

На правах рукописи

АМЕЛИНА

Инна Дмитриевна

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук **Карачун Алексей Михайлович**

кандидат медицинских наук **Шевкунов Лев Николаевич**

Официальные оппоненты:

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по организации онкологической помощи Государственного бюджетного учреждения «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы»

Таразов Павел Гадельгараевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения ангиографии федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (г. Санкт-Петербург)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68) и на сайте: www.nioncologii.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук**

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

По данным Международного агентства по изучению рака за 2018 г. (IARC): рак желудка (РЖ) занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости и 3-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний в мире [Bray F. et al., 2018]. В России в 2018 г. было зарегистрировано 34 157 больных раком желудка, из которых 62,8% имели III–IV стадию заболевания. Несмотря на проводимое лечение, летальность на первом году с момента установки диагноза составила 47,4% [Каприн А.Д. и др., 2019].

Неудовлетворительные результаты лечения РЖ в значительной степени связаны не только с его поздней диагностикой, но и с неправильным стадированием на дооперационном этапе, что влечет за собой выбор неверной тактики лечения [Клинич. рек., 2018]. Хирургический метод остается основным в обеспечении радикальности лечения рака желудка [Давыдов М.И. и др., 2001], а системная противоопухолевая терапия способствует улучшению прогноза резектабельных пациентов с местнораспространенным заболеванием [Бесова Н.С. и др., 2017].

Стадия заболевания и радикальность выполненного оперативного вмешательства являются основными прогностическими факторами при РЖ [Давтян А.Г. и др., 2013]. Обеспечение абластики может быть достигнуто дооперационным планированием объема оперативного вмешательства для уменьшения развития локорегиональных рецидивов и улучшения общей выживаемости [Болотина Л.В. и др., 2015; Барышев А.Г. и др., 2017]. Наиболее важным аспектом стадирования с последующим выбором оптимального подхода к лечению конкретного пациента является качественная и достоверная визуализация, в том числе с использованием лучевых методов диагностики [Солодкий В.А. и др., 2017].

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

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время нет единого подхода в предпочтении лучевого метода диагностики и алгоритма его проведения для клинического стадирования по системе TNM (Tumour, Node, Metastasis) больных раком желудка [Клинич. рек., 2018; Lee J.H. et al., 2014]. Непосредственных стандартизированных протоколов компьютерно-томографического сканирования (КТ-станд) при раке желудка нет. Также имеется ограниченное число публикаций относительно сравнения общей и безрецидивной выживаемости больных РЖ с клинической стадией, установленной методом КТ.

Остается высокой актуальность проблемы оценки эффективности проведенного лечения как для операбельных, так и для неоперабельных пациентов, на сегодняшний день систематизированного подхода в оценке ответа опухоли желудка на предоперационную химиотерапию на основе данных КТ нет.

Крайне неблагоприятным прогнозом обладает рак из плоскощепленных клеток, перстневидноклеточный рак, характеризующиеся меньшей чувствительностью к химиотерапии, а также особенностями роста – внутрислизистой, интрамуральной инфильтрацией, с минимальными, а иногда и вообще не проявляющимися, изменениями на поверхности слизистой оболочки стенки желудка, в некоторых случаях с сохранением рельефа слизистой и сохраненной перистальтикой [Неред С.Н. и др., 2006]. Традиционная рентгеноскопия желудка, а также эндоскопическая диагностика претерпевают неизбежные трудности выявления данных типов опухоли [Портной Л.М., 2004]. Адекватно оценить точную локализацию опухоли, распространение на пищевод или двенадцатиперстную кишку для планирования объема и доступа хирургического вмешательства данными методами диагностики затруднительно [Кувшинов Ю.П. и др., 2019].

Анализируя литературные данные исследований, проведенных в России, не встретились статьи, демонстрирующие диагностические возможности КТ в определении морфологического типа рака желудка. В клинической практике морфологическая классификация по Lauren (1965), классификация по Borrmann (1926) являются основой для принятия решения относительно хирургической тактики и важным прогностическим фактором [Fonseca P.J. et al., 2017; Степанов И.В. и др., 2010; Jianhui, C. et al., 2019].

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Определить клиническую категорию T и уT операбельных больных раком желудка методом компьютерно-томографической пневмогастрографии.
2. Изучить типы рака желудка по классификации Lauren с помощью компьютерно-томографической пневмогастрографии.
3. Оценить возможности компьютерно-томографической пневмогастрографии в оценке эффекта лечения рака желудка после проведения неоадьювантной химиотерапии.
4. Провести сравнительный анализ общей и безрецидивной двухлетней выживаемости оперированных больных раком желудка с аналогичной категорией T и уT: клинической, установленной методом КТ-пневмогастрографии, и патоморфологической.
5. Оптимизировать компьютерно-томографический протокол сканирования при раке желудка, в том числе для оценки ранних форм (КТ-пневмогастрография).

Научная новизна исследования

Проведен сравнительный анализ эффективности диагностирования раннего и местно-распространенного РЖ с помощью КТ-пнемогастрографии и КТ по стандартному протоколу сканирования. В определении категории T как раннего, так и местно-распространенного РЖ доказана высокая эффективность КТ-пнемогастрографии путем сравнения с патоморфологическими данными. Сформулирована КТ-семиотика глубины опухолевой инвазии стенки желудка.

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

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

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

Оценена выживаемость оперированных больных РЖ и проведен сравнительный анализ общей и безрецидивной двухлетней выживаемости оперированных больных РЖ с аналогичной категорией T и уT, установленной патоморфологически и клинически методом КТ-пнемогастрографии. Доказано, что общая и безрецидивная двухлетняя выживаемость оперированных больных раком желудка с аналогичной категорией T и уT, установленной патоморфологически и клинически КТ-ПГГ, достоверных различий не имеет.

Разработан протокол и четкий алгоритм КТ-исследования для клинического стадирования РЖ, способствующий выбору оптимальной хирургической тактики и стратификации пациентов для проведения НАПХТ (Патент РФ на изобретение № 2621952 «Способ компьютерно-томографического исследования желудка»).

Научная и практическая значимость работы

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

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

Полученные данные об отсутствии достоверных различий общей и безрецидивной выживаемости оперированных больных РЖ с аналогичной категорией Т и уТ, установленной патоморфологически и клинически методом КТ-пнемогастрографии, подтверждают высокую актуальность метода и способствуют оценке адекватного прогноза.

Методология и методы исследования

Выполнение настоящего научного исследования осуществлялось на клинической базе хирургического отделения абдоминальной онкологии и отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, основано на проспективном и ретроспективном анализе данных 479 пациентов в период с 2011 по 2018 год. Все пациенты были прооперированы в объеме субтотальной резекции желудка или гастрэктомии, 212 пациентам была проведена неoadьювантная химиотерапия. Пациенты стратифицированы на группы в зависимости от поставленных задач: группу оценки эффективности определения клинической категории Т и уТ операбельных больных раком желудка с помощью разработанной методики (компьютерно-томографической пневмогастрографии) в сравнении с компьютерной томографией по стандартному протоколу, сравнения методик в диагностировании и оптимизации протокола сканирования раннего и местно-распространенного рака желудка, группу оценки диагностических возможностей компьютерно-томографической пневмогастрографии в определении типа рака желудка по классификации Lauren, группу определения диагностических возможностей компьютерно-томографической пневмогастрографии в оценке эффекта лечения рака желудка после проведения неoadьювантной химиотерапии, группу оценки общей и безрецидивной двухлетней выживаемости оперированных больных раком желудка с аналогичной клинической и патоморфологической категорией Т и уТ. Данная работа проводилась с учетом рекомендаций ведущих российских и зарубежных профессиональных организаций.

Положения, выносимые на защиту

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

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

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

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

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

Степень достоверности и апробация результатов

О степени достоверности результатов свидетельствует репрезентативная выборка наблюдений (479 пациентов), выбранных в соответствии с целью и задачами исследования.

Доклады по материалам диссертации были представлены на различных конференциях и форумах: Научно-практические конференции научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Научно-практические заседания РОО «Санкт-Петербургское радиологическое общество» (СПб., 29 марта 2016, 18 октября 2016, 17 октября 2017, 28 сентября 2021); Юбилейный Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (М., 8–10 ноября 2016); III Санкт-Петербургский Международный онкологический форум «Белые ночи – 2017» (СПб., 24–27 июня 2017); Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (М., 8–10 ноября 2017); IV Санкт-Петербургский Международный онкологический форум «Белые ночи – 2018» (СПб., 7–8 июля 2018); Санкт-Петербургская научно-практическая конференция (СПб., 25–26 октября 2018); II Всероссийский научно-образовательный конгресс с Международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (М., 15–16 февраля 2019); XII Международный конгресс «Невский радиологический форум – 2021» (СПб., 07–10 апреля 2021); Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (М., 8–10 ноября 2021).

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

Внедрение результатов работы

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

Личный вклад автора

Автором разработана новая методика КТ-диагностики РЖ (Патент РФ на изобретение № 2621952 «Способ компьютерно-томографического исследования желудка»). Автор участвовал на всех этапах настоящего научного исследования: разработке его дизайна, обзоре отечественных и зарубежных источников литературы, обосновании и формулировании актуальности исследования, цели, задач, этапов исследования, интерпретации КТ-исследований органов живота, анализе архивных и ретроспективных данных, патоморфологическом анализе послеоперационных резекционных материалов, изучении отдаленных результатов лечения и выживаемости пациентов, статистической обработке полученных материалов. Автором разработан рентгенологический протокол описания и заключения при раке желудка, разработан алгоритм определения типов рака желудка по классификации Lauren с помощью КТ-пневмогастрографии (Патент РФ на изобретение № 2743221 «Способ определения типа рака желудка по классификации Lauren методом компьютерной томографии») и алгоритм степени ответа рака желудка после неоадьювантной химиотерапии (Патент РФ на изобретение № 2749359 «Способ определения степени регрессии местнораспространенного рака желудка после проведения неоадьювантной химиотерапии методом компьютерной томографии»). Автором написан текст диссертации и автореферата, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации

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

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки).

Структура и объем диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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

В исследование вошло 479 пациентов, оперированных по поводу гистологически верифицированного РЖ в период с января 2011 по декабрь 2018 г. 212 пациентам проведена НАПХТ. Все пациенты стадированы с учетом соответствия с TNM (Международной классификация злокачественных опухолей, 2009, 2017). Исследование основано как на ретроспективном, так и на проспективном анализе результатов обследования оперированных больных указанной категории за обозначенный период времени. Пациентам, получавшим НАПХТ, КТ живота проводилась как на начальном этапе стадирования, так и после окончания химиотерапевтического лечения, непосредственно перед оперативным вмешательством. Последние клинические данные оценивались как референтные и сравнивались с патоморфологическими.

Средний возраст составил $67,5 \pm 9,5$ (26–86) лет. Мужчин было больше, чем женщин: 290 (60,5%) и 189 (39,5%) человек соответственно.

У 281 (58,7%) пациента из 479 отмечалось поражение только одного отдела желудка: у 95 (19,8%) – верхней трети, у 88 (18,4%) – средней трети, у 98 (20,5%) – нижней трети. В 198 (41,3%) случаях имелось поражение смежных отделов (рисунок 1).



Рисунок 1 – Распределение больных в зависимости от локализации опухоли (n=479)

У 134 (28%) пациентов была поражена только одна стенка желудка: у 5 (1%) – передняя, у 10 (2,1%) – задняя; в 101 (21,1%) случае – малая кривизна, в 18 (3,8%) –

большая кривизна. В 345 (72%) случаях опухоль распространялась на смежные стенки желудка.

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

Патоморфологические данные биопсии и анализа операционного материала отличались (рисунки 2 и 3; таблица 1).

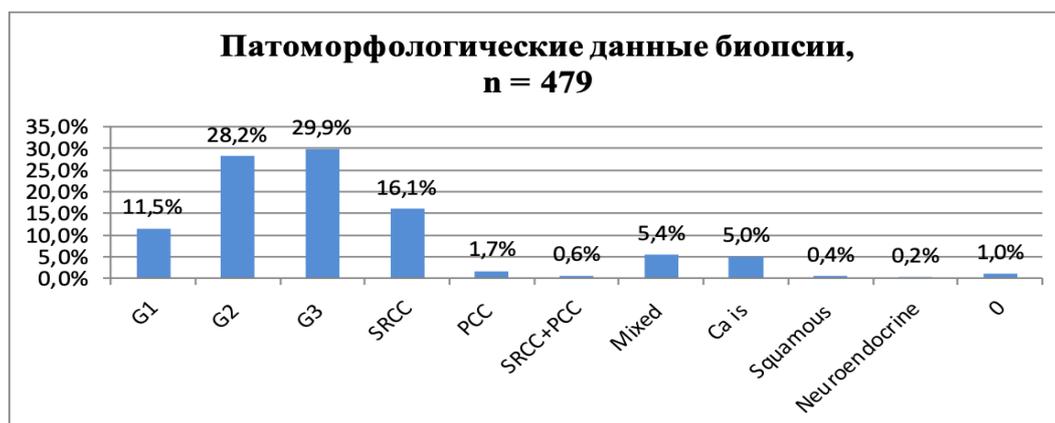


Рисунок 2 – Патоморфологические данные биопсии (n=479).

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



Рисунок 3 – Патоморфологические данные операционного материала (n=479).

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

Таблица 1 – Сопоставление результатов патоморфологического исследования биопсии и макропрепарата

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

У пациентов без НАПХТ (n=267) преобладали ранние формы опухолей категории pT in situ и pT1a в количестве 73 (27,3%), pT1b – 49 (18,4%), среди местно-распространенных форм pT3 – 85 (31,8%), опухоли с глубиной инвазии pT2, pT4a и pT4b составили соответственно 11,2%, 8,6% и 2,6%. Среди пациентов, получавших НАПХТ (n=212), преобладали опухоли категории ypT3 – 113 (53,3%), случаев с полным патоморфологическим регрессом было зафиксировано 11 (5,2%), опухоли с глубиной инвазии ypT1a, ypT1b, ypT2, ypT4a и ypT4b составили соответственно 2,8%, 2,4%, 14,6%, 16,5% и 5,2%.

Большинству пациентов была выполнена гастрэктомия 203 (42,4%), проксимальная субтотальная резекция желудка выполнена 40 (8,4%) пациентам, дистальная субтотальная резекция 166 (34,7%), эндоскопическая диссекция больным ранним раком желудка выполнена в 70 (14,6%) случаях.

Методика компьютерной томографии по стандартному протоколу

КТ по стандартному протоколу выполнялась на рентгеновском компьютерном томографе Brilliance-64 в общей сложности 208 (43,4%) пациентам, из которых 51 (24,5%) проведена НАПХТ, причем двукратно: до ХТ и после, непосредственно перед операцией. Прицельной подготовки пациента к исследованию не проводилось. За 10–15 мин до начала исследования пациент принимал per os 5%-ный водный раствор йодсодержащего контрастного препарата в объеме 150–200 мл. Сканирование проводилось на спине, с внутривенным болюсным введением йодсодержащего контрастного препарата 300 МЕ/мл в расчете 1,5 мл/кг массы тела, со скоростью введения 3-4 мл/с, в артериальную и портальную фазы контрастирования. Параметры сканирования: 120 kV, 250 mAs, 2 мм – толщина среза, 1 мм – интервал реконструкции, Pitch1, задержка сканирования – Bolus tracking.

Методика компьютерно-томографической пневмогастрографии

КТ-пневмогастрография выполнялась на рентгеновском компьютерном томографе Brilliance-64 в общей сложности выполнена 271 (56,6%) пациенту, из которых

162 (59,8%) проведена НАПХТ, КТ выполнялась двукратно: до ХТ и после, непосредственно перед операцией. Исследование проводилось натощак (период голодания составлял не менее 6 часов). Сканирование проводилось с внутривенным болюсным введением йодсодержащего контрастного препарата 300 МЕ/мл в расчете 1,5 мл/кг массы тела, со скоростью введения 3-4 мл/с, в артериальную, портальную и раннюю отсроченную (на 5 мин) фазы контрастирования.

Также использовалось контрастирование per os газообразующей смесью 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, не более 30 мл. Параметры сканирования: 120 kV, 250 mAs, 2 мм – толщина среза, 1 мм – интервал реконструкции, Pitch1, задержка сканирования – Volus tracking.

Для лучшей визуализации использовалось полипозиционное сканирование в отсроченную фазу: при локализации опухоли в кардиальном отделе и своде желудка, в том числе для оценки возможного распространения на пищевод, – на животе, в антральном отделе, для исключения распространения на двенадцатиперстную кишку – на левом боку, при локализации опухоли в теле желудка – на спине (рисунок 4).

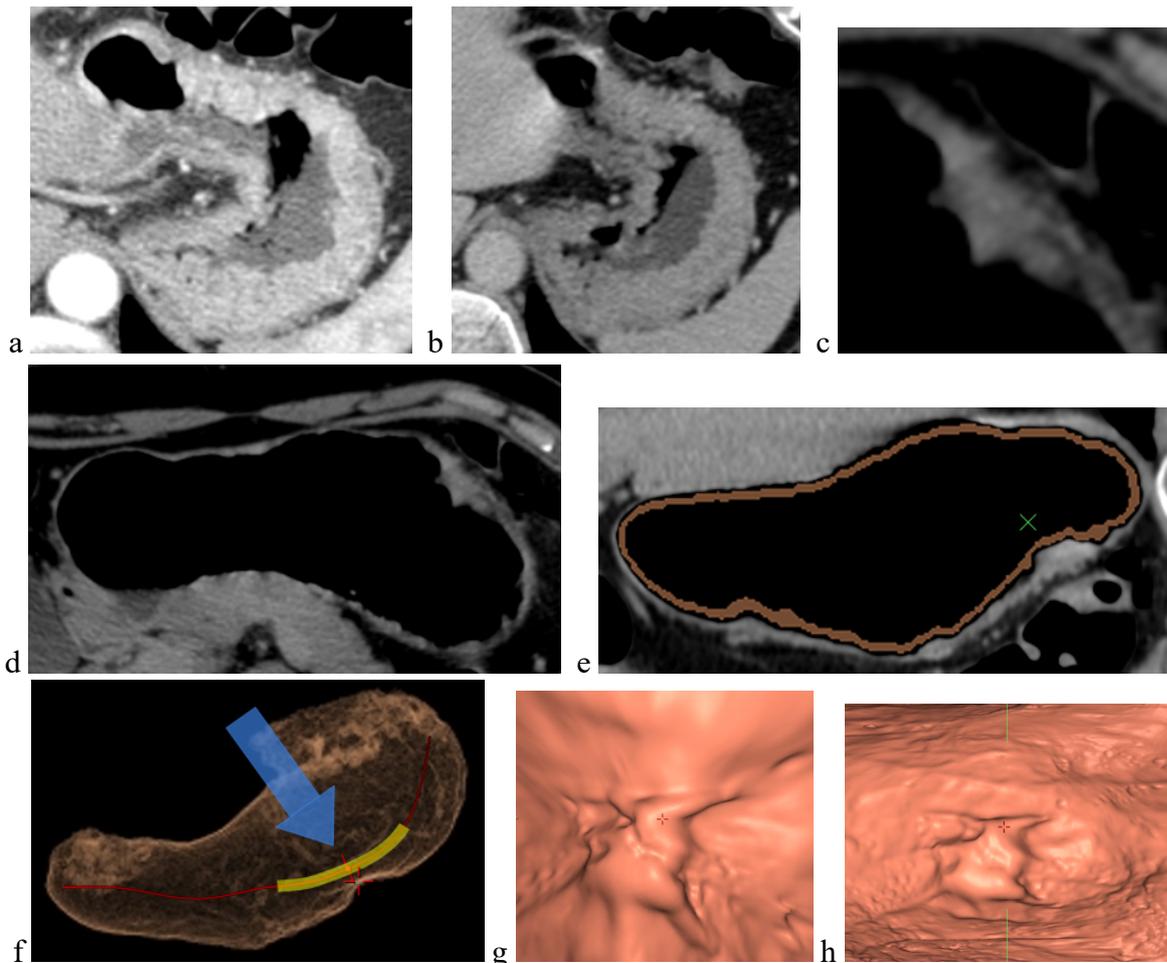


Рисунок 4 – Рак желудка категории Т3. В артериальную и портальную фазы сканирования (а, б) РЖ категории Т3 не визуализируется при КТ-станд без прицельной подготовки желудка к исследованию. Визуализация этого же случая РЖ при проведении КТ-ПГГ с трехмерной реконструкцией и виртуальной гастроскопией (с–h)

Для интерпретации полученных КТ-изображений проводился анализ 2D- и 3D-изображений с опцией виртуальной гастроскопии. С учетом TNM-классификации и сопоставления с патоморфологическими данными были сформулированы критерии оценки глубины опухолевой инвазии стенки желудка с помощью КТ.

Биомаркеры визуализации, используемые для определения типов рака желудка по классификации Laugen и степени ответа на неоадьювантную химиотерапию

У пациентов, которым была проведена КТ-пневмогастрография (n=271), проанализированы количественные и качественные биомаркеры визуализации рака желудка и парагастральных лимфатических узлов, способные отражать морфологические особенности опухоли; все полученные показатели фиксировались в базе данных в Excel. Всем пациентам проводилось измерение денситометрических показателей плотности опухоли желудка и парагастральных лимфатических узлов в артериальную, портальную и отсроченную фазы сканирования, фиксировались линейные размеры и объем опухоли, размеры региональных парагастральных лимфатических узлов в аксиальной плоскости по короткой и по длинной оси. 162 (59,8%) пациентам, получавшим НАПХТ, все показатели оценивались двукратно: как до начала НАПХТ, так и после НАПХТ, непосредственно перед операцией. Таким образом, на каждого пациента было определено 96 биомаркеров визуализации.

Патоморфологическая оценка послеоперационного материала

Оценка гистологических препаратов производилась в соответствии с рекомендациями Американского колледжа патологов (College of American Pathologists) версия 4.1.0.0 и классификации опухолей желудочно-кишечного тракта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2019, 5-е изд.) (WHO Classification of Tumours of the Digestive System). Оценка степени патоморфоза опухоли желудка после НАПХТ проводилась с использованием четырехступенчатой патоморфологической градации степени ответа (TRG) по классификации Японской ассоциации рака желудка (JGCA, Japanese Gastric Cancer Association, 3rd Engl. ed.) (таблица 2).

Таблица 2 – Оценка степени ответа опухоли желудка после НАПХТ (TRG-JGCA)

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

В издании ВОЗ классификации опухолей желудочно-кишечного тракта (WHO 2019, 5th ed.) проведено сопоставление классификаций РЖ по Lauren (1965) и WHO (2019) (таблица 3).

Таблица 3 – Сопоставление классификаций РЖ по Lauren (1965) и WHO (2019)

Lauren (1965) classifications of gastric cancer	WHO (2019) classifications of gastric cancer
1	2
Кишечный	Папиллярная аденокарцинома Тубулярная, высокодифференцированная Тубулярная, умеренно-дифференцированная
Неопределенный	Тубулярная, низкодифференцированная
Диффузный	Рак из плоскостеленных клеток Перстневидноклеточный
Кишечный/неопределенный/диффузный	Муцинозная аденокарцинома
Смешанный	Смешанная аденокарцинома
Недифференцированный	Аденосквамозная карцинома Плоскоклеточная карцинома Недифференцированная карцинома Карцинома с лимфоидной стромой, Гепатоидная карцинома Микропапиллярная аденокарцинома и др.

Методы статистической обработки результатов исследования

Как проспективная, так и ретроспективная полученная информация фиксировалась в электронной базе данных с помощью программы Microsoft Excel в составе программного пакета Microsoft Office 2017. Анализ данных и статистическая обработка проводились с применением пакета модулей Statistica, v. 9.0 и SPSS Statistica v. 25. Для оценки значимости различий между качественными характеристиками показателей применялся непараметрический метод χ^2 Пирсона.

Анализ биомаркеров визуализации проводился с помощью специализированного для обработки данных мультипарадигмального языка программирования R с применением программных модулей для вычислительной и графической обработки данных – стандартных библиотек и библиотек pROC, ggplot2, party, dplyr, tidyr, random Forest, caret как метода построения предсказательных моделей. 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). Для этого использовался программный пакет статистического анализа для биомедицинских наук Medcalc, v. 19.0.5.

Как дополнительный критерий применялась оценка площади под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC), показатели которой сравнивались с экспертной шкалой, с последующим суждением о качестве модели.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка эффективности компьютерной томографии по стандартному протоколу в диагностировании рака желудка и определении категории Т

Пациенты, которым была выполнена КТ-станд, распределились следующим образом: 61 (29,3%) больной с патологической глубиной инвазии pT/ypT1, 23 (11,1%) – pT/ypT2, 94 (45,2%) – pT/ypT3, 30 (14,4%) – pT/ypT4. Из 208 пациентов при КТ-станд опухоль желудка визуализирована у 111 (53,4%); не была визуализирована у 97 (46,6%) (таблица 4).

Таблица 4 – Визуализация РЖ методом КТ-станд в соответствии с определенной категорией pT/ypT (n=208)

Визуализация РЖ (КТ-станд)	pT1/ypT1, n=61 (29,3%)	pT2/ypT2, n=23 (11,1%)	pT3/ypT3, n=94 (45,2%)	pT4/ypT4, n=30 (14,4%)
Диагностировано, n (%)	5 (8,2)	11 (47,8)	68 (72,3)	27 (90)
Не диагностировано, n (%)	56 (91,8)	12 (52,2)	26 (27,7)	3 (10)

Чувствительность КТ-станд в определения категории T/yT1, T/yT2, T/yT3, T/yT4 РЖ составила 0%, 26,1%, 32,9% и 73,3% соответственно (таблица 5).

Таблица 5 – Сравнение категории cT/ycT, установленной методом КТ-станд, с патологической категорией pT/ypT (n=208)

Глубина инвазии клиническая (КТ-станд)	Глубина инвазии патологическая			
	pT1/ypT1	pT2/ypT2	pT3/ypT3	pT4/ypT4
cT/ycT0	56	12	26	3
cT/ycT1	0	0	0	0
cT/ycT2	3	6	0	0
cT/ycT3	2	4	31	5
cT/ycT4	0	1	37	22

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

Пациенты, которым была выполнена КТ-ПГГ, распределились следующим образом: 72 (26,6%) больных с патологической глубиной инвазии pT/ypT1, 38 (14,0%) – pT/ypT2, 104 (38,4%) – pT/ypT3, 46 (16,9%) – pT/ypT4 и 11 (4,1%) пациентов с полным патоморфологическим регрессом после проведения предоперационной химиотерапии (ypT0). Из 271 пациента при КТ-ПГГ опухоль желудка визуализирована у 267 (98,5%), у 4 (1,5%) пациентов при КТ-ПГГ опухоль желудка не была визуализирована; эту группу составили только случаи с категорией pT1 (таблица 6).

Таблица 6 – Визуализация РЖ методом КТ-ПГГ в соответствии с определенной категорией pT/ypT, n=271

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

Чувствительность метода КТ-ПГГ в отношении определения T/yT1, T/yT2, T/yT3, T/yT4-стадии РЖ составила 69,4, 71,1, 84,6 и 95,7% соответственно (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение категории cT/ycT, установленной методом КТ-ПГГ, с патологической категорией pT/ypT, n=271

Глубина инвазии клиническая (КТ-ПГГ)	Глубина инвазии патологическая				
	ypT0	pT1/ypT1	pT2/ypT2	pT3/ypT3	pT4/ypT4
cT/ycT0	0	4	0	0	0
cT/ycT1	0	50	0	0	0
cT/ycT2	3	14	27	0	0
cT/ycT3	7	3	9	88	2
cT/ycT4	1	1	2	16	44

Для оценки диагностических возможностей КТ-ПГГ в определении категории Т и yT были выделены две соответствующие группы. В 1-ю группу вошло 109 пациентов, которым НАПХТ не проводилась. Показатели чувствительности составили для T1a – 74,4%, T1b – 69,6%, T2 – 80%, T3 – 88%, T4a – 83,3%, T4b – 100% (таблица 8).

Таблица 8 – Сопоставление клинической категории cT, установленной методом КТ-ПГГ, и патоморфологической pT

T (КТ-ПГГ)	pT0	pT1a	pT1b	pT2	pT3	pT4a	pT4b	n
ctT0	0	3	1	0	0	0	0	4
ctT1a	0	29	1	0	0	0	0	30
ctT1b	0	4	16	0	0	0	0	20
ctT2	0	3	5	12	0	0	0	20
ctT3	0	0	0	3	22	0	0	25
ctT4a	0	0	0	0	3	5	0	8
ctT4b	0	0	0	0	0	1	1	2
n	0	39	23	15	25	6	1	109

Во 2-ю группу вошло 162 пациента с предшествующей НАПХТ, которым КТ-ПГГ выполнялась как на начальном этапе стадирования, так и после завершения НАПХТ, непосредственно перед операцией. Категория усТ0, усТ1а и усТ1b не выставлялась, так как достоверно определять конверсию опухоли в данную категорию при наличии признаков более глубокой инвазии на начальном этапе (сТ2 – сТ4b) затруднительно. Как правило сохраняется патологический «масс-эффект» с нарушением дифференцировки всех слоев стенки желудка, представляющий собой патоморфологически большим своим объемом фиброзную ткань (рисунок 5).

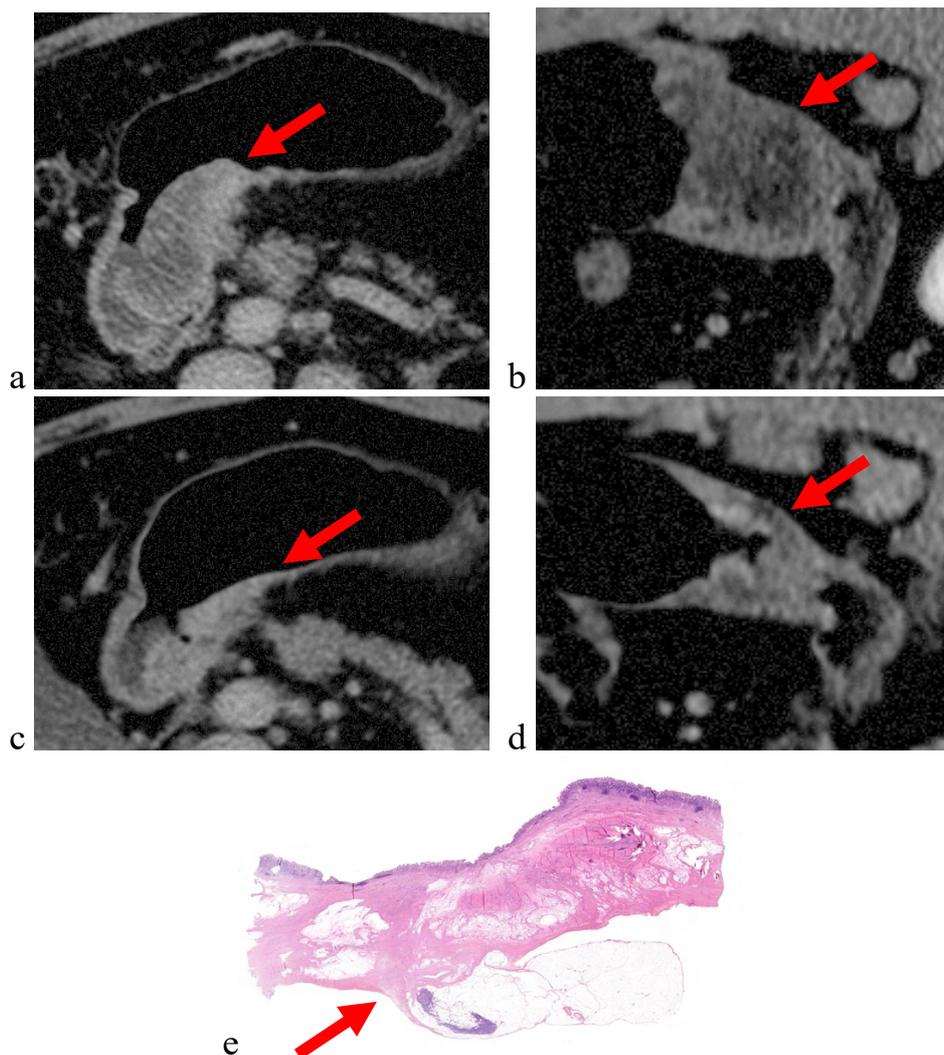


Рисунок 5 – Рак антрального отдела желудка с распространением на 12-перстную кишку. По данным КТ-ПГГ, на начальном этапе до проведения НАПХТ выставлена категория сТ4а (а – аксиальное изображение, b – сагиттальное изображение); после НАПХТ – без конверсии, выставлена категория усТ4а, отмечается уменьшение объема опухоли, однако сохраняется патологическая ткань с нарушением дифференцировки слоев, наружный контур нечеткий и неровный, имеются признаки распространения процесса на связочный аппарат желудка (с – аксиальное изображение, d – сагиттальное изображение).

Патоморфологически опухоль оценена как урТ0 – с полным патоморфологическим регрессом (e)

Показатели чувствительности метода КТ-ПГГ составили для усТ2 – 65,2%, усТ3 – 83,5%, усТ4а – 83,9%, усТ4b – 75,0% (таблица 9).

Таблица 9 – Сопоставление клинической категории усТ, установленной методом КТ-ПГГ, и патоморфологической категории урТ

Т (КТ-ПГГ)	урТ0	урТ1а	урТ1b	урТ2	урТ3	урТ4а	урТ4b	n
усТ0	0	0	0	0	0	0	0	0
усТ1а	0	0	0	0	0	0	0	0
усТ1b	0	0	0	0	0	0	0	0
усТ2	3	3	3	15	0	0	0	24
усТ3	7	3	0	6	66	2	0	84
усТ4а	1	0	1	1	13	26	2	44
усТ4b	0	0	0	1	0	3	6	10
n	11	6	4	23	79	31	8	162

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

При сравнении КТ-станд и КТ-ПГГ в визуализации РЖ и определении глубины опухолевой инвазии определяются статистически значимые различия для всех категорий опухоли (таблицы 10 и 11).

Таблица 10 – Сравнение и уровень статистической значимости различий КТ-станд и КТ-ПГГ в визуализации РЖ

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

Таблица 11 – Сравнение КТ-станд и КТ-ПГГ в определении глубины опухолевой инвазии и уровень статистической значимости различий в определении категории Т

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

КТ-ПГГ демонстрирует статистически значимые преимущества перед КТ-станд в выявлении РЖ (Pearson, $\chi^2=144,223$, $df=1$; $p < 0,001$) и определении категории Т/уТ (Pearson, $\chi^2=113,505$, $df=1$; $p < 0,001$).

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

Исследование прошло 213 пациентов, которым была проведена КТ-ПГГ, исключено 11 пациентов с полным патоморфологическим регрессом после проведения НАПХТ. На основе визуальных характеристик РЖ при КТ-ПГГ разработана оригинальная классификация типов рака желудка; выделены 3 основных КТ-типа опухоли: 1 – бугристый, 2 – интрамуральный и 3 – смешанный (рисунки 6, 7, 8). При бугристом КТ-типе РЖ имеется бугристое разрастание патологического образования с четкими контурами и внутрипросветным опухолевым компонентом (см. рисунок 6). В данную группу вошло 68 (34%) пациентов.



Рисунок 6 – Бугристый тип по КТ-пневмогастрографии.

По патоморфологическим данным у пациента был определен кишечный тип рака желудка по классификации Lauren

При интрамуральном КТ-типе РЖ имеется внутрстеночная опухолевая инфильтрация с нечеткими контурами, повторяющая рельеф складок слизистой оболочки стенки желудка, без бугристых разрастаний и без внутрипросветного опухолевого компонента (см. рисунок 7). В данную группу вошло 57 (28%) пациентов.

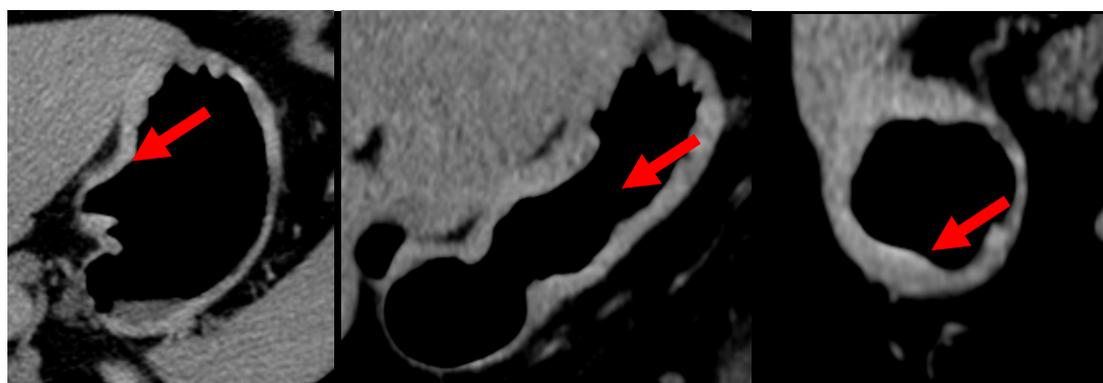


Рисунок 7 – Интрамуральный тип по КТ-пневмогастрографии.

По патоморфологическим данным у пациента был определен диффузный тип рака желудка по классификации Lauren

Смешанный КТ-тип совмещает в себе признаки бугристого и интрамурального типов (см. рисунок 8).

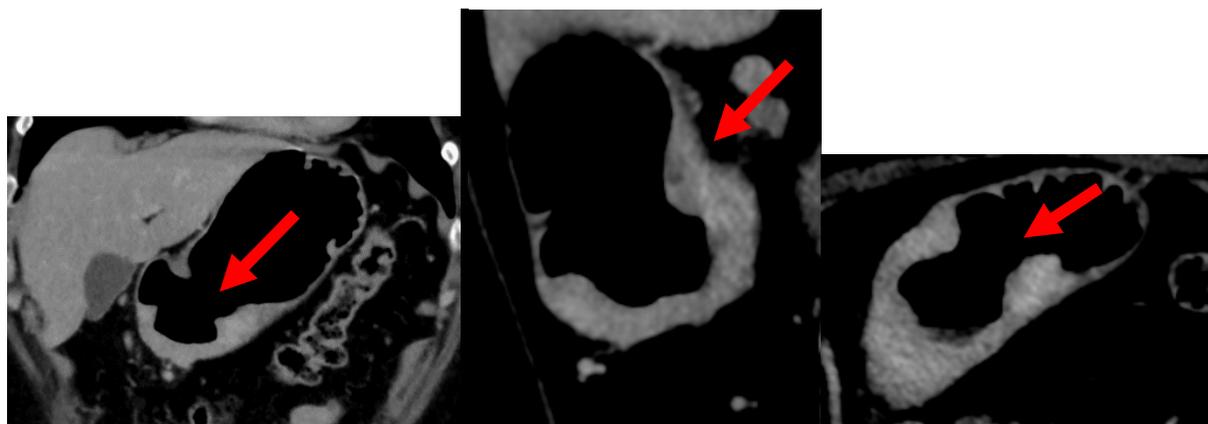


Рисунок 8 – Смешанный тип по КТ-пневмогастрографии.

По патоморфологическим данным у пациента был определен смешанный тип рака желудка по классификации Lauren

КТ-тип имеет высокую диагностическую эффективность в определении кишечного и диффузного типов опухоли по Lauren ($\chi^2=185,19$, $p<0,001$) (таблица 12).

Таблица 12 – Соответствие типов опухоли по КТ-пневмогастрографии и по классификации Lauren

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

Для бугристого КТ-типа характерны опухоли кишечного типа по Lauren. При бугристом КТ-типе возможно с точностью 100% определять группу с кишечным и неопределенным типом по Lauren, чувствительность 0,58 (95% ДИ: 0,49–0,67), специфичность 0,1 (95% ДИ: 0,96–0,1).

Для интрамурального КТ-типа характерны опухоли диффузного типа по Lauren. При интрамуральном КТ-типе возможно с точностью 91,2% определять диффузный тип по Lauren, чувствительность 0,75 (95% ДИ: 0,64–0,85), специфичность 0,96 (95% ДИ: 0,91–0,99).

Для смешанного типа по Lauren характерен смешанный КТ-тип, однако при смешанном КТ-типе могут встречаться различные типы по Lauren. В определении смешанного типа опухоли по Lauren чувствительность и специфичность смешанного КТ-типа опухоли составляет 0,94 (95% ДИ: 0,70–0,1) и 0,67 (95% ДИ: 0,59–0,73) соответственно. При смешанном КТ-типе необходимо определять разницу денситометрических показателей плотности опухоли в отсроченную и портальную фазы. При разнице плотности 0–10 НУ, что составило 8,5% от всей когорты, тип опухоли по классификации Lauren остается неясным. При разнице плотности <0 НУ возможно с точностью 95,3% исключить кишечный тип по Lauren, при разнице плотности >10 НУ с точностью 93,8% возможно исключить диффузный тип по Lauren.

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

В данное исследование вошло 162 пациента, которые получали НАПХТ (таблица 13).

Таблица 13 – Распределение числа пациентов в зависимости от степени патоморфологического ответа на НАПХТ

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

КТ-тип опухоли, помимо определения типа по Lauren, имеет прогностическую ценность в отношении определения TRG. При бугристом КТ-типе рака желудка возможен полный патоморфологический ответ, а при интрамуральном КТ-типе возможность полного ответа маловероятна (таблица 14).

Таблица 14 – Соотношение КТ-типов рака желудка в соответствии с классификацией Lauren и степенью патоморфологического ответа

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

На основании проанализированных биомаркеров визуализации построена прогностическая модель методом дерева условного вывода с трехкратной 10-блочной перекрестной валидацией с помощью языка программирования R и библиотеки caret (рисунок 9).

Таблица 15 – Сопоставление ctTRG и pTRG

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

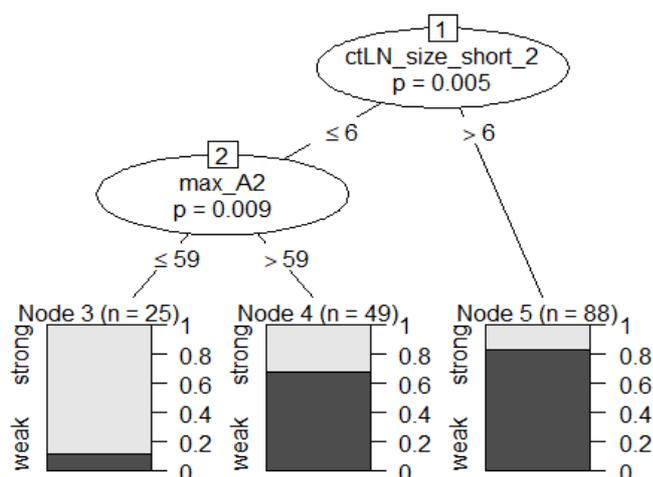


Рисунок 9 – Прогностическая модель, построенная методом дерева условного вывода (англ. Conditional Inference Trees) с трехкратной 10-блочной перекрестной валидацией с помощью языка программирования R и библиотеки caret; ctLN_size_short_2 – размер наибольшего парагастрального лимфатического узла по короткой оси после проведения НАПХТ; max_A2 – максимальная КТ-плотность опухоли в артериальную фазу

Таким образом, если максимальный размер по короткой оси парагастрального лимфатического узла, измеренный после проведения НАПХТ составляет >6 мм, то степень ответа по КТ возможно расценивать как TRG 0/1 с точностью 82,6% (95% ДИ: $\pm 0,149$). Если максимальный размер по короткой оси парагастрального лимфатического узла, измеренный после проведения НАПХТ ≤ 6 мм, то следующим этапом необходимо получить показатели максимальных денситометрических показателей плотности опухоли в артериальную фазу сканирования после проведения НАПХТ. При показателях плотности опухоли >59 HU с точностью 90% (95% ДИ: $\pm 0,084$) возможно расценивать степень регресса как TRG 1/2, если ≤ 59 HU с точностью 88% (95% ДИ: $\pm 0,068$) возможен ответ TRG 2/3 (таблица 15).

Отдаленные результаты оперированных больных раком желудка

Наблюдение пациентов осуществлялось с января 2011 по ноябрь 2020 г. Средний период наблюдения составил 25,9 ($\pm 14,7$) месяца. В процессе наблюдения жив – 381 (79,5%) больной, умерло 77 (16,1%) от прогрессирования заболевания, 21 (4,4%) – умерло от причин, не связанных с основным заболеванием. У 123 (25,7%) пациентов был выявлен рецидив заболевания. При этом локорегиональный рецидив в области резекции желудка и лимфодиссекции в общей сложности был выявлен у 54 (11,3%) пациентов, отдаленные метастазы – у 100 (20,9%). Только локорегиональный рецидив без отдаленных метастазов был отмечен у 23 (4,8%) больных, исключительно отдаленные метастазы – у 69 (14,4%), локорегиональный рецидив вместе с отдаленными метастазами наблюдался у 31 (6,5%) пациента.

Однолетняя и двухлетняя безрецидивная выживаемость пациентов без НАПХТ составила 85,8% и 77,5% соответственно. Прогрессирование заболевания в виде локорегионального рецидива или отдаленных метастазов в первый год наблюдения у

данной группы отмечено в 14,2% случаев (у 38 из 267 больных); в первые два года – в 22,5% (у 60 из 267 больных) случаев. Средняя безрецидивная выживаемость больных данной группы составила – 52,8 месяца (стандартная ошибка = 2,219, 95% ДИ=48,402–57,102).

Однолетняя и двухлетняя общая выживаемость у пациентов без НАПХТ составили 90,3% и 82,4%. В первый год наблюдения в данной группе 9,7% (26 из 267 больных); в первые два года – 17,6% (47 из 267 больных) случаев. Средняя общая выживаемость больных данной группы составила 61,2 месяца (стандартная ошибка = 2,488, 95% ДИ=56,346–66,098).

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

Однолетняя и двухлетняя общая выживаемость у пациентов после НАПХТ составила 94,3% и 88,2%. В первый год наблюдения умерло в данной группе 5,7% (12 из 212 больных); в первые два года 11,8% (25 из 212 больных) случаев. Средняя общая выживаемость больных данной группы составила 58,1 месяца (стандартная ошибка = 2,760, 95% ДИ=52,644–63,465).

Проведен сравнительный анализ безрецидивной и общей двухлетней выживаемости по методу Каплана–Майера оперированных больных раком желудка без НАПХТ для аналогичных категорий Т, установленных методом КТ-пневмогастрографии и патоморфологически (таблицы 16 и 17).

Таблица 16 – Прогрессирование оперированных больных раком желудка без НАПХТ с аналогичными категориями сТ и рТ в течение первого и второго года наблюдения относительно общего числа выживших данной категории (n=109)

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

Таблица 17 – Выживаемость оперированных больных раком желудка без НАПХТ с аналогичными категориями сТ и рТ в течение первого и второго года наблюдения относительно общего числа пациентов данной категории (n=109)

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

Безрецидивная и общая двухлетняя выживаемость больных без НАПХТ с аналогичной категорией сТ и патоморфологической рТ статистически значимых различий не имела (Log-Rank Test, $p > 0,05$) (таблица 18, 19).

Таблица 18 – Сравнительный анализ безрецидивной выживаемости оперированных больных раком желудка без НАПХТ

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

* Период наблюдения и количество больных категории Т2 и Т4b не позволили получить результаты сравнительного анализа выживаемости.

Таблица 19 – Сравнительный анализ общей выживаемости оперированных больных раком желудка без НАПХТ

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

* Период наблюдения и количество больных категории Т2 и Т4b не позволили получить результаты сравнительного анализа выживаемости.

Проведен сравнительный анализ безрецидивной и общей двухлетней выживаемости по методу Каплана–Майера оперированных больных раком желудка после НАПХТ для аналогичных категорий уТ, установленных методом КТ-пневмогастрографии и патоморфологически (таблицы 20 и 21).

Таблица 20 – Прогрессирование оперированных больных раком желудка после НАПХТ с аналогичными категориями усТ и урТ в течение первого и второго года наблюдения относительно общего числа выживших данной категории (n=162)

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

Таблица 21 – Выживаемость оперированных больных раком желудка после НАПХТ с аналогичными категориями усТ и урТ и в течение первого и второго года наблюдения относительно общего числа пациентов данной категории (n=162)

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

Безрецидивная и общая двухлетняя выживаемость больных после НАПХТ с аналогичной категорией усТ и патоморфологической урТ статистически значимых различий не имела (Log-Rank Test, $p>0,05$) (таблицы 22 и 23).

Таблица 22 – Сравнительный анализ безрецидивной выживаемости оперированных больных раком желудка после НАПХТ

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

Таблица 23 – Сравнительный анализ общей выживаемости оперированных больных раком желудка после НАПХТ

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

Таким образом, определение в рамках настоящего исследования диагностических возможностей метода КТ-ПГГ позволило с высокой точностью диагностировать как ранние, так и местно-распространенные формы РЖ, их морфологические особенности, степень ответа РЖ после проведения НАПХТ. Внедрение КТ-ПГГ как стандартизованного протокола КТ-исследования способствует проведению многоцентровых исследований для решения вопросов, связанных с биомаркерами визуализации, которые помогут оценить клиничко-морфологические особенности опухолевого процесса, ответ на проведенное лечение и в целом прогноз РЖ. Дальнейшее изучение биомаркеров визуализации на основе количественных и качественных данных, отражающих гистопатологические особенности опухоли и их интеграция в клиническую практику может помочь в определении степени ответа на проведенную терапию и оптимизации лечения.

ВЫВОДЫ

1. В определении глубины опухолевой инвазии как без НАПХТ, так и после НАПХТ КТ-пневмогастрография демонстрирует достаточно высокие показатели чувствительности: для категории Т1а – 74,4%, Т1b – 69,6%, Т2 – 80%, Т3 – 88%, Т4а – 83,3%, Т4b – 100%, для категории уТ2 – 65,2%, уТ3 – 83,5%, уТ4а – 83,9%, уТ4b – 75%.

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

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

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

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

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

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пат. 2621952 С1 Рос. Фед., МПК А61В 6/03 (2006.01), А61К 49/04 (2006.01) / 08.06.2017, Бюл. № 16. Амелина И.Д., Мищенко А.В. Способ компьютерно-томографического исследования желудка.

2. Пат. 2743221. С1 Рос. Фед., МПК А61В 6/00 (2006.01), А61В 6/00 (2020.08) / 16.02.2021, Бюл. № 5. Амелина И.Д., Нестеров Д.В., Шевкунов Л.Н., Карачун А.М., Пелипась Ю.В., Артемьева А.С. Способ определения типа рака желудка по классификации Lauren методом компьютерной томографии.

3. Пат. 749359. С1 Рос. Фед., МПК А61В 6/00 (2006.01), А61В 6/00 (2021.02) / 09.06.2021, Бюл. № 16. Амелина И.Д., Нестеров Д.В., Шевкунов Л.Н., Карачун А.М. Способ определения степени регрессии местно-распространенного рака желудка после проведения неoadьювантной химиотерапии методом компьютерной томографии.

4. Амелина, И.Д., и др. Компьютерно-томографическая пневмогастрография в определении типов рака желудка по классификации Lauren / Амелина И.Д., Нестеров, Д.В., Шевкунов, Л.Н., Карачун, А.М., Артемьева, А.С., Багненко, С.С., Трофимов, С.Л. // Злокачественные опухоли. 2021. № 11 (2). С. 13–26.

5. Амелина, И.Д. и др. Возможности компьютерно-томографической пневмогастрографии в определении степени регресса местно-распространенного рака желудка после проведения неoadьювантной химиотерапии / И.Д. Амелина, А.М. Карачун, Д.В. Нестеров, Л.Н. Шевкунов, А.С. Артемьева, С.С. Багненко, С.Л. Трофимов // Сибирский онкологический журнал. 2021. № 20 (5). С. 18–30.

6. Амелина, И.Д. и др. Визуализация рака желудка: компьютерно-томографическая пневмогастрография / И.Д. Амелина, Л.Н. Шевкунов, А.М. Карачун, А.Л. Муравцева, А.С. Артемьева // Вестник рентгенологии и радиологии. 2021. № 102 (3). С. 155–165.

7. Амелина, И.Д. и др. Компьютерно-томографическая пневмогастрография в определении клинической Т-стадии и уТ-стадии рака желудка / И.Д. Амелина, Л.Н. Шевкунов, А.М. Карачун, А.Л. Муравцева, А.Е. Михнин, С.С. Багненко, А.С. Артемьева // Вопросы онкологии. 2021. № 67 (5). С. 675–682.

8. Амелина, И.Д. и др. Диагностика и Т-стадирование рака желудка: сравнение компьютерной томографии без подготовки желудка к исследованию и компьютерно-томографической пневмогастрографии / И.Д. Амелина, Л.Н. Шевкунов, А.М. Карачун, А.Е. Михнин, Д.В. Нестеров // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. № 23 (2). С. 99–106.

9. Амелина, И.Д. и др. Визуализация и определение глубины инвазии рака желудка: сравнение компьютерно-томографической пневмогастрографии и стандартной компьютерной томографии без подготовки желудка к исследованию / И.Д. Амелина, Л.Н. Шевкунов, А.М. Карачун, С.С. Багненко, С.Л. Трофимов // Сборник тезисов Конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов. М., 2021. С. 14–15.

10. Амелина, И.Д. и др. Возможности компьютерно-томографической пневмогастрографии в определении степени ответа лечения рака желудка после проведения неоадьювантной химиотерапии / И.Д. Амелина, Л.Н. Шевкунов, А.М. Карачун, Д.В. Нестеров, С.С. Багненко, С.Л. Трофимов // Сборник тезисов XXV Российского онкологического конгресса. – М., 2021. – № 11 (3s1). С. 44.

11. Амелина, И.Д. и др. Возможности компьютерно-томографической пневмогастрографии в оценке типов рака желудка по классификации Lauren / И.Д. Амелина, Л.Н. Шевкунов, А.М. Карачун, Д.В. Нестеров, С.С. Багненко, С.Л. Трофимов // Сборник тезисов XXV Российского онкологического конгресса. М., 2021. № 11 (3s1). С. 44–45.

12. Амелина, И.Д. и др. Компьютерно-томографическая пневмогастрография в оценке типов рака желудка по классификации Lauren / И.Д. Амелина, Л.Н. Шевкунов, А.М. Карачун, Д.В. Нестеров // Материалы Международного форума «Инновационная онкология». М., 2021. С. 69–73.

13. Амелина, И.Д. и др. КТ-пневмогастрография в определении Т-стадии и уТ-стадии рака желудка / И.Д. Амелина, Л.Н. Шевкунов, А.М. Карачун // Материалы Международного форума «Инновационная онкология». М., 2021. С. 73–75.

14. Амелина, И.Д. Компьютерная томография с многофазной КТ-ангиографией и КТ-пневмогастрографией в оценке местного распространения эпителиальных новообразований желудка / И.Д. Амелина // Вопросы онкологии. Сборник научных трудов молодых ученых. 2017. С. 6–10.

15. Амелина, И.Д. Компьютерно-томографическая пневмогастрография в диагностике рака желудка / И.Д. Амелина // Сборник тезисов Юбилейного конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов. М., 2016. С. 12.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

КТ – компьютерная томография

КТ-ПГГ – компьютерно-томографическая пневмогастрография

КТ-станд – компьютерная томография по стандартному протоколу

НАПХТ – неoadьювантная полихимиотерапия

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

TRG – Tumour Regression Grading (степень регресса опухоли)

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