение и стандартизация периоперационных программ лекарственной терапии (FLOT-4) [22, 23] продемонстрировали повышение показателей медианы ОВ до 50 мес у пациентов с РЖ всех возрастных групп. В свою очередь, остается нерешенным вопрос о более детальном изучении возникновения, а также особенностей течения спорадического РЖ среди пациентов молодого и более старшего возрастов. В недавно опубликованном исследовании проведен анализ комбинированного лечения у больных РЖ моложе и старше 50 лет, где лекарственный компонент предоперационной и послеоперационной терапии проводился по схеме FLO(T)-4 с применением доцетаксела или без него, с оценкой реализации всех циклов неoadьювантного (95,7 и 91,1 %, $p=0,208$) и адьювантного лечения (74 и 38,8 %, $p<0,001$) для обеих возрастных групп [24]. Стоит отметить, что в группе молодых пациентов, получавших послеоперационную ПХТ, выполнялись более расширенные хирургические вмешательства в объеме гастрэктомии (68,2 и 55,5 %, $p=0,006$), при сопоставимой частоте R0-резекций (78,3 и 82,1 %, $p=0,516$). Аденокарцинома высокой степени злокачественности G3/G4 встречалась чаще у молодых пациентов (91,1 и 67,2 %, $p<0,001$), что отражалось в превалировании pN+ (67,4 и 55,3 %, $p=0,012$) и pM+ (23,3 и 12 %, $p=0,001$) в сравнении с более

пожилыми больными. Отмечено преобладание локальных рецидивов у больных моложе 50 лет (50,8 и 33,2 %, $p=0,003$) и, как следствие, более высоких показателей опухоль-специфической летальности (94,4 и 78,2 %, $p=0,024$), при медианах БРВ и ОВ, составивших 25,6 ($p=0,006$) и 50,5 ($p=0,920$) мес, и недостигнутых значений этих показателей у больных более возрастной группы.

В исследование вошли больные с ГИВХ ($n=14$), у которых проведены различные схемы комбинированного лекарственного лечения либо самостоятельной циторедукции в объеме СС0, дополненной ГИВХ при индексе перитонеального канцероматоза менее 7 баллов. Синкретизм комбинированного лечения, а также полученная в нашем исследовании медиана ОВ, достигшая 17 мес, не позволяют должным образом оценить несомненный вклад мультимодальных подходов при интенсификации лечения у больных молодого возраста. Однако в исследовании III фазы GASTRIPEC-1 у первично-диссеминированных больных РЖ анализируют системную периперационную лекарственную терапию в комбинации с полной циторедукцией (СС-0) в сочетании (СС-Н) или отсутствие (СС-А) ГИВХ [25]. Полученные данные соответствовали идентичным показателям медианы ОВ, составившей для обеих групп 14,9 мес ($p=0,1667$), при более скромных показателях БРВ для больных без локального лекарственного перитонеального контроля, составивших 3,5 и 7,1 мес ($p=0,047$). Неудовлетворительные данные ОВ, скорее всего, связаны с включением больных с индексом PCI от 7 до 13 баллов и более, а также пожилых коморбидно отягощенных пациентов, функционально не подходящих для триплетных таксаносодержащих схем (например, FLOT-4) при выборе вариантов лекарственного лечения, т. к. у менее половины (47,6 %) больных был реализован полный цикловой стандарт запланированной периперационной лекарственной терапии. Многообещающие результаты на основании персонализированного выбора лекарственных агентов при циторедукции (PCI менее 12 баллов) у больных РЖ в комбинации с ГИВХ получены томскими коллегами (В.А. Маркович и соавт., 2023), продемонстрировавшими у больных, получавших FOLFIRI + HIPEC, медиану ОВ, равную 22,2 мес, а при стандартных схемах периперационного лечения с ГИВХ – 18,7 мес [26].

В дополнительной группе с применением ВАХД при первично-диссеминированном РЖ

(PCI более 7 баллов) у молодых пациентов показатели 1-годовой выживаемости составили 64 % ($p=0,141$) при медиане ОВ 13 мес, что сопоставимо с данными систематического анализа, проведенного A. Case et al. (2022). Авторы проанализировали результаты лечения 751 больного с перитонеальным канцероматозом на фоне РЖ при 1-годовой ОВ, равной 49,8–77,9 %, и показателях ОВ, варьирующихся от 8 до 19,1 мес [27]. Однако применение ГИВХ и ВАХД остается прерогативой специализированных высокопоточных онкологических центров, а неудовлетворительные результаты паллиативных резекций желудка освещены в известном исследовании III фазы REGATTA. Новый взгляд на устоявшуюся парадигму места паллиативных резекций желудка при первично-диссеминированных процессах внесли H. An et al. [28], изучавшие вклад хирургии при мультимодальном лечении РЖ у молодых пациентов. Анализ показал, что самые высокие показатели медианы ОВ достигнуты в группах тримодального (хирургия + химиолучевая терапия) и комбинированного (хирургия + ХТ) лечения, составившие 15 и 14 мес соответственно, а относительно неудовлетворительные результаты продемонстрированы при изолированном хирургическом лечении и самостоятельной ПХТ – 9 и 7 мес соответственно.

Заключение

Анализ полученных данных указывает на асимптомное течение РЖ у молодых больных, что обуславливает позднюю обращаемость за квалифицированной онкологической помощью, а наличие определенных морфологических признаков и факторов неблагоприятного прогноза сопряжено с фульминантным течением онкологического процесса. Однако отсутствие коморбидности и удовлетворительный функциональный статус молодых пациентов дают возможность для реализации агрессивных мультимодальных подходов не только в отношении первичного опухолевого очага, но и при синхронном варианте интраабдоминального поражения. Клинико-генетическая гетерогенность РЖ среди пациентов молодого возраста требует внедрения методик секвенирования нового поколения (NGS) для анализа мутационно-популяционного фона с возможностью применения молекулярно-направленной терапии, что в перспективе улучшит отдаленные результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(4): 313. doi: 10.3322/caac.21609.
2. Camargo M.C., Anderson W.F., King J.B., Correa P., Thomas C.C., Rosenberg P.S., Ehemann C.R., Rabkin C.S. Divergent trends for gastric cancer incidence by anatomical subsite in US adults. *Gut.* 2011; 60(12): 1644–9. doi: 10.1136/gut.2010.236737.

3. Isobe T., Hashimoto K., Kizaki J., Miyagi M., Aoyagi K., Koufujii K., Shirouzu K. Characteristics and prognosis of gastric cancer in young patients. *Oncol Rep.* 2013; 30(1): 43–9. doi: 10.3892/or.2013.2467.
4. Hsieh F.J., Wang Y.C., Hsu J.T., Liu K.H., Yeh C.N. Clinicopathological features and prognostic factors of gastric cancer patients aged 40 years or younger. *J Surg Oncol.* 2012; 105(3): 304–9. doi: 10.1002/jso.22084.
5. Wang Z., Xu J., Shi Z., Shen X., Luo T., Bi J., Nie M. Clinicopathologic characteristics and prognostic of gastric cancer in young patients. *Scand J Gastroenterol.* 2016; 51(9): 1043–9. doi: 10.1080/00365521.2016.1180707.

6. Lee J.H., Ryu K.W., Lee J.S., Lee J.R., Kim C.G., Choi I.J., Park S.R., Kook M.C., Kim Y.W., Bae J.M. Decisions for extent of gastric surgery in gastric cancer patients: younger patients require more attention than the elderly. *J Surg Oncol.* 2007; 95(6): 485–90. doi: 10.1002/jso.20707.
7. Takatsu Y., Hiki N., Nunobe S., Ohashi M., Honda M., Yamaguchi T., Nakajima T., Sano T. Clinicopathological features of gastric cancer in young patients. *Gastric Cancer.* 2016; 19(2): 472–78. doi: 10.1007/s10120-015-0484-1.
8. Rona K.A., Schwameis K., Zehetner J., Samakar K., Green K., Saamaan J., Sandhu K., Bildzukevich N., Katkhouda N., Lipham J.C. Gastric cancer in the young: An advanced disease with poor prognostic features. *J Surg Oncol.* 2017; 115(4): 371–75. doi: 10.1002/jso.24533.
9. Kim K.H., Kim Y.M., Kim M.C., Jung G.J. Analysis of prognostic factors and outcomes of gastric cancer in younger patients: a case control study using propensity score methods. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(12): 3369–75. doi: 10.3748/wjg.v20.i12.3369.
10. Liu S., Feng F., Xu G., Liu Z., Tian Y., Guo M., Lian X., Cai L., Fan D., Zhang H. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young patients. *BMC Cancer.* 2016; 16: 478. doi: 10.1186/s12885-016-2489-5.
11. Park J.C., Lee Y.C., Kim J.H., Kim Y.J., Lee S.K., Hyung W.J., Noh S.H., Kim C.B. Clinicopathological aspects and prognostic value with respect to age: an analysis of 3,362 consecutive gastric cancer patients. *J Surg Oncol.* 2009; 99(7): 395–401. doi: 10.1002/jso.21281.
12. Smith B.R., Stabile B.E. Extreme aggressiveness and lethality of gastric adenocarcinoma in the very young. *Arch Surg.* 2009; 144(6): 506–10. doi: 10.1001/archsurg.2009.77.
13. Saito H., Takaya S., Fukumoto Y., Osaki T., Tatebe S., Ikeguchi M. Clinicopathologic characteristics and prognosis of gastric cancer in young patients. *Yonago Acta Med.* 2012; 55(3): 57–61.
14. Zhou L., Jiang Z., Gu W., Han S. STROBE-clinical characteristics and prognosis factors of gastric cancer in young patients aged ≤30 years. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(26). doi: 10.1097/MD.0000000000002636.
15. Huang Q., Zheng X., Jiao Y., Lei Y., Li X., Bi F., Guo F., Wang G., Liu M. A Distinct Clinicopathological Feature and Prognosis of Young Gastric Cancer Patients Aged ≤45 Years Old. *Front Oncol.* 2021; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.674224.
16. Braga-Neto M.B., Carneiro J.G., de Castro Barbosa A.M., Silva I.S., Maia D.C., Maciel F.S., de Alcântara R.J.A., Vasconcelos P.R.L., Braga L.L.B.C. Clinical characteristics of distal gastric cancer in young adults from Northeastern Brazil. *BMC Cancer.* 2018; 18(1): 131. doi: 10.1186/s12885-018-3995-4.
17. *Closing the Gap: Research and Care Imperatives for Adolescents and Young Adults with Cancer.* Report of the Adolescent and Young Adult Oncology Progress Review Group. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, LIVES-TRONG Young Adult Alliance. 2006. 104 p.
18. Parsons H.M., Harlan L.C., Lynch C.F., Hamilton A.S., Wu X.C., Kato I., Schwartz S.M., Smith A.W., Keel G., Keegan T.H. Impact of cancer on work and education among adolescent and young adult cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2012; 30(19): 2393–400. doi: 10.1200/JCO.2011.39.6333.
19. Chung H.W., Noh S.H., Lim J.B. Analysis of demographic characteristics in 3242 young age gastric cancer patients in Korea. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(2): 256–63. doi: 10.3748/wjg.v16.i2.256.
20. Zhou F., Xu Y., Shi J., Lan X., Zou X., Wang L., Huang Q. Expression profile of E-cadherin, estrogen receptors, and P53 in early-onset gastric cancers. *Cancer Med.* 2016; 5(12): 3403–11. doi: 10.1002/cam4.931.
21. Wang Z.K., Lin J.X., Li P., Xie J.W., Wang J.B., Lu J., Chen Q.Y., Cao L.L., Lin M., Tu R.H., Huang C.M., Zheng C.H. Higher Risk of Lymph Node Metastasis in Young Patients with Early Gastric Cancer. *J Cancer.* 2019; 10(18): 4389–96. doi: 10.7150/jca.30260.
22. Al-Batran S.E., Homann N., Schmalenberg H., Kopp H.G., Haag G.M., Luley K.B., Schmiegel W.H., Folprecht G., Probst S., Prasnikar N., Thuss-Patience P.C., Fischbach W., Trojan J., Koenigsmann M., Pauligk C., Goetze T.O., Jaeger E., Meiler J., Schuler M.H., Hofheinz R. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35(s15).
23. Al-Batran S.E., Pauligk C., Homann N., Schmalenberg H., Kopp H., Haag G.M., Luley K., Folprecht G., Probst S., Thuss-Patience P., Trojan J., Koenigsmann M., Lindig U., Pohl M., Kasper S., Moehler M., Goetze T.O., Schuler M., Jaeger E., Hofheinz R.D. LBA27_PR: Docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) for resectable esophagogastric cancer: Updated results from multicenter, randomized phase 3 FLOT4-AIO trial (German Gastric Group at AIO). *Ann. Oncol.* 2017; 28(s5). doi: 10.1093/annonc/mdx440.019.
24. Rompen I.F., Nienhüser H., Crnovrsanin N., Musa J., Haag G.M., Longerich T., Fiedler T., Müller-Stich B.P., Sisis L., Billeter A.T. Clinical Characteristics and Oncological Outcomes of Surgically Treated Early-Onset Gastric Adenocarcinoma – a Retrospective Cohort Study. *J Cancer.* 2023; 14(9): 1470–78. doi: 10.7150/jca.82876.
25. Rau B., Lang H., Koenigsrainer A., Gockel I., Rau H.G., Seeliger H., Lerchenmueller C., Reim D., Wahba R., Angele M., Heeg S., Keck T., Weimann A., Topp S., Piso P., Brandl A., Schuele S., Jo P., Pratschke J., Wegel S., Rehders A., Moosmann N., Gaedcke J., Heinemann V., Trips E., Loeffler M., Schlag P.M., Thuss-Patience P. Effect of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy on Cytoreductive Surgery in Gastric Cancer With Synchronous Peritoneal Metastases: The Phase III GASTRIPEC-1 Trial. *J Clin Oncol.* 2024; 42(2): 146–56. doi: 10.1200/JCO.22.02867.
26. Маркович В.А., Тузиков С.А., Родионов Е.О., Попова Н.О., Цыганов М.М., Миллер С.В., Подолько Д.В., Цыденова И.А., Ибрагимов М.К., Литвяков Н.В. Комбинированное лечение больных раком желудка IV стадии с канцероматозом брюшины. *Сибирский онкологический журнал.* 2023; 22(1): 24–34. [Markovich V.A., Tuzikov S.A., Rodionov E.O., Popova N.O., Tsyganov M.M., Miller S.V., Podolko D.V., Tsydenova I.A., Ibragimova M.K., Litviakov N.V. Combined modality treatment of patients with stage IV gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Siberian Journal of Oncology.* 2023; 22(1): 24–34. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-24-34.
27. Case A., Prosser S., Peters C.J., Adams R., Gwynne S.; PIPAC UK Collaborative. Pressurised intraperitoneal aerosolised chemotherapy (PIPAC) for gastric cancer with peritoneal metastases: A systematic review by the PIPAC UK collaborative. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022; 180. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103846.
28. An H., Wang P.Y., Liu Y.C. Palliative Gastrectomy Improves the Survival of Patients with Metastatic Early-Onset Gastric Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Curr Oncol.* 2023; 30(9): 7874–90. doi: 10.3390/curroncol30090572.

Поступила/Received 06.05.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 08.11.2024

Принята к публикации/Accepted 12.10.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пугаев Дмитрий Михайлович, хирург-онколог, сотрудник 2-го онкологического отделения (абдоминальной онкологии), ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1205-4773. ORCID: 0000-0002-4941-973X.

Рябов Андрей Борисович, доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); заместитель генерального директора по хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). Author ID (Scopus): 56879929500. Researcher ID (WOS): E-8515-2018. ORCID: 0000-0002-1037-2364.

Хомяков Владимир Михайлович, кандидат медицинских наук, заведующий торакоабдоминальным хирургическим отделением (по науке) отдела торакоабдоминальной онкохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4081-7701. Researcher ID (WOS): W-4911-2019. Author ID (Scopus): 56740937000.

Колобаев Илья Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий торакоабдоминальным хирургическим отделением (по клинике) отдела торакоабдоминальной онкохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт

им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1382-5529. Author ID (Scopus): 34872557800. ORCID: 0000-0002-3573-6996.

Кострыгин Александр Константинович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник торакоабдоминального хирургического отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3112-0170.

Александров Олег Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим торакальным онкологическим отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России; научный сотрудник торакального хирургического отделения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7170-8030. ORCID: 0000-0002-4131-9179.

Погосян Гегам Степанович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник торакоабдоминального хирургического отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0046-2817.

Соболев Дмитрий Дмитриевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник торакоабдоминального хирургического отделения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6280-1731. ORCID: 0000-0001-5305-4705.

Чайка Анна Валентиновна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник торакоабдоминального отделения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6781-1890. Researcher ID (WOS): AAN-1566-2020. Author ID (Scopus): 57200366803. ORCID: 0000-0002-2178-9317.

Уткина Анна Борисовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник торакоабдоминального хирургического отделения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-9394-9105.

Любченко Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий, ФГБУ «НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9589-9057.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Пугаев Дмитрий Михайлович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, написание статьи.

Рябов Андрей Борисович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Хомяков Владимир Михайлович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Колобаев Илья Владимирович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кострыгин Александр Константинович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Александров Олег Александрович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, статистическая обработка.

Погосян Гегам Степанович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Соболев Дмитрий Дмитриевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чайка Анна Валентиновна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Уткина Анна Борисовна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Любченко Людмила Николаевна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Каприн Андрей Дмитриевич: анализ научной работы, рецензирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы Любченко Л.Н. (доктор медицинских наук, профессор) и Каприн А.Д. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО) являются членами редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry M. Pugaev, MD, Surgical Oncologist, Oncosurgery Department No. 2 (abdominal oncology), Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4941-973X.

Andrey B. Ryabov, MD, DSc, Associate Professor, Department of Oncology and Rentgenology named after V.P. Kharchenko, RUDN University; Head of the Department of Thoracoabdominal Cancer Surgery, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia); Deputy General Director for Surgery, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). Author ID (Scopus): 56879929500. Researcher ID (WOS): E-8515-2018. ORCID: 0000-0002-1037-2364.

Vladimir M. Khomyakov, MD, PhD, Head of Department of Thoracoabdominal Surgical Oncology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): W-4911-2019. Author ID (Scopus): 56740937000. ORCID: 0000-0001-8301-4528.

Ilya V. Kolobaev, MD, PhD, Head of Department of Thoracoabdominal Surgical Oncology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 34872557800. ORCID: 0000-0002-3573-6996.

Alexander K. Kostrygin, MD, PhD, Senior Researcher, Thoracic and Abdominal Surgery Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Oleg A. Aleksandrov, MD, PhD, Head of the Surgical Thoracic Oncology Department, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of Russia; Researcher, Thoracic Surgery Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4131-9179.

Gegam S. Pogosyan, MD, PhD, Researcher, Thoracic and Abdominal Surgery Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0046-2817

Dmitry D. Sobolev, MD, PhD, Researcher, Thoracic and Abdominal Surgery Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5305-4705.

Anna V. Chayka, MD, PhD, Researcher, Department of Thoracoabdominal Surgical Oncology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AAH-1566-2020. Author ID (Scopus): 57200366803. ORCID 0000-0002-2178-9317.

Anna B. Utkina, MD, PhD, Researcher, Thoracic and Abdominal Surgery Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9394-9105.

Liudmila N. Lyubchenko, MD, DSc, Head of the Department of Molecular Genetics and Cell Technologies, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Andrey D. Kaprin, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University; Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia); Director General, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dmitry M. Pugaev: study conception, study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content, writing of the manuscript.

Andrey B. Ryabov: study conception, study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Vladimir M. Khomyakov: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Ilya V. Kolobaev: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Alexander K. Kostrygin: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Oleg A. Aleksandrov: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, statistical processing.

Gegam S. Pogosyan: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Dmitry D. Sobolev: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Anna V. Chayka: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Anna B. Utkina: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Liudmila N. Lyubchenko: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Andrey D. Kaprin: study analysis, scientific management.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Lyubchenko L.N. and prof. Kaprin A.D. are members of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.