

УДК 616-006.6, 616-091.8, 616.33-006.6

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Мозеров С.А., ²Комин Ю.А., ¹Мозерова Е.С., ¹Красовитова О.В.

¹Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинск, e-mail: mozerov@list.ru;

²Военно-медицинское учреждение, Москва, e-mail: yura.komin@yandex.ru

Рак желудка – это одно из самых распространенных злокачественных новообразований человека сегодня, занимающее пятое место в структуре онкологических заболеваний и требующее безотлагательного лечения. В целях улучшения как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения в последнее время все чаще применяется неoadъювантная лучевая и/или химиотерапия. Для исследования ее эффективности, а также для выбора объема последующего вмешательства и контроля течения заболевания необходимо изучение закономерностей ответа опухоли на терапию и разработка универсальных и нозоспецифических критериев оценки лечебного патоморфоза. В статье приведены данные отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению патоморфоза рака желудка как показателя эффективности неoadъювантной терапии. Описаны современные методы и критерии предоперационной и послеоперационной оценки патоморфоза рака желудка, продемонстрирована актуальность разработки схем комплексного анализа. В частности, подробно освещены морфологические, инструментальные и лучевые методики оценки опухолевого ответа на проводимое лечение.

Ключевые слова: рак желудка, патоморфоз, химиолучевая терапия, МСКТ, оценка эффектов лечения

MORPHOLOGICAL AND CLINICAL CHANGES OF GASTRIC CANCER AFTER NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY (REVIEW OF LITERATURE)

¹Mozerov S.A., ²Komin Y.A., ¹Mozerova E.S., ¹Krasovitova O.V.

¹Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, e-mail: mozerov@list.ru;

²Military medical facility, Moscow, e-mail: yura.komin@yandex.ru

Gastric cancer is one of the most common cancers of man today, taking the fifth place in the structure of oncological diseases and requiring immediate treatment. In order to improve both immediate and remote results of treatment in recent years neoadjuvant radiotherapy and/or chemotherapy is increasingly used. In order to study its effectiveness as well as to select the amount of subsequent intervention and control of the disease the study of patterns of tumor response to therapy and development of a universal and specifically criteria for the assessment of pathologic response are required. This article includes data of Russian and foreign literature devoted to the study of pathologic response of gastric cancer as an indicator of the effectiveness of neoadjuvant therapy. Modern methods and criterias for preoperative and postoperative evaluation of pathologic response of advanced gastric cancer and the relevance of the development of integrated analysis are described here. In particular, the morphological, instrumental and radiologic methods of evaluation of pathologic response are described here in details.

Keywords: gastric cancer, pathologic response, chemoradiotherapy, MSCT, response assessment

Рак желудка (РЖ) – это одно из самых распространенных злокачественных новообразований человека сегодня. В 2012 году было выявлено около 952 000 новых случаев РЖ, что составляет 6,8% всех диагностированных злокачественных опухолей [45]. Это пятое место в структуре онкологических заболеваний [44]. При этом, более 70% случаев РЖ выявлено в развивающихся странах. В частности, в России распространенность РЖ в 2014 году составляет 95,2 на 100 000 населения [5].

Высока не только распространенность данной патологии, но и связанная с ней летальность. В структуре смертности от онкологических заболеваний по всему миру РЖ занимает третье место с долей в 8,8% [23]. В различных регионах летальность составляет от 9,8 до 24 на 100 000 [45]. Показатели

выживаемости зависят от стадии злокачественного процесса на момент постановки диагноза. Так, при поражении только слизистой оболочки 5-летняя выживаемость составляет 85–92%, при распространении опухоли на подслизистый слой – 68–78%. При наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ) 5-летняя выживаемость снижается с 34–62% до 8–36% [2].

В России летальность на первом году после постановки диагноза достигает 48,7% [5]. Это связано главным образом с поздним обращением пациентов. Ранний РЖ составляет лишь 29,6% всех новых случаев [5], в то время как наибольшая доля (39,3%) приходится на больных IV стадией заболевания [5].

Лечение распространенного РЖ сопряжено с более тяжелым течением послео-

перационного периода, высокой частотой осложнений и летальных исходов, а также с большей частотой рецидивов [34, 42].

В целях улучшения как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения в последнее время все чаще применяется неoadьювантная лучевая и/или химиотерапия. Для исследования ее эффективности, а также для выбора объема последующего вмешательства и контроля течения заболевания необходимо изучение закономерностей ответа опухоли на терапию и разработка универсальных и нозоспецифических критериев оценки лечебного патоморфоза.

Рак желудка: диагностика и лечение

Факторы риска возникновения рака желудка

К одному из наиболее существенных факторов риска РЖ относят инфекцию *Helicobacter pylori* [24]. Выявлено, что у 60–70% людей, инфицированных *H. pylori*, со временем развивается РЖ. Исследования демонстрируют, что эрадикация *H. pylori* значительно снижает вероятность появления РЖ, и может быть рекомендована в качестве метода первичной профилактики [14].

Считается, что важную роль в развитии РЖ играет образ жизни и питание: повышают риск РЖ низкий социально-экономический статус, курение, чрезмерное употребление алкоголя, избыток в рационе соли, красного мяса и недостаток фруктов и овощей [7, 11, 15, 19, 30].

Не исключается также роль наследственного фактора. Доказано, что наличие РЖ у родственников первой линии является фактором риска [46]. Сочетание инфицирования *H. pylori* с отягощенным семейным анамнезом увеличивает вероятность возникновения данного заболевания в пять раз [37]. В последние годы продолжается изучение генетических факторов развития РЖ [26].

Основные классификации РЖ

Сегодня используется несколько классификаций РЖ. Классификация ВОЗ подразумевает разделение в зависимости от гистологической картины опухоли [25]. Пять типов роста опухоли определяется макроскопической классификацией РЖ [20]. В клинике же общепринятой стала международная клиническая классификация TNM, учитывающая распространение первичной опухоли в стенку желудка и соседние структуры, степень поражения регионарных ЛУ и наличие отдаленных метастазов [43]. Кроме того, оценивается степень гистопатологической дифференцировки.

Так же выделяют ранний, местнораспространенный и распространенный РЖ. Ранний РЖ, поражающий стенку желуд-

ка в пределах слизистого и подслизистого слоев, выделяют на основании отличных результатов лечения, чаще хирургического. В лечении генерализованного, или распространенного РЖ, характеризующегося появлением метастазов, основным методом является химиотерапия и/или таргетные препараты. К местнораспространенным же формам относят опухоли, которые прорастают всю толщу стенки желудка и врастают в соседние структуры, т.е. согласно классификации TNM опухоли стадии T₄N₀₋₃M₀ [37, 47]. На данной стадии требуется применение комбинированного лечения [11].

Диагностика РЖ

Сегодня ведущее место в диагностике РЖ занимает эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС). Исследование позволяет не только визуально оценить стенку желудка, но и произвести прицельную биопсию. Широкое внедрение гастроскопии в клиническую практику позволило повысить частоту выявления раннего РЖ до 30% [13]. Кроме того, приобретает популярность современный информативный метод эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ), который назначается с целью определения глубины инвазии, проксимальных и дистальных границ опухоли, состояния регионарных ЛУ и имеет наибольшее значение при раннем РЖ [2].

Опухолевое поражение желудка может быть также распознано при рентгенологическом исследовании с контрастом и целенаправленном УЗИ наполненного водой желудка. Оценить регионарное и метастатическое распространение опухоли возможно при помощи УЗИ, компьютерной томографии (КТ) (в том числе с внутривенным контрастированием), магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [17]. Реже применяется метод сцинтиграфии для выявления метастазов в костях. В тех случаях, когда УЗИ и КТ недостаточно информативны для стадирования РЖ, применяют диагностическую лапароскопию и лапароскопическое УЗИ, методы позволяют обнаружить не выявленные в ходе других исследований канцероматоз и мелкие поверхностно расположенные метастазы в печени, а также взять биопсию из высываний на брюшине, и образец асцитической жидкости для последующего цитологического исследования.

Современная тактика ведения пациентов с РЖ и место в ней неoadьювантной терапии

В последнее время меняется отношение к комбинированному лечению РЖ: все большее число больных получает хирургическое лечение в сочетании с неoadьювантной те-

рапией [7]. Доказано, что неоадьювантная химиотерапия и/или лучевая терапия удовлетворительно переносится больными и не оказывает негативного влияния на непосредственные результаты оперативного вмешательства [2, 17, 41].

В исследовании Н. Ohnuma из 75 пациентов, получивших хирургическое лечение в сочетании с неоадьювантной химиотерапией, у 24 наблюдался какой-либо опухолевый ответ, а у 26 произошел так называемый *downstaging* (снижение стадии заболевания). По данным авторов, проведение неоадьювантной терапии позволило избежать тяжелых хирургических осложнений и послеоперационных летальных исходов, что подтверждает ее необходимость [33]. Аналогичные данные получены также другими авторами [17, 35].

Неоадьювантная ХЛТ хорошо переносится больными, сопровождается умеренными, купируемыми реакциями. Отмечено снижение частоты послеоперационных осложнений и летальных исходов [10]. Клиническая и морфологическая оценка ответа опухоли на ХЛТ показала, что у большинства больных имела место выраженная регрессия как первичной опухоли, так и регионарных метастазов [10].

В исследовании Z. Shao в группе пациентов, получавших комбинированную неоадьювантную терапию, полная ремиссия наблюдалась у 10,5%, частичная ремиссия – у 60,5%, отсутствие изменений – в 18,4% случаев, прогрессирование опухоли – в 13,2% больных. Данные показатели среди пациентов, получавших только химиотерапию перед операцией, оказались равны соответственно 7%, 14%, 14,3%, 30,9% и 26,2%. Таким образом, предоперационное применение химиотерапии оказалось менее эффективно. Надо отметить, что итогом дополнения хирургического лечения неоадьювантной терапией, включающей не только химиотерапию, но и лучевую, стало увеличение средней продолжительности жизни с 28 до 45 месяцев, а двухлетней выживаемости с 56,3 до 68,5% [36]. Похожие данные были получены на меньшем количестве пациентов и другими авторами [15]. На наш взгляд для прогнозирования эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии необходимо проведение широких иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований.

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

Оценка эффективности неоадьювантной терапии РЖ

Понятие лечебного патоморфоза. Его роль в оценке эффективности неоадьювантной терапии, прогнозировании течения РЖ

Анализ зарубежной литературы показывает, что в настоящее время вместо термина патоморфоз используют термин опухолевый ответ (*pathologic response*). Знание степени лечебного патоморфоза позволяет не только оценивать эффективность терапии, но и прогнозировать результаты лечения и выживаемость пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Так, полный опухолевый ответ коррелирует с большей выживаемостью при раке различной локализации, в том числе при РЖ [1, 8, 10, 12, 21, 24, 28]. Более того, даже частичный ответ, по некоторым данным, увеличивает продолжительность жизни пациента с РЖ [18].

Показано, что среди пациентов с РЖ, у которых отмечен полный морфологический ответ опухоли на неоадьювантную терапию, пятилетняя выживаемость возрастает с 35 до 60% [22]. Однако, несмотря на полный ответ, сохраняется высокий риск рецидива опухоли. Частота рецидивов как регионарных, так и метастатических не различается среди пациентов с полным и частичным опухолевым ответом [22].

В то время как клинический ответ не всегда ассоциирован с большей продолжительностью жизни, морфологический ответ опухоли служит признаком успешного лечения РЖ [17].

Таким образом, предоперационная оценка лечебного патоморфоза, осуществляемая при помощи инструментальных методов исследования, позволяет установить эффективность терапии, спрогнозировать течение заболевания и спланировать последующие этапы лечения, в частности определить целесообразность операции.

Патоморфологические процессы, характерные для терапии опухолей

Лечебный патоморфоз любого новообразования выражается воспалительными изменениями и некрозом ткани. На тканевом уровне можно выделить ранние изменения (после первой недели), когда в паренхиме опухоли наблюдаются дистрофические и воспалительные изменения на фоне выраженных сосудистых расстройств: стаза, полнокровия, сладж-феномена, микротромбозов, плазмо- и геморрагий, и поздние изменения (спустя 2 недели) в виде замещения очагов некрозов и кровоизлияний соединительной тканью [3].

Некрозы опухолевой паренхимы связаны с недостаточным кровоснабжением опухоли, в то время как цитотоксические

эффекты химиотерапии реализуются с помощью других механизмов, таких как апоптоз [16, 23].

Следует отметить, что выраженность альтеративных изменений уменьшается от центра опухоли к ее периферии, что может быть обусловлено более высоким гидростатическим давлением на периферии и меньшей эффективностью лекарственной диффузии [26]. Обнаружение жизнеспособных клеток на периферии опухоли должно учитываться при определении объема хирургической операции [38].

Степень воспалительных и альтеративных изменений, некроза как проявление лечебного патоморфоза опухоли является основанием для оценки эффективности терапии и подбора тактики ведения пациента.

Современные подходы к оценке патоморфоза РЖ

В ежедневной клинической практике начальным этапом является первичная оценка лечебного патоморфоза, которую производит врач, основываясь на наличии изменений клинической картины и данных лабораторных исследований. При РЖ данный способ малоинформативен в силу невозможности пальпаторной оценки изменений. К тому же, важно различать клиническую картину улучшения и объективно подтвержденный опухолевый ответ [39].

Более информативны в оценке патоморфоза инструментальные методы диагностики. В диагностике РЖ широко распространены рентгенография с контрастом, ЭГДС и эндоУЗИ. Однако информативность данных методов в оценке лечебного патоморфоза опухолей вызывает сомнения. Согласно некоторым данным, эти методы не позволяют объективно оценить опухолевый ответ [9, 22, 26]. В 2011 году в Японии были разработаны критерии оценки патоморфоза на основании данных ЭГДС либо рентгенографии с контрастом, которые позволяют более точно исследовать ответ опухоли на лечение [16].

Несмотря на совершенствование методов визуализации, многие авторы отмечают, что наиболее демонстративным и точным методом является гистологическое исследование, тогда как прочие методики склонны переоценивать либо недооценивать результаты неоадьювантной терапии [4, 38, 40]. Оно позволяет установить глубину и характер изменений в опухолевой ткани даже при отсутствии осязательного клинического эффекта. По наблюдаемым изменениям гистологической картины можно судить о степени опухолевого ответа. Так, особенностью умеренной и слабой степени лечебного патоморфоза опухоли является

наличие больших площадей жизнеспособных опухолевых элементов, чередующихся с зонами некроза, с отсутствующими или незначительными участками фиброза. При высокой степени ответа опухолевые элементы исчезают полностью, а некротизированная ткань замещается фиброзом. Таким образом, в основу большинства классификаций легло определение степени распространения некроза и фиброза и измерение доли сохранившейся жизнеспособной части опухоли. От объема сохранившейся жизнеспособности опухолевой ткани главным образом зависит прогноз заболевания.

Опухоли различной органной принадлежности и гистологического типа обладают различными свойствами, в связи с чем объемы сохранных опухолевых элементов в разных новообразованиях имеют различное прогностическое значение [4]. Было предпринято много попыток разработать схемы оценки патоморфоза с учетом особенностей опухолей различных локализаций. Так, отдельные классификации были разработаны для рака молочной железы, рака легких, злокачественных опухолей костей, колоректального рака, в том числе с метастазами в печень, рака пищевода и желудка [20, 23, 25].

Для количественной гистологической оценки лечебного патоморфоза опухолей пищеварительного тракта К.А. Галахин предлагает семиступенчатую шкалу на основе относительной доли жизнеспособной опухолевой ткани [3]. Однако следует заметить, что измерение доли некротизированной ткани представляет некоторые трудности, так как четкие границы между жизнеспособными и некротизированными тканями отсутствуют. Кроме того, в опухоли могут наблюдаться спонтанные некрозы, а в опухолях с минимальным поперечником от 3 см дистрофическими и некротическими изменениями могут быть представлены более 30% объема [4].

Для гистологической оценки патоморфоза РЖ зачастую используется трехступенчатая классификация, предложенная К. Becker, в которой критерием является доля сохранных опухолевых элементов: отсутствие, менее 10%, 10-50%, не менее 50% [19]. В исследованиях было доказано, что гистологическая картина регрессии РЖ, оцененная согласно данным критериям, коррелирует с выживаемостью пациентов [31].

Японским обществом исследований рака желудка разработаны схемы оценки патоморфоза РЖ [16]. Морфологическая классификация, основанная на количестве жизнеспособных опухолевых клеток, от-

личается от классификации, предложенной К. Becker значениями: сохранно более 2/3 опухоли, от 1/3 до 2/3, менее 1/3, нет живых опухолевых клеток. Еще одна классификация разработана для эндоскопической и рентгенографической оценки патоморфоза. В качестве базы использована классификация RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Различие заключается в тонкостях измерения частичного ответа. При этом измеримые очаги оцениваются по максимальному диаметру, а очаги с инфильтрирующим ростом оцениваются исходя из изменения просвета желудка [16].

Были также попытки применять для определения степени патоморфоза опухоли гистологическое исследование биопсийного материала [27]. Однако в связи с малым количеством биопсийного материала достоверно судить о наличии и степени патоморфоза затруднительно.

Лучевые методы исследования в оценке опухолевого ответа при РЖ

Первые попытки оценить лечебный патоморфоз при помощи лучевых методов исследования основывались на измерении линейных размеров опухоли. В 1979 году ВОЗ была принята первая классификация степеней лечебного патоморфоза, в основе которой лежали изменения двух основных размеров опухолевого очага [32]. Позднее на основе данной классификации были разработаны критерии оценки патоморфоза солидных опухолей RECIST, преобразованные в дальнейшем и используемые сегодня [39].

Для исследования лечебного патоморфоза РЖ рекомендуется использовать мультиспиральную КТ (МСКТ) [9]. Она позволяет изучить изменение объемов образования и ЛУ, а также изменения перфузии опухоли в ответ на неoadьювантную терапию [6]. S.M. Lee с коллегами в своем исследовании продемонстрировал, что это наиболее точный предоперационный метод [29]. Авторами была выявлена корреляция между процентным уменьшением объема первичного образования желудка, уменьшением объемов и диаметров регионарных ЛУ и регрессией по данным гистологического исследования операционного материала. Среди трех изученных параметров первый оказался наиболее точным. В то же время изменение толщины образования (его наименьший размер) оказалось непоказательно.

Кроме того, КТ позволяет исследовать характер изменений структуры опухоли, которые также свидетельствуют об эффективности лечения. Например, появление в сосудистых фазах исследования слоистости в зоне опухоли; равномерности накопления контрастного вещества, особенно выражен-

ного в слизистой оболочке; снижение показателей денситометрической плотности по сравнению с исходными показателями [9]. К. Becker отмечает, что клиническая оценка патоморфоза РЖ затруднена из-за невозможности точного исследования состояния ЛУ с помощью инструментальных методов исследования. ЭГДС и эндосонографическое исследование продемонстрировали себя как менее точные методики, и полученные при их использовании результаты меньше коррелировали с выживаемостью [18].

Надо отметить, что по некоторым данным, клиническая оценка размеров опухоли совпадает с микроскопической оценкой только в 19% случаев, в 56% наблюдений размеры остаточной опухоли преувеличены, а в 25% – занижены. Причинами для такой неточной оценки являются диффузный фиброз или разрозненные опухолевые клетки невидимые при применении инструментальных методов визуализации опухоли, а также погрешности при секции удаленного материала [6].

Несмотря на то, что клинические и лучевые методы предоставляют ценную информацию и позволяют произвести первичную оценку эффективности терапии, для точного определения степени патоморфоза необходимо морфологическое исследование операционного материала [4].

Заключение

Оценка лечебного патоморфоза является крайне важным этапом в ведении пациентов с РЖ. Она позволяет оценить эффективность неoadьювантной терапии, спрогнозировать дальнейшее течение заболевания, подтвердить необходимость хирургического вмешательства. В анализе патоморфоза РЖ на данный момент наиболее показательным считается КТ-исследование, позволяющее оценить изменение объемных размеров опухоли и ЛУ, а также ее структуры. Кроме того, в последние годы все чаще применяются эндоскопические и лучевые методы исследования, критерии к которым были разработаны в 2011 году. Однако полученные с помощью КТ и других инструментальных методов данные, особенно обнаружение полного опухолевого ответа, требуют гистологического подтверждения. Наиболее точное исследование опухолевого ответа и достоверный прогноз можно получить лишь путем сочетания предоперационной оценки с помощью инструментальных методов исследования с последующим морфологическим исследованием резецированной опухолевой ткани. Таким образом, требуется разработка системы комплексной клиничко-гистологической оценки патоморфоза РЖ.

Список литературы

1. Абдихакимов А.Н. Результаты хирургического лечения местнораспространенного рака желудка T4N2M0 // *Анналы хирургии*. – 2003. – № 1. – С. 23–27.
2. Аверкин Ю.И., Антоненкова Н.Н. Рак желудка // *Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований*, 2012. – С. 88–111.
3. Галахин К.А. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта, 2000. – 176 с.
4. Грабовой А.Н., Тарасова Т.А., Кошубарова М.В. Гистологическая оценка ответа опухоли на химио-/лучевую терапию // *Клиническая онкология*. 2012. Т. 2. № 6. С. 138–143.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году, 2015. С. 18–28.
6. Лисаева А.А. и др. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей: клинические и морфологические критерии. Классификации. Прогностическое значение лечебного патоморфоза при раке молочной железы и других опухолях // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2011. № 4. С. 19–23.
7. Лушников Е.Ф. и др. Патоморфоз рака желудка при неoadъювантной пролонгированной химиолучевой терапии с последующей гастрэктомией D2 // *Сибирский онкологический журнал*. 2014. № 1. С. 5–10.
8. Партс С.А. и др. Ближайшие и отдаленные результаты комбинированного лечения рака кардиального отдела желудка с использованием предоперационной лучевой терапии // *Сибирский онкологический журнал*. 2011. № 2(44). С. 67–71.
9. Силантьева Н.К. и др. Опыт применения мультиспиральной КТ для оценки эффективности химиолучевой терапии рака желудка // *Медицинская визуализация*. 2011. № 3. – С. 112.
10. Скоропад В.Ю. и др. Неoadъювантная пролонгированная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 у больных местно-распространенным раком желудка // *Российский онкологический журнал*. 2010. № 4. С. 10–15.
11. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Влияние морфологического строения рака желудка на закономерности развития рецидивов и метастазов // *Вопросы онкологии*. 2009. Т. 55. № 1. С. 60–65.
12. Стилиди И.С., Неред С.Н. Современные представления об основных принципах хирургического лечения местно-распространенного рака желудка // *Практическая онкология*. 2009. Т. 10.
13. Харнас С.С., Левкин В.В., Мусаев Г.Х. Рак желудка (клиника, диагностика, лечение), 2006. 84 с.
14. Чарторижский В.Д. Хирургическое лечение местнораспространенного рака желудка // 1996.
15. Chung M.J. et al. A pilot study for preoperative concurrent chemoradiotherapy with S-1 and cisplatin for locally advanced gastric cancer. // *Hepatogastroenterology*. 2013. Vol. 60. № 122. P. 382–6.
16. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). // *Gastric Cancer*. 2011. Vol. 14. № 2. P. 113–123.
17. Yonemura Y. et al. Correlation of the histological effects and survival after neoadjuvant chemotherapy on gastric cancer patients. // *Hepatogastroenterology*. 1996. Vol. 43. № 11. P. 1260–72.
18. Ajani J.A. et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 14. P. 2774–2780.
19. Becker K. et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy // *Cancer*. 2003. Vol. 98. № 7. P. 1521–1530.
20. Borrmann R. *Geschwülste des Magens und Duodenums* // *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie* / подред. Н. Borchardt. Vienna: Springer Vienna, 1926. P. 812–1054.
21. D'Elia L. et al. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: A meta-analysis of prospective studies // *Clin. Nutr.* 2012. Vol. 31. № 4. P. 489–498.
22. Fields R.C. et al. Recurrence and survival after pathologic complete response to preoperative therapy followed by surgery for gastric or gastroesophageal adenocarcinoma. // *Br. J. Cancer*. 2011. Vol. 104. № 12. P. 1840–1847.
23. Fock K.M. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014. № May.
24. Fock K.M., Ang T.L. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Asia. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 25. № 3. P. 479–86.
25. Hamilton S.R., Aaltonen L.A. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System // *World Heal. Organ. Classif. Tumours*. 2000. P. 38.
26. Heldin C.-H. et al. High interstitial fluid pressure – an obstacle in cancer therapy. // *Nat. Rev. Cancer*. 2004. Vol. 4. № 10. P. 806–813.
27. Husband J.E. et al. Evaluation of the response to treatment of solid tumours – a consensus statement of the International Cancer Imaging Society. // *British journal of cancer*. 2004. P. 2256–2260.
28. Ladeiras-Lopes R. et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. // *Cancer Causes Control*. 2008. Vol. 19. № 7. P. 689–701.
29. Lee S.M. et al. Usefulness of CT volumetry for primary gastric lesions in predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer // *Abdom. Imaging*. 2009. Vol. 34. № 4. P. 430–440.
30. Ma J.-L. et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. // *J. Natl. Cancer Inst.* 2012. Vol. 104. № 6. P. 488–92.
31. Maas M. et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. // *Lancet. Oncol.* 2010. Vol. 11. № 9. P. 835–44.
32. Miller A.B. et al. Reporting results of cancer treatment. // *Cancer*. 1981. Vol. 47. № 1. P. 207–214.
33. Ohnuma H. et al. A phase II study of neoadjuvant combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 for locally advanced gastric cancer. // *ASCO Meet. Abstr.* 2011. Vol. 29. № 15_suppl. P. 4057.
34. Rullier A. et al. Impact of colloid response on survival after preoperative radiotherapy in locally advanced rectal carcinoma // *Am. J. Surg. Pathol.* 2005. Vol. 29. № 5. P. 602–606.
35. Sahani D. V. et al. Assessing tumor perfusion and treatment response in rectal cancer with multisection CT: initial observations. // *Radiology*. 2005. Vol. 234. № 3. P. 785–792.
36. Shao Z., Zhang J. [Efficacy of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin calcium combined with concurrent radiotherapy for local advanced gastric cancer]. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2008. Vol. 88. № 36. P. 2547–9.
37. Shin C.M. et al. Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between *Helicobacter pylori* infection and family history of gastric cancer for the risk of stomach cancer. // *J. Clin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 44. № 2. P. e34–e39.
38. Solbiati L. et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. // *Radiology*. 2001. Vol. 221. № 1. P. 159–166.
39. Therasse P. et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors // *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 2000. Vol. 92. № 3. P. 205–216.
40. Tramacere I. et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. № 1. P. 28–36.
41. Vallböhmer D. et al. [18F]-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer. // *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 102. № 2. P. 135–40.
42. Vallböhmer D., Hölscher A.H. [18F]-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography for the Assessment of Histopathologic Response and Prognosis After Completion of Neoadjuvant Chemoradiation in Esophageal Cancer // *Ann. Surg.* 2009. Vol. 250. № 6. P. 888–894.
43. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. // *Ann. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 17. № 12. P. 3077–9.
44. World Health Organization et al. GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide.
45. World Health Organization et al. GLOBOCAN 2012: Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.
46. Yaghoobi M., Bijarchi R., Narod S.A. Family history and the risk of gastric cancer. // *Br. J. Cancer*. 2010. Vol. 102. № 2. P. 237–42.
47. Yu X.Q. et al. Assessing the impact of socio-economic status on cancer survival in New South Wales, Australia 1996–2001. // *Cancer Causes Control*. 2008. Vol. 19. № 10. P. 1383–90.