

А. И. Потейко¹, М. Ю. Ревтович¹, О. В. Красько³

ОЦЕНКА ТОЧНОСТИ ДООПЕРАЦИОННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЛУБИНЫ ИНВАЗИИ СТЕНКИ ЖЕЛУДКА ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь¹,

Объединенный институт проблем информатики
Национальной академии наук Беларуси,
г. Минск, Беларусь²

Ц е л ь: оценить целесообразность прогнозирования местной распространенности первичной опухоли при раке желудка (РЖ) на основании анализа дооперационных клинических данных.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы и с с л е д о в а н и я: проведен ретроспективный анализ результатов лечения 1053 пациентов, радикально оперированных по поводу неметастатического РЖ. Изучена взаимосвязь предоперационных клинико-морфологических и лабораторных показателей с глубиной инвазии первичной опухолью стенки желудка (pT). Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, при исследовании таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера.

Р е з у л ь т а т ы и с с л е д о в а н и я: Совпадение значений cT и pT имеет место только в 58,8 % случаев, при этом в 23 % случаях, определенных как cT2-3, истинная глубина инвазии соответствовала pT1, а 31 % случаев, определенных как cT2-3, оказались в последующем классифицированными как pT4. Установлено, что выход первичной опухоли за пределы слизистой-подслизистой слоя стенки желудка чаще встречается: при инфильтративных опухолях в сравнении с экзофитными; при некогезивной аденокарциноме (high grade) в сравнении с когезивной (low grade); при тотально-субтотальном поражении желудка в сравнении с менее распространенным поражением желудочной стенки. Оценка изменений ряда лабораторных показателей (абсолютных значений тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, их соотношений, а также уровня фибриногена) подтвердила ранее описанную в ряде исследований взаимосвязь с глубиной инвазии первичной опухолью стенки желудка.

З а к л ю ч е н и е. Наличие взаимосвязи ряда клинико-морфологических и лабораторных показателей с глубиной инвазии стенки желудка создает предпосылки для разработки и применения prognostic models с целью повышения точности предоперационного T-стадирования.

Ключевые слова: рак желудка, дооперационное T-стадирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A. I. Patseika, M. Yu. Reutovich, O. V. Krasko

ASSESSMENT OF THE ACCURACY OF PREOPERATIVE DETERMINATION OF THE DEPTH OF WALL INVASION IN LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

O b j e c t i v e: To evaluate the feasibility of predicting the local extent of the primary tumor in gastric cancer (GC) based on the analysis of preoperative clinical data.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s: A retrospective analysis of the results of treatment of 1054 patients who underwent radical surgery for non-metastatic GC was carried out. The relationship between preoperative clinical, morphological and laboratory parameters and the depth of invasion of the gastric wall by the primary tumor (pT) was studied. Comparison of quantitative indicators was carried out using the Kruskal-Wallis

test; when examining contingency tables, the chi-square test was used; in case of violation of the assumptions underlying the chi-square test, Fisher's exact test was used.

R e s u l t s: The coincidence of cT and pT values occurs only in 58.8 % of cases, while in 23 % of cases defined as cT2-3, the true depth of invasion corresponded to pT1, and 31 % of cases defined as cT2-3 were in subsequently classified as pT4. It has been established that the growth of the primary tumor beyond the mucous-submucosal layer of the stomach wall is more common: with infiltrative tumors in comparison with expansive growth pattern; with non-cohesive adenocarcinoma (high grade) in comparison with cohesive (low grade); with total-subtotal damage to the stomach in comparison with less widespread damage. Evaluation of changes in a number of laboratory parameters (absolute values of platelets, leukocytes, neutrophils, their ratios, as well as fibrinogen levels) confirmed the relationship with the depth of invasion of the gastric wall by the primary tumor previously described in a number of studies.

C o n c l u s i o n: The presence of a relationship between a number of clinical, morphological and laboratory parameters and the depth of invasion of the gastric wall creates prerequisites for the development and application of prognostic models in order to increase the accuracy of preoperative T-staging.

Key words: gastric cancer, preoperative T-staging.

Рак желудка (РЖ) занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности как в мире, так и в Республике Беларусь [1]. Результаты лечения РЖ можно считать удовлетворительными лишь при начальных его стадиях, когда удаётся достичь высоких показателей 5-летней выживаемости. В то же время при более распространённом опухолевом процессе результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования тактики ведения пациентов. Стандартом лечения местнораспространённого РЖ является в настоящее время комбинация радикальной операции и адьювантной полихимиотерапии (ПХТ) (большинство стран бывшего Советского Союза и Восточной Азии) [2] и периоперационной ПХТ [3]. Западноевропейский стандарт лечения РЖ критикуется рядом исследователей за избыточный подход к лечению, ввиду того, что у ряда пациентов существует низкая вероятность прогрессирования опухолевого процесса на фоне риска развития типичных для подобных схем ПХТ токсических осложнений [4, 5]. При этом, несмотря на интенсивный характер проводимого лечения, у ряда пациентов не удаётся избежать прогрессирования опухолевого процесса, следствием чего являются попытки усовершенствовать схемы периоперационной ПХТ дополнением интраперитонеальной химиотерапии [6]. Очевидно, что дооперационное планирование объема противоопухолевого лечения зависит от прогноза клинического течения РЖ, базирующего на оценке в том числе местной распространённости опухолевого процесса, описываемой категориями pT и pN классификации TNM.

Цель исследования – оценить целесообразность прогнозирования местной распространённости первичной опухоли при раке желудка на основании анализа дооперационных клинических данных.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ отдалённых результатов лечения 1053 радикально оперированных по поводу РЖ пациентов в период 2008–2021 гг. в РНПЦ ОМР им. Н. Н.Александрова. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Критериями включения в исследование были: 1) патогистологически подтвержденный диагноз аденокарциномы желудка, 2) предоперационное обследование, включая компьютерную томографию, эндоскопическое исследование и лабораторные исследования, 3) отсутствие перехода опухоли желудка на пищевод, 4) отсутствие отдалённых метастазов, 5) отсутствие предоперационного лечения (химиотерапии, лучевой терапии), 6) отсутствие в анамнезе сопутствующих острых и хронических воспалительных заболеваний. Во всех случаях глубина инвазии первичной опухолью стенки желудка была подтверждена патогистологически. В качестве потенциальных предикторов глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка (pT) исследованы: гистопатологические особенности опухоли, макроскопическая форма роста опухоли, её размер и локализация в желудке, лабораторные показатели анализов крови.

Локализация опухоли в желудке, а также макроскопическая форма роста первичной опухоли, оценивались по данным дооперационной фиброгастроуденоскопии (ФГДС) и/или компьютерной томографии (КТ) брюшной полости. Размеры опухолей измерены до 1 мм по данным КТ и/или ФГДС, при наличии расхождений в размерах учитывалось значение, полученное после выполнения эндоскопического исследования.

После операции проводилась патогистологическая оценка глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка (pT-дескриптор) в соответствии

с классификацией опухолей по системе TNM 8-го пересмотра, согласно которой: T1 – опухоль поражает собственную пластинку слизистой оболочки, мышечную пластинку слизистой оболочки или подслизистый слой; T2 – опухоль поражает мышечную оболочку; T3 – опухоль поражает субсерозный слой; T4 – опухоль прорастает серозную оболочку и/или распространяется на соседние структуры [7]. Гистологический тип оценивали по классификации опухолей желудка ВОЗ [8].

Лабораторные исследования включали коагулограмму (определение уровня фибриногена), общий анализ крови (определение абсолютного количества эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, СОЭ) и проводились за 1–2 дня до операции. Также исследовались отношения абсолютного количества нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), лимфоцитов к моноцитам (LMR), уровня фибриногена (г/л) к лимфоцитам ($10^9/L$) (FLR), уровня фибриногена (г/л) к тромбоцитам ($10^9/L$) (FPR).

Статистический анализ. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75]. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера. При проверке статистических гипотез вероятность ошибки первого рода α была принята равной 0,05. Все расчёты проводились в статистическом пакете R, версия 4.3 [9].

Результаты и обсуждение. Оценка соотношения клинического cT (определяется по результатам интраскопических методов визуализации) и патогистологического pT дескрипторов глубины инвазии стенки желудка позволила установить, что совпадение значений cT и pT в общей выборке имело место только в 58,9 % (табл. 1).

Таблица 1. Соотношение клинического и патогистологического T-дескриптора

Глубина инвазии стенки желудка (по клиническим данным – cT)	Патогистологическая глубина инвазии стенки желудка (pT)			
	pT1	pT2-3	pT4	Всего
cT1	51 (22.4 %)	2 (0.5 %)	0	53 (5.0 %)
cT2-3	177 (77.6 %)	355 (96.5 %)	244 (53.3 %)	776 (73.6 %)
cT4	0	11 (3.0 %)	214 (46.7 %)	225 (21.3 %)
Всего	228(21.6 %)	368 (34.9 %)	458 (43.4 %)	1054 (100 %)

Таблица 2. Взаимосвязь клинико-морфологических показателей и патоморфологической глубины инвазии стенки желудка (pT)

Показатель	T-дескриптор			Всего	p-value
	pT1, n = 228	pT2-3, n = 368	pT4, n = 458		
Возраст (Me [Q25;Q75])	64 [53; 70]	64 [56; 72]	66 [57; 73]		0,01
Пол					
Муж	130 (57,0)	227 (61,7)	274 (59,8)	631 (59,9)	0,528
Жен	98 (43,0)	141 (38,3)	184 (40,2)	423 (40,1)	
Размер опухоли, см (Me [Q25;Q75])	2 [1; 3]	4 [3; 6]	6 [5; 9]	1054 (100 %)	< 0,001
Локализация опухоли					
Верхняя треть (C16.0, C16.0+C16.2)	8 (3,5)	20 (5,4)	30 (6,6)	58 (5,5)	< 0,001
Средняя треть (C16.2)	71 (31,1)	134 (36,4)	132 (28,9)	338 (32,1)	
Нижняя треть (C16.3, C16.4, C16.3+C16.4)	128 (56,1)	143 (38,9)	152 (33,3)	423 (40,1)	
Тотальное/субтотальное поражение (C16.2+C16.3, C16.8)	21 (9,2)	71 (19,3)	143 (31,3)	235 (22,3)	
Макроскопическая форма роста опухоли					
Типы I-II, n (%)	134 (58,8)	196 (53,3)	146 (31,9)	476 (45,2)	< 0,001
Типы III-IV, n (%)	94 (41,2)	172 (46,7)	312 (68,1)	578 (54,8)	
Степень дифференцировки первичной опухоли					
Когезивная, Low grade (GI-II), n (%)	115 (50,4)	154 (41,8)	109 (23,9)	378 (35,9)	< 0,001
Некогезивная, High grade (GIII), n (%)	113 (49,6)	214 (58,2)	348 (76,1)	676 (64,1)	

Причем, в 22,8 % случаев, определенных как cT2-3, оказались случаями, классифицированными как pT1, и 31,4 % случаев, определенных как cT2-3, оказались случаями, классифицированными как pT4. Таким образом, в значительном количестве случаев стадия трактовалась неверно и была завышена или, наоборот, занижена.

Представленные данные свидетельствуют о низкой точности дооперационного стадирования опухолевого процесса по критерию T и согласуются с данными литературы, согласно которым частота совпадения клинической стадии РЖ при дооперационном стадировании и патоморфологической стадии, устанавливаемой при послеоперационном морфологическом исследовании, составляет 44 % [10].

В табл. 2 и 3 представлены данные по оценке взаимосвязи глубины инвазии стенки желудка, определяемой патогистологически (pT) с рядом клинико-морфологических и лабораторных показателей, исследованных в дооперационном периоде.

Установлено, что выход первичной опухоли за пределы слизисто-подслизистого слоя стенки

с поражением мышечной оболочки и более глубоких слоев стенки желудка чаще встречается:

1) при инфильтративных опухолях в сравнении с экзофитными, что согласуется с данными литературы и является следствием более высокого инвазивного потенциала инфильтративных форм РЖ [11]. В тоже время РЖ чаще встретился при I-II типе РЖ по Borrmann;

2) при некогезивной аденокарциноме (high grade) в сравнении с когезивной (low grade);

3) при тотально-субтотальном поражении желудка в сравнении с менее распространенным поражением желудочной стенки. Очевидно, что в последнем случае значение имеет фактор времени существования опухоли в желудке, когда более распространенное поражение является следствием скрытого течения РЖ при инфильтративных формах РЖ (III-IV тип РЖ по Borrmann) при отсутствии проведения противоопухолевого лечения (рис. 1).

Оценка изменений ряда лабораторных показателей (абсолютных значений тромбоцитов, лейко-

Таблица 3. Взаимосвязь лабораторных показателей и патоморфологической глубины инвазии стенки желудка (pT)

Лабораторные показатели (Me [Q25;Q75])	Категория pT			p-value
	pT1	pT2-3	pT4	
Уровень фибриногена, г/л	3,5 [3,1; 4,1]	3,7 [3,2; 4,5]	4,2 [3,6; 5,1]	< 0,001
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	261 [216; 311]	284 [234; 343]	308 [252; 400]	< 0,001
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,5 [5,4; 7,7]	6,3 [5,2; 7,9]	6,9 [5,6; 8,3]	0,001
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	3,5 [2,8; 4,5]	3,7 [2,8; 4,7]	4,2 [3,2; 5,4]	< 0,001
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,9 [1,5; 2,4]	1,7 [1,4; 2,2]	1,7 [1,4; 2,2]	< 0,001
Моноциты, ×10 ⁹ /л	0,51 [0,39; 0,64]	0,51 [0,39; 0,66]	0,53 [0,41; 0,71]	0,145
NLR	1,77 [1,38; 2,43]	2,03 [1,55; 2,97]	2,36 [1,76; 3,31]	< 0,001
PLR	136 [107; 175]	160 [119; 214]	185 [139; 254]	< 0,001
LMR	3,9 [3,2; 4,7]	3,5 [2,6; 4,5]	3,3 [2,4; 4,3]	< 0,001
FLR	1,79 [1,49; 2,29]	2,16 [1,63; 2,92]	2,47 [1,89; 3,23]	< 0,001
FPR	0,013 [0,011; 0,017]	0,013 [0,011; 0,017]	0,014 [0,010; 0,017]	0,880

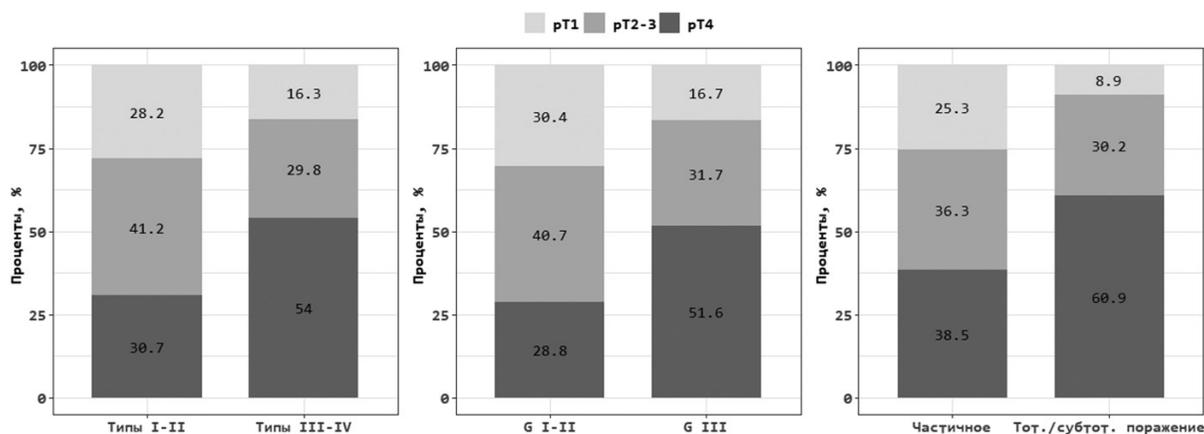


Рис. 1. Частота патоморфологической глубины инвазии стенки желудка pT в зависимости от различных морфологических характеристик первичной опухоли

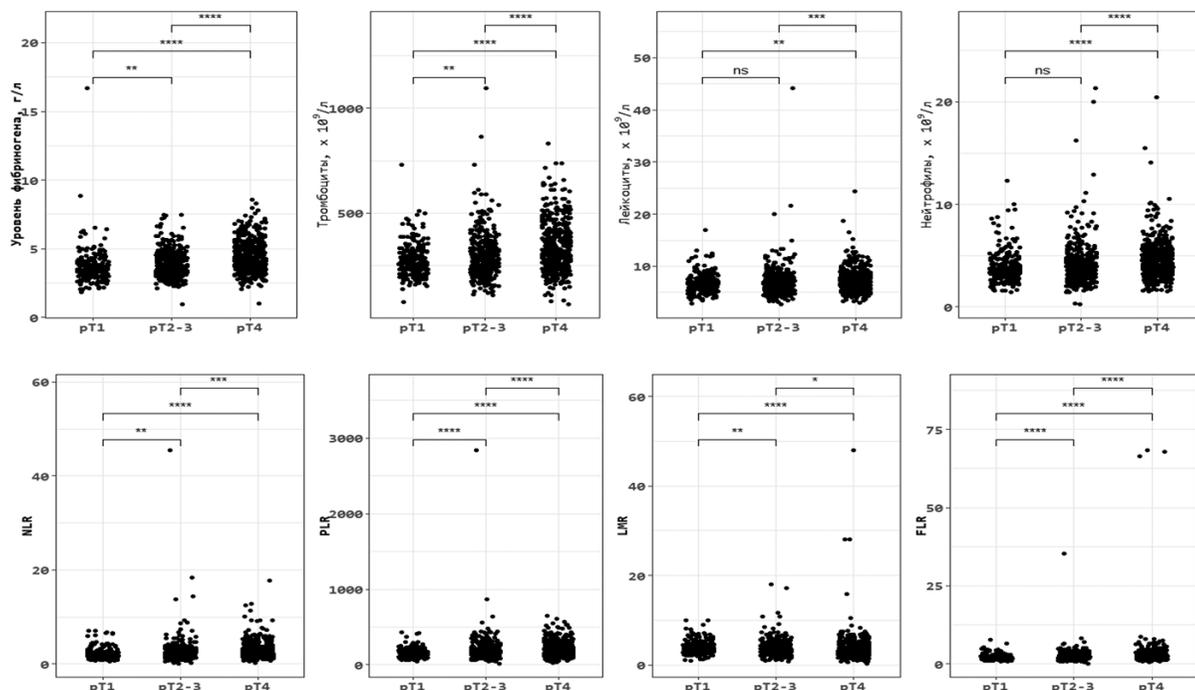


Рис. 2. Частота патоморфологической глубины инвазии стенки желудка pT в зависимости от значений лабораторных показателей

цитов, нейтрофилов, NLR, PLR, LMR, FLR, уровня фибриногена) (табл. 3, рис. 2) подтвердила ранее описанную в ряде исследований взаимосвязь с глубиной инвазии первичной опухолью стенки желудка [12]. Не отмечено взаимосвязи глубины инвазии стенки желудка и FPR, а также абсолютных значений моноцитов.

Наличие взаимосвязи с глубиной инвазии стенки желудка позволяет оценивать возможности использования вышеприведенных показателей при дооперационном прогнозировании глубины инвазии стенки желудка. Очевидно, что повысить точность дооперационного T-стадирования можно, принимая во внимание не только дооперационные данные интраскопических методов диагностики (КТ, МРТ), но и данные эндоскопического и гистологического исследований, а также данные дооперационных лабораторных исследований. Иными словами, проводя комплексный учет всей совокупности вышеприведенных показателей.

Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало низкую точность стадирования РЖ по критерию T до операции при стандартном подходе с учетом стандартных методов интраскопической диагностики. Последнее согласуется с данными литературы [13]. Следствием этого является неадекватный степени распространенности опухолевого процесса объем лечебных мероприятий,

не позволяющий предупредить прогрессирование опухолевого процесса, особенно в случае неверного занижения стадии РЖ. А в ряде ситуаций объем противоопухолевого лечения оказывается необоснованно завышен, в частности, в данном исследовании в 22,8 % случаев, определенных как cT2-3, оказались случаями, классифицированными как pT1, когда возможно применение малоинвазивных эндоскопических технологий, не уступающих по радикальности стандартным операциям, но, в отличие от них, обеспечивающих лучшее качество жизни данной категории пациентов [7]. Так, по данным Lin M. et al. различия в показателях 5-летней общей выживаемости в группе верно и неверно стадированных пациентов составили соответственно 71,6 % против 41,8 % ($p < 0,001$), особенно выраженными были различия в выживаемости при неточном определении категорий T4 и N [10]. В связи с этим вопросы повышения точности дооперационного T-стадирования РЖ приобретают большую актуальность именно в свете необходимости улучшения результатов лечения РЖ.

Представленные выше результаты подчеркивают важность комплексного учета различных дооперационных клиничко-морфологических особенностей опухолевого процесса и данных дооперационного лабораторного исследования пациентов для точной оценки исходной местной распространенности опухолевого процесса в зависимости от его клиничко-морфологических характеристик

и/или значений лабораторных показателей до операции. Последнее практически может быть осуществлено в рамках применения прогностических моделей, позволяющих оценить вероятность наличия той или иной глубины инвазии первичной опухоли стенки желудка. Поскольку с точки зрения прогноза клинического течения РЖ и планирования противоопухолевого лечения более важным является наличие инвазии первичной опухоли серозной оболочки, оценку прогностической значимости проанализированных в данном исследовании признаков целесообразно, по нашему мнению, выполнять в когортах pT1-3 и pT4.

Выводы

1) Современный подход с использованием дооперационной компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии характеризуется низкой точностью дооперационного стадирования опухолевого процесса при раке желудка по критерию T.

2) Совпадение значений cT и pT имеет место только в 58,8 % случаев, при этом в 23 % случаях, определенных как cT2-3, истинная глубина инвазии соответствовала раннему раку желудка pT1, а 31 % случаев, определенных как cT2-3, оказались в последующем классифицированными как pT4.

3) Инвазия первичной опухолью всей толщи стенки желудка статистически значимо чаще имела место при инфильтративных опухолях в сравнении с экзофитными, при некогезивной аденокарциноме (high grade) в сравнении с когезивной (low grade), при тотально-субтотальном поражении желудка в сравнении с менее распространенным опухолевым процессом, а также при размере опухоли, превышающем более 6 см.

4) Разработка и применение для повышения точности предоперационного T-стадирования прогностических моделей представляется перспективным для улучшения отдаленных результатов лечения РЖ.

Литература

1. Sung H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, et al. // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71(3). – P. 209–249.

2. Noh S. H. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial / S. H. Noh, S. R. Park, et al. // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15(12). – P. 1389–1396.

3. Al-Batran S. E. FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resec-

table gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial / S. E. Al-Batran, N. Homann, et al. // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393(10184). – P. 1948–1957.

4. Reddavid R. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Is it a must or a fake? / R. Reddavid, S. Sofa, et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24(2). – P. 274–289.

5. Rausei S., Bali C. D., Lianos G. D. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Has the time to decelerate the enthusiasm passed us by? / S. Rausei, C. D. Bali, G. D. Lianos // *Semin. Oncol.* – 2020. – Vol. 47(6). – P. 355–360.

6. Götze T. O. Preventive HIPEC in combination with perioperative FLOT versus FLOT alone for resectable diffuse type gastric and gastroesophageal junction type II/III adenocarcinoma – the phase III «PREVENT»- (FLOT9) trial of the AIO /CAOGI /ACO / T. O. Götze, P. Piso, et al. // *BMC Cancer.* – 2021. – Vol. 21(1). – P. 11–58.

7. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition) // *Gastric Cancer.* – 2023. – Vol. 26(1). – P. 1–25.

8. Crețu O. I. Classification and Grading Systems in Gastric Adenocarcinomas / O. I. Crețu, A. E. Stepan, et al. // *Curr. Health Sci. J.* – 2022. – Vol. 48(3). – P. 284–291.

9. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2022. Available at: <http://www.R-project.org/>. (accessed 14 June 2023)

10. Lin M. Effect of preoperative tumor under-staging on the long-term survival of patients undergoing radical gastrectomy for gastric cancer / M. Lin, Q. Y. Chen, et al. // *Cancer Res. Treat.* – 2021. – Vol. 53. – № 4. – P. 1123–1133.

11. Hosoda K. Re-emerging role of macroscopic appearance in treatment strategy for gastric cancer / K. Hosoda, M. Watanabe, K. Yamashita // *Ann. Gastroenterol. Surg.* – 2019. – Vol. 3. – P. 122–129.

12. Hu P. Fibrinogen-to-lymphocyte ratio was an independent predictor of lymph node metastasis in patients with clinically node-negative advanced-stage gastric cancer / P. Hu, W. Wang, C. He // *Int. J. Gen. Med.* – 2023. – Vol. 16. – P. 1345–1354.

13. Atici A. E. Preoperative use of PET/CT in patients with colorectal and gastric cancer and its impact on treatment decision making / A. E. Atici, T. Cakir, et al. // *Int. Surg.* – 2016. – Vol. 101. – P. 318–327.

References

1. Sung H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, et al. // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71(3). – P. 209–249.

2. Noh S. H. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial / S. H. Noh, S. R. Park, et al. // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15(12). – P. 1389–1396.

3. Al-Batran S. E. FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocar-

cinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial / S. E. Al-Batran, N. Homann, et al. // *Lancet*. – 2019. – Vol. 393(10184). – P. 1948–1957.

4. Reddavid R. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Is it a must or a fake? / R. Reddavid, S. Sofa, et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24(2). – P. 274–289.

5. Rausei S, Bali CD, Lianos GD. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Has the time to decelerate the enthusiasm passed us by? / S. Rausei, C. D. Bali, G. D. Lianos // *Semin. Oncol.* – 2020. – Vol. 47(6). – P. 355–360.

6. Götze T. O. Preventive HIPEC in combination with perioperative FLOT versus FLOT alone for resectable diffuse type gastric and gastroesophageal junction type II/III adenocarcinoma – the phase III «PREVENT»- (FLOT9) trial of the AIO /CAOGI /ACO / T. O. Götze, P. Piso, et al. // *BMC Cancer*. – 2021. – Vol. 21(1). – P. 11–58.

7. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition) // *Gastric Cancer*. – 2023. – Vol. 26(1). – P. 1–25.

8. Crețu O. I. Classification and Grading Systems in Gastric Adenocarcinomas / O. I. Crețu, A. E. Stepan, et al. // *Curr. Health Sci. J.* – 2022. – Vol. 48(3). – P. 284–291.

9. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2022. Available at: <http://www.R-project.org/>. (accessed 14 June 2023)

10. Lin M. Effect of preoperative tumor under-staging on the long-term survival of patients undergoing radical gastrectomy for gastric cancer / M. Lin, Q. Y. Chen, et al. // *Cancer Res. Treat.* – 2021. – Vol. 53. – № 4. – P. 1123–1133.

11. Hosoda K. Re-emerging role of macroscopic appearance in treatment strategy for gastric cancer / K. Hosoda, M. Watanabe, K. Yamashita // *Ann. Gastroenterol. Surg.* – 2019. – Vol. 3. – P. 122–129.

12. Hu P. Fibrinogen-to-lymphocyte ratio was an independent predictor of lymph node metastasis in patients with clinically node-negative advanced-stage gastric cancer / P. Hu, W. Wang, C. He // *Int. J. Gen. Med.* – 2023. – Vol. 16. – P. 1345–1354.

13. Atici A. E. Preoperative use of PET/CT in patients with colorectal and gastric cancer and its impact on treatment decision making / A. E. Atici, T. Cakir, et al. // *Int. Surg.* – 2016. – Vol. 101. – P. 318–327.

Поступила 26.06.2024 г.