

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

На правах рукописи



АВГУСТИНОВИЧ
АЛЕКСАНДРА ВЛАДИМИРОВНА

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КОМБИНИРОВАННОМУ
ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЖЕЛУДКА

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.3.3. Патологическая физиология

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Афанасьев Сергей Геннадьевич,

доктор медицинских наук

Спирина Людмила Викторовна

Томск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 РАК ЖЕЛУДКА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ	20
1.1 Распространённость рака желудка.....	20
1.2 Хирургическое лечение рака желудка.....	23
1.3 Лекарственная терапия рака желудка	25
1.3.1 Молекулярные подтипы рака желудка	31
1.3.2 Иммуноterapia рака желудка	36
1.3.3 Таргетная терапия рака желудка	42
1.4 Молекулярно-генетические механизмы в развитии рака желудка: роль аутофагии и компонентов АКТ/mTOR, связь с эффективностью противоопухолевого лечения.....	46
1.4.1 Роль аутофагии в развитии рака желудка	46
1.4.2 Роль АКТ/mTOR сигнального каскада в развитии рака желудка	48
1.4.3 Генетические маркеры, ассоциированные с эффективностью противоопухолевого лечения рака желудка.....	49
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	52
2.1 Характеристика групп пациентов.....	52
2.2 Методы обследования пациентов.....	57
2.3 Характеристика клинического материала	62
2.4 Методы комбинированного и хирургического лечения	67
2.5 Методы оценки непосредственной и отдаленной эффективности комбинированного лечения	69
2.6 Молекулярно-генетические исследования.....	70
2.6.1 Определение ДНК <i>Helicobacter pylori</i> , вируса Эпштейн-Барр	73
2.6.2 Определение содержания белков, ассоциированных с аутофагией методом Вестерн-блоттинг.....	74
2.6.3 Таргетное секвенирование генов в опухоли желудка	75
2.7 Статистический анализ.....	75

ГЛАВА 3 НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТОТАЛЬНОЙ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ	77
3.1 Нежелательные явления тотальной предоперационной лекарственной терапии	77
3.2 Оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии	84
ГЛАВА 4 ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЭТАП КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ	89
4.1 Объем и способы оперативных вмешательств.....	89
4.2 Особенности течения послеоперационного периода: послеоперационная летальность и осложнения	92
ГЛАВА 5 ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЁННОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ	97
5.1 Оценка лечебного патоморфоза после проведённого комбинированного лечения	101
5.2 Послеоперационный этап лечения	104
5.3 Анализ исследований, посвященных оценке непосредственной эффективности лечения рака желудка с использованием иммунной и таргетной терапии	106
ГЛАВА 6 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ИХ СВЯЗЬ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	123
6.1 Экспрессия транскрипционных, ростовых факторов, компонентов АКТ/mTOR сигнального каскада, AMPK в ткани опухоли в зависимости от схемы лечения	123
6.2 Определение экспрессия ростовых, транскрипционных, факторов, компонентов АКТ/mTOR сигнального пути и рецепторов PD-1, PD-L1, PD-L2 в ткани рака желудка в зависимости от статуса PD-L1 и Her2neu	128
6.3 Влияние тотальной предоперационной терапии на экспрессию молекулярных маркеров в ткани рака желудка	133
6.4 Содержание белков, ассоциированных с аутофагией, в ткани опухоли желудка в зависимости от эффективности лечения, а также HER2neu PD-L1 статуса	135

6.5 Исследование экспрессии транскрипционных, ростовых факторов, компонентов АКТ/mTOR сигнального пути, белка LC3В в зависимости от инфицирования <i>Helicobacter pylori</i> и вируса Эпштейн-Барр	139
6.6 Распределение генетических маркеров, их связь с клинико-морфологическими характеристиками опухоли и эффективностью проводимого лечения	146
6.7 Связь экспрессии молекулярных маркеров в опухоли в зависимости от наличия мутаций, ассоциированных с фенотипом опухоли.....	158
6.8 Прогнозирование непосредственной эффективности комбинированного лечения у больных раком желудка на основе определения молекулярно-генетических маркеров	163
ГЛАВА 7 ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА	170
7.1 Отдаленные результаты лечения в зависимости от основных клинико-морфологических характеристик опухоли и схемы лечения	176
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	184
ВЫВОДЫ.....	196
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	198
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	199
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	201

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В последние десятилетия отмечается тенденция к снижению заболеваемости раком желудка (РЖ) (Каприн А.Д., 2023, Bray F., 2024). Вместе с тем современная онкологическая ситуация характеризуется рядом неблагоприятных особенностей, включая увеличение доли пациентов молодого возраста и сохраняющуюся высокую частоту первичного выявления заболевания на поздних стадиях (Пугаев Д.М., 2023). Поздняя диагностика ограничивает возможности радикального хирургического лечения, поскольку операции нередко носят условно радикальный характер, что негативно сказывается на отдаленных результатах (Каприн А.Д., 2023).

На сегодняшний день хирургический метод остается основным в лечении рака желудка. Однако даже выполнение радикальных вмешательств с расширенной лимфодиссекцией (свыше D2) не обеспечивает предотвращения развития отдаленных метастазов. Ограниченность исключительно хирургического подхода обуславливает необходимость применения системной противоопухолевой терапии. Несмотря на данные международных исследований (Al-Batran S.E., 2017), подтверждающих эффективность химиотерапии при резектабельном РЖ, ее результаты остаются недостаточными, что во многом связано с развитием лекарственной устойчивости и последующим прогрессированием заболевания.

В последние годы периоперационная полихимиотерапия по схеме FLOT заняла прочное место в клинической практике. Данный подход включен в международные и отечественные рекомендации, включая рекомендации Ассоциации онкологов России и RUSSCO, и применяется у пациентов с РЖ при стадии опухолевого процесса более T1.

Несмотря на патогенетическую обоснованность комбинированных методов лечения, направленных на уменьшение стадии заболевания и улучшение прогноза, их широкое внедрение ограничено. Ключевыми факторами,

сдерживающими применение данных подходов, являются риск прогрессирования заболевания на фоне отсрочки хирургического лечения, а также невозможность реализации стандартных протоколов у пациентов с осложненным течением РЖ (Хомяков В.М., 2020).

Результаты рандомизированного исследования, выполненного группой немецких авторов под руководством Al-Batran S. E. и опубликованного в 2017 году, продемонстрировали преимущества периоперационной полихимиотерапии по схеме FLOT по сравнению с ранее применявшимися режимами. Наиболее частым нежелательным явлением, обусловленным многокомпонентностью схемы, являлась гематологическая токсичность, преимущественно в виде нейтропении различной степени выраженности. В качестве нового стандарта была предложена схема FLOT в режиме 4+4, предусматривающая проведение четырех курсов в неоадьювантном и четырех – в адьювантном режиме. Показаниями к ее применению являются резектабельные формы РЖ со стадией cT > 1N0 и ТлюбоеN+.

Согласно предложенному протоколу, начало адьювантной терапии рекомендуется через 4-6 недель после хирургического вмешательства, независимо от степени выраженности лечебного патоморфоза. При этом показано, что проведение предоперационной полихимиотерапии не ухудшает непосредственные результаты хирургического лечения и течение раннего послеоперационного периода. Однако существенным ограничением данного подхода является низкая реализуемость послеоперационного этапа лечения. В рамках указанного исследования значительная часть пациентов не получила запланированные курсы адьювантной химиотерапии в полном объеме. Это, вероятно, связано с травматичностью хирургического вмешательства (в том числе гастрэктомии), развитием пострезекционных нарушений, а также ухудшением общего соматического статуса пациентов. В результате многие больные отказываются от послеоперационного лечения в связи с его неудовлетворительной переносимостью (Shitara K., 2022).

В связи с этим в настоящее время активно обсуждается возможность переноса части или всего объема послеоперационной терапии в предоперационный этап (Седова М. В., 2023, KiKili S., 2026). Одним из ключевых преимуществ данного подхода является возможность объективной оценки ответа опухоли на проводимое лечение.

Современные подходы к лечению рака желудка, включая неметастатические формы, характеризуются расширением арсенала лекарственных средств. Улучшение результатов лечения в значительной степени связывается с углублением понимания биологии опухоли и внедрением принципов персонализированной терапии. В настоящее время выделено несколько молекулярных подтипов РЖ, клиническая значимость которых различается в зависимости от частоты выявления потенциальных терапевтических мишеней. Стратификация пациентов в соответствии с молекулярными характеристиками опухоли открывает возможности для назначения таргетной и иммунотерапии, что в ряде случаев обеспечивает более высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности по сравнению с цитостатической терапией (Janjigian Y., 2025).

По данным литературы, более чем в 30 % опухолей желудка выявляется амплификация или гиперэкспрессия гена HER2neu (Bang Y. J., 2010), что позволяет рассматривать анти-HER2-терапию как один из вариантов лечения данной категории пациентов. Эффективность данного подхода продемонстрирована при метастатическом РЖ (Gianni L., 2010, Nishikawa K., 2017, Chung H., 2021). В настоящее время проводятся исследования II–III фаз, направленные на изучение эффективности таргетной терапии при локализованных формах заболевания.

Одним из ключевых направлений современной онкологии является применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, в частности блокада оси PD-1/PD-L1 (Reck M. et al., 2016; O'Brien M. et al., 2022). Механизм действия данных препаратов связан с преодолением иммуносупрессивного влияния опухоли и восстановлением цитотоксической активности Т-лимфоцитов.

Клиническая значимость иммунотерапии при РЖ подтверждается наличием корреляции между уровнем экспрессии PD-L1 (индекс CPS) и терапевтическим ответом, что позволяет рассматривать данный подход как важный компонент персонализированного лечения (Chen M., 2023, Fuchs C., 2022). Экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками способствует уклонению от иммунного надзора. При этом при неметастатических формах РЖ применение иммунотерапии в настоящее время преимущественно изучается в рамках клинических исследований. Единая стратегия ведения данной категории пациентов и четко сформулированный алгоритм персонализированного лечения на сегодняшний день отсутствуют.

Кроме того, развитие резистентности к лекарственной терапии изначально связано с высокой активностью аутофагии. Двойной контроль осуществляется через антагонистическое взаимодействие двух регуляторов: mTOR, активируемой через сигнальный путь PI3K/АКТ и подавляющей аутофагию при избытке энергии, и AMPK, которая при энергетическом дефиците фосфорилирует и ингибирует mTOR, запуская ответную реакцию, так же он интегрирует противоположные сигналы от двух ключевых энергетических сенсоров. Последующее формирование аутофагосомы проходит строго упорядоченные этапы: инициацию нуклеации мембраны, элонгацию за счёт конъюгационных систем Atg и завершающее закрытие мембраны. В литературе известно, что поддержание клеточного гомеостаза зависит от взаимодействия между апоптозом и аутофагией, и нарушение любого из этих процессов может способствовать развитию онкологического процесса. Показано, что аутофагия может инициироваться при инфицировании бактерией *Helicobacter pylori*. Хроническое воспаление является пусковым механизмом, который способен индуцировать клеточную неоплазию. Таким образом изучение новых подходов, а также поиск дополнительных прогностических маркеров, возможно в будущем помогут предсказывать развитие данного явления и оценить его роль в онкогенезе. Дальнейшее изучение компонентов АКТ/mTOR сигнального каскада необходимо, ещё и потому, что он может быть связан с развитием резистентности опухоли к тому или иному виду лекарственной терапии (Pan Z, 2023).

Степень разработанности темы исследования

В современной онкологии ключевое внимание уделяется детальному изучению генетического профиля опухоли, что позволяет реализовывать принципы персонализированной медицины. Молекулярно-генетическое профилирование дает возможность объяснить различия в клиническом течении морфологически сходных новообразований и обосновать выбор терапевтической тактики на основе индивидуальных биомаркеров.

Выявление специфических молекулярных маркеров позволяет отходить от унифицированных схем лечения и формировать персонализированные подходы с учетом чувствительности опухоли к определенным видам терапии. Вместе с тем, распространенность клинически значимых биомаркеров при раке желудка остается относительно невысокой: гиперэкспрессия HER2 выявляется в 10-32 % случаев (Bang Y. J., 2010), экспрессия PD-L1 – в 27-59 %, микросателлитная нестабильность – в 8-18 % (Трякин А. А., 2023; Janjigian Y. Y., 2022; Shitara K., 2024).

В последние годы показания к проведению периоперационной химиотерапии у больных операбельным раком желудка существенно расширились и включены в современные клинические рекомендации. Однако ряд принципиальных вопросов остается нерешенным, включая раннее прогрессирование заболевания и возможность прогнозирования ответа опухоли на проводимую терапию.

Существенной проблемой клинической практики является недостаточная реализация полного объема периоперационного лечения, в первую очередь за счет невыполнения послеоперационного этапа терапии. В этой связи особую актуальность приобретает концепция переноса всех курсов лекарственного лечения на предоперационный этап, что позволяет обеспечить высокую комплаентность, оценить эффективность терапии *in vivo* и, при необходимости, скорректировать лечебную тактику.

Реализация полного объема запланированного лечения направлена на элиминацию микрометастатических очагов, не определяемых при стандартных методах диагностики, и, таким образом, является ключевым фактором улучшения отдаленных результатов лечения.

Цель исследования

Разработать и внедрить в клиническую практику новые схемы комбинированного лечения больных операбельным раком желудка, включающие различные режимы цитостатической, таргетной и иммунотерапии в сочетании с радикальным хирургическим вмешательством, с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли.

Задачи исследования

1. Провести клиническую апробацию новых схем предоперационной лекарственной терапии у больных раком желудка.
2. Определить частоту и степень выраженности нежелательных явлений у больных РЖ на этапах комбинированного лечения.
3. Изучить непосредственную эффективность комбинированного лечения в зависимости от схемы терапии.
4. Оценить отдаленные результаты тотальной предоперационной терапии по схемам FLOT8, FLOT8+иммуно/таргетная терапия в сравнении с периоперационной химиотерапией по схеме FLOT 4+4 и хирургическим лечением.
5. Исследовать экспрессию компонентов АКТ/m-TOR сигнального пути, содержания белков, ассоциированных с аутофагией в ткани опухоли у пациентов с РЖ в зависимости от клинико-морфологических особенностей опухоли до начала комбинированного лечения и на операционном материале.

6. Провести анализ непосредственной эффективности предоперационной терапии с учётом экспрессии компонентов АКТ/m-TOR сигнального пути, содержания белков, ассоциированных с аутофагией в ткани опухоли желудка.

7. Исследовать распределение мутаций, ассоциированных с ответом опухоли на терапию и изучить их связь с клинико-морфологическими особенностями опухоли.

8. Оценить взаимосвязь между молекулярно-генетическими характеристиками опухоли (включая мутационный профиль) и эффективностью проводимого лечения.

9. Исследовать экспрессию транскрипционных, ростовых факторов, компонентов АКТ/mTOR сигнального пути, а также белка LC3В ткани опухоли желудка в зависимости от инфицирования *Helicobacter pylori* и вируса Эпштейна-Барр.

10. Разработать логистическую модель, предсказывающую эффективность лечения у больных раком желудка.

11. Разработать персонифицированный алгоритм комбинированного лечения больных раком желудка.

Научная новизна

Впервые на основании комплексного клинико-морфологического и молекулярно-биологического анализа разработан алгоритм выбора схемы предоперационного лечения больных операбельным раком желудка с учетом морфологических и молекулярно-биологических особенностей опухоли, включая HER2-статус, PD-L1-статус, параметры сигнального пути АКТ/mTOR и уровень белков, ассоциированных с аутофагией.

Впервые в условиях применения тотальной предоперационной лекарственной терапии у больных операбельным раком желудка выполнен комплексный анализ особенностей хирургического этапа лечения,

непосредственных и отдаленных результатов, а также оценена возможность выполнения расширенных радикальных операций после завершения предоперационного лекарственного воздействия.

Впервые на клиническом материале показано, что применение тотальной предоперационной терапии, включающей химиотерапию, а в соответствующих клинических и молекулярно-биологических подгруппах – иммуно- и таргетную терапию, в сочетании с радикальным хирургическим лечением у больных операбельным раком желудка сопровождается увеличением частоты полной морфологической регрессии первичной опухоли (TRG1 по Mandard A.M.) по сравнению со стандартной периоперационной схемой FLOT 4+4. Установлено, что дополнительное включение таргетной или иммунной терапии к схеме FLOT8 с учетом молекулярного профиля опухоли ассоциировано с дальнейшим увеличением частоты полного патоморфологического ответа.

Впервые показано, что применение персонифицированного подхода к выбору предоперационной терапии у больных операбельным раком желудка ассоциировано с улучшением отдаленных результатов лечения, включая показатели общей трехлетней выживаемости, по сравнению со стандартной периоперационной химиотерапией и хирургическим лечением без использования персонализированного лекарственного компонента.

Установлено, что изменение экспрессии компонентов сигнального пути АКТ/mTOR, киназы AMPK и белка LC3B на различных этапах комбинированного лечения связано с формированием лекарственной резистентности рака желудка, что расширяет представления о патофизиологических механизмах устойчивости опухоли к проводимой терапии.

Впервые показано, что мутационный профиль опухоли, в том числе отсутствие мутаций в ряде ключевых генов, ассоциирован с вероятностью достижения выраженного патоморфологического ответа у больных операбельным раком желудка, получающих комбинированное лечение.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в ходе исследования результаты расширяют современные представления о патофизиологических механизмах формирования лекарственной резистентности рака желудка и роли молекулярно-генетических факторов в определении эффективности комбинированного лечения. Установлены взаимосвязи между экспрессией компонентов сигнального пути АКТ/mTOR, белков, ассоциированных с аутофагией, статусом PD-L1, HER2neu и клинικο-морфологическими характеристиками опухоли, что позволяет уточнить биологические основы вариабельности ответа на проводимую терапию.

Показано значение мутационного статуса опухоли, в том числе мутаций гена *TP53*, в формировании чувствительности к лекарственной терапии и прогнозе заболевания, что дополняет существующие представления о молекулярных детерминантах течения рака желудка.

Практическая значимость работы заключается в разработке и внедрении в клиническую практику персонифицированного алгоритма комбинированного лечения больных операбельным раком желудка, основанного на учете молекулярно-генетических и клинικο-морфологических особенностей опухоли. Алгоритм предусматривает применение тотальной предоперационной лекарственной терапии с возможным включением иммунных и таргетных препаратов в зависимости от молекулярного профиля опухоли и факторов прогноза.

Определен профиль токсичности тотальной комбинированной лекарственной терапии, а также сформулированы критерии отбора пациентов для данного вида лечения, что позволяет повысить безопасность и обоснованность применения данного подхода в клинической практике.

Показано, что перенос всех курсов лекарственной терапии на предоперационный этап у больных раком желудка сопровождается повышением комплаентности лечения до 93,9 %, что имеет существенное значение для реализации полной программы комбинированного лечения.

На основании анализа экспрессии компонентов сигнального пути АКТ/mTOR разработана математическая модель прогнозирования риска прогрессирования заболевания, обладающая высокой диагностической значимостью и потенциально применимая для стратификации пациентов и индивидуализации лечебной тактики.

Методология и методы исследования

В рамках настоящего исследования были изучены различные режимы лекарственной терапии у больных операбельным раком желудка.

В качестве базовой схемы химиотерапии применялась схема FLOT, включающая доцетаксел (50 мг/м^2 внутривенно капельно), оксалиплатин (85 мг/м^2 внутривенно капельно), кальция фолинат (200 мг/м^2 внутривенно капельно) и 5-фторурацил (2600 мг/м^2 в виде 24-часовой внутривенной инфузии) с интервалом между курсами 14 дней.

При PD-L1-позитивных опухолях дополнительно применялся пембролизумаб в дозе 200 мг 1 раз в 3 недели или 400 мг 1 раз в 6 недель. При HER2-положительных опухолях назначался трастузумаб в дозе 4 мг/кг (нагрузочная доза – 6 мг/кг) с введением в 1-й день курса.

Оценка нежелательных явлений проводилась в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений (СТСАЕ, версия 5.0).

Объем хирургического вмешательства определялся в зависимости от локализации опухоли в желудке. Во всех случаях выполнялись радикальные операции с достижением R0-резекции и проведением стандартной лимфодиссекции D2.

Оценка лечебного патоморфоза проводилась на операционном материале по шкале A. Mandard.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 24.0 и GraphPad Prism 10.0.

Методология диссертационной работы основана на применении современных молекулярно-биологических методов анализа, направленных на количественную оценку экспрессии генов и белков в опухолевой и условно нормальной ткани.

Определение уровня белков осуществлялось методом вестерн-блоттинга.

Количественная и аллель-специфическая полимеразная цепная реакция (ПЦР) проводилась с использованием стандартных протоколов амплификации нуклеиновых кислот с предварительным дизайном специфичных праймеров для исследуемых генов-мишеней.

Таргетное секвенирование генов-онкосупрессоров и онкогенов выполнялось с использованием универсальной панели.

Методологический подход включал анализ ассоциативных связей между молекулярно-биологическими характеристиками первичной опухоли, ее клинικο-морфологическими параметрами и особенностями течения заболевания с целью оценки их прогностической значимости.

Полученные результаты были обработаны с использованием адекватных методов статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. При сравнении нежелательных явлений лекарственной терапии по схемам FLOT8, FLOT8 в сочетании с иммуно- или таргетной терапией и FLOT 4+4 установлено, что профили токсичности являются сопоставимыми. Перенос всех курсов лекарственной терапии на предоперационный этап не оказывает отрицательного влияния на течение периоперационного периода.
2. Проведение тотальной предоперационной терапии с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли ассоциировано с улучшением отдаленных результатов лечения, включая показатели трехлетней общей и безрецидивной выживаемости, по сравнению со стандартными схемами комбинированного лечения и хирургическим вмешательством.

3. Установлено, что молекулярно-генетический профиль опухоли, включая отсутствие мутаций в ряде генов (*KRAS*, *PIK3CA*, *TP53*, *ERBB2*, *MAPK*, *SMAD4*, *CTNNB1*), ассоциирован с более высокой вероятностью достижения выраженного патоморфологического ответа на проводимую терапию. У данной категории пациентов отмечается более высокая частота полной морфологической регрессии опухоли, что свидетельствует о роли нарушений ключевых сигнальных путей (*RAS/RAF/MEK/ERK* и *PI3K/AKT/mTOR*) в формировании чувствительности опухоли к лечению.

4. Показано, что мутационный статус гена *TP53* ассоциирован с особенностями течения опухолевого процесса и эффективностью проводимой терапии у больных раком желудка, что указывает на его значимую роль в регуляции молекулярных механизмов опухолевой прогрессии, включая процессы ангиогенеза и иммунного ответа, через направленное изменение экспрессии генов *VEGFR2*, *PD-L1*, *PD-L2*, *VHL* и *PD-1*.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных результатов обеспечивается репрезентативностью выборки пациентов, применением современных методов клинико-морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического анализа, а также использованием сертифицированного высокотехнологичного оборудования.

Обоснованность выводов подтверждается применением адекватных методов статистической обработки данных, обеспечивающих достижение статистической значимости выявленных различий.

Основные положения и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на ряде научных мероприятий, в том числе: II онлайн-марафоне «Онлайн-осень 2021» (Москва, 2021), международной научно-практической конференции «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы» (Томск, 2021), Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и

Евразии (Астана, 2022), международной конференции «Генетические технологии в трансляционной биомедицине» (Томск, 2022), V Юбилейном Международном форуме онкологии и радиологии «For Life 2022» (Москва, 2022), заседаниях Томского областного общества онкологов (Томск, 2023, 2025), IV международном онлайн-марафоне «Онлайн-осень 2023» (Москва, 2023), II Форуме онкологов Сибири и Дальнего Востока (Барнаул, 2023), V онлайн-марафоне «Онлайн-весна 2024» (Москва, 2024), научно-практической конференции и мастер-классе «Торако-абдоминальная онкология: опухоли желудка» МРНЦ им. А.Ф. Цыба ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, 2024), VI международном онлайн-марафоне «Онлайн-весна 2025» (Москва, 2025), XIII съезде онкологов России (Уфа, 2025).

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 43 научных работы, в том числе 16 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Получено 5 патентов Российской Федерации на изобретение.

Внедрение результатов исследования

Основные положения и результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отделения абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук и используются при выборе тактики комбинированного лечения больных раком желудка.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, а именно п. 2 «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.)», п. 5 «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов», п. 10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов» и паспорту научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология, а именно п.1 «Исследование особенностей этиологических факторов, вызывающих развитие повреждения, и характера их воздействия на уровне клеток, органов и систем организма», п.6 «Изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин и механизмов развития неполного выздоровления и формирования хронического течения болезни», п. 11 «Разработка новых путей этиотропной и патогенетической терапии с учетом взаимодействия лечебных мероприятий с защитноприспособительными реакциями организма».

Личный вклад автора

Автором проведена разработка дизайна исследования, анализ современной литературы по теме диссертации, определены цели и задачи. Автор проводил набор пациентов для участия в исследовании, организацию клинической работы - определял тактику лечения пациентов, их рандомизацию на подгруппы, оценивал отдалённые и непосредственные результаты лечения. Автором самостоятельно выполнен статистический анализ данных, интерпретация полученных результатов, подготовлены научные публикации по материалам исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 245 страницах машинописного текста, состоит из введения, глав, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 34 рисунками. Список литературы содержит 306 источников, из них 65 отечественных и 241 зарубежных.

ГЛАВА 1

РАК ЖЕЛУДКА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

1.1 Распространённость рака желудка

В 2022 году в мире зарегистрировано свыше 1 миллиона новых случаев рака желудка (РЖ). Летальность в течение первого года после установления диагноза составляет около 50 % [95, 98 102, 115, 117, 229, 230, 250, 251]. В большинстве лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации этот показатель несколько выше, наиболее часто диагноз РЖ устанавливается врачами-онкологами на III-IV стадиях заболевания (до 60 % больных) [8, 9, 21, 28, 36, 39, 55, 51, 68, 215]. В 2022 году в России выявлено 26947 новых случаев РЖ [21].

Научно-технический прогресс в медицинской практике в последние годы открыл широкие возможности для совершенствования диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе онкологических, однако ранняя диагностика РЖ не превышает 15-20 %. Нигде в мире, кроме ряда стран Юго-Восточной Азии и Японии, не существует скрининговых государственных программ для выявления данного заболевания. Это связано, прежде всего, с тем, что в руках онкологов на сегодняшний день отсутствуют дешёвые и простые методы обследования пациентов РЖ, не разработаны специфические онкомаркеры, а также не внедрены массовые профилактические мероприятия в повседневную клиническую практику. В Японии ранний РЖ диагностируется у 30-60 % больных, впервые обратившихся за помощью, однако в Западной Европе этот процент намного ниже и по данным различных авторов составляет 14-17 % всех выявленных случаев [93, 121, 144, 200, 245].

Стоит отметить, что за последние пять лет отмечено снижение уровня заболеваемости РЖ более чем на 25 %. Вероятнее всего это связано с проведением своевременной эрадикационной терапии *H. pylori* [24, 42, 47, 76, 88, 113, 176]. Несмотря на это, возросла частота встречаемости агрессивных форм

РЖ: проксимальных локализаций рака, преобладание инфильтративных форм роста с низкой степенью дифференцировки, перстневидноклеточного рака, а также случаев новообразований, которые при первичном обращении уже имеют лимфогенное метастазирование. Кроме того, отмечен рост заболеваемости РЖ в молодом возрасте [11, 35, 37].

Сегодня хирургическое вмешательство является основным методом лечения больных РЖ [22, 55]. Эффективность хирургического лечения зависит от стадии, морфологической структуры опухоли, расположения опухоли в органе, правильно выбранного доступа и объема операции. Для ранних стадий рака желудка (0-IA), Tis-T1N0M0 наряду со стандартным хирургическим лечением возможно выполнение эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка или эндоскопической резекции слизистой оболочки с диссекцией подслизистого слоя без потери онкологической эффективности лечения [121, 127, 163, 200, 261, 271, 278, 295]. Показаниями для такого вида операции является: размер опухоли до 2 см, без изъязвления, высокодифференцированная аденокарцинома и опухоль определяется только в пределах слизистой оболочки (клинический T1a), без инвазии в подслизистый слой. Если при плановом морфологическом исследовании операционного материала выявлена лимфоваскулярная или периневральная инвазия, то рекомендуется выполнить стандартное хирургическое лечение с лимфодиссекцией D1. Япония удерживает мировое лидерство в области эндоскопического лечения раннего рака желудка. Согласно данным М. Miyata (2000) из 256 пациентов, перенесших резекцию слизистой (ЭРС), пятилетний порог выживаемости преодолели 95 % пациентов. Японские эксперты считают наиболее эффективной методику электрорезекции с применением специального дистального колпачка. Данное вмешательства показано при опухолях диаметром до 2 см без врастания в мышечную пластинку слизистой, чаще всего типов I, IIa и IIb. При типе IIc (углубленном) операцию проводят с осторожностью, так как высок риск поражения подслизистого слоя, что в 12-21 % случаев сопровождается метастазами в регионарные лимфоузлы. Данная методика предполагает строгий тотальный контроль слизистой: использование уточняющих эндоскопических

технологий (хромоскопия, NBI) для исключения множественных очагов опухоли, а также должна быть оценена глубины инвазии опухоли посредством эндоУЗИ. Для выполнения данной методики необходим тщательный отбор пациентов, тогда малоинвазивное вмешательство будет безопасным и радикальным.

В отношении же локализованных форм РЖ (T2-4N1-3M0) оптимальным методом лечения в настоящее время является комбинация радикального хирургического вмешательства с периоперационной полихимиотерапией. Стандартом хирургического лечения для данной категории пациентов признана перигастральная лимфодиссекция в объёме D2 [22, 184]. Этот объём хирургического вмешательства не ухудшает непосредственных результатов лечения и увеличивает 5-летнюю выживаемость. Попытки эскалации объёма радикальной операции, а именно выполнения перигастральной лимфодиссекции D3-4, левосторонней верхней эвисцерации брюшной полости, достоверно не привели к улучшению отдалённых результатов лечения, а расширение объёма выполняемых операций сопровождалось значимо большим числом послеоперационных осложнений, уровнем послеоперационной летальности, снижением качества жизни радикально оперированных больных РЖ.

Причиной неудовлетворительных результатов хирургического лечения РЖ, по данным литературы, является прежде всего наличие у пациента микроскопических очагов на момент первичного обращения, не выявляемые стандартными методами диагностики (КТ, МРТ, УЗИ), что является одной из самых сложных проблем в онкологии [21, 28, 68, 215]. Большинство исследователей, занимающихся данной проблемой, одним из путей улучшения отдаленных результатов лечения РЖ связывают с разработкой и внедрением в клиническую практику комбинированных методов лечения, с включением лекарственной, в том числе таргетной и иммунной терапией, назначение которых позволяют воздействовать как на первичную опухоль, так и на возможные микрометастазы. Целесообразность использования химиотерапии как метода комбинированного лечения больных операбельным раком желудка показана во

многих международных исследованиях. Это связано, в том числе, с применением новых эффективных противоопухолевых препаратов и их комбинаций. Использование дополнительных методов терапии помогает снизить агрессивность раковых клеток и уменьшить размер основного очага. Это создает условия для повышения радикальности проводимого хирургического вмешательства, что в свою очередь улучшает отдалённые результаты.

1.2 Хирургическое лечение рака желудка

В настоящее время достаточно четко определены основные принципы хирургического лечения больных РЖ, радикальные операции, помимо удаления основного очага, включают обязательную лимфодиссекцию. Первое крупное рандомизированное исследование было проведено Bonenkamp et al., в него было включено 80 клинических центрах Нидерландов. В данном исследовании проведено сравнение лимфодиссекции в объеме D1 и D2, в него было включено 711 пациентов с IA-IV стадиями РЖ. Пациенты были разделены на две когорты: первая когорта-лимфодиссекция D1, вторая лимфодиссекция D2 [138, 139, 180]. Пятилетняя общая выживаемость, при оценке отдалённых результатов исследования, в группах статистически не различалась (D1- 45 %; D2 47 %, ОР 1,09, 95 % ДИ, 0,94-1,27). Школа японского проф. М. Магуама [185] является основателем данного направления, имеющего характер хирургической доктрины. Именно японскими хирургами разработаны варианты лимфодиссекции, которые стали рутинной в практике хирургов-онкологов во всём мире.

Варианты лимфодиссекции при раке желудка представлены в таблице 1 (таблица 1).

Таблица 1 – Тип хирургического вмешательства в зависимости от объема лимфодиссекции

Тип оперативного вмешательства	Объем лимфодиссекции		
	N ₁	N ₂	N ₃
Стандартная гастрэктомия D ₁	+	-	-
Расширенная гастрэктомия D ₂	+	+	-
Расширенная гастрэктомия D ₃	+	+	+

В 1992 году, на ежегодном конгрессе JRSGC представлены отдаленные обобщенные результаты лечения больных РЖ из 98 клиник Японии, в данное обобщённое исследование были включены более чем 61 тыс. Переход от стандарта D1 (удаление перигастральных лимфоузлов) к D2 (удаление лимфоузлов вдоль ветвей чревного ствола, печёночной артерии, селезёночной и ГДС) долгое время был предметом дискуссий, но современные мета-анализы и многолетние наблюдения подтверждают преимущество более расширенных операций особенно у пациентов с местнораспространённым заболеванием.

В нашей стране также накоплен значительный опыт по выполнению операций с лимфодиссекцией в объёме D2. Родоначальником его в РФ стал Давыдов М. И., имя которого навсегда вбито в историю российской онкохирургии. Тем не менее хочется отметить, что лимфодиссекция в объёме D2 при наличии опухолевых клеток в удаленных лимфоузлах (N+), не показала увеличения показателей отдаленной выживаемости. Стоит отметить, что при N+ получено более, чем двукратное увеличение продолжительности жизни больных РЖ, но показатель 5-летней выживаемости при этом равный 21 % нельзя признать удовлетворительным. Поэтому в современной онкологии, многие отечественные и зарубежные ученые поддерживают стратегию комбинированного лечения РЖ, особенно это касается его местнораспространённых форм [1, 19, 23, 44, 104, 163, 165, 166, 170, 204, 217, 218, 238, 256, 281], а также назначения лекарственной терапии согласно молекулярно-генетическим особенностям опухоли [57, 61, 135, 170, 247, 251, 253, 254, 298, 299, 303].

1.3 Лекарственная терапия рака желудка

В настоящее время, благодаря развитию молекулярной онкологии, широко используется персонифицированный подход в лечение опухолей различных локализаций [2, 4]. Длительное время при диссеминированных и неоперабельных формах РЖ химиотерапия использовалась как основной метод лечения пациентов [75, 94, 126, 140, 145, 191, 195, 211, 213, 214, 225, 239, 245, 278]. Однако за последние годы лекарственная терапия РЖ претерпела значительные изменения.

У больных диссеминированным РЖ химиотерапия во многих рандомизированных исследованиях доказала свою эффективность по сравнению с симптоматической терапией как в плане увеличения продолжительности жизни пациентов, так и повышении её качества [145]. В настоящее время в клинической практике врача-онколога имеется достаточно большое количество цитостатиков, применяемых для лечения РЖ. Основными уже долгие годы по-прежнему остаются препараты платины, такие как карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин. [92, 94, 108, 187, 295, 286, 290]. А также препараты из группы фторпиримидинов, помимо 5-ФУ, это капецитабин. Достаточно активно используются многочасовые режимы полихимиотерапии, такие как режим FOLFOX, FOLFIRI, FLOT. Так же продолжается использование таких препаратов как этопозид, доксорубицин, паклитаксел, доцетаксел. В настоящее время изучены различные комбинации этих препаратов. В настоящее время при операбельном раке желудка существует три основных направления цитостатической терапии: предоперационная (неоадьювантная) полихимиотерапия, периоперационная полихимиотерапия и адьювантное лечение, которое назначается, после радикальных операций. В прошлом веке проведено ни одно рандомизированное исследование, которые продемонстрировали эффективность ПХТ при РЖ [92, 88, 92, 122]. По-прежнему комбинация на основе препаратов платины демонстрируют некоторые преимущества. Высказывается мнение о высокой токсичности указанных режимов. В арсенале онколога в настоящее время, есть несколько схем лекарственного лечения больных диссеминированным РЖ [71, 72, 147, 149, 151].

Активно изучается в последние годы возможность применения препаратов из группы таксанов, а также назначение иринотекана при лечении РЖ. Эффективность этих препаратов при назначении в монорежиме не превышает 23 %. Сочетанное же их применение, а также назначение совместно с препаратами платины повысило этот показатель у 37 %, при средней продолжительности жизни пациента до 10,4 месяца [200].

До сих пор остаётся нерешённым вопрос о целесообразности применения адъювантной химиотерапии у больных операбельным РЖ, в связи с тем, что отсутствует оценка эффективности проводимой терапии. Поэтому все большее число онкологов возлагают надежды на предоперационную (периоперационная, неоадъювантная) полихимиотерапию. Сторонники данного вида лечения выделяют следующие преимущества этого метода [1, 25, 50, 58, 60, 73, 74, 82, 91, 119, 158, 246, 268]:

1. Состояние пациента до операции обычно лучше, чем после операции, что в свою очередь не требуется редукция дозы цитостатиков;
2. Не нарушено кровоснабжение и лимф отток от опухоли, что может сыграть определенную роль в эффективности химиотерапии;
3. Уменьшение объема опухоли, увеличение частоты R0 резекций;
4. Улучшение локального контроля опухоли;
5. Возможность оценки эффективности лечения;
6. Не оказывает негативного влияния на хирургический этап лечения, не увеличивает количества послеоперационных осложнений и летальности.

В настоящее время в мире опубликованы результаты нескольких рандомизированных исследований, показавших эффективность неоадъювантной терапии при РЖ, эти исследования проводились как в Европе, так и в Азии.

Так, в конце 2013 года были выпущены совместные рекомендации Европейского и Японского общества онкологов, в основу которых легли на результатах многолетних многоцентровых исследований (MAGIC, FNCLCC). Классическое исследование MAGIC (1994–2002 гг.) впервые показало эффективность периоперационной терапии у больных операбельным РЖ. В данное

исследование было включено 503 пациент, по результатам обследования у которых, выявлен операбельный РЖ, а также пациенты с резектабельным раком пищеводно-желудочного перехода. Все больные рандомизировались на две репрезентативные группы: в первой из которых им назначалось 3 курса периоперационной ПХТ по схеме ECF до операции и 3 курса ПХТ в адьювантном режиме, а во второй только хирургическое лечения. Большинству пациентов как первой, так и второй групп было выполнено хирургическое вмешательство в объёме R0 резекции (у 69 % больных из группы ХТ и у 66 % - из хирургической группы, соответственно). До операции химиотерапии удалось завершить у 86 % пациентов, включенных в исследование. В то время как послеоперационный этап лекарственной терапии начали лишь 55 % больных, а полностью завершили лишь 42 %. Несмотря на это, исследование MAGIC показало статистически значимое увеличение общей 5-летней выживаемости в группе периоперационной полихимиотерапии по сравнению с хирургией: 36 % против 23 %. По характеру и тяжести послеоперационных осложнений группы были сопоставимы, как и по показателям послеоперационной летальности [94, 187, 241].

В другое исследование, проведённом французскими учёными FNCLCC [280], были включены 226 больных операбельным раком желудка, которые также были разделены на две репрезентативные группы: первая группа (113 пациентов) получали периоперационную химиотерапию по схеме 5ФУ+цисплатин, в объёме 2 цикла перед операцией, 2 цикла после, а группа сравнения получала (n = 113) только с хирургическим лечением (113 пациентов). После хирургического лечения в том случае, если был подтверждён ответ опухоли на терапию пациентам проводилось еще 4 цикла ПХТ по прежней схеме. По результатам проведённого исследования, как и в исследовании MAGIC большинство пациентов (87 %) полностью завершили предоперационный этап ПХТ, в то время как послеоперационный этап лечения завершили лишь 48 % пациентов. По результатам данного исследования было продемонстрировано, что показатели безрецидивной и общей пятилетней выживаемости значимо выше в группе больных, которые получали периоперационную ПХТ по сравнению с пациентами

из группы контроля, которым было проведено только хирургическое лечение. 38 % против 24 % и 34 % против 21 %, соответственно [34].

Эффективность неоадьювантной химиотерапии была изучена в немецком рандомизированном исследовании III фазы European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 40954 [264, 265]. Когорта из 144 пациентов с диагнозом кардиоэзофагеальный рак и рак желудка со стадией опухолевого процесса cT3-4. Все больные были рандомизированы на две репрезентативные группы. Первую группы составили пациенты предоперационно получавшие 2 курса полихимиотерапии по схеме: цисплатин в дозе 50 мг/м^2 , лейковорин в дозе 500 мг/м^2 и 5-фторурацила в дозе 2000 мг/м^2 в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й, 29-й и 36-й дни), вторую группу составили больные, получавшие только оперативное лечение. Первоначально было запланировано участие 360 пациентов, однако набор был прекращен ранее из-за медленного включения больных в сравниваемые группы. Авторы не выявили ни преимуществ в показателях 2-х летней общей выживаемости в группе больных, получавших НАХТ, - 72,7 % против 69,9 % в группе пациентов с только хирургическим лечением (HR 0,84, 95 % ДИ: 0,52-1,35, $p = 0,466$), ни в улучшении времени до прогрессирования (HR 0,76; 95 % ДИ: 0,49-1,16; $p = 0,20$). У 5 (7,1 %) пациентов был полный патологический ответ после неоадьювантной терапии. Авторы пришли к выводу, что отсутствие преимущества в общей выживаемости при использовании неоадьювантной химиотерапии, вероятнее всего, было связано с незавершенностью исследования и более высокой частотой выполнения радикальных операций с перигастральной лимфодиссекцией в объеме D2 - более чем у 90 % больных, включенных в сравниваемые группы данного исследования против 40 % в исследовании MAGIC.

Прорывным исследованием в онкологии, а частности в лекарственной терапии операбельного РЖ по праву можно считать исследование FLOT, которое было проведено группой немецких авторов, а результаты опубликованы в 2017 году [71]. Схема FLOT, предложенная исследователями, включающая в себя: доцетаксел, лейковорин, оксалиплатин в стандартных дозах, а также 24-инфузию

5-фторурацила каждые 2 недели, в качестве периоперационной ПХТ в режиме 4+4 [154–156]. В рандомизированное исследование было включено 716 пациентов, с операбельной аденокарциномой желудка, которые были разделены на две репрезентативные группы. Первая группа пациентов получала периоперационную ПХТ по схеме FLOT ($n = 356$), в качестве группы контроля была выбрана по схеме ECF ($n = 360$). Переход на периоперационную терапию по схеме FLOT привел к клинически выраженному улучшению прогноза: медиана общей выживаемости достигла 50 месяцев, что на 15 месяцев превышает результаты стандартной терапии антрациклинами (HR 0,77; 95 % ДИ: 0,63-0,94, $p = 0,012$). А также увеличить показатели общей 3-летней выживаемости с 57 % до 48 % соответственно. При проведении периоперационной терапии по схеме FLOT также проведена оценка нежелательных явлений, среди которых превалировала гематологическая токсичность, в виде нейтропении различной степени выраженности, в то время как у пациентов, получавших лечение по схеме ECF/ECX значительно чаще встречалась тошнота 3-4 степени. Таким образом, данное исследование продемонстрировало более высокие результаты эффективности FLOT по сравнению с схемой ECF/ECX. Данная схема стала стандартной, в том числе в России. Исследователи разработали показания к её применению, основными из которых явилась местное распространение опухоли выше уровня $cT>1N0$, а также схема рекомендована при регионарном распространении опухолевого процесса $N+$. Наиболее часто, среди практикующих онкологов РФ применяется программа «4 + операция + 4». В клинических рекомендациях отмечено, что схема FLOT может быть заменена на схему FOLFOX. Пациенты получают в том, и в другом случае 4 курса ПХТ в неоадьювантном режиме, затем после стандартного перерыва, который длится 4-6 недель выполняется оперативный этап лечения, а через 6-8 недель после него еще 4 курса ПХТ в адьювантном режиме по аналогичной схеме.

Основным из недостатков как исследования MAGIC, так и исследования FLOT4 на наш взгляд является то, что если предоперационный этап получает большинство пациентов (90 %), то послеоперационные курсы не завершили

практически 50 % пациентов. Результаты обоих исследований подтверждают, что неоадьювантная химиотерапия способствует уменьшению размеров опухоли, тем самым уменьшается стадия заболевания. Это приводит к большему числу радикальных операций (R0), что, в свою очередь, создает фундамент для продления безрецидивного периода и общей продолжительности жизни пациентов. Однако, после проведенного хирургического вмешательства отмечается снижение соматического статуса пациента, возникают пострезекционные растройства (особенно после гастрэктомий) и многие пациенты просто отказываются от послеоперационного этапа ПХТ. В отличие от неоадьювантного этапа, где патоморфоз опухоли служит четким индикатором чувствительности, послеоперационное лечение проводится вслепую – в расчете на удаление микрометастазов, которые невозможно визуализировать стандартными методами. Концепция переноса всех курсов химиотерапии на дооперационный этап при раке желудка – так называемая тотальная неоадьювантная терапия (TNT) – сейчас активно обсуждается. Этот подход показал свою эффективность из протоколов лечения рака прямой кишки, легкого и молочной железы, где он уже стал стандартом.

Представляет интерес исследование NeoFLOT, которое посвящено тотальной НАХТ, когда пациенты получали шесть курсов лекарственной терапии до операции [222]. Медиана выживаемости без прогрессирования в данном исследовании составила 32,9 месяцев, годовая выживаемость без прогрессирования зафиксирована 67,2 %. Однако более половины пациентов в этом исследовании продолжили получать химиотерапию в адьювантном режиме после операции, решение принималось по решению врачей, что ограничивает чистоту анализа отдаленных результатов исследования. В настоящее время ученых-онкологов все чаще волнует вопрос переноса всех курсов ПХТ на предоперационный этап лечения. Несмотря на большое число проведенных рандомизированных исследований и живой интерес к периоперационной и НАХТ, единой стратегии лечения пациентов РЖ пока нет. Вероятнее всего, улучшение

результатов лечения, будет связано с более глубоким пониманием биологии опухоли и последующим персонифицированным подходом [37, 45, 89, 288, 289].

1.3.1 Молекулярные подтипы рака желудка

Согласно современным научным данным рак желудка является генетически гетерогенным заболеванием, в развитие которого принимают участие несколько различных патофизиологических путей [80].

Гистологическая классификация РЖ исторически основывалась на классификационных системах Lauren (1965) [159] и Всемирной организации здравоохранения, которые в настоящее время не оказывают значительного влияния на выбор тактики лечения и являются ненадежными прогностическими маркерами. В связи с этим в 2006 году был запущен пилотный проект TCGA (The Cancer Genome Atlas) [14, 179, 196, 258], в рамках которого исследовалось 20 наиболее распространенных типов опухолей с наихудшим прогнозом, в том числе, рак желудка. Одной из задач проекта было определение подтипов рака желудка, основываясь на генетических изменениях, на основании молекулярно-генетического типирования. В 2014 году были опубликованы результаты данного исследования и предложена следующая молекулярная классификация РЖ (The Cancer Genome Atlas Research Network):

- опухоли положительные на вирус Эпштейна-Барр, которые отображают текущие мутации PIK3CA, крайней гиперметилованием ДНК и амплификации JAK2, CD274 (также известный как PD-L1) и PDCD1LG2 (также известный как PD-L2) – 9 %;
- микросателлитные нестабильные опухоли, которые показывают повышенную частоту мутаций, в том числе мутаций генов, кодирующих онкогенные белки – 22 %;
- геномно-стабильные опухоли, которые характерны для диффузного гистологического варианта и мутаций RHOA или слияния с участием Р-семейных ГТФ активации белков – 20 %;

- опухоли с хромосомной нестабильностью, которые показывают заметное фокусное усиление рецепторов тирозинкиназ – 50 %.

Идентификация этих подтипов обеспечивает дорожную карту для стратификации терапии пациентов (Atlas Research Network, 2014).

Используя профилирование экспрессии генов опухоли, авторы смогли генерировать сигнатуры экспрессии РНК, которые соответствовали четырем основным подтипам TCGA и впоследствии применяли эти сигнатуры при наборе данных пациентов, увеличив продолжительность клинического наблюдения. Авторы исследования отметили, что подтип вирус Эпштейна-Барр связан с наиболее благоприятным прогнозом, за которым следуют подтипы микросателитные нестабильные опухоли (MSI high) и опухоли с хромосомной нестабильностью [31, 53, 59, 75 156, 198], который из четырех подтипов имел наихудший прогноз. Наряду с различиями в выживаемости вариабельность терапевтического ответа на адъювантную химиотерапию в разных подтипах отличалась, причем наилучшие результаты были у больных РЖ с хромосомной нестабильностью (HR 0,39, 95 % ДИ: 0,16-0,94, $p = 0,03$). И наоборот, наименьшее преимущество от адъювантной терапии оказалось для пациентов с подтипом GS (опухоли со стабильным геномом) (HR 0,83, 95 % ДИ: 0,36-1,89, $p = 0,65$). Было обнаружено, что адъювантная химиотерапия обеспечивает умеренную пользу пациентам с подтипом MSI (HR 0,55, 95 % ДИ: 0,22-1,3, $p = 0,18$). Так же была разработана формула оценки риска рецидива:

TCGA шкала риска raw = $(1 - \text{вероятность EBV}) + (1 - \text{вероятность MSI}) + (\text{вероятность GS} \times 2) + \text{Вероятность CIN}$.

Результаты могут варьироваться от 3,2 до 85,27, при этом риск рецидива определяется как: низкий риск (<20), промежуточный риск (20-30) и высокий риск рецидива (> 30). Данная формула оценки рецидивов TCGA сформирована на основании того, что EBV и MSI связаны с лучшим прогнозом, и поэтому учитывается их обратная вероятность EBV и MSI. С другой стороны, значение экспрессии гена GS удваивается и добавляется к оценке риска, чтобы отразить его негативный вклад. Однако необходимы дальнейшие проспективные исследования

для стандартизации и оптимизации его использования в клинической практике [141, 174].

Примерно в 15 % случаев рак желудка ассоциирован с вирусом Эпштейна-Барр (EBV). Для этой группы характерна высокая экспрессия белка PD-L1, что свидетельствует об активном привлечении иммунных клеток в микроокружение опухоли. Данная особенность делает EBV-положительный подтип наиболее перспективной мишенью для применения ингибиторов иммунных контрольных точек. [30, 150, 190, 203, 207, 208, 226]. Вирус Epstein-Barr – это лимфотропный вирус герпеса с большой двухцепочечной ДНК, исторически ассоциированный с лимфомой Беркитта, из которой вирус был впервые выделен 50 лет назад. ВЭБ ассоциирован с различными заболеваниями: мононуклеозом, карциномой носоглотки, аутоиммунными заболеваниями и раком желудка. Эпштейна-Барр вирус-ассоциированный рак желудка (EBVaGC) представляет собой этиологически обособленный молекулярный подтип аденокарциномы. Патогенез данной формы обусловлен злокачественной трансформацией и последующим моноклональным делением эпителиальных клеток слизистой желудка, инфицированных вирусом.

Многочисленные исследования в разных частях мира выявили присутствие ВЭБ в 5-16 % случаев больных РЖ, что подтверждает его возможную роль в качестве этиологического агента. У пациентов мужского пола вероятность наличия ВЭБ-положительных опухолей была выше, чем у пациенток женского пола, как и выше вероятность возникновения опухолей желудка [298]. Отмечено, что ВЭБ связан с редкой тенденцией к метастазированию в лимфатические узлы и отличается более низким уровнем смертности в различных популяциях [20, 30]. Несмотря на то что эпителиальные клетки желудка не экспрессируют характерный для В-лимфоцитов рецептор CD21, вирус Эпштейна - Барр способен проникать в них, однако точный механизм данного процесса остаётся предметом научных исследований. Эпителиоциты желудка не экспрессируют рецептор CD21, как В-лимфоциты, поэтому проникновение в них вируса таким способом не представляется возможным. Предположительно, ВЭБ может сливаться с клеткой

хозяина через взаимодействие вирусного белка с интегринами. Для данного подтипа аденокарциномы (ВЭБ+-РЖ) патогномоничен моноклональный характер роста, при котором вся опухолевая популяция происходит из единичной инфицированной клетки-предшественницы. Это отчасти объясняет ранний процесс желудочного канцерогенеза. ВЭБ-ассоциированная аденокарцинома обладает наибольшей иммуногенностью. Отмечается высокое содержание CD8+ опухоль инфильтрирующих лимфоцитов. Вследствие амплификаций *CD274* и *PDCD1LG2*, происходит высокая экспрессия лигандов программируемой гибели (programmed death ligands, PD-L1 и PD-L2) [66, 157, 165], которые обычно экспрессируются на поверхности антигенпрезентирующих клеток и соединяются с рецептором программируемой смерти (Programmed cell death protein 1, PD-1) на мембране Т-лимфоцита, из-за чего последний теряет способность к уничтожению опухолевой клетки. Таким образом, происходит ослабление противоопухолевого иммунитета.

В ВЭБ+ случаях РЖ были так же обнаружены амплификации генов *JAK2* и *ERBB2*, и делеции *PTEN*, *SMAD4*, и *ARID1A*. Передача сигналов JAK2/STAT3 играет важную роль в пролиферации, дифференцировке и апоптозе и интенсивно изучается при РЖ [211]. Белок ARID1A действует как опухолевый супрессор, при этом вирус напрямую не подавляет его экспрессию. При раке желудка, ассоциированном с вирусом Эпштейна - Барр, в гене *BCOR* регулярно обнаруживаются мутационные изменения, влекущие за собой подавление его экспрессии. Такие нарушения создают предрасполагающую среду для транслокации вирусного генома в ядро клетки-хозяина и последующего эпигенетического ремоделирования - аномального метилирования генов-мишеней. В физиологических условиях ген *BCOR* отвечает за синтез белка-корепрессора, носящего то же название. Данный белок специфически связывается с транскрипционным фактором *BCL6* посредством его POZ-домена, обеспечивая регуляцию экспрессии генов. Поскольку *BCL6* управляет развитием герминативных центров в лимфоидной ткани и контролирует процессы апоптоза,

нарушение работы связки BCOR-BCL6 способствует выживанию опухолевых клеток и прогрессированию заболевания.

Экспериментальные данные свидетельствуют, что вирусный белок LMP2A запускает каскад молекулярных событий в клетках хозяина: он индуцирует активность ДНК-метилтрансферазы типа I, что приводит к гиперметилованию ДНК, одновременно повышая уровень экспрессии сурвинуина и инициируя активацию киназной сигнальной каскады ERK/MAPK1. Ученые разделились во мнении, запускает ли механизм метилирования ВЭБ, или же в условиях защиты клетки от гиперметилования происходит подавление генов вируса. Также существует мнение о значимой роли микроРНК в составе экзосом в моделировании опухолевого микроокружения при ВЭБ+ РЖ [20].

Множественное метилирование генов при ВЭБ+-опухолях позволяет отнести их к фенотипу метилирования CpG-сайтов промоторных участков генов (CpG island methylation phenotype, CIMP).

В случае ВЭБ это будет относиться к промоторам генов p14, Е-кадгерина и APC (активирующих путь APC/ β -катенин/Е-кадгерин), CDKN2A, отвечающего за экспрессию белка p16 (активирует путь p16/Rb/CDK4). В этом случае не будет происходить остановки клетки в фазе G1 клеточного цикла, что приведёт к активной пролиферации, а также может быть спровоцирована адгезия или инвазия в соседние ткани, что по итогу обеспечит агрессивное поведение опухоли [9, 39, 204].

Примерно 80 % ВЭБ-позитивных опухолей содержат мутации в гене *PIK3CA*, который кодирует фосфатидилинозитол-3-киназу (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) [39]. *PIK3CA* является вторым наиболее часто мутирующим геном во многих типах рака. Мутации в *PIK3CA* были обнаружены в 3-42 % других подтипов РЖ и в ВЭБ+ случаях. Амплификации гена *PIK3CA* способствуют клеточной пролиферации путем активации PI3K/АКТ/mTOR-пути. Генетическая поломка в гене *PIK3CA* может возникнуть еще до заражения вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). В этом сценарии вирус выступает в роли «ускорителя» онкогенеза:

его белок LMP2A имитирует клеточные сигналы, постоянно подпитывая путь PI3K/Akt/mTOR. Дополнительно ВЭБ «выключает» защитные механизмы клетки, блокируя гены-супрессоры через метилирование их промоторов. Это создает эффект двойного удара, который выводит активацию проопухолевого пути на максимальный уровень.

1.3.2 Иммуноterapia рака желудка

Применение иммунотерапии в онкологии, в настоящее время, выходит на передовые позиции [38, 135, 152, 194, 208, 209, 224, 262, 279, 300, 306], расширяются показания к ее назначению при опухолях различных локализаций.

Достижения в области улучшения как непосредственных, так и отдалённых результатов терапии, особенно при меланоме - заболевании, где данный подход продемонстрировал максимальную эффективность, - стали основанием для включения этой стратегии в стандарт лечения не только меланомы, но и рака желудка (РЖ). Вместе с тем для окончательной оценки её потенциала необходимы дополнительные исследования [99, 120]. Несмотря на обнадеживающие клинические данные, вопрос оптимизации иммунотерапии требует дополнительных исследований. Значительный прогресс в этом направлении связан с идентификацией прогностических биомаркеров, позволивших выделить категории пациентов, получающих максимальную пользу от иммунотерапевтического подхода. В настоящее время активно изучаются такие потенциальные маркёры, как уровень экспрессии PD-L1, микросателлитная нестабильность (MSI), характер иммунного микроокружения опухоли (соотношение CD8⁺-лимфоцитов и регуляторных Т-клеток), а также опухолевая нагрузка мутациями (tumor mutational burden, TMB).

Что касается РЖ, по данным различных авторов, частота встречаемости гиперэкспрессии PD-L1 составляет 27-59 %, MSI = 8-18 % [57].

В 2014 году пембролизумаб - моноклональное антитело к рецептору PD-1 получил регистрацию для лечения меланомы. В том же году на конгрессе ESMO

были представлены результаты исследования фазы Ib, включившего 39 пациентов с химиорефрактерным метастатическим раком желудка и желудочно-пищеводного перехода, экспрессирующим PD-L1 на поверхности более 1 % опухолевых клеток. На фоне терапии пембролизумабом объективный противоопухолевый ответ был достигнут у 31 % больных, при этом медиана продолжительности ответа составила шесть месяцев. Установлена прямая корреляция между уровнем экспрессии PD-L1 и частотой достижения объективного ответа. Медиана продолжительности объективного ответа на терапию составила шесть месяцев. При этом выявлена положительная корреляция между уровнем экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках и частотой достижения объективного противоопухолевого ответа. В 2019 году пембролизумаб рекомендован в России к применению во II (при PD-L1 CPS > 10) и последующих (при PD-L1 CPS > 1) линиях лечения при метастатическом РЖ [89, 157].

Механизм действия пембролизумаба - гуманизированного моноклонального антитела подкласса IgG4 - заключается в селективной блокаде рецептора PD-1, предотвращающей его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2. Наиболее валидированными прогностическими маркерами эффективности иммунотерапии на сегодняшний день считаются комбинированный положительный показатель экспрессии PD-L1 (CPS) и статус микросателлитной нестабильности (MSI) [26, 27, 45, 46, 261]. В качестве терапии первой линии при метастатическом раке желудка (мРЖ) рекомендованы схемы, сочетающие ингибиторы PD-1 (пембролизумаб или ниволумаб) с химиотерапевтическими режимами на основе платиновых препаратов [140, 227]. Вместе с тем клиническая значимость пограничных значений CPS остаётся дискуссионной: оптимальный порог экспрессии PD-L1, обеспечивающий максимальную пользу от иммунотерапии, до конца не определён. В исследовании Kang Y.K. [146] показано, что назначение ниволумаба в поздних линиях терапии мРЖ ассоциировано со скромным приростом общей выживаемости (1,2 месяца), причём данный эффект не зависел от экспрессии PD-L1. Подтверждение ограниченной эффективности иммунотерапии, а именно пембролизумаба, в данной популяции получено в

KEYNOTE-059: среди пациентов с PD-L1-позитивными опухолями объективный ответ отмечен у 15,5 % больных, а медиана общей выживаемости составила 5,6 месяцев [86].

Вторым маркером потенциальной чувствительности опухоли к терапии ингибиторами иммунных контрольных точек является MSI. Согласно классификации аденокарцином желудка, предложенной консорциумом TCGA, признак микросателлитной нестабильности высокого уровня (MSI-H) выявляется примерно у 22 % пациентов. Вместе с тем в условиях реальной клинической практики, включая Российскую Федерацию, частота данного биомаркера при метастатическом раке желудка оказывается существенно ниже - в диапазоне 3 - 10 % [22,57].

По аналогии с MSI статусом для лечения и планирования адъювантной терапии при раке ободочной кишки был проведен ретроспективный анализ исследования MAGIC. Была оценена роль дефицита в системе репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR) (dMMR) и микросателлитной нестабильности (MSI) среди исследуемых РЖ [187]. При детекции повреждений ДНК с помощью системы MMR установлено, что такие РЖ характеризуются высокой мутационной нагрузкой, приводящей к более выраженному укрыванию опухолевых неоантигенов, которые могут обеспечить лучший противоопухолевый иммунный ответ. Из 503 пациентов, включенных в исследование MAGIC, у 303, в конечном счете, удалось успешно определить статус опухоли MSI. MSI-low опухоли определили у 283 пациентов, в то время как у 20 пациентов было обнаружено MSI-High опухоли (MSI-H), что составило 6,6 %. Smyth с коллегами провели подгрупповой мета-анализ, оценив эффективность комбинированного лечения (хирургическое вмешательство с последующей адъювантной полихимиотерапией) в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности (MSI) опухоли. Было показано, что у пациентов с микросателлитно стабильными (MSS) опухолями медиана общей выживаемости составила 22,5 месяца, тогда как в группе с микросателлитной нестабильностью (MSI-H) этот показатель оказался значительно ниже - 9,6 месяца

(ОР 2,22, 95 % ДИ 1,02-4,85, $p = 0,04$). В другом крупном метаанализе, результаты которого были опубликованы в 2019 году [199], было также проведено сравнение пациентов с микросателлитной нестабильностью. Основной целью данного анализа являлась оценка эффективности комбинированного лечения операбельного РЖ и КЭР. В когорте из 1556 пациентов частота выявления микросателлитной нестабильности (MSI-H) составила 7,8 % ($n = 121$). Дальнейший анализ продемонстрировал, что лица с микросателлитно стабильными (MSS) опухолями, которые получали стандартную цитостатическую терапию продемонстрировали лучшие показатели безрецидивной и общей 5-летней выживаемости, а более низкий риск развития рецидива, чем больные имевшие MSI H. В подгруппе пациентов с микросателлитно стабильными (MSS) опухолями комбинированное лечение (хирургическое вмешательство с адъювантной химиотерапией) ассоциировалось с улучшением онкологических исходов по сравнению с только хирургическим подходом: пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 57 % против 41 % (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,53-0,79), а общая пятилетняя выживаемость - 62 % против 53 % (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,60-0,94). В то же время у пациентов с микросателлитной нестабильностью высокого уровня (MSI-H) достоверных различий в показателях выживаемости между комбинированным и исключительно хирургическим лечением выявлено не было.

Полученные результаты позволяют рассматривать статус микросателлитной нестабильности/дефицита системы репарации неспаренных оснований (MSI/dMMR) в качестве прогностического критерия для отбора пациентов, у которых периоперационная химиотерапия не оказывает достоверного влияния на показатели общей выживаемости. Кроме того, анализ выявил низкую распространённость опухолей с фенотипом MSI-H среди пациентов с локализованным раком желудка - всего 6,6 %.

Таким образом, определение статуса микросателлитной нестабильности (MSI) следует рассматривать в качестве обязательного критерия отбора пациентов для клинических исследований, оценивающих эффективность ингибиторов PD-1 в периоперационном лечении локализованного рака желудка.

В тоже время, высокая эффективность иммунотерапии при опухолях с микросателитной нестабильностью, прежде всего объясняется тем, что дефицит системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR - mismatch repair system) приводит к возникновению гипермутированного фенотипа, который в свою очередь обуславливает высокую иммуногенность опухоли за счет образования большого количества неоантигенов, стимулирующих инфильтрацию опухоли CD8 + лимфоцитами. Таким образом, оценка уровня экспрессии PD-L1 рассматривается как потенциальный прогностический фактор эффективности иммунотерапии. По данным Pietrantonio F., более высокая частота PD-L1 экспрессии выявлена в опухолях желудка с MSI статусом по сравнению с опухолями MSS фенотипа [213]. В связи с этим предполагается, что эффективность иммунотерапии при MSI РЖ, вероятнее всего, обусловлена высоким уровнем экспрессии PD-L1.

В настоящее время опубликованы данных рандомизированных исследований применения иммунотерапии у пациентов с локализованным раком желудка [291].

В декабре 2023 г. в The Lancet Oncology представлены результаты исследования 3 фазы KEYNOTE-585 [236, 237], посвященные целесообразности добавления пембролизумаба к периоперационной химиотерапии в режиме PF/FLOT при РЖ и кардиоэзофагеального перехода II-IVa стадии. С 9 октября 2017 г. по 25 января 2021 г. 804 пациента T3N0-1 или T0-4N+ рандомизированы в когорту PF ± пембролизумаб и 203 больных – в когорту FLOT ± пембролизумаб. Первичными конечными точками работы были частота достижения полного патоморфоза (pCR), токсичность и медианы бессобытийной (EFS) и общей (OB) выживаемости. В январе 2024 года в журнале The Lancet Oncology опубликованы результаты терапии 1 когорты, в которой 804 пациента рандомизированы (1:1) в две лечебные группы:

- пембролизумаб 200 мг + 3 цикла PF/PX → хирургическое лечение → пембролизумаб 200 мг + 3 цикла PF/PX и далее 11 введений пембролизумаба;

- плацебо + 3 цикла PF/PX → хирургическое лечение → плацебо + 3 цикла PF/PX и далее 11 введений плацебо.

Авторами было показано, что добавление иммунотерапии к режиму PF/PX позволило увеличить частоту достижения pCR с 2,0 % до 12,9 % ($p < 0,0001$). Максимальный эффект от комбинации пембролизумаба с PF зарегистрирован при CPS ≥ 1 и MSI-H. Известно, что опухоли с MSI-H/dMMR, по данным литературы, обладают более высокой чувствительностью ингибиторам контрольных точек иммунного ответа. И улучшение непосредственных и отдалённых результатов лечения больных операбельным РЖ связывают с их назначением [223].

Крупное рандомизированное исследование фазы III MATTERHORN набрало 948 пациентов с локализованными опухолями желудка и кардиоэзофагеальной зоны (стадии II, III, IVA) [141, 186, 242]. Демографический анализ выявил средний возраст участников 62 года и преобладание мужского пола среди включённых больных. Участники случайным образом распределены на две репрезентативные группы: в группу дурвалумаба и в группу плацебо, по 474 пациента в каждой группе; медиана наблюдения составила 31,5 месяца. Авторы показали, что применение иммунотерапии препаратом дурвалумаб в комбинации со стандартным режимом полихимиотерапии по схеме FLOT в режиме 4 + 4 обеспечивает статистически и клинически значимое увеличение бессобытийной выживаемости (БСВ, первичной конечной точки) по сравнению с применением только полихимиотерапии. В данном исследовании пациенты, по аналогии с исследованием KEYNOTE585 получали 4 курса неoadъювантной терапии по схеме FLOT. В качестве иммунотерапевтического препарата был выбран дурвалумаб, а затем 4 курса адъювантной терапии по схеме FLOT в комбинации с дурвалумабом, с последующей монотерапией дурвалумабом. В исследовании MATTERHORN этот режим терапии оценивался в сравнении со стандартной периоперационной химиотерапией по схеме FLOT 4 + 4. Показано, что комбинация иммунотерапии препаратом дурвалумаб с химиотерапией по схеме FLOT значительно увеличивает частоту полного патоморфологического ответа, а также позволила улучшить показатели общей выживаемости. По результатам

анализа, у пациентов, получавших периоперационную терапию совместно с иммунотерапией дурвалумабом, риск прогрессирования заболевания, рецидива или смерти удалось снизить на 29 % по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию (отношение рисков [ОР] для БСВ 0,71; 95 % доверительный интервал [ДИ] 0,58-0,86; $p < 0,001$). Кроме того, в группе пациентов с дурвалумабом медиана БСВ еще не достигнута, а в группе получавших стандартную цитостатическую терапию она составила 32,8 месяца.

1.3.3 Таргетная терапия рака желудка

В настоящее время для лечения метастатического и местнораспространённого неоперабельного РЖ используется таргетная терапия, основным препаратами являются: трастузумаб и рамуцирумаб [128, 132, 142, 205, 219, 266]. Данные лекарственные агенты продемонстрировали свою эффективность в лечении распространённого РЖ. Что касается трастузумаба, то он применяется у пациентов с гиперэкспрессией Her2neu.

В 2005 г. стартовало клиническое исследование ToGA [34]. В данное исследование было включено 584 пациента из 24 стран мира, 122 центров с распространённым РЖ и КЭП с гиперэкспрессией Her2neu. Данная работа была посвящена оценки эффективности совместного назначения трастузумаба в сочетании с химиотерапией в сравнении с использованием только химиотерапии. В 2014 г. были представлены результаты этого рандомизированного исследования. Участники исследования были рандомизированы в соотношении 1:1. Группа контроля получала 6 циклов неоадьювантной полихимиотерапии по схеме капецитабин + цисплатин либо 5-фторурацил + цисплатин. Основная группа получала идентичную химиотерапию в комбинации с ингибитором PD-L1 дурвалумабом. Медиана периода наблюдения составила 17,1 месяца в контрольной группе и 18,6 месяца в группе комбинированной терапии. Медиана общей выживаемости оказалась выше в группе дурвалумаба - 13,8 месяца против 11,1 месяца в группе монокимиотерапии.

Однако вопрос о том, возможно ли с помощью добавления трастузумаба в схему периперационной полихимиотерапии у больных нематастатическим РЖ улучшить результаты лечения, остается до сих пор открытым. В последние годы опубликованы результаты ряда исследований, посвященных изучению эффективности таргетных препаратов в периперационном режиме у больных локализованным РЖ с гиперэкспрессией Her2neu. PETRARCA [34] - первое исследование, оценившее трансляцию стратегии двойной HER2-блокады (трастузумаб + пертузумаб) из онкологии молочной железы в терапию рака желудка. В рандомизированную фазу II были включены 81 пациент с локально-распространенными HER2-позитивными опухолями желудка и гастроэзофагеального перехода. Участники получали периперационную схему FLOT с или без добавления двух таргетных препаратов, направленных на разные эпитопы рецептора HER2.

После хирургического вмешательства пациенты основной группы получали ещё 4 цикла схемы FLOT, за которыми следовала поддерживающая терапия трастузумабом и пертузумабом до достижения суммарной продолжительности лечения 12 месяцев. Контрольная группа (n = 41) получала стандартную периперационную полихимиотерапию без таргетных препаратов. По результатам исследования частота патологического полного ответа (pCR) составила 35 % в группе двойной HER2-блокады против 12 % в контрольной группе. Однако данное преимущество сопровождалось увеличением частоты нежелательных явлений ≥ 3 степени по CTCAE с 5 % до 41 %.

Применение таргетных препаратов при РЖ изучалось также группой немецких авторов в исследовании HER-FLOT, где пациенты в комбинации с трастузумабом получали периперационную терапию по схеме FLOT (препарат суммарно вводился до 12 месяцев) [89]. Достигнутый уровень патоморфологического полного ответа в экспериментальной группе оценивался в 21,4 % (95 % доверительный интервал: 12-34 %), что превышало аналогичный показатель в группе стандартной химиотерапии FLOT4 (16 %). Так же продемонстрировано улучшение общей 3-летней выживаемости до 83 %, по

сравнению с 57 % у пациентов, получавших только химиотерапию. Изучение совместного применения таргетной и стандартной цитостатической терапии при операбельном РЖ проводилось в исследовании INNOVATION [265], по результатам которого оценивали эффективность режимов терапии: стандартной ПХТ в сочетании трастузумаба/пертузумаба. В данную группу был включён 71 пациент. Вторая группа включала в себя пациентов, получавших ПХТ с трастузумабом ($n = 67$), третья группа - пациенты, получавшие только периоперационную ПХТ ($n = 35$). Когорта исследования состояла из пациентов с диагностированным местно-распространённым раком желудка и подтверждённой экспрессией HER2. Несмотря на теоретический потенциал двойной таргетной блокады, её добавление к стандартной химиотерапии не обеспечило статистически значимого прироста патологических полных ответов, при этом существенно увеличилась частота нежелательных явлений.

В исследовании RAMSES/FLOT7 [118] изучалась эффективность совместного применения стандартной полихимиотерапии по схеме FLOT с рамуцирумабом. В исследование включались пациенты с Her2 neu негативным операбельным РЖ, первая группа получала периоперационно FLOT+рамуцирумам, тогда как контрольная группа получала FLOT 4 + 4. Добавление рамуцирумаба к схеме FLOT не привело к улучшению ключевых клинических исходов. Доля пациентов с выраженной регрессией опухоли после неoadъювантной терапии (TRG 1–2) составила 26 % в группе FLOT-RAM против 29 % в контроле. Хотя медиана ВВП в экспериментальной группе превышала контрольную (32 vs 21 месяц), это различие не было статистически достоверным ($p = 0,218$). Общая выживаемость оставалась сопоставимой в обеих когортах (45 и 46 месяцев; $p = 0,803$).

В настоящее время активно изучается применение еще одного таргетного препарата при метастатическом РЖ.

Трастузумаб дерукстекал (T-DXd) представляет собой антитело-лекарственный конъюгат (АЛК), в состав которого входит гуманизированное моноклональное антитело класса IgG1, специфически связывающееся с

рецептором HER2, и цитотоксический агент - дерукстекан (производное эксатекана). Препарат продемонстрировал высокую клиническую эффективность при метастатическом раке молочной железы как с гиперэкспрессией HER2 (IHC 3+), так и с низким уровнем экспрессии (IHC 1+ или 2+/ISH-) во второй и последующих линиях терапии [189, 232, 234, 255]. На основании полученных данных исследователи расширили спектр применения АЛК на другие нозологии, включая рак желудка. В исследовании DESTINY-Gastric01 у пациентов с HER2-позитивным метастатическим раком желудка, ранее получавших терапию трастузумабом и химиотерапией, T-DXd в последующих линиях лечения показал достоверное преимущество по сравнению со стандартной химиотерапией.

В последнее время активный поиск новых препаратов, направленных на лечение больных РЖ с гиперэкспрессией HER2: Маргетуксимаб; Занидатамаб, который уже продемонстрировал большую эффективность по сравнению с комбинацией трастузумаба и пертузумаба; Изучаются и другие агенты, в том числе ингибиторы тирозинкиназных рецепторов HER2 - Tucatinib (Тукатиниб), Afatinib (Афатиниб), Poziotinib (Позиотиниб), Pyrotinib (Пиротиниб) [84, 234, 296]

При использовании большого комплекса противоопухолевых лекарственных средств возрастает резистентность к используемой терапии, которая в свою очередь снижает ее цитотоксическую активность. Выделяют несколько факторов, которые вызывают устойчивость опухоли к терапии. К основным механизмам, формирующим резистентность опухоли к терапии относят прямую инактивацию препаратов, структурную модификацию молекулярных мишеней, а также нарушения в системах репарации ДНК. Немаловажную роль играют супрессия апоптоза, выраженная клеточная гетерогенность и эпигенетические модификации, которые могут проявляться как изолированно, так и в различных комбинациях [6, 13, 16, 63, 271, 273]. Феномен приобретённой и врождённой резистентности к химиотерапии, несмотря на обширные исследования, сохраняет значительную долю неопределённости: комплексные механизмы, лежащие в основе формирования устойчивости опухолевых клеток, до сих пор не получили исчерпывающего объяснения.

Возможно, изучение биохимических и молекулярно-биологических особенностей позволит ответить на эти вопросы, одним из которых является активация аутофагии, которая осуществляется посредством как mTOR-зависимых, так и mTOR-независимых сигнальных путей. Ключевым регулятором этого процесса выступает протеинкиназа mTOR в составе комплекса mTORC1, координирующая биосинтез белка в ответ на внешние стимулы. В ответ на химиотерапевтический стресс опухолевые клетки активируют комплекс сигнальных путей, обеспечивающих их выживание. К ним относятся:

- 1) энергетический регулятор AMPK; 2) каскады стресс-ответа семейства MAPK (JNK, ERK, p38); 3) пролиферативные пути JAK-STAT и WNT/ β -catenin.
- Совместная активация этих систем способствует формированию устойчивости к цитотоксическим агентам.

1.4 Молекулярно-генетические механизмы в развитии рака желудка: роль аутофагии и компонентов АКТ/mTOR, связь с эффективностью противоопухолевого лечения

1.4.1 Роль аутофагии в развитии рака желудка

Центральную роль в регуляции аутофагии - процесса лизосомальной деградации клеточных компонентов - играет энергетический статус клетки, определяемый доступностью питательных веществ и кислорода [85]. Двойной контроль осуществляется через антагонистическое взаимодействие двух регуляторов: mTOR (мишень рапамицина), активируемой через сигнальный путь PI3K/АКТ и подавляющей аутофагию при избытке энергии, и AMPK, которая при энергетическом дефиците фосфорилирует и ингибирует mTOR, запуская аутофагический ответ [101, 169, 305].

Регуляция аутофагии осуществляется через двойной контроль: mTORC1 подавляет процесс при избытке энергии, тогда как при энергетическом дефиците AMPK активирует комплекс инициации (ULK1/Atg13/Atg17), минуя mTORC1

[275, 177]. Этот комплекс не только запускает аутофагию, но и интегрирует противоположные сигналы от двух ключевых энергетических сенсоров. Последующее формирование аутофагосомы проходит строго упорядоченные этапы: инициацию нуклеации мембраны, элонгацию за счёт конъюгационных систем Atg и завершающее закрытие мембраны.

Известен факт того, что поддержание клеточного гомеостаза зависит от взаимодействия между апоптозом и аутофагией, и нарушение любого из этих процессов может способствовать развитию онкологического процесса [Cordani M., 2024]. Показано, что аутофагия может инициироваться при инфицировании бактерией *Helicobacter pylori* [76]. Считается, что возникающее на фоне этого хроническое воспаления является мощным триггером, способным индуцировать клеточную неоплазию. Также выявлен факт, что инфекция *H. pylori* способствует повреждению ДНК посредством подавления экспрессии Rad51 посредством ингибирования аутофагии и накопления p62, компонента сигнального каскада аутофагии. В ранее проведённых исследованиях широко обсуждается факт того, что белки, вовлеченные в каскад аутофагии, могут оказывать непосредственное влияние на иммунную гетерогенность опухоли, а именно на экспрессию PD-1 рецепторов и PD-L1 лигандов и в опухоли [181, 276]. В литературе активно обсуждается прогностическая роль белков, ассоциированных с аутофагией, у больных с РЖ. Эти белки в будущем могут представлять перспективные мишени для выбора и эффективного назначения противоопухолевой терапии. В случае РЖ высокое содержание p62 в опухоли способствует опухолевой прогрессии [66].

В литературе представлены данные о протективной роли аутофагии в отношении развития РЖ по пути PI3K/AKT/mTOR [201]. Объяснить данное явление можно путем снижения активности данного каскада, что также наблюдается при использовании ингибиторов AKT.

Показано влияние аутофагии на развитие резистентности к противоопухолевой терапии [64, 169]. Изменение активности компонентов внутриклеточного сигналинга, например, MAPK, AKT/mTOR и других молекулярных мишеней могут изменять интенсивность процессов

«самопоедания» клеток опухоли. В представленных работах авторы [249] предполагают, что, например, изменение чувствительности к 5-ФУ возможно за счет изменения процессов аутофагии.

1.4.2 Роль АКТ/mTOR сигнального каскада в развитии рака желудка

На сегодняшний день сигнальный путь Akt/mTOR играет ключевую роль в выживании клеток, подавляя апоптоз и стимулируя деление, что в конечном итоге может оказывать непосредственное влияние на течение заболевания, а также на его прогноз [143, 283, 293].

Неполноценность PTEN, сочетающаяся с потерей функциональной активности белка относится к ключевым событиям онкогенеза и манифестирует при развитии многих злокачественных новообразований [302]. Одним из путей развития резистентности опухоли к различным видам противоопухолевой терапии может быть изменение экспрессии компонентов АКТ/mTOR сигнального каскада. Известно, что активация сигнального пути способствует пролиферации клеток, что связано с накоплением p70 S6 киназы и 4E-BP1. Дополнительно, существует научный факт, что АКТ способен запускать синтез циклина p21, участвующего в регуляции клеточного цикла и запускающего процесс репликации ДНК [258, 276, 277]. Кроме того, АКТ через свои субстраты c-RAF и GSK-3-beta снижает экспрессию апоптотических белков, блокируя процесс клеточной гибели. Значимое место в данном сигнальном пути занимает киназа mTOR. Она интегрирует сигналы от множества внеклеточных путей, в том числе и сигналы, инициированные стрессом в результате повреждения ДНК, а также участвует в механизмах ответа клетки на действие различных агентов, влияющих на данную макромолекулу.

В настоящее время сформировано представление о наличии селективных мишеней противоопухолевой терапии [Bagheri Saghchy Khorasani A., 2021]. Этот подход в лечении злокачественных новообразований связан с применением таргетных препаратов, которые обладают высокой специфичностью действия и

вливают на конкретную внутриклеточную мишень, фермент, субстрат. В этом случае, АКТ/mTOR сигнальный путь также является непосредственной мишенью их действия [302].

Исходя из приведенных выше фактов, можно прийти к заключению, что АКТ/mTOR сигнальный каскад как сам является мишенью действия противоопухолевого лечения, так и может влиять на основные мишени действия лекарственных препаратов. Необходимо отметить, что закономерным следствием применения противоопухолевого лечения является резистентность [168, 169]. Это явление затрагивает все клеточные процессы, суммируя ответ клетки на лечения. Одним из основных проявлений резистентности на молекулярном уровне является модификация внутриклеточного АКТ/mTOR сигнального каскада.

В настоящее время молекулярными биологами разрабатываются новые подходы к поиску дополнительных прогностических маркеров, которые в будущем помогут предсказывать развитие данного явления и оценить его роль в онкогенезе [266, 268]. Дальнейшее изучение компонентов АКТ/mTOR сигнального каскада необходимо, потому что он может быть связан с развитием резистентности опухоли к тому или иному виду лекарственному воздействию, в том числе иммунной терапии [283, 290, 302]. Активность сигнального каскада АКТ/mTOR при раке молочной железы приобретает особую клиническую значимость как фактор, предопределяющий терапевтическую резистентность и прогнозирующий агрессивное течение заболевания. Данный путь становится объектом пристального внимания исследователей в контексте персонализации противоопухолевой терапии.

1.4.3 Генетические маркеры, ассоциированные с эффективностью противоопухолевого лечения рака желудка

В последние годы набирает обороты, так называемая, молекулярно-направленная терапия (МНТ). Переход к персонализированному подходу в онкологии обусловлен развитием молекулярной диагностики: определение

генетических особенностей опухоли посредством секвенирования становится основой для выбора таргетной терапии [137]. Технологии целевого секвенирования (таргетного NGS) революционизируют процесс выявления онкогенных драйверов, обеспечивая одновременный анализ десятков генов с минимальными временными затратами.

Что касается РЖ роль комплексного молекулярного профилирования рассматривалась в нескольких работах [26, 18]. Наиболее часто выявлялись альтерации генов *TP53* (50 %), *ARID1A* (24 %), *KRAS* (16 %), *CDH1* (15 %), *CDKN2A* (14 %), *CCND1* (9,5 %), *PIK3CA* (8,6 %), *ERBB2* (8,5 %), *MLL2* (6,9 %), *MET* (6,0 %) и *FGFR2* (6,0 %).

Известно, что наличие высокой мутационной нагрузки в PD-L1-позитивных опухолях сопровождается дефектами в системе репарации ДНК, которые связаны с дефектами в следующих генах: *LRP1B* (79,07 %), *ARID1A* (74,42 %), *RNF43* (69,77 %), *ZFHX3* (65,12 %), *TP53* (58,14 %), *GANS* (51,16 %), *BRCA2* (51,16 %), *PIK3CA* (51,16 %), *NOTCH1* (51,16 %), *SMARCA4* (48,84 %), *ATR* (46,51 %), *POLE* (41,86 %) и *ATM* (39,53 %). В то же время, был идентифицирован спектр генов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом течения заболевания (*FN1*, *COL1A2*, *COL1A1*, *COL3A1*, *COL4A1*, *COL6A3*, *COL5A2*, *SPARC*, *PDGFRB*, *COL12A1*). Гетерогенность молекулярных механизмов и выявленная устойчивость к противораковым препаратам указывают на потенциальные стратегии новой терапии, которая могли бы преодолеть резистентность к цитостатикам и повысить эффективность лечения [217].

Ранее использовавшееся гистологическое разделение РЖ в соответствии с классификацией Lauren не могло повысить как точность, так и эффективность противоракового лечения. Были приложены дополнительные усилия для включения новых молекулярных классификаций РЖ в трансляционные клинические исследования. Продemonстрировано, что получение сывороточных молекул обладает потенциалом для разработки диагностических маркеров, позволяющих увеличить чувствительность опухоли на терапию [83, 97, 178].

Использование таргетных агентов в противораковой терапии возможно для блокирования ключевых молекул в онкогенезе [Wu Y.X.; 2023]. Было обнаружено, что молекулярный ландшафт при раке определяется компонентами сигнального пути и транскрипционными факторами. Однако взаимосвязь между генетическими изменениями и особенностями поведения опухоли в настоящее время изучается в научных исследованиях. Считается, что транскрипционные факторы могут отражать особенности онкогенеза. Путь PIK3/AKT/mTOR может рассматриваться как потенциальная мишень противоопухолевой терапии [81, 172]. mTOR опосредует экспрессию PD-L1 в клетках РЖ [157], которая, возможно, связана с мутацией *MUC16*. Таким образом, проблема персонифицированного лечения РЖ на сегодняшний день является до конца нерешенной.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика групп пациентов

В исследовании проанализированы результаты лечения 151 пациента с морфологически подтверждённой аденокарциномой желудка, со стадией опухолевого процесса $cT>1N_{\text{любое}}M0$ или $cT_{\text{любое}}N+M0$, получавшие стационарное лечение в отделении абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ (г. Томск) с 2021 по 2024 гг., ранее не подвергавшиеся какой-либо терапии. Этическая экспертиза исследования проведена этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ с положительным заключением (протокол №8 от 16 марта 2020 г.). Клинические вмешательства выполнялись с соблюдением фундаментальных этических принципов, закреплённых в Хельсинской декларации ВМА (1964 г.). Каждый пациент был включён в исследование только после ознакомления с его целями и рисками и предоставления письменного информированного согласия.

Больные, имеющие исходную анемию лёгкой степени тяжести и более; а также признаки суб- и компенсированного опухолевого стеноза антрального отдела желудка, с явлениями желудочного кровотечения в анамнезе, тоже получали комбинированному лечению, если консервативным (введение колониестимулирующих факторов, гемостатической терапией) или оперативным путём (наложение обходных анастомозов) удавалось справиться с данными осложнениями. Исследование открытое, одноцентровое, нерандомизированное.

На этапе отбора в исследование 15 пациентов не были включены в анализ в связи с выявленными признаками распространённого процесса. У 10 больных диагностическая лапароскопия выявила метастатическое поражение брюшины, диагноз подтверждён морфологически по результатам срочного интраоперационного исследования биоптата.

У пяти пациентов, после завершения восьми курсов полихимиотерапии, развилась острая коронавирусная инфекция, которая потребовала длительного этиотропного и патогенетического лечения с последующей реабилитацией, что в свою очередь сдвинуло сроки проведения хирургического лечения. Эти пациенты прооперированы через 3-6 месяцев после завершения курсов лекарственной терапии и были исключены из данного исследования. Показанием к неотложному хирургическому вмешательству у двух больных послужило развитие острого кровотечения из первичной опухоли, расцененного как жизнеугрожающее состояние.

Проанализированы результаты лечения 146 пациентов. В соответствии с задачами сформированы четыре группы:

1 группа (основная группа) – 35 пациентов с РЖ, у которых по данным ИГХ выявлена Her2neu отрицательная, PDL1 отрицательная опухоль, проведено 8 циклов тотальной предоперационной полихимиотерапии по схеме FLOT: доцетаксел в дозе 50 мг/м²; оксалиплатин в дозе 85 мг/м²; лейковорин в дозе 200 мг/м² в 1-й день, внутривенно капельно; 5-фторурацил в дозе 2600 мг/м² в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 48 часов. Перерыв между курсами составлял 2 недели, Оперативное лечение проводилось по истечении 4-недельного интервала, необходимого для регрессии побочных эффектов лекарственной терапии.

2 группа (основная группа) – 30 пациентов с РЖ, у которых по результатам ИГХ выявлена Her2neu 3+ или PDL1 положительная опухоль, проведено 8 курсов тотальной предоперационной полихимиотерапии по схеме по схеме FLOT. Перерыв между курсами составлял 2 недели. Кроме того, в этой группе, с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли, к курсам полихимиотерапии добавлялась таргетная терапия трастузумабом (8 пациентов) в дозе 4 мг/кг в 1-й день (нагрузочная доза – 6 мг/кг) при Her2neu положительных опухолях или иммунотерапия препаратом пембролизумабом (22 пациента) в дозе 200 мг 1 раз в 3 недели (400 мг 1 раз/6 недель) при PDL1-позитивных опухолях

(CPS $\geq$ 10). Через 4 недели после завершения противоопухолевой лекарственной терапии проводилась радикальная операция.

3 группа (группа сравнения) – 32 пациента с РЖ, у которых по данным ИГХ выявлена Her2neu отрицательная, PDL1 отрицательная опухоль, проведено 4 курса предоперационной полихимиотерапии по стандартной схеме FLOT. Через 4 недели после завершения 4-го курса предоперационной ПХТ выполнялось радикальное хирургическое вмешательство. При неосложненном течении раннего послеоперационного периода, через 4-8 недель после операции проводилось 4 курса полихимиотерапии по схеме FLOT, вне зависимости от степени лекарственного патоморфоза первичной опухоли, выраженности объективного ответа первичной опухоли и полученной патоморфологической стадии заболевания. Перерыв между курсами полихимиотерапии по стандартной схеме FLOT составлял 2 недели.

4 группа (контрольная) – 49 пациентов, которым выполнялась радикальная операция в стандартном объеме без дополнительного лечения.

Группы были сформированы после комплексного обследования. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

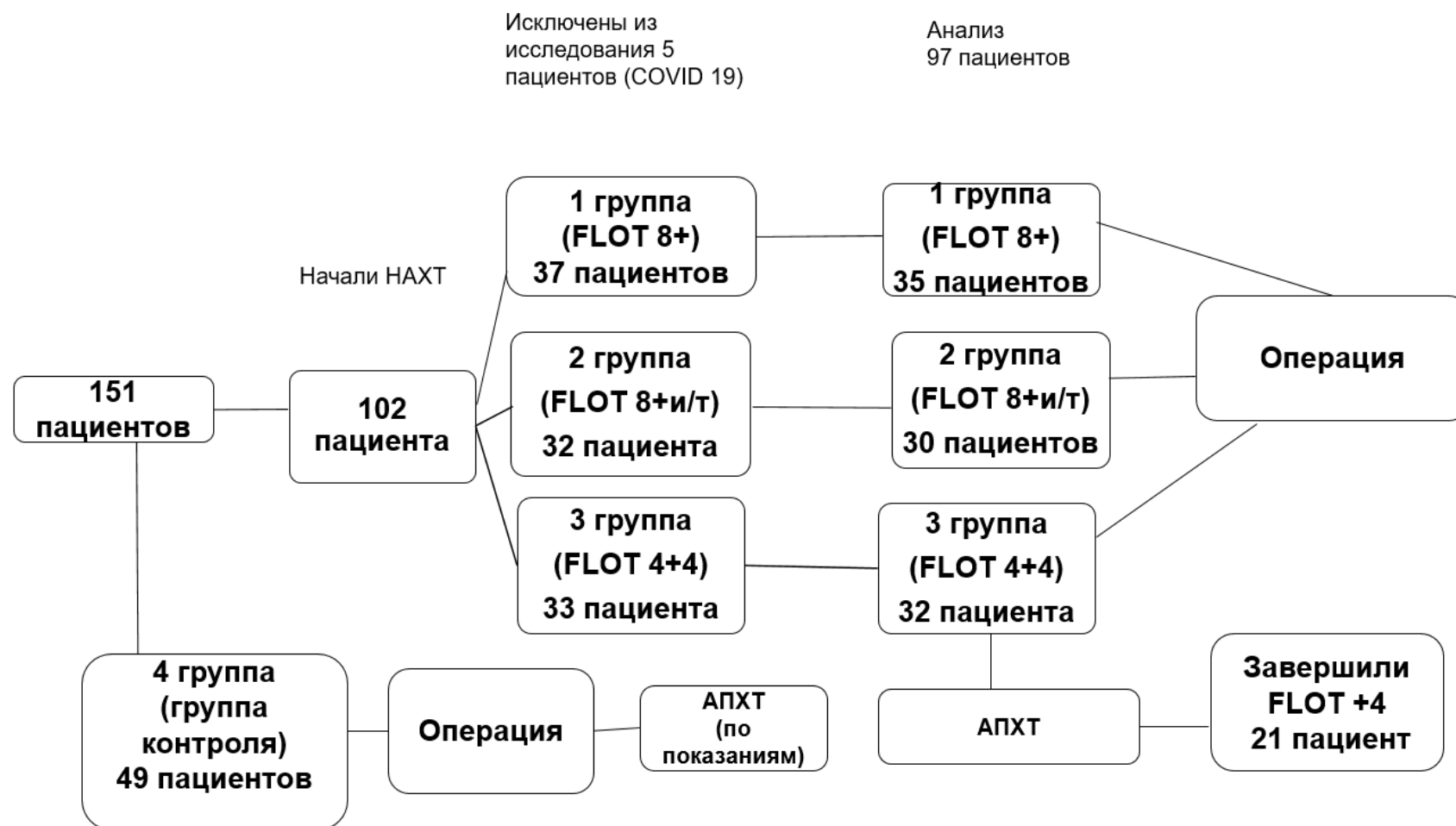


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Исследование имело проспективный дизайн с плановым набором пациентов. Период наблюдения варьировал от минимального до 48 месяцев, при этом медиана составила 26,3 месяца.

Критерии включения в исследование:

1. Гистологически верифицированная аденокарцинома желудка локальной или регионарно-распространённой стадии (сТ>1NлюбойM0 или сТлюбойN+M0) согласно классификации, TNM 8-го издания (UICC, 2017).
2. Отсутствие предшествующего специфического противоопухолевого лечения по поводу данного заболевания.
3. Удовлетворительное соматическое состояние: индекс Карновского ≥ 60 % или статус ECOG 0–1.
4. Добровольное письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании и проведение комбинированного лечения.
5. Отсутствие сопутствующих первично-множественных злокачественных новообразований.
6. Удовлетворительные гематологические показатели, выполненные за 3 дня до проведения лекарственной терапии: в общем анализе крови – уровень гемоглобина ≥ 90 г/л; абсолютное число нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9$ /л; тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9$ /л; в биохимическом анализе крови – билирубин общий <1,5-кратного увеличения от верхней границы нормы (ВГН); СКФ <30 мл/мин; трансаминазы (АЛТ и АСТ) <2,5-кратного увеличения от ВГН.

Критерии не включения больных в исследование:

1. Наличие заболеваний или состояния, определяющие функциональную неоперабельность пациента (общее тяжёлое состояние ECOG>2, обострение сопутствующей патологии).
2. Кардиоэзофагеальный рак (Зиверт I, II).
3. Ранее проводимая терапия по поводу онкологического заболевания.

4. Активный вирусный гепатит С, В, ВИЧ-инфекция.
5. Осложнённое течение первичной опухоли (перфорация, кровотечение), требующее срочного хирургического вмешательства.
6. Гиперчувствительность к используемым противоопухолевым препаратам.

Критерии исключения из исследования:

1. Неприемлемая токсичность лекарственной терапии ($\geq$ IV ст.)
2. Осложнения хирургического этапа лечения $\geq$ IVa ст. по Clavien-Dindo в 3 группе пациентов.

2.2 Методы обследования пациентов

Все пациенты прошли комплексное обследование на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ. На основании полученных данных определялись локальная стадия опухолевого процесса, наличие отдалённых метастазов и гистологический тип новообразования. Диагностический алгоритм до начала терапии включал: сбор анамнеза заболевания и жизни, анализ жалоб, объективное обследование с обязательной пальпацией периферических лимфатических узлов и ректальным исследованием.

Лабораторные анализы: общий анализ крови и мочи, биохимический профиль, коагулограмма, определение уровней ТТГ, тиреоидных гормонов (Т3, Т4), тиреоглобулина, а также опухолевых маркеров - раково-эмбрионального антигена (РЭА) и СА 19-9.

Кардиологическое обследование: электрокардиография, эхокардиография и консультация терапевта. Консультация гинеколога для пациенток женского пола.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с прицельной биопсией для морфологической верификации диагноза: исследование выполнялось с использованием видеогастроскопов фирмы Olympus (модели GIF 2T20, GIF P30, XQ 40) с торцевой визуализацией. Забор биоптатов осуществлялся

эндоскопическими щипцами из 5-6 участков опухоли или патологически изменённой слизистой.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов (шейных, надключичных, подключичных, подмышечных, забрюшинных), а также органов малого таза у пациенток женского пола выполнялось на аппаратах LOGIQ 400CL и LOGIQ 500CL (General Electric) с применением конвексных датчиков (3,5-5 МГц) и линейных датчиков (7,5-11 МГц) в режиме В-сканирования и цветового доплеровского картирования. При подозрении на метастатическое поражение периферических лимфоузлов проводилась их тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим цитологическим или гистологическим анализом.

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием проводилось на томографе Somatom Emotion 6 (Siemens) в спиральном режиме с толщиной среза 1-2,5 мм и шагом спирали 1,5. Для улучшения визуализации сосудистого русла и топографо-анатомических взаимоотношений опухоли выполнялось болюсная контрастная усиление: 100 мл йодсодержащего препарата (Омнипак) вводили со скоростью 3 мл/с. Протокол включал последовательную регистрацию артериальной, портальной, венозной и отсроченной фаз контрастирования. При подозрении на метастатическое поражение пупочного региона (узел сестры Мэри Джозеф) проводились трансректальное УЗИ, КТ малого таза и пункционная биопсия под ультразвуковым контролем с морфологической верификацией. Диагностическая лапароскопия с использованием эндоскопов с углом обзора 30° и видеосистемы фирмы Karl Storz.

Патологическое исследование биопсийного и операционного материала: из формалин-фиксированных образцов готовили гистологические срезы толщиной 5-6 мкм с помощью ротационного микротомы (SLEE Medical GmbH, Германия). Срезы окрашивали гематоксилином и эозином (Dako,

Дания) по стандартному протоколу и изучали под световым микроскопом Axio Lab.A1 (Carl Zeiss, Германия).

Морфологический анализ включал определение гистологического типа опухоли по классификации ВОЗ, степени дифференцировки и оценку степени регрессии опухоли после неoadъювантной химиотерапии по шкале Mandard. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) биопсийного материала выполнялось на парафиновых срезах толщиной 5-6 мкм методом пероксидаз-антипероксидазного комплекса согласно стандартному протоколу.

Основной мишенью анализа являлась экспрессия рецептора HER2. Согласно современным рекомендациям (CAP/ASCO, ESMO), алгоритм определения статуса HER2 предусматривал двухэтапную верификацию. На первом этапе проводилась иммуногистохимическая оценка с классификацией результатов по шкале от 0 до 3+: ИГХ 0/1+ (отрицательный результат) и ИГХ 3+ (положительный результат) расценивались как окончательные и не требовали дополнительного подтверждения; ИГХ 2+ (сомнительный результат: слабая или умеренная мембранная экспрессия в ≥ 10 % опухолевых клеток с полным, базолатеральным или латеральным паттерном окрашивания) являлся показанием для проведения молекулярно-генетического анализа методом гибридизации *in situ* (FISH) [205] (рисунок 2).

Иммуногистохимическое выявление экспрессии PD-L1 проводили с помощью иммуноштейнера Ventana BenchMark Ultra (Roche, США), с использованием адаптированного протокола для антитела Dako 22C3 pharmDx (Agilent Technologies, Carpinteria, США), на срезах тканей желудка, полученных при биопсии до начала комбинированного лечения (рисунок 3).

Для стратификации пациентов применяли количественную оценку экспрессии PD-L1 по шкале комбинированного положительного показателя (CPS), учитывающей как опухолевые, так и иммунные клетки микроокружения. Методика расчёта предполагала деление общего числа

клеток с мембранным окрашиванием PD-L1 на количество жизнеспособных опухолевых клеток в поле зрения с умножением результата на 100. Клинически значимыми порогами считали: отрицательный статус (CPS <1) и высокая экспрессия (CPS $\geq$ 10), последняя ассоциирована с повышенной вероятностью ответа на терапию ингибиторами PD-1/PD-L1.

Молекулярно-генетический анализ проводился в два временных периода: до начала системной терапии и после радикального хирургического вмешательства. В качестве биологического материала использовали образцы опухолевой ткани и неизменённой слизистой оболочки, полученные вовремя эзофагогастродуоденоскопии и интраоперационно. Немедленно после забора образцы замораживали в жидком азоте и хранили при температуре - 80 °С. Выделение суммарной РНК осуществляли с применением коммерческого набора RNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия) с обязательной обработкой ДНК-азой I для удаления геномной ДНК. Качественные характеристики РНК оценивали по трём параметрам: концентрация и чистота (спектрофотометр NanoDrop 2000, Thermo Scientific, США; отношение A260/A280); целостность (капиллярный электрофорез на системе TapeStation 4200, Agilent Technologies, США, с набором RNA ScreenTape); индекс целостности РНК (RIN) варьировал от 5,6 до 7,8, что соответствовало требованиям для проведения ПЦР в реальном времени. Количественную оценку экспрессии генов выполняли методом обратной транскрипции с последующей ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green I на термоциклере DTprime (ДНК-Технология, Россия). Содержание белка LC3B, ключевого маркера аутофагии оценивали методом Вестерн-блоттинга. Анализ проводили с использованием моноклональных антител к изоформам LC3-I и LC3-II; соотношение данных изоформ служило индикатором активности аутофагического потока. Для выявления онкогенных патогенов в опухолевой ткани применяли ПЦР в реальном времени с типоспецифичными праймерами: детекцию ДНК *Helicobacter pylori* осуществляли по гену ureA, ДНК вируса Эпштейна–Барр

(ВЭБ) – п гену EBNA1. Молекулярно-генетический профиль опухолей определяли методом таргетного секвенирования, с использованием ампликонной панели, охватывающей кодирующие экзоны 48 генов, ассоциированных с канцерогенезом желудка. (*AKT1, ALK, APC, BRAF, CDH1, CDKN2A, CTNNB1, DDR2, EGFR, EIF1AX, ERBB2, ERBB4, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FOXL2, GNA11, GNAQ, GNAS, H3F3A, HIST1H3B, HIST1H3C, HNF1A, HRAS, IDH1, IDH2, KDR, KIT, KRAS, MAP2K1, MET, MLH1, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, PTEN, RET, ROS1, SF3B1, SMAD4, SMARCB1, SMO, SRC, STK11, TERT, TP53, TSC1, VHL*). ДНК из парафиновых блоков была выделена с использованием набора ReliaPrep™ FFPE gDNA Miniprep System (Promega). Для сравнительного анализа и поиска известных мутаций были использованы базы данных COSMIC, ClinVar, NCBI. Секвенирование проведено на платформе Novoseq.

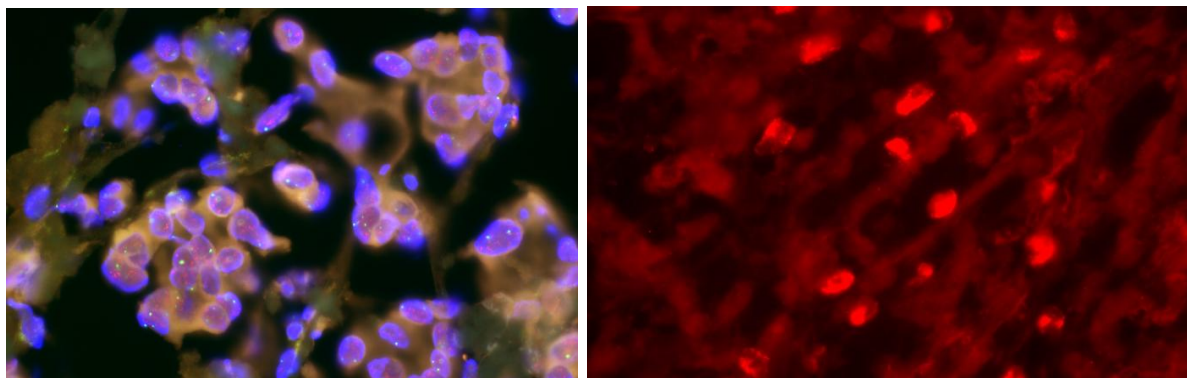


Рисунок 2 – Гибридизация *in situ* с ДНК-зондами (FISH)

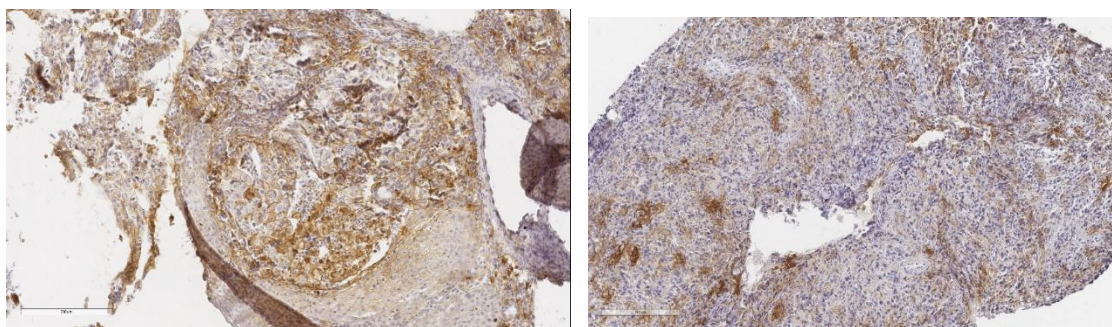


Рисунок 3 – низкодифференцированная аденокарцинома, экспрессия PDL,
CPS=15, x200

2.3 Характеристика клинического материала

Анализ демографических характеристик пациентов, включённых в исследование, выявил преобладание мужчин: их доля составила 58,4 % от общей когорты (таблица 2). Полученное гендерное распределение соответствует эпидемиологическим данным отечественных и международных регистров, согласно которым заболеваемость раком желудка среди мужчин превышает таковую у женщин в 1,5-2 раза. [21].

Таблица 2 – Распределение больных в сравниваемых группах по полу, абс.ч. (% от количества больных)

Пол	Сравниваемые группы			
	Группа 1 (n = 35)	Группа 3 (n = 30)	Группа 3 (n = 32)	Группа 4 (n = 49)
Мужчины	23 (65,7 %)	20 (66,6 %)	22 (68,8 %)	34 (69,4 %)
Женщины	12 (34,3 %)	10 (34,4 %)	10 (31,2 %)	15 (39,6 %)
Всего	35	30	32	49
Примечание - Chi-Square = 0,16; p = 0,983.				

Возрастное распределение пациентов в сравниваемых группах соответствовало общепринятым эпидемиологическим данным: пик заболеваемости раком желудка приходился на возрастную категорию 40-60 лет [21]. Вместе с тем в современной онкологической практике прослеживается тревожная тенденция к росту частоты выявления данного заболевания у пациентов молодого возраста (младше 40-45 лет), что подтверждается и данными настоящего исследования (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение больных в сравниваемых группах по возрасту, абс.ч. (% от количества больных)

Сравниваемые группы больных	Возраст больных					Всего
	до 40 лет	41–50 лет	51–60 лет	61–70 лет	71–75 лет	
Группа 1 (n = 35)	3 (8,6 %)	16 (45,7 %)	12 (34,3 %)	2 (5,7 %)	2 (5,7 %)	35
Группа 2 (n = 30)	2 (6,6 %)	14 (46,6 %)	12 (36,9 %)	2 (6,6 %)	1 (3,3 %)	30
Группа 3 (n = 32)	1 (3,2 %)	15 (46,8 %)	13 (40,6 %)	2 (6,2 %)	1 (3,2 %)	32
Группа 4 (n = 49)	3 (6,1 %)	21 (42,9 %)	19 (38,8 %)	4 (8,2 %)	2 (4 %)	49
Примечание - Chi-Square = 1,16; p = 0,999.						

Учитывая влияние локализации опухоли в желудке на эффективность лечения и прогноз заболевания, установленное в ряде исследований [22, 115], в настоящей работе проведён сравнительный анализ распределения пациентов по анатомическому расположению первичной опухоли. Преобладающей локализацией явился рак тела желудка, выявленный у 79 пациентов (51,4 %). На втором месте по частоте расположились опухоли: субтотальное поражение желудка – в 54 (36,9 %), реже всего встречался рак пилороантрального отдела желудка – в 12 (8,2 %) наблюдений (таблица 4). Различия между группами статистически не значимые ($p > 0,05$).

Таблица 4 – Распределение больных в сравниваемых группах по локализации опухоли в желудке, абс.ч. (% от количества больных)

Локализация первичной опухоли	Сравниваемые группы больных				Всего (n = 146)
	Группа 1 (n = 35)	Группа 2 (n = 30)	Группа 3 (n = 32)	Группа 4 (n = 49)	
Пилороантральный отдел	3 (8,6 %)	3 (10,1 %)	1 (3,1 %)	6 (12,3 %)	12 (8,2 %)
Тело желудка	19 (54,3 %)	14 (46,6 %)	19 (59,4 %)	27 (55,1 %)	79 (51,4 %)
Субтотальное поражение желудка	13 (37,1 %)	13 (43,3 %)	12 (37,5 %)	16 (32,6 %)	54 (36,9 %)
ИТОГО	35 (100 %)	30 (100 %)	32 (100 %)	49 (100 %)	146 (100 %)
Примечание - Chi-Square = 2,92; p = 0,818.					

На дооперационном этапе у всех пациентов выполнен морфологический анализ биоптатов, подтвердивший диагноз аденокарциномы желудка различной степени дифференцировки. Классификация гистологических вариантов проведена в соответствии с актуальной редакцией «Классификации опухолей органов пищеварения» ВОЗ (2019). Объём хирургического вмешательства определялся с учётом локализации опухоли, степени её распространения и макроскопического типа роста согласно японской классификации. Анализ показал, что преобладающим макроскопическим типом являлся инфильтративный рост (тип III/IV по японской классификации) - 56,9 % наблюдений. Смешанный тип роста (сочетание экзофитных и инфильтративных компонентов) отмечен в 40,4 % случаев, чисто экзофитный вариант (тип I) выявлен редко - лишь в 2,7 % наблюдений (таблица 5). Различия между группами статистически не значимые ($p > 0,05$).

Перед началом комбинированного лечения всем пациентам на основании проведённого инструментального обследования была выставлена клиническая стадия заболевания (таблица 9). В таблицах 7 и 8 представлены данные по критериям Т, N. Группы по сравниваемым критериям были сопоставимы.

Таблица 7 – Распределение больных в сравниваемых по критерию сТ, абс.ч.
(% от количества больных)

Критерий сТ	Группы больных, получавших НАХТ		
	1 группа (n = 35)	2 группа 3 (n = 30)	3 группа (n = 32)
T2	3 (8,7 %)	2 (6,6 %)	3 (9,3 %)
T3	20 (57,1 %)	16 (53,3 %)	17 (53,1 %)
T4	12 (34,2 %)	12 (40,1 %)	12 (37,6 %)
Примечание - Chi-Square = 0,35; p = 0,987.			

Таблица 8 – Распределение больных в сравниваемых по критерию сN, абс.ч.
(% от количества больных)

Критерий сN	Группы больных, получавших НАХТ		
	1 группа	2 группа	3 группа
N0	9 (25,7 %)	5 (16,7 %)	7 (21,9 %)
N+	26 (74,3 %)	25 (83,3 %)	25 (78,1 %)
Примечание - Chi-Square = 0,78; p = 0,677.			

Таблица 9– Распределение больных в сравниваемых по критерию cTN, абс.ч.
(% от количества больных)

Клиническое стадирование cTN	Группы больных, получавших НАХТ		
	1 группа (n = 35)	2 группа (n = 30)	3 группа (n = 32)
cT2N0	2 (5,7 %)	2 (6,6 %)	3 (9,4%)
cT2N+	1 (2,8 %)	-	-
cT3N0	7 (20 %)	3 (10,0 %)	4 (12,5 %)
cT3N+	13 (37,1 %)	13 (43,3 %)	13 (40,6 %)
cT4N+	12 (34,4 %)	12 (40,1 %)	12 (37,5 %)
Примечание - Chi-Square = 3,64; p = 0,886.			

Статистический анализ базовых характеристик выявил отсутствие значимых различий между группами по возрасту, полу, стадии заболевания, локализации опухоли, её гистологическому типу и макроскопическому варианту роста, что подтверждает методологическую корректность рандомизации и обеспечивает валидность последующего сравнения результатов лечения.

2.4 Методы комбинированного и хирургического лечения

Исследование было направлено на определение прогностической значимости молекулярно-генетических маркеров и параметров режима неоадьювантной терапии для прогнозирования, как непосредственного патологического ответа, так и отдалённых онкологических исходов у пациентов с раком желудка, получавших лечение по схеме FLOT. Описание использованных схем противоопухолевой лекарственной терапии с указанием разовых дозировок применяемых препаратов представлено выше при описании критериев распределения больных на группы сравнения. Ведение пациентов на фоне неоадьювантной терапии предусматривало динамическую коррекцию дозы препаратов при появлении побочных эффектов средней степени тяжести. Терапия досрочно прекращалась при

развитии жизнеугрожающих или непереносимых нежелательных явлений, а также инструментально подтверждённом прогрессировании заболевания.

Интервал между циклами неоадьювантной терапии, а также период от завершения химиотерапии до хирургического вмешательства составлял в среднем 4 недели во всех группах исследования. Данный интервал соответствует стандартным рекомендациям и обеспечивает оптимальный баланс между реализацией противоопухолевого эффекта и регрессом токсических проявлений цитостатической терапии. Оперативное лечение выполнялось при условии восстановления гематологических показателей до допустимых значений, купирования всех побочных эффектов химиотерапии и достижения удовлетворительного общего состояния пациента.

Объём радикального хирургического вмешательства определялся локализацией опухоли и степенью распространённости опухолевого процесса. При поражении нижней трети желудка с преимущественно экзофитным типом роста выполнялась субтотальная дистальная резекция желудка с гастроэнтероанастомозом по Ру. Гастрэктомия с эзофагоэюноанастомозом по Ру проводилась в случаях тотального поражения желудка, локализации опухоли в средней трети органа или при инфильтративном характере роста независимо от локализации. Все операции соответствовали онкологическим принципам: выполнялась стандартная D2-лимфодиссекция с удалением регионарных лимфатических коллекторов в соответствии с японской классификацией. Рутинная спленэктомия не предусматривалась; удаление селезёнки выполнялось только при её инвазии опухолевым процессом. Выбор доступа (лапаротомный или лапароскопический) осуществлялся хирургом индивидуально с учётом особенностей клинической ситуации.

2.5 Методы оценки непосредственной и отдаленной эффективности комбинированного лечения

Непосредственная эффективность неоадьювантной терапии оценивалась комплексно. По данным компьютерной томографии применялись критерии RECIST 1.1 для измеримых макроскопических поражений (метастазы, увеличенные лимфоузлы) [15]. Для оценки ответа первичной опухоли желудка, которая часто плохо поддается измерению по КТ, использовался расширенный подход, включающий динамику толщины стенки желудка, характера опухолевой инфильтрации, размеров язвенного дефекта, а также восстановление перистальтики и рельефа слизистой оболочки по данным эндоскопии. Окончательная оценка терапевтического ответа проводилась на основании патоморфологического анализа опухоли после операции.

Все диагностические мероприятия, направленные на оценку степени регрессии опухоли проводили до лечения, через 4 курса лекарственной терапии и непосредственно перед операцией. Для объективной оценки комбинированной терапии применялся многоуровневый анализ результатов лечения: на этапе неоадьювантной терапии оценивался патологический ответ опухоли; в раннем послеоперационном периоде - частота и тяжесть осложнений; в отдалённом периоде - показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Характер нежелательных явлений тотальной предоперационной лекарственной терапии, был оценен по шкале токсичности Центра клинических исследований Национального института рака Канады (Clinical Trial Centre National Cancer Institute Canada, CTC-NCIC, версия 5.0) [15].

Выполнен анализ летальности, частоты и характера послеоперационных осложнений. Последние оценивались по шкале Clavien-Dindo [90, 96] в исследуемых и контрольной группах.

Отдалённые результаты комбинированного лечения оценивались в ходе планового динамического наблюдения. Все пациенты состояли на учёте в поликлиническом отделении института с установленной периодичностью осмотров: ежеквартально в течение первого года после завершения терапии, каждые 6 месяцев - во втором году и ежегодно - в последующем. При отсутствии пациента на плановом приёме проводился активный поиск с запросом информации у родственников или в медицинских учреждениях по месту жительства. Статус пациента на момент последнего контакта определялся по следующим категориям: жив без признаков заболевания, жив с подтверждённым рецидивом и/или отдалёнными метастазами, умер от прогрессирования основного заболевания или от иных причин.

2.6 Молекулярно-генетические исследования

В соответствии с целью и задачами исследования для прогнозирования течения заболевания, а также для определения предсказания риска прогрессирования, у пациентов в первой и второй основных группах были исследованы активности экспрессии компонентов АКТ/m-TOR, киназы AMPK, а также содержание белков, ассоциированных с аутофагией в ткани рака желудка до и после проведённой лекарственной терапии.

Нормальная и опухолевая ткань явилась материалом для исследования. Методика получения: до начала терапии при проведении видеоэзофагогастроскопии, после окончания комбинированного лечения-операционный материал, полученный материал после забора замораживался и хранился при $t -80^{\circ}\text{C}$.

Выделение суммарной РНК из образцов ткани осуществляли с использованием коммерческого набора RNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия) с обязательной обработкой ДНКазой I для удаления геномной ДНК. Качественные характеристики полученной РНК оценивали по трём параметрам: Концентрация и чистота - спектрофотометрически на приборе

NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, США): концентрация варьировала от 80 до 250 нг/мкл; отношение A260/A280 составило 1,95-2,05 (отсутствие белкового загрязнения), A260/A230 - 1,90-2,31 (отсутствие загрязнения солями и органическими соединениями); Целостность - методом капиллярного электрофореза на системе TapeStation 4200 (Agilent Technologies, США) с набором RNA ScreenTape (Agilent Technologies, США); Индекс целостности РНК (RIN) находился в диапазоне 5,6 - 7,8, что соответствует требованиям для проведения количественной обратной транскрипции ПЦР в реальном времени.

Количественную оценку экспрессии генов выполняли методом ПЦР в реальном времени с предварительной обратной транскрипцией (RT-qPCR) с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green I. Амплификацию проводили на детекторе DTprime (ДНК-Технология, Россия). Синтез комплементарной ДНК (кДНК) осуществляли из 1 мкг суммарной РНК с применением набора для обратной транскрипции на основе М-МуЛВ РНКазы Н- (БиоЛабмикс, Россия) и случайных гексануклеотидных праймеров согласно протоколу производителя. ПЦР-реакцию ставили в трёх технических повторах в объёме 25 мкл, содержащем 12,5 мкл 2× реакционной смеси БиоМастер HS qPCR SYBR Blue (БиоЛабмикс, Россия), прямой и обратный праймеры в конечной концентрации 300 нМ каждый и 50 нг кДНК в качестве матрицы. *CAIX*: F 5'-GTTGCTGTCTCGCTTGGAA-3', R 5'-CAGGGTGTCTCAGAGAGGGTGT-3'; *HIF-1α*: F 5'-CAAGAACCTACTGCTAATGCCA-3', R 5'-TTTGGTGAGGCTGTCCGA-3'; *EPAS1*: F 5'-TGGAGTATGAAGAGCAAGCCT-3', R 5'-GGGAACCTGCTCTTGCTGT-3'; *NFKB1*: F 5'-CGTGTAACCAAAGCCCTAAA-3', R 5'-AACCAAGAAAGGAAGCCAAGT-3'; *RELA*: F 5'-GGAGCACAGATACCACCAAGA-3', R 5'-GGGTTGTTGTTGGTCTGGAT-3'; *VEGFA*: F 5'-AGGGCAGAATCATCACGAA-3', R 5'-TCTTGCTCTATCTTTCTTTGGTCT-3'; *KDR*: F 5'-

AACACAGCAGGAATCAGTCA-3', R 5'-GTGGTGTCTGTGTCATCGGA-3'; 4-BP1: F 5'-CAGCCCTTTCTCCCTCACT-3', R 5'-TTCCCAAGCACATCAACCT-3'; AKT1: F 5'-CGAGGACGCCAAGGAGA-3', R 5'-GTCATCTTGGTCAGGTGGTGT-3'; C-RAF: F 5'-TGGTGTGTCCTGCTCCCT-3', R 5'-ACTGCCTGCTACCTTACTTCCT-3'; GSK3b: F 5'-AGACAAGGACGGCAGCAA-3', R 5'-TGGAGTAGAAGAAATAACGCAAT-3'; 70S kinase alpha: F 5'-CAGCACAGCAAATCCTCAGA-3', R 5'-ACACATCTCCCTCTCCACCTT-3'; m-TOR: F 5'-CCAAAGGCAACAAGCGAT-3', R 5'-TTCACCAAACCGTCTCCAA-3'; PDK1: F 5'-TCACCAGGACAGCCAATACA-3', R 5'-CTCCTCGGTCACTCATCTTCA-3'; VHL: F 5'-GGCAGGCGAATCTCTTGA-3', R 5'-CTATTTCTTTACTCAGCACCATT-3'; PD-L2: F 5'-GTTCCACATACCTCAAGTCCAA-3', R 5'-ATAGCACTGTTCACTTCCCTCTT-3'; PD-L1: F 5'-AGGGAGAATGATGGATGTGAA-3', R 5'-ATCATTCACAACCACACTCACAT-3'; PD-1-1: F 5'-CTGGGCGGTGCTACAAC-3', R 5'-CTTCTGCCCTTCTCTCTGTCA-3'; GAPDH: F 5'-GGAAGTCAGGTGGAGCGA-3', R 5'-GCAACAATATCCACTTTACCAGA-3'.

Амплификацию проводили по двухступенчатому протоколу: предварительная денатурация при 94 °C в течение 10 мин, за которой следовали 40 циклов амплификации (денатурация при 94 °C - 10 сек; комбинированный этап отжига/элонгации при 60 °C - 20 сек). Последовательности праймеров подбирали *in silico* с использованием программного обеспечения Vector NTI Advance 11.5 и базы данных генов NCBI Nucleotide (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/>). В качестве референсного гена использовали конститутивно экспрессируемый ген GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase). Относительную экспрессию целевых генов рассчитывали методом $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$ с

нормализацией по экспрессии GAPDH. Специфичность амплификации подтверждали анализом кривых плавления после завершения ПЦР.

2.6.1 Определение ДНК *Helicobacter pylori*, вируса Эпштейна-Барр

Выявление ДНК патогенных микроорганизмов *Helicobacter pylori* и вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) в образцах опухолевой ткани проводили методом количественной ПЦР в реальном времени с использованием флуоресцентных зондов. Анализ выполняли на детекторе в соответствии с протоколом производителя («Вектор-Бест», Россия).

Выделение РНК. Суммарную РНК выделяли из замороженных образцов ткани с использованием коммерческого набора RNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия) с обязательной обработкой ДНКазой I для удаления геномной ДНК. Качество и концентрацию нуклеиновых кислот оценивали спектрофотометрически на приборе NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, США). Концентрация РНК варьировала от 80 до 250 нг/мкл; показатели чистоты составили: $A_{260}/A_{280} = 1,95-2,05$, $A_{260}/A_{230} = 1,90-2,31$. Целостность РНК подтверждали методом капиллярного электрофореза на системе TapeStation 4200 (Agilent Technologies, США) с набором RNA ScreenTape; индекс целостности (RIN) находился в диапазоне 5,6-7,8.

Получение белковых гомогенатов. Замороженные образцы ткани массой 100 мг измельчали в ступке под слоем жидкого азота до состояния порошка. Полученный материал ресуспендировали в 300 мкл лизирующего буфера (50 mM Tris-HCl, pH 7,5), содержащего 2 mM АТФ, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM дитиотреитол (DTT), 1 mM ЭДТА и 100 mM NaCl. После инкубации на льду в течение 30 мин гомогенат центрифугировали при 10 000 g и 4 °C в течение 60 минут. Супернатант использовали для дальнейшего анализа белков.

Электрофорез белков. Разделение белков проводили методом диско-электрофореза в полиакриламидном геле по Лаэммли при 13 % концентрации разделяющего геля. Образцы смешивали с буфером для образцов в

соотношении 1:1, денатурировали при 95 °С в течение 5 минут и загружали на гель. Электрофорез выполняли при постоянном напряжении 100 В до достижения фронтальным красителем нижней границы геля.

2.6.2 Определение содержания белков, ассоциированных с аутофагией методом Вестерн-блоттинг

Получение белковых гомогенатов. Замороженные образцы ткани массой 100 мг гомогенизировали в ступке под слоем жидкого азота до получения однородного порошка. Полученный материал ресуспендировали в 300 мкл лизирующего буфера (50 mM Tris-HCl, pH 7,5), содержащего 2 mM АТФ, 5 mM MgCl₂, 1 mM дитиотреитол (DTT), 1 mM ЭДТА и 100 mM NaCl. После инкубации на льду в течение 30 мин гомогенат центрифугировали при 10 000 g и 4 °С в течение 60 мин. Супернатант использовали для дальнейшего анализа белков. Электрофорез и Вестерн-блоттинг (рисунок 4). Разделение белков проводили методом диско-электрофореза в полиакриламидном геле по Лаэммли (13 % разделяющий гель). После электрофореза белки трансферировали на PVDF-мембрану (Immobilon-P, Millipore, США) методом полумокрого переноса. Мембраны блокировали 5 % раствором бычьего сывороточного альбумина в TBS-T в течение 1 ч при комнатной температуре, после чего инкубировали с первичными антителами к белкам аутофагии (LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5, ATG16L, ATG3; Affinity Biosciences, США) в соответствии с рекомендациями производителя. Вторичные антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена, применяли для хемилюминесцентной детекции (система ECL, GE Healthcare, Великобритания). Визуализацию и количественный анализ проводили с использованием системы ChemiDoc™ Touch Imaging System и программного обеспечения Image Lab (Bio-Rad, США). Нормализацию проводили относительно конститутивно экспрессируемого белка β-актина. Результаты

выражали в процентах от уровня экспрессии в морфологически неизменённой ткани.

2.6.3 Таргетное секвенирование генов в опухоли желудка

Для выявления соматических мутаций применяли таргетное секвенирование методом парно-концевых прочтений с ампликонной панелью из 48 онкогенов и генов-супрессоров. Была использована таргетная панель, состоящая из 48 генов: В ПАНЕЛЬ ONCONETIX (48 генов) *AKT1*, *ALK*, *APC*, *BRAF*, *CDH1*, *CDKN2A*, *CTNNB1*, *DDR2*, *EGFR*, *EIF1AX*, *ERBB2*, *ERBB4*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FOXL2*, *GNA11*, *GNAQ*, *GNAS*, *H3F3A*, *HIST1H3B*, *HIST1H3C*, *HNFB1A*, *HRAS*, *IDH1*, *IDH2*, *KDR*, *KIT*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MET*, *MLH1*, *NRAS*, *PDGFRA*, *PIK3CA*, *PTEN*, *RET*, *ROS1*, *SF3B1*, *SMAD4*, *SMARCB1*, *SMO*, *SRC*, *STK11*, *TERT*, *TP53*, *TSC1*, *VHL*.

ДНК из парафиновых блоков была выделена с использованием набора ReliaPrep™ FFPE gDNA Miniprep System (Promega). Для сравнительного анализа и поиска известных мутаций были использованы базы данных COSMIC, ClinVar, NCBI. Секвенирование проведено на платформе Novoseq.

2.7 Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программных пакетов IBM SPSS Statistics 24.0 и GraphPad Prism 10.0. Качественные переменные сравнивали с применением критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йетса на непрерывность; при малых ожидаемых частотах (<5) в таблицах сопряжённости 2×2 использовали точный критерий Фишера. Для количественных переменных применяли непараметрические критерии Манна–Уитни (для двух групп) или Краскела–Уоллиса (для трёх и более групп). Анализ выживаемости проводился по кривым общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) строили методом

Каплана–Мейера. Сравнение кривых проводили с использованием лог-рангового критерия (Mantel–Cox). Для выявления независимых прогностических факторов применяли однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Пороговые значения количественных прогностических маркеров определяли с помощью ROC-анализа с расчётом площади под кривой (AUC). Разработку прогностической модели осуществляли на основе многофакторного анализа Кокса с последующим преобразованием в шкалу риска. Для бинарных исходов применяли логистическую регрессию. Во всех тестах статистическую значимость принимали при уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТОТАЛЬНОЙ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

3.1 Нежелательные явления тотальной предоперационной лекарственной терапии

Нежелательные явления полихимиотерапии оценивалась нами после каждого курса лекарственного лечения.

Среди наиболее частых нежелательных явлений в нашем исследовании встретилась гематологическая токсичность. На первом месте во всех основных группах шла нейтропения I-II степени: она развилась у 14 (40 %) пациентов в первой основной группе, у 12 (41,4 %) пациентов во второй основной группе, в третьей основной группе, данный вид токсичных реакций наблюдался несколько реже - у 10 (30,3 %) больных; нейтропения III-IV степени была зарегистрирована у 1 (2,8 %) больного в первой и у 1 (3,4 %) больного во второй основных группах (таблица 10).

В нашем исследовании нейтропения чаще встречалась в первой и второй группах пациентов, в виду того, что эти больные получали весь этап полихимиотерапии (8 циклов) на предоперационном этапе. Данный вид токсических реакций чаще отмечался на этапе проведения 6-8 циклов лекарственной терапии, что вероятнее всего было связано с накопительным эффектом действия препаратов [40]. Во всех случаях диагностировалась нейтропения различной степени, частота которой в среднем составила 32 % (таблица 10). Несмотря на увеличение продолжительности лекарственного лечения на предоперационном этапе до 8 курсов ПХТ и дополнительного назначения таргетных препаратов или ингибиторов контрольных точек в нашем исследовании, частота нейтропении была аналогичной с результатами, полученными другими авторами. Так, по данным

исследования FLOT4-AIO частота нейтропении у больных РЖ после 4 курсов неоадьювантной химиотерапии по схеме FLOT в среднем составила 51 % [70, 101, 153]. В исследовании NeoFLOT пациенты получали модифицированную схему, предполагавшую проведение 6 курсов ПХТ, при этом на предоперационном этапе комбинированного лечения нейтропения встречалась у 29,3 % пациентов [237]. В исследовании, проведенном в МНИОИ им. П.А. Герцена, и посвященному изучению эффективности неоадьювантной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX (исследование mFOLFIRINOX), данный вид осложнений не зафиксирован, вероятнее всего, потому что пациенты до начала ПХТ получали первичную профилактику нейтропении Г-КСФ [43].

На фоне проведения полихимиотерапии тромбоцитопения I-II степени суммарно во всех основных группах наблюдалась в 10 (10,43 %) случаях: в I группе – в 4 (11,4 %), во II группе – в 4 (13,7 %) и в III группе – в 2 (6,2 %) случаях соответственно. Частота регистрации данного вида гематологической токсичности сопоставима с результатами исследования NeoFLOT, в которая она отмечена у 13,7 % больных РЖ.

Анемия I и II степени до начала полихимиотерапии диагностировалась с одинаковой частотой у пациентов основных групп – в 19 (54,3 %), 14 (46,6 %) и 16 (50 %) случаях соответственно, учитывая локализацию первичной опухоли в желудке. Анемия чаще всего носила железодефицитный характер, она корригировалась путём назначения препаратов железа, прием которых осуществлялся до восстановления показателей гемоглобина на уровне 100 г/л и выше. Следует отметить, что на фоне проведения полихимиотерапии у большинства пациентов анемия не прогрессировала [7, 41].

Во всех случаях нежелательные гематологические явления, наблюдавшиеся при проведении предоперационной лекарственной противоопухолевой терапии, купировались путем назначения препаратов, направленных на стимуляцию соответствующих ростков кроветворения.

Следующим по частоте встречаемости нежелательным явлением на фоне проведения предоперационной терапии была периферическая нейропатия (таблица 10). Она отмечалась у пациентов всех основных групп, вне зависимости от количества курсов. В первой группе нейропатия отмечена у 18 (51,4 %), во второй - у 12 (41,3 %), в третьей - у 17 (53,1 %) больных РЖ. Нейротоксичность, прежде всего, была обусловлена включением в схемы лечения препарат оксалиплатин. На первых этапах лечения периферическая нейропатия проявлялась покалыванием, частичной потерей чувствительности пальцев конечностей. Для предотвращения более серьезных осложнений нами проводилась постоянная профилактика нейропатии путем назначения препаратов, улучшающих периферическое кровообращение и проводимость нервной ткани, витаминотерапия, приём микроэлементов. Это позволило значительно снизить общее число нейропатий, а также избежать более серьёзные осложнения, включающие появление острых мышечных спазмов, нарушение глотания, тяжёлые нарушения моторики, в том числе приводящие к невозможности самообслуживания пациента. В нашем исследовании данный вид осложнений встречался несколько реже по сравнению с исследованиями FLOT4-AIO, NeoFLOT, mFOLFIRINOX, в которых частота периферической нейропатии достигала 71 %, 63,8 %, 31,7 % соответственно. Более низкая частота нейропатий в нашем исследовании, вероятно, объясняется возрастной структурой когорты: подавляющее большинство пациентов были младше 70 лет. В отличие от этого, в исследовании FLOT4-AIO доля пациентов старше 70 лет составила 24 %. Учитывая повышенный риск развития нейротоксичности у лиц пожилого возраста, различия в возрастном составе когорт могли существенно повлиять на сравниваемые показатели токсичности [71, 72].

Гепатологическая токсичность I-II степени в первой основной группе развилась у 10 (28,5 %), во второй основной группе - у 9 (30 %) и в третьей основной группе - у 6 (18,7% %) пациентов соответственно. Гепатологическая токсичность III-IV степени не отмечалась. Важным

аспектом снижение риска развития гепатологической токсичности является комплексное обследования пациента, с целью исключения выраженной патологии печени до назначения противоопухолевой терапии [10, 11]. Функциональное нарушение печени влияет на фармакокинетику и фармакодинамику химиопрепаратов. В связи с чем, необходимо уделять должное внимание на наличие у пациента фоновой патологии печени, а также оценке возможности проведения сложной противоопухолевой терапии на этом фоне. Кроме того, в нашем исследовании удалось снизить гепатологическую токсичность путём превентивных назначений во время проведения полихимиотерапии гепатопротекторов, а также всем пациентом рекомендовалось принимать вышеуказанные препараты в течение всего периода перерыва между курсами лечения. В исследование FLOT4-AIO гепатологическая токсичность составила 34-38 %, NeoFLOT - 12,1-13,8 %, mFOLFIRINOX - 26,5 % соответственно [70, 43, 237].

В исследуемых группах не выявлено статистически значимых различий по характеру и степени развившихся гастроинтестинальных осложнений. ($p = 0,539$). Тошнота и рвота I-II степени имели место у 6 (17,1 %) больных в первой основной группе, у 5 (17,2 %) пациентов – во второй основной группе и у 5 (15,6 %) пациентов – в третьей основной группе. Частоты и тяжесть эметогенных осложнений удалось снизить путём превентивного назначения антиэметических препаратов [11]. Частота желудочно-кишечных токсических эффектов в группах исследования представлена в таблице 10. Диарея лёгкой и умеренной степени тяжести (I–II ст. по CTCAE v5.0) отмечалась у 5 пациентов (14,2 %) в группе 1, у 6 (20,6 %) - в группе 2 и у 4 (12,5 %) - в группе 3. Тяжёлая диарея (III–IV ст.) с электролитными нарушениями не регистрировалась ни в одной группе. Стоматиты и мукозиты I–II степени выявлены у 1 пациента (2,8 %) в группе 1 и у 3 (10,3 %) - в группе 2; в группе 3 данные осложнения отсутствовали. Стоматиты и мукозиты высокой степени тяжести (III–IV ст.) во всех группах не наблюдались (таблица 10).

Аллергическая реакция отмечалась у 1 (2,8 %) пациента в первой основной группе (таблица 10) во время проведения седьмого курса полихимиотерапии по схеме FLOT в виде бронхообструктивного синдрома, что потребовало временной отмены препаратов. После купирования явления бронхообструкции, путём назначения глюкокортикостероидов, терапия была продолжена и успешно завершена, в частности, 8-й курс предоперационной полихимиотерапии был проведен в запланированные сроки, без редукции доз цитостатиков и рецидива бронхообструкции.

У двух (6,7 %) пациентов второй основной группы, получающих помимо курса стандартного режима FLOT иммунотерапию пембролизумабом, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, был диагностирован пульмонит (таблица 10). Данные нежелательные явления у одного больного сопровождались повышением температуры тела до фебрильного уровня и были купированы назначением глюкокортикостероидов. У второй пациентки, лекарственный пульмонит клинических проявлений не имел и явился случайной находкой при выполнении плановой контрольной компьютерной томографии органов грудной клетки, в этом случае специального лечения не потребовалось. В обоих случаях данный вид токсических реакций диагностирован у пациентов на последнем (восьмом) курсе лекарственной терапии. У пациентов, получающих иммунотерапию, необходимо быть предельно внимательными, в связи с тем, что возможно возникновение более редких иммуноопосредованных осложнений [29, 33, 52, 56, 65].

Необходимо отметить, что добавление к схеме FLOT таргетного препарата и иммунотерапии не привело к значительному увеличению частоты нежелательных явлений лекарственного лечения у больных, включенных во вторую основную группу исследования. Осложнения в процессе проводимой предоперационной терапии носили кратковременный характер. У всех пациентов, токсические реакции, которые возникли в процессе проведения тотальной предоперационной терапии, не требовали её

отмены, а также не увеличивали перерыва между курсами, редукции первоначальной дозы цитостатиков также не проводилась, нежелательные явления купировались назначением стандартной консервативной терапии. Летальность от осложнений химиотерапии во всех группах не отмечена.

Таблица 10 – Нежелательные явления лекарственной терапии, абс.ч. (% от количества больных)

Вид нежелательного явления	Группа 1 (n = 35)	Группа 2 (n = 30)	Группа 3 (n = 32)	Chi-Square, p
Нейтропения 1-2 степени	14 (40)	12 (41,4)	10 (30,3)	Chi-Square = 2,49; p = 0,1146
Нейтропения 3-4 степени	1 (2,8)	1 (3,4)	0	
Тромбоцитопения 1-2 степени	4 (11,4)	4 (13,7)	2 (6,2)	
Анемия 1-2 степени	19 (54,3)	14 (46,6)	16 (50)	
Анемия 3-4 степени	1 (2,8)	1 (3,3)	0	Chi-Square = 2,75; p = 0,252
Нейропатия 1-2 степени	18 (51,4)	12 (41,3)	17 (53,1)	
Нейропатия 3-4 степени	1 (2,8)	0	0	
Тошнота и рвота 1-2 степени	6 (17,14)	7 (17,24)	5 (15,6)	Chi-Square = 2,73; p = 0,841
Диарея 1-2 степени	5 (14,2)	6 (20,6)	4 (12,5)	
Гепатологическая токсичность 1-2 степени	10 (28,5)	9 (30)	6 (18,7)	
Стоматит/мукозит 1 степени	1 (2,8)	3 (10,3)	0	
Пневмонит	0	2 (6,8)	0	Chi-Square = 3,0; p = 0,223
Аллергическая реакция	1 (2,8)	0	0	

3.2 Оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии

Основной целью предоперационной терапии при раке желудка является уменьшение размеров, как первичной опухоли, так и регионарных лимфоузлов. Для оценки эффективности неoadъювантной терапии инструментальные исследования (КТ органов грудной клетки и брюшной полости, эндоскопия) проводили дважды: после 4 циклов химиотерапии и непосредственно перед операцией. У пациентов первой и второй групп (получавших 8 циклов неoadъювантной терапии) промежуточный контроль после 4 циклов имел целью исключить прогрессирование заболевания и принять решение о продолжении лечения. В третьей группе, где курс неoadъювантной терапии составлял 4 цикла, данный контроль являлся окончательным и служил основанием для выполнения радикальной операции.

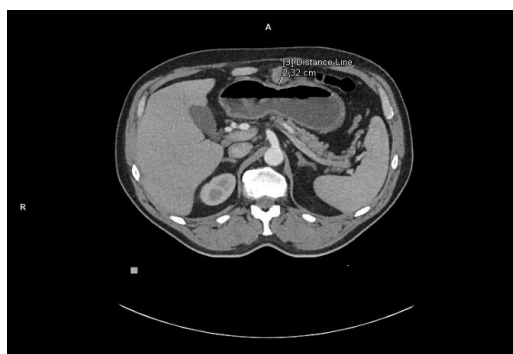
Основным способом оценки эффективности полихимиотерапии при раке желудка является мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием, при которой оценивается как непосредственно сама первичная опухоль (категория cT), так и регионарные лимфоузлы (категория cN). Компьютерная томография у больных раком желудка дает возможность оценить распространенность злокачественного процесса (состояние первичной опухоли, внутри- и внеорганные распространение, наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы и отдаленные метастазы). На основе данных КТ с контрастированием определяются показания к проведению неoadъювантной терапии; планируется объем оперативного вмешательства. Также данный вид исследования применяется при динамическом наблюдении. Рак желудка является одной из сложных локализаций для оценки эффективности терапии. Это связано, прежде всего, с несколькими факторами, такими как подвижность органа, неправильная форма опухоли, инфильтративный характер ее роста. В связи с этим, достаточно сложно получить одинаковые изображения опухоли до начала

лечения и после его окончания. В данной работе в основе КТ-диагностики местной распространённости опухоли оценивались следующие симптомы: толщина стенки (состояние наружного контура желудка в зоне поражения) распространение опухоли за пределы органа (кишка, поджелудочная железа, магистральные сосуды). По данным различных авторов, относительно диагностической эффективности КТ при оценке категории Т у больных раком желудка достаточно противоречивы. Исследования Н.К. Силантьевой и соавторами [3, 48] показали, что чувствительность КТ при распространении опухоли на серозную оболочку составляет 80 %, специфичность – 100 %, точность – 81 %, прогностичность положительного результата – 100 %, прогностичность отрицательного результата – 88 %; при распространении процесса на окружающие органы чувствительность КТ составила 100 %, специфичность – 94 %, точность – 94 %, прогностичность положительного результата – 50 %, прогностичность отрицательного результата – 100 %. Таким образом, мы, как и большинство авторов, считаем, что КТ органов брюшной полости является высокоинформативным и точным методом оценки местного распространения опухоли желудка (Т3-4).

Во всех основных группах наиболее часто встречались пациенты с распространением опухолевого процесса Т3-Т4. Переход опухоли на ДПК и пищевод оценивался при эндоскопическом исследовании. У одной пациентки второй основной группы диагностирован декомпенсированный стеноз привратника, в связи с чем, перед началом лекарственной терапии, были сформированы обходные гастроэнтеро- и энтеро-энтероанастомозы, после чего пациентке проведено 8 курсов запланированного лечения.

Исходное состояние регионарных лимфатических узлов (РЛУ) оценивалось по следующим критериям: N- (нет метастатического поражения) и N+ (есть метастатическое поражение). Регионарный лимфатический узел считался метастатически пораженным если: определялось наличие множественных увеличенных лимфатических узлов, лимфоузлов с размерами

по короткой оси, равными 10 мм и более, изменение их структуры за счёт гиподенсных включений (рисунки 4, 5).



а)



б)

Рисунок 4 – Компьютерная томография органов брюшной полости. Рак желудка: а) до начала лекарственной терапии. Увеличенный лимфатический узел в области большой кривизны желудка (показан стрелками). б) после завершения лекарственной терапии

На рисунке 5 представлены данные компьютерной томографии органов брюшной полости пациента Р., 61 года, который получил 8 курсов тотальной предоперационной терапии по схеме FLOT. Перед началом лечения стенки желудка циркулярно, неравномерно утолщены в области угла с распространением на нижнюю треть тела, приблизительно от 15 до 20 мм. Отмечается наличие тесного прилегания опухоли к левой доле печени, по висцеральной поверхности, граница четко не прослеживается. Парагастрально в области тела желудка, отмечается наличие многочисленных метастатически пораженных лимфоузлов по малой кривизне в виде конгломерата с признаками инвазии стенки желудка, размером до 60x33 мм в поперечнике, по большой кривизне до 23 мм.

На рисунке 6 представлена опухоль желудка, которая располагается в верхней трети тела по задней стенке в виде участка на сосудистой ножки, расположенной в просвете и имеющей размер 55*73 мм в поперечнике. В области сосудистой ножки стенка желудка деформирована и утолщена. На

рисунке 6б представлена КТ органов брюшной полости пациента после завершения лекарственной терапии. В динамике отмечается выраженное уменьшение опухоли в размерах до 3,9*3,9 см (частичная регрессия).



а)



б)

Рисунок 5 – Компьютерная органов брюшной полости. Рак желудка, а) до начала лекарственной терапии. Опухоль желудка (стрелками), б) после завершения лекарственной терапии, регрессия процесса (стрелками)

При инструментальной оценке первичной опухоли, после завершения предоперационного этапа комбинированного лечения, выполненной непосредственно перед оперативным вмешательством, установлено, что в большинстве случаев полученный эффект соответствовал частичной регрессии (ЧР) (таблица 11). При этом, у пациентов первой и второй основных групп эффект в виде ЧР на проведённую предоперационную терапию наблюдался значительно чаще – в 22 (62,8 %) и в 20 (68,9 %) случаях соответственно, чем у пациентов третьей основной группы, получавших периоперационную химиотерапию по схеме FLOT 4 + 4, частичная регрессия опухоли отмечена в 9 (28,1 %) наблюдениях ($p = 0,03$).

В этой группе значительно чаще наблюдалась стабилизация опухолевого процесса – в 23 (71,9 %) случаях ($p = 0,03$), в I и II группах стабилизация опухоли была зафиксирована почти в 2 раза реже – в 12 (34,3 %) и 10 (33,4 %) наблюдениях соответственно. Прогрессирование опухолевого процесса

отмечено у 1 (2,8 %) пациента первой основной группы в виде метастатического поражения брюшины и появления асцита. Данному больному проведена смена режима полихимиотерапии. Анализ непосредственных и отдалённых результатов проводился без его учета.

Таблица 11 – Оценка эффективности предоперационной полихимиотерапии на предоперационном этапе

Эффективность ПХТ	Количество больных		
	1 группа (n = 35)	2 группа (n = 30)	3 группа (n = 32)
Частичный ответ	22 (62,9 %)	20 (66,6 %)	9 (28,1 %)
Стабилизация	12 (34,3 %)	10 (33,4 %)	23 (71,9 %)
Полный ответ	-	-	-
Прогрессирование	1 (2,8 %)	-	-
Примечание - Chi-Square =13,93, p = 0,03.			

Следует отметить, что согласно данным литературы [35, 36] суррогатным предиктором благоприятного течения опухолевого процесса является полный патоморфологический ответ первичной опухоли на проводимое лечение. Несмотря на то, что по данным предоперационной инструментальной оценки эффективности НАХТ мы не получили ни в одном из случаев полной регрессии первичной опухоли, полученные данные позволяют утверждать, что проведение тотальной неоадьювантной полихимиотерапии при комбинированном лечении рака желудка, в том числе с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли, является более эффективным по сравнению со стандартной схемой FLOT 4 + 4, поскольку позволяет значимо чаще добиться частичной регрессии первичной опухоли.

ГЛАВА 4

ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЭТАП КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

4.1 Объем и способы оперативных вмешательств

Хирургическое вмешательство проводилось пациентам через 4-6 недель после окончания последнего цикла лекарственной терапии. Данный интервал был выбран как оптимальный с точки зрения обеспечения достаточного времени для регресса токсических эффектов химиотерапии и восстановления общего состояния пациента до уровня, позволяющего безопасное выполнение хирургического вмешательства.

Он является общепринятым и согласуется с существующим клиническим рекомендациям лекарственной терапии РЖ (АОР, 2021, RUSSCO, 2024). В таблице 12 представлены сроки проведения предоперационной полихимиотерапии и хирургическим лечением, медиана времени до начала операции была так же одинаковой во всех основных группах (таблица 12).

Таблица 12 – Сроки проведения лекарственной терапии

Характеристика	Сроки проведения лекарственной терапии		
	1 группа (n = 35)	2 группа (n = 30)	3 группа (n = 32)
Медиана длительности НАПХТ (нед.)	16,8	17,2	8,1
Медиана времени до начала операции (нед.)	4,0	4,1	4,5
Примечание - Chi-Square = 1,61, p = 0,447.			

Хирургическое лечение больных, включенных в исследование, осуществлялось в соответствии с принципами абластики с принципиальным выполнением перигастральной лимфодиссекции в объеме D2 во всех случаях, независимо от распространенности и локализации первичной опухоли. Объем хирургического вмешательства во всех группах больных, получавших предоперационное лекарственное лечение, определялся с учетом первичной распространенности РЖ и не менялся даже при значительной регрессии опухолевого процесса.

СДРЖ выполнялась при наличии экзофитной опухоли, расположенной в нижней трети желудка, а также при РЖ с поражением антрального отдела. Во всех остальных случаях выполнялась гастрэктомия, при переходе опухоли на абдоминальный сегмент пищевода выполнялась его резекция из лапаротомного доступа с гистологическим контролем проксимального края резекции. При инфильтративном РЖ вне зависимости от локализации первичной опухоли проводилась гастрэктомия. СДРЖ не выполнялись в случае если опухоль занимала больше одного анатомического отдела. При распространении опухоли на смежные органы выполнялась их резекция.

Оперативное вмешательство осуществлено в радикальном объеме (R0) во всех случаях. Лапароскопическим доступом удалось выполнить оперативное вмешательство у 12 (8,3 %) пациентов. В большинстве случаев, во всех группах выполнялась гастрэктомия: 19 пациентов в первой основной группе (55,8 %), 14 (46,7 %) во второй основной группе, 19 (59,4 %) в третьей основной группе, 27 (55,1 %) в группе контроля, далее по частоте встречаемости шла субтотальная дистальная резекция желудка - 13 (38,2 %), 13 (43,3 %), 12 (37,5 %) соответственно в основных группах и 16 (32,6%) в группе контроля. В исследование выполнено 12 комбинированных операций, что в среднем по всем группам составило 8,2 %, статистической разницы в группах не отмечено (таблица 13). Пациентам в группах исследования выполнялись также комбинированные оперативные вмешательства. Показанием к комбинированной резекции являлось макроскопически

подтверждённое прорастание опухоли в соседние органы: преимущественно в поджелудочную железу, поперечную ободочную кишку с брыжейкой, печень, пищевод, диафрагму и левый надпочечник. Резекцию аваскулярных участков брыжейки, а также стандартное иссечение абдоминального пищевода или двенадцатиперстной кишки при кардиальных/антральных опухолях не расценивали как комбинированное вмешательство. У одного пациента первой группы с прогрессированием заболевания на фоне терапии операция не выполнялась.

Таблица 13 – Распределение больных в сравниваемых группах по объёму выполненных оперативных вмешательств, абс.ч. (% от количества больных)

Объём оперативного вмешательства	Группы больных			
	1 группа (n = 35)	2 группа (n = 30)	3 группа (n = 32)	4 группа (n = 46)
Субтотальная дистальная резекция желудка	13 (38,2 %)	13 (43,3 %)	12 (37,5 %)	16 (32,6 %)
Гастрэктомия	19 (55,8 %)	14 (46,7 %)	19 (59,4 %)	27 (55,1 %)
в т.ч. выполненная лапароскопически	5 (14,7 %)	4 (13,3 %)	3 (9,4 %)	0
Комбинированная гастрэктомия	2 (5,9 %)	3 (10,0 %)	1 (3,1 %)	6 (12,3 %)
Примечание - Chi-Square = 9,82, p = 0,365.				

Представленные данные показывают, что достоверных различий в анализируемых группах по объёму и характеру выполненных оперативных вмешательств не отмечено, что позволило провести объективную оценку особенностей течения послеоперационного периода у больных РЖ, получавших тотальную предоперационную лекарственную терапию, а также оценить ее влияние на частоту и степень тяжести постхирургических осложнений у радикально прооперированных больных.

4.2 Особенности течения послеоперационного периода: послеоперационная летальность и осложнения

У большинства пациентов во всех сравниваемых группах послеоперационный период протекал без особенностей. Проведенная лекарственная терапия не оказала значимого влияния на выполнение оперативного вмешательства – значимых интраоперационных осложнений не возникло ни в одном анализируемом случае. Во всех группах, параметры, характеризующие течение интра- и послеоперационного периодов, не имели между собой значимых различий, и в первую очередь, определялись объемом выполненной радикальной операции (таблица 14). В частности, такой наиболее важный показатель хирургической агрессии, как объем кровопотери был практически одинаковым в I основной группе у пациентов, получивших 8 курсов тотальной неoadьювантной химиотерапии по схеме FLOT, и в IV (контрольной группе), в которой больные подвергались только оперативному лечению без дополнительной противоопухолевой терапии – 255 (245-265) мл и 267 (248-286) мл соответственно ($p > 0,05$). В целом, объем интраоперационной кровопотери был сопоставим во всех сравниваемых группах и группе контроля и в среднем он составил 267 (248-286) мл, что соответствует данным литературы, посвященной оценке хирургического лечения рака желудка [54]. Средняя продолжительность операции в группах также статически значимо не отличалась, она колебалась в пределах от 143 ± 5 до 166 ± 17 минут (таблица 14).

Таблица 14 – Особенности течения операционного периода

Показатели	Сравниваемые группы				
	1 группа (n = 35)	2 группа (n = 30)	3 группа (n = 32)	4 группа (n = 46)	
Средняя продолжительность операции, мин	143 [138-148]	152 [145-161]	148 [136-160]	166 [151-183]	Chi-Square= 63,6, p<0,0001
Средний объём кровопотери, мл	255 [245-265]	310 [295-325]	300 [290-310]	267 [248-286]	
Количество отделяемого по дренажам, мл	220 [215-225]*	450 [425-475]*	250 [240-260]*	210 [195-228]*	
Количество удалённых л/узлов, шт.	21 [17-28]	26 [19-34]	28 [18-40]	25 [17-39]	
Примечание – * – различия между сравниваемыми группами статистически значимые.					

При оценке особенностей послеоперационного периода обратило на себя внимание, что количество отделяемого по дренажам было больше во II основной группе – 450 (425-275) мл, против 220 (215-225) мл, 250 (240-260) мл и 210 (195-228) – в 1,2 и 4 группах соответственно, что вероятнее всего, связано с проведением предоперационной иммунотерапии у данной группы пациентов. В свою очередь, это обстоятельство потребовало более длительного нахождения дренажных трубок в брюшной полости – до 3-5 суток послеоперационного периода против 1-3 суток в I, III и IV группах. При этом указанные особенности существенно не повлияли на продолжительность послеоперационного госпитального периода. В среднем, во всех сравниваемых группах пациенты выписывались стационара на 7-9 сутки после выполненной операции.

Характер осложнений в послеоперационном периоде оценивался за период 30 дней после выполненного вмешательства в соответствии с классификацией Clavien-Dindo [89, 92].

Клинически значимые послеоперационные осложнения – IIIb степени и более по классификации Clavien-Dindo были зафиксированы у 10 больных, из них в первой основной группе осложнения возникли у 3 (8,8 %) пациентов, во второй основной группе – у 1 (3,3 %), в третьей основной группе – у 2 (6,3 %), в контрольной группе – у 4 (8,1 %) пациентов (таблица 15).

Таблица 15 – Частота и характер послеоперационных осложнений в сравниваемых группах, абс.ч. (% от количества больных)

Послеоперационные осложнения	Сравниваемые группы			
	1 группа (n = 35)	2 группа (n = 30)	3 группа (n = 32)	4 группа (n = 46)
Недостаточность эзофагоэнтероанастомоза	1 (2,9 %)	-	-	2 (4,1 %)
Панкреонекроз	1 (2,9 %)	-	1 (3,1 %)	-
Несостоятельность культи ДПК	1 (2,9 %)	-	-	-
Острая кишечная непроходимость	-	-	1 (3,1 %)	1 (2,0 %)
Острый колит с перфорацией толстой кишки, острая язва ДПК	-	1 (3,3 %)	-	-1 (2,0 %)
ВСЕГО	3 (8,8 %)	1 (3,3 %)	2 (6,3 %)	4 (8,1 %)
Примечание - Chi-Square = 11,94, p = 0,450.				

Таким образом, в сравниваемых группах не наблюдалось статистически значимых различий по частоте осложнений в послеоперационном периоде ($p > 0,05$), это позволяет утверждать, что проведенная тотальная предоперационная лекарственная терапия не увеличивает частоту

послеоперационных осложнений, а также не оказывает негативного влияния на течение послеоперационного периода.

Кроме того, это заключение подтверждают результаты анализа характера и степени тяжести послеоперационных осложнений. Основными послеоперационными осложнениями явились несостоятельность швов пищеводно-тонкокишечного анастомоза, кровотечение из острой язвы ДПК, острый панкреатит. Во всех случаях развившиеся осложнения потребовали хирургической ревизии брюшной полости под общим обезболиванием, но в большинстве наблюдений они соответствовали уровню IIIb степени по классификации Clavien-Dindo, поскольку у 7 из 10 больных повторные оперативные вмешательства и последующая интенсивная посиндромная терапия позволили полностью купировать послеоперационные осложнения. В частности, в первой основной группе с несостоятельностью швов анастомоза удалось справиться оперативным путём, пациент выписан из стационара на 26-е сутки после проведённого хирургического вмешательства в удовлетворительном состоянии.

Послеоперационные осложнения V степени по классификации Clavien-Dindo зафиксированы у 3 больных во II и IV группах (таблица 16). К летальному исходу у одной пациентки во второй основной группе привел острый колит с перфоративной язвой толстой кишки и развитием разлитого калового перитонита. В раннем послеоперационном периоде в контрольной группе зарегистрировано 2 летальных исхода. Непосредственной причиной смерти явилась несостоятельность швов эзофагоюноанастомоза с развитием разлитого перитонита и кровотечение из острой язвы культи ДПК. В первой и третьей основных группах случаев послеоперационной летальности не наблюдалось. Таким образом, уровень послеоперационной летальности в сравниваемых группах составил: в I основной группе – 0 %; во II группе – 3,3 %; III группе – 0 %, в IV (контрольной) группе – 4,0 % соответственно.

В итоге, общее число послеоперационных осложнений IIIb степени и более по классификации Clavien-Dindo во всех сравниваемых группах

составило 6,8 %, уровень послеоперационной летальности – 2,0 %. Полученные результаты не превышают среднестатистический уровень послеоперационных осложнений при комбинированном и хирургическом лечении локализованного и местнораспространенного рака желудка, который по данным отечественной и зарубежной литературы колеблется от 3 до 24 % [37, 45, 46].

Таблица 16 – Причины послеоперационной летальности в зависимости от метода лечения, абс.ч. (% от количества больных)

Причина смерти	Сравниваемые группы			
	1 группа (n = 35)	2 группа (n = 30)	3 группа (n = 32)	4 группа (n = 46)
Недостаточность эзофагоэнтероана- стомоза	-	-	-	1 (2,0 %)
Острая язва ДПК	-	-	-	1 (2,0 %)
Острый колит с перфорацией толстой кишки	-	1 (3,3 %)	-	-
ВСЕГО	0	1 (3,3 %)	0	2 (4,0 %)
Примечание - Chi-Square = 3,00, p = 0,808.				

ГЛАВА 5

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЁННОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Определение степени распространенности опухолевого процесса является одним из основных фактором прогноза течения заболевания.

При патоморфологическом исследовании установлено, что у пациентов, получавших тотальную неоадьювантную терапию, достоверно чаще отмечалась регрессия первичной опухоли с уменьшением глубины инвазии стенки желудка (снижение патологической стадии pT) по сравнению с группой стандартной схемы FLOT (4 + 4 цикла) (таблица 17). Так, в первой основной группе у большинства больных опухоль прорастала мышечный слой – в 10 (29,4 %) случаях, что соответствовало критерию уpT2, далее по частоте встречаемости определялся критерий уpT1, частота которого составила 23,5 %, опухоль в макропрепарате не определялась у 5 пациентов (критерий уpT0), что составило 14,8 % (таблица 17). Во второй основной группе, в большинстве случаев – у 10 (33,3 %) пациентов, первичная опухоль в макропрепарате не определялась, что соответствовало критерию уpT0, далее по частоте встречаемости располагались новообразования, стадированные как уpT1 и уpT2, которые наблюдались с одинаковой частотой, по 7 (23,3 %) в каждом случае. Напротив, в третьей основной группе, также, как и в группе контроля, опухолевая инвазия в большинстве случаев значимо чаще достигала серозной оболочки – уpT3, этот показатель составил 34,3 % и 44,8 % соответственно ($p < 0,05$), либо прорастала висцеральную брюшину, непосредственно распространяясь на соседние органы – в 34,4 % ($p < 0,05$) и 16,4 % соответственно. С учетом одинаковой исходной местной распространенности опухолевого процесса в сравниваемых группах, полученные данные патоморфологического исследования значимо свидетельствуют о том, что перенос всех курсов

лекарственной терапии на предоперационный этап, а также добавление к стандартной цитостатической терапии таргетной и иммунной терапии, с учётом молекулярно-генетических особенностей первичной опухоли обладает большей непосредственной эффективностью по сравнению со стандартной периоперационной терапией.

Таблица 17 – Распределение больных в сравниваемых группах по критерию урТ

Критерий урТ	Сравниваемые группы			
	1 группа (n = 35)	2 группа (n = 30)	3 группа (n = 32)	4 группа (n = 46)
урТ0	5 (14,7 %)	10 (33,3 %)*	-	-
урТ1	8 (23,5 %)	7 (23,3 %)	2 (6,3 %)	8 (16,3 %)
урТ2	10 (29,4 %)	7 (23,3 %)	7 (21,9 %)	11 (22,4 %)
урТ3	4 (11,8 %)	3 (10,0 %)	11 (34,4 %)*	22 (44,8 %)*
урТ4	7 (20,6 %)	3 (10,0 %)	12 (37,5 %)*	8 (16,3 %)
Примечания:				
1 * – различия между сравниваемыми группами статистически значимые ($p < 0,05$);				
2 Chi-Square = 44,3; $p = 0,00$.				

Данные, полученные при анализе патоморфологического ответа первичной опухоли в зависимости от способа проводимой предоперационной химиотерапии, коррелировали и с результатами гистологической оценки лимфогенной распространенности в операционном материале. У большинства пациентов, получавших тотальную предоперационную химиотерапию (I и II основные группы), не было выявлено метастатического

поражения удаленных лимфатических узлов (критерий ypN0). В первой основной группе критерий ypN0 был достигнут у 27 (79,4 %) больных, во второй основной группе – у 25 (83,3 %) больных, что значимо выше ($p < 0,05$), чем в III группе. В ней он был сопоставим с уровнем критерия ypN0 в контрольной группе, где больным проводилось только хирургическое лечение и наблюдался у 10 (31,3 %) и 23 (46,9 %) пациентов соответственно (таблица 18). При этом, случаев ypN3 в первой и второй основных группах не наблюдалось, тогда как в III и IV группах эти показатели составили 21,9 % и 20,4 % соответственно ($p = 0,0003$).

Таблица 18 – Распределение больных в сравниваемых группах по критерию ypN

Критерий ypN	Сравниваемые группы			
	1 группа (n = 35)	2 группа (n = 30)	3 группа (n = 32)	4 группа (n = 46)
ypN0	27 (79,4 %)	25 (83,3 %)	10 (31,3 %)	23 (46,9 %)
ypN1	4 (11,8 %)	2 (6,7 %)	7 (21,9 %)	9 (18,4 %)
ypN2	3 (8,8 %)	3 (10,1 %)	8 (25,0 %)	7 (14,3 %)
ypN3	-	-	7 (21,9 %)	10 (20,4 %)
Примечание - Chi-Square = 30,9; $p = 0,0003$.				

Частота полного патологического регресса в лимфатических узлах (критерий ypN0) в нашей когорте превысила показатели, зарегистрированные в ключевых исследованиях схемы FLOT. Так, в исследовании FLOT4-AIO частота ypN0 составила 59 %, в модификации NeoFLOT – 54 % при применении 4 и 6 циклов неoadьювантной терапии соответственно [71]. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности

изучаемого режима терапии и позволяют предположить преимущество интенсифицированной стратегии. Однако вопрос о целесообразности переноса всего курса химиотерапии в предоперационный период требует дополнительной верификации в проспективных рандомизированных исследованиях. В таблице 19 представлено распределение больных по патологоанатомической стадии заболевания (ypTN). Отмечено, что перенос всех курсов терапии на предоперационный этап, у пациентов первой и второй основной группы, привёл к значимому уменьшению стадии опухолевого процесса (таблица 19).

Таблица 19 – Распределение больных в сравниваемых группах по стадии опухолевого процесса с учетом результатов патоморфологического исследования операционного материала

Патологоанатомическое стадирование «ypTN»	Сравниваемые группы			
	1 группа (n = 35)	2 группа (n = 30)	3 группа (n = 32)	4 группа (n = 46)
ypT0N0	5	10	-	-
ypT1N0	5	5	2	7
ypT1N1	1	-	-	1
ypT1N2	-	1	-	-
ypT2N0	9	6	2	5
ypT2N1	1	1	1	2
ypT2N2	-	-	3	4
ypT2N3	-	-	1	1
ypT3N0	4	1	4	8
ypT3N1	-	1	3	4
ypT3N2	-	1	2	3
ypT3N3	-	-	2	6
ypT4N0	4	3	2	3
ypT4N1	2	-	3	2
ypT4N2	2	1	3	-
ypT4N3	1	-	4	3

5.1 Оценка лечебного патоморфоза после проведённого комбинированного лечения

Гистологическое исследование операционного материала с определением выраженности лекарственного патоморфоза (ЛП) в основных группах проводилось в соответствии с классификацией А. М. Mandard. В настоящее время данная шкала рекомендована ВОЗ для оценки ЛП и при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта различной локализации, в том числе и для рака желудка. Наиболее значимыми в прогностическом плане являются показатели TRG1 и TRG2, которые по данным литературы, значимо связаны с более благоприятным течением заболевания, что реализуется в меньшем риске прогрессирования РЖ в отдаленные сроки после завершения комбинированного лечения и прямо коррелирует с высокими показателями общей и безрецидивной выживаемости, которые сопоставимы с отдаленными результатами хирургического лечения пациентов с начальными стадиями рака желудка. Так, Chen H. et al. [187] проанализировали данные о 22 пациентах с полной морфологической регрессией первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов после предоперационной полихимиотерапии. В исследовании преобладали местнораспространённые опухоли (86 %), РЖ низкой степени дифференцировки (62 %) и инфильтративные формы опухоли (64 %). Во всех случаях пациентам выполнена радикальная операция с лимфодиссекцией D2. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость составили 85 и 75 % соответственно. Авторы сделали вывод, что в случае полной морфологической регрессии опухоли после проведённой терапии больные имеют высокие показатели отдалённой выживаемости. Hu Q. et al. [133] проанализировали результаты лечения 13 пациентов с полным патоморфологическим ответом первичной опухоли после неoadьювантной химиотерапии и хирургического лечения в объеме гастрэктомии D2. У всех пациентов до начала лечения диагностирован РЖ cT4N+ стадии, преобладала

низкодифференцированная аденокарцинома (62 %). Медиана наблюдения составила 38 месяцев. Показатели общей 1- и 3-летней выживаемости составили 92 и 84 % соответственно.

По нашим данным в трех исследуемых группах больных РЖ, получавших предоперационную химиотерапию, полный патоморфологический ответ (TRG1) был зарегистрирован у 17 пациентов (17,9 %), TRG2 - у 20 (21,0 %), TRG3 - у 24 (27,8 %), TRG4 - у 24 (23,6 %), TRG5 - у 10 (8,3 %) больных соответственно. Полная регрессия опухоли (урT0N0) значимо чаще встречалась в группах пациентов, которые получили все 8 курсов полихимиотерапии на предоперационном этапе. С учетом того, что во второй основной группе больные РЖ, в зависимости от персонального молекулярно-генетического профиля первичной опухоли, получали отличающиеся комбинации противоопухолевых препаратов – при Her2neu положительных новообразованиях дополнительно к схеме FLOT 8 назначался трастузумаб, при PDL1-позитивном РЖ – пембролизумаб, что можно оказать влияние на выраженность ЛП. Оценка лекарственного патоморфоза в данной когорте больных проведена отдельно в соответствии с видом проведенной предоперационной терапии.

По шкале патологического регресса опухоли (TRG) полный или почти полный ответ (TRG1) зарегистрирован у 5 пациентов (14,7 %) в группе 1. В группе 2 частота TRG1 была выше: в подгруппе с комбинацией FLOT8 и пембролизумабом - у 10 пациентов (45,4 %), в подгруппе с добавлением трастузумаба к схеме FLOT8 - у 2 пациентов (25,0 %). В группе 3 (стандартная схема 4 + 4) случаев полного патологического ответа не зарегистрировано (таблица 20).

Таблица 20 – Оценка степени лечебного патоморфоза классификации А.М. Mandard в зависимости от способа предоперационной противоопухолевой терапии

Степень патоморфоза	Сравниваемые группы			
	1 группа (n = 34)	2 группа (n=30)		4 группа (n = 32)
		FLOT 8 + таргет (n = 8)	FLOT 8 + ИТ (n = 22)	
TRG1	5 (14,7 %)*	2 (25,0 %)*	10 (45,4 %)*	-
TRG2	5 (14,7 %)	2 (25,0 %)	5 (22,7 %)	5 (15,6 %)
TRG3	9 (26,5 %)	3 (37,5 %)	4 (18,1 %)	7 (21,9 %)
TRG4	12 (35,3 %)	1 (12,5 %)	2 (9,1 %)	11 (34,4 %)
TRG5	1 (8,8 %)	-	1 (4,7 %)	9 (28,1 %)
Примечания:				
1* – различия между сравниваемыми группами статистически значимые ($p < 0,05$);				
2 Chi-Square = 35,89; $p = 0,0003$.				

Частота TRG2 в первой основной группе также составила 14,7 %; во второй основной группе при FLOT + пембролизумаб – 22,7 %, при FLOT + трастузумаб – 25,0 %; в третьей группе – в 15,6 %. Обращает на себя внимание, что отсутствие морфологических признаков регрессии опухоли (ЛП TRG5) при проведении тотальной предоперационной химиотерапии, как по схеме FLOT 8+, так при комбинации FLOT 8+/таргетная терапия/иммунотерапия был отмечен только у 2 больных, по одному наблюдению в каждой группе (таблица 20), тогда как при НАХТ по схеме FLOT 4 + 4 лекарственный патоморфоз TRG5 был зафиксирован у 9 (28,1 %) пациентов.

По данным ранее опубликованных результатов клинических исследований [161], в которых больных РЖ получали от 4 до 6 курсов

предоперационной химиотерапии, при оценке выраженности ЛП полный патоморфологический ответ первичной опухоли (TRG1) наблюдался значительно реже, в исследования FLOT4-AIO этот показатель составил 16 %, в NeoFLOT – 20 % соответственно [57, 129]. Таким образом, перенос всех курсов полихимиотерапии на предоперационный этап, а также дополнительное назначение препаратов таргетной терапии и иммунотерапии с учетом индивидуальных молекулярно-генетических параметров первичной опухоли, увеличивает частоту полных морфологических ответов опухоли на лечение.

5.2 Послеоперационный этап лечения

В последнее время в литературе большое внимание уделяется проблеме приверженности онкологических пациентов к проводимому лечению, это особенно актуально в условиях комбинированного лечения резектабельных новообразований, поскольку факт незавершенного лечения напрямую коррелирует с ухудшением отдаленных результатов терапии. По данным литературы, чаще всего больные отказываются от продолжения комбинированного лечения на адъювантном этапе. Так, по данным исследования FLOT4-AIO, полный курс неoadъювантной терапии (4 цикла) завершили 90 % пациентов. Однако адъювантную химиотерапию получили лишь 60 % участников, а полностью завершить запланированные 4 цикла после операции удалось только 51 % больных [161]. Данная закономерность отражает ключевую проблему периоперационного подхода — снижение толерантности к химиотерапии в послеоперационном периоде, что обосновывает интерес к стратегиям с переносом основной части лечения в неoadъювантный этап. В 2022 году были опубликованы результаты исследования авторов из РОНЦ им Блохина [250], которое продемонстрировало эффективность комбинированного лечения с использованием режима FLOT у пациентов с диагнозом рак желудка и

кардиоэзофагеального перехода. В данном исследовании, общая и безрецидивная 18-месячная выживаемость составила 86 % и 89 % соответственно. Частота полного патоморфологического ответа составила 22 %. Авторами было показано, что режим периперационного лечения FLOT обладает контролируемым и приемлемым спектром токсичности. В данном исследовании 36 % пациентов полностью завершили все запланированные курсы терапии. Количество и степень нежелательных явлений не превышали 1-2 степени (56 %). Кроме того, было отмечено, что применение в периперационном режиме триплета FLOT позволяет достигнуть высокого процента полных патоморфологических ответов и увеличить медианы общей и безрецидивной выживаемости при приемлемом спектре токсичности.

В нашем исследовании предоперационный этап комбинированного лечения был реализован в запланированном объеме у 93,9 % пациентов, отказов, инициированных пациентами не зарегистрировано. Поскольку, пациенты первой и второй основных групп послеоперационное лекарственное противоопухолевое лечение не получали, оценка приверженности к лечению на послеоперационном этапе была продолжена у больных РЖ, включенных в третью основную группу. Им проводилась адъювантная полихимиотерапия по прежней схеме, лекарственное лечение начиналось, в среднем, через 4-6 недель после завершения оперативного этапа комбинированного лечения. С учетом того, что 2 больных после радикальной операции отказались от дальнейшего лечения, адъювантная химиотерапия по схеме FLOT была начата 30 (93,8 %) пациентам. Завершили все 8 запланированных курсов периперационной полихимиотерапии 21 пациент, что составило 65,6 %. В большинстве случаев адъювантная химиотерапия прерывалась после или во время шестого курса ПХТ – в 7 (23,3 %) случаях. Основными причинами отказа от продолжения лечения явились нарастающая токсичность, в основном гастроэнтерологическая – в

28,1 % случаев, прогрессирование функциональных агастральных нарушений – в 8 (25,0 %).

Таким образом, приверженность к лечению при проведении предоперационной терапии по схеме FLOT8 и FLOT 8+/таргетная терапия /ИТ – составила 94,3 % и 93,4 % соответственно, FLOT 4 + 4 - 96,9 % (предоперационный этап), в то время как послеоперационный этап завершили 65,6 %. Таким образом, перенос всех курсов противоопухолевой лекарственной терапии на предоперационный этап позволил добиться максимального увеличения завершённости комбинированного лечения резектабельного рака желудка.

5.3 Анализ исследований, посвященных оценке непосредственной эффективности лечения рака желудка с использованием иммунной и таргетной терапии

В настоящее время в мире проводится целый ряд исследований, посвященных комбинированному лечению рака желудка, а именно применению таргетной и иммунотерапии. Нами был проведён анализ части из них, а также мы сравнили результаты этих исследований, с результатами, полученными в нашем исследовании, проанализирована частота достижения полного морфологического ответа. Поиск проводился на глубину 10 лет в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus. Обзор включал 15 статей. Из всех проанализированных исследований в 1 работе отсутствовала контрольная группа, поэтому данное исследование было исключено из мета-анализа.

Первыми поисковыми терминами были «иммунотерапия при раке желудка». Поиск был ограничен исследованиями, которые проводились на людях. Сводные тезисы были исключены из-за ограниченных данных, которые они предлагали. Были также просмотрены справочные списки извлеченных статей и обзоров, чтобы найти все дополнительные подходящие

исследования. Этот метаанализ проводился в соответствии с рекомендациями PRISMA.

Выбранные исследования должны были соответствовать следующим критериям: (1) исследования по контролю над случаями или когортные исследования сравнивали; (2) была установлена гистологическая диагностика случаев и контроля; (3) была предоставлена достаточная информация для расчета OR или RR с 95 % ДИ; (4) не было никаких ограничений на основании гражданства, критериями исключения исследований послужили: (4) отсутствие стратификации результатов по этнической принадлежности или полу пациентов; (5) выявление дублирующих когорт в нескольких публикациях — в таких случаях в анализ включали единственное исследование с наибольшим размером выборки и наиболее полными клиническими данными, соответствующее остальным критериям отбора.

Сводные данные представлены в таблице 21.

Анализ современных литературных данных свидетельствует о повышении частоты патологического полного ответа (pCR) при комбинированном применении химиотерапии и ингибиторов контрольных точек у пациентов с раком желудка по сравнению с монокимиотерапией. В исследовании Shitara K. et al. (2024) pCR составил 12,9 % при комбинированной терапии против 2 % у контроля, а в исследовании Kang Y. et al. (2022) - 14 % против 3 %. Кроме этого, эффективность варьирует в зависимости от страны и используемых препаратов.

В нашем исследовании также было отмечено значимое увеличение частоты полным патоморфологических регрессий у пациентов, получавших со стандартной цитостатической терапией, иммунотерапию. В первой основной группе TRG1 был зарегистрирован у 5 (14,7 %) пациентов. Во второй основной группе в обеих подгруппах TRG1 наблюдался значимо чаще ($p = 0,056$): у пациентов, получавших комбинацию FLOT8 и иммунотерапию препаратом пембролизумаб, TRG1 отмечен в 10 (45,4 %) случаев.

Таблица 21 – Исследования случай-контроль эффективности применения стандартной полихимиотерапии против комбинированных методов с иммунотерапией у пациентов с раком желудка

№	Author, year	Clinical Trials	Country	Cases (n/N), (n %), pCR	Treatment regimen, cases	Controls (n/N), (n %), pCR	Treatment regimen, controls
1	Shitara K. et al., 2024	KEYNOTE 585	Japan	52/402 (12,9%)	FLOT4+пембролизумаб+хирургия+FLOT4+пембролизумаб	8/402 (2%)	FLOT+плацебо
2	Kopp C. et al., 2021	DANTE	Germany	34/146 (23%)	FLOT+атезолизумаб	22/149 (15,0%)	FLOT
3	Kang Y. et al., 2022	ATTRACTIO N 4	Global	51/362 (14%)	XELOX+ниволумаб	11/362 (3,0%)	XELOX+плацебо
4	Kang Y. et al., 2024	ATTRACTIO N 5	South Korea	40/377 (10,7%)	ПХТ+ниволумаб	13/378 (3,5%)	ПХТ
5	Janjigian Y.Y. et al., 2025	MATTERHO RN	South Korea	94/474 (19,9%)	FLOT4+дурвалумаб+хирургия+FLOT4	33/474 (7,0%)	FLOT+плацебо
6	Long B. et al., 2024	-	China	8/38 (21%)	FLOT+кадолинимаб	56/356 (15,6%)	FLOT4 АЮ
7	Raimondi A. et al., 2025	INFINITY	Italy	12/15 (80%)	ПХТ+тримелимумуб+дурвалумб	13/17 (76,5%)	ПХТ
8	Yuan S. et al., 2023	-	China	12/54 (22,2%)	XELOX3+торипалимаб+хирургия+торипалимаб+XELOX	4/54 (7,4%)	XELOX+хирургия+XELOX
9	Lorenzen S. et al., 2023	-	Germany / Switzerland	14/61 (22,6%)	FLOT4+атезолизумаб-хирургия+FLOT4+атезолизумаб	9/62 (14,1%)	FLOT4+FL OT4

№	Author, year	Clinical Trials	Country	Cases (n/N), (n %), pCR	Treatment regimen, cases	Controls (n/N), (n %), pCR	Treatment regimen, controls
10	André T et al., 2022	NEONIPIGA	Global	3/32 (9,2%)	Ипи+нива+хирургия	no data	no data
11	Xu J. et al., 2023	ORIENT 16	China	50/327 (15,2%)	XELOX+синтилибам	27/323 (8,3%)	XELOX+п лацебо
12	Li Z., et al. 2023	DRAGON IV	China	33/180 (18,3%)	SOXRC	9/180 (5,0%)	SOX
13	Rha S., et al., 2024	KEYNOTE- 859	Global	44/790 (18,2%)	ПХТ+пембролизумаб	88/789 (11,1%)	ПХТ+плац ебо
14	Ding X. et al., 2023	PERSIST	China	7/26 (26,9%)	SOX+синтилимаб	1/21 (4,8%)	SOX

В исследованиях из Китая (например, Yuan S. et al., 2023; Li C. et al., 2023) также отмечается рост pCR при добавлении иммунотерапии, хотя показатели могут быть ниже или сопоставимы с международными данными. В исследованиях Raimondi A. et al. (2025) и Ding X. et al. (2023) показатели эффективности достигли очень высоких значений (80 % и 26,9 % соответственно), что может свидетельствовать о высокой эффективности выбранных схем.

По результатам мета-анализа (рисунок 6) установлен статистически значимый уровень эффективности применения иммунотерапии у пациентов с раком желудка по сравнению с контрольной группой и результирующее отношение шансов (odds ratio) составило OR (95 % CI) = 2,507 (2,127-2,955), при $p < 0.0001$. Это означает, что в совокупности исследования показывают статистически значимый рост вероятности рассматриваемого исхода у исследуемых групп по сравнению с контрольной группой. Общий Z-Value равен 10,95, а $p < 0.0001$, что свидетельствует о высокой статистической значимости результата. Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что обнаруженная ассоциация является не случайной.

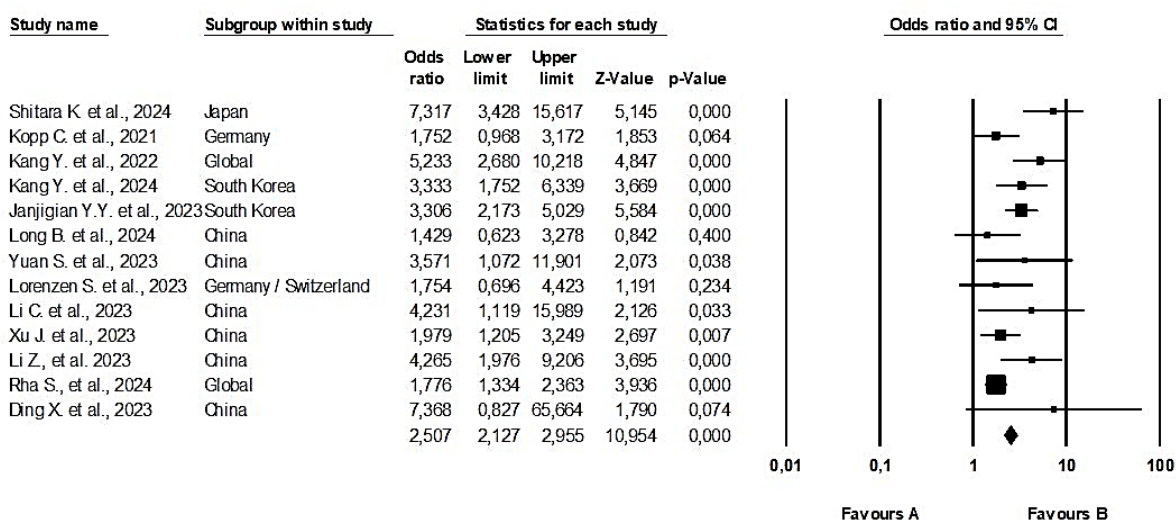


Рисунок 6 – Результаты мета-анализа эффективности иммунотерапии в исследуемой группе по сравнению с контрольной

Большинство исследований показывают OR выше 1, что указывает на увеличение вероятности исхода при рассматриваемых условиях. Некоторые исследования (например, работы Kopp C. et al., 2021 и Long B. et al., 2024) имеют более низкие OR и более широкие доверительные интервалы, что говорит о меньшей степени уверенности в их результатах.

Исследование Shitara K. et al., 2024 из Японии демонстрирует очень высокий OR (около 7,3), что значительно превышает средний эффект и указывает на сильную ассоциацию в данной популяции. Исследование Ding X. et al., (2023) из Китая имеет очень широкий доверительный интервал (от 0,83 до 65,66), что свидетельствует о высокой неопределенности результата и необходимости дальнейших исследований.

Высокий показатель общего Z-Value и ширина доверительных интервалов у отдельных исследований указывают на возможную гетерогенность данных. Расчет показал, что показатель гетерогенности выборки I^2 составил 58 % и Cochrane Q-test – 28,6 (p -value = 0.004, при необходимом уровне $p > 0.1$), поэтому была использована Random модель.

Стоит отметить, что Cochrane Q-test равен 28,6, что указывает на наличие гетерогенности. Равно как и показатель $I^2 = \sim 50$ %, что интерпретируется как умеренная гетерогенность.

Далее был проведён анализ чувствительности и смещение публикаций. Чтобы оценить влияние каждого исследования на объединенный OR, мы последовательно удалили отдельные исследования из мета-анализа. Объединенные OR были стабильны и демонстрировали статистическую значимость с использованием модели с фиксированным эффектом до и после удаления любого отдельного исследования (данные не показаны). Вместе эти данные указывают на то, что результаты этого мета-анализа надежны и не были чрезмерно затронуты ни одним из 13 исследований.

Хотя воронкообразный график показывает некоторую асимметрию (рисунок 7), тест Бегга показал, что в этом мета-анализе не было значительного смещения публикаций ($p = 0,082$).

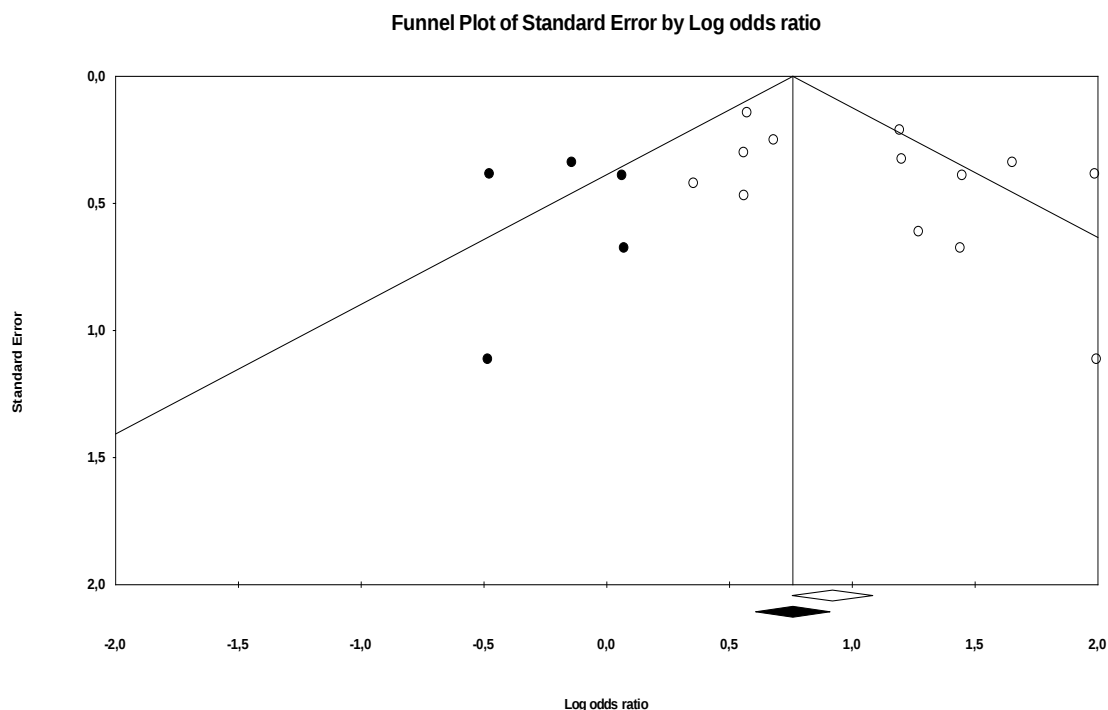


Рисунок 7 – Воронкообразный график с псевдо-95 % ДИ систематической ошибки публикации

Кроме того, результат теста Эггера также не был значительным ($p = 0,09$). С учетом того, что если $p > 0,05$, то оснований полагать наличие публикационной или иной систематической смещенности нет. Но ограниченное количество исследований ($n = 5$) указывало на потенциальное смещение публикации.

Таким образом, несмотря на гетерогенность и потенциальные смещения, результаты подтверждают наличие значимого эффекта, что важно для дальнейших исследований и внедрение данного способа в клиническую практику. Результаты проведенного мета-анализа подтверждают потенциальную эффективность иммунотерапии у больных раком желудка по сравнению со стандартным лечением, что подчеркивает важность дальнейших исследований и внедрения новых терапевтических стратегий.

Стоит отметить, что в настоящее время опубликованы результаты некоторых промежуточных исследования (не включенных в обзор и оценивающих только медиану выживаемости) по данным которых

установлено, что так, например, комбинация тислелизумаба и химиотерапии продемонстрировала статистически значимое улучшение общей выживаемости по сравнению с плацебо и химиотерапией у пациентов с показателем PD-L1 CPS $\geq 5\%$ (медиана 17,2 месяцев против 12,6 месяцев; отношение рисков 0,74 (95 % доверительный интервал 0,59-0,94); $p = 0,006$ (промежуточный анализ)) и у всех рандомизированных пациентов (медиана 15,0 месяцев против 12,9 месяцев; отношение рисков 0,80 (0,70-0,92); $p = 0,001$ (окончательный анализ)). Хочется отметить, Нежелательные явления 3 степени или выше, связанные с лечением, наблюдались у 54 % (268/498) пациентов в группе тислелизумаба и химиотерапии по сравнению с 50 % (246/494) в группе плацебо и химиотерапии [188].

В другом исследовании авторами было показано, что медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 10,45 месяцев (95 % ДИ 8,44-14,75) в группе ниволумаба плюс химиотерапия и 8,34 месяцев (95 % ДИ 6,97-9,40) в группе плацебо плюс химиотерапия (HR 0,68; 98,51 % ДИ 0,51-0,90; $p = 0,0007$). Показатели общей выживаемости при этом составили 17,45 месяцев (95 % ДИ 15,67-20,83) в группе ниволумаба плюс химиотерапия и 17,15 месяцев (15,18-19,65) в группе плацебо плюс химиотерапия (HR 0,90; 95 % ДИ 0,75-1,08; $p = 0,26$) [139].

Таким образом, применение иммунотерапии значимо увеличивает частоту достижения полных морфологических регрессий.

При изучении применения таргетной терапии у пациентов РЖ препаратом трастузумаб был проведён мета-анализ, по результатам которого установлено отсутствие статистически значимых различий в Анализ эффективности таргетной терапии в комбинации со стандартной химиотерапией у пациентов с HER2-позитивным раком желудка продемонстрировал преимущество комбинированного подхода по сравнению с монокимиотерапией (таблица 22). В метаанализ были включены исследования как с участием пациентов с метастатическим раком желудка (мРЖ), так и с локально-распространённым резектабельным процессом.

Ввиду того, что подавляющее большинство исследований выполнено на когортах с мРЖ, полученные результаты в большей степени отражают эффективность терапии в паллиативном режиме, что следует учитывать при интерпретации данных для пациентов с операбельным заболеванием.

Общий показатель (OR) для всех исследований составляет примерно 1,58 (95 % доверительный интервал от 0,96 до 2,62), что указывает на возможное положительное влияние, однако статистическая значимость не достигнута ($p = 0.07$) (рисунок 8). Возможной причиной может являться небольшая выборка проводимых исследований.

Таким образом, проведённое нами исследование, согласуется с результатами большинства работ, авторы которых, занимаются комбинированным лечением РЖ. А именно показывает, что добавление иммунотерапии к стандартной цитостатической терапии позволяет увеличить частоту полных патоморфологических регрессий.

Далее, нами были собраны данные о выживаемости у пациентов с Her2neu позитивным РЖ, которые получали стандартную цитостатическую терапию и таргетную терапию (таблица 23).

Таблица 22 - Исследования случай-контроль эффективности применения стандартной химиотерапии против комбинированных методов с таргетной химиотерапией у пациентов с Her2neu-позитивным раком желудка

№	Author, year	Clinical Trials	Country	Cases (n/N), (n%), pCR	Treatment regimen, cases	Controls (n/N), (n%), pCR	Treatment regimen, controls
1	Hofheinz, 2014	HER-FLOT	Global	10/45 (12,9%)	FLOT+таргет	22/149 (2%)	FLOT
2	Kopp C. et al., 2021	Innovation	Global	7/54 (23%)	FLOT+таргет	5/56 (15,0%)	FLOT
3	Kopp C. et al., 2021	Petrarca	Global	6/41 (23%)	FLOT+таргет	5/40 (15,0%)	FLOT
4	Kopp C. et al., 2021	EORTC-1203	Global	6/35 (23%)	ПХТ+таргет	6/67 (15,0%)	ПХТ
5	Kopp C. et al., 2021	-	Global	3/15 (23%)	ПХТ+таргет	22/149 (15,0%)	FLOT

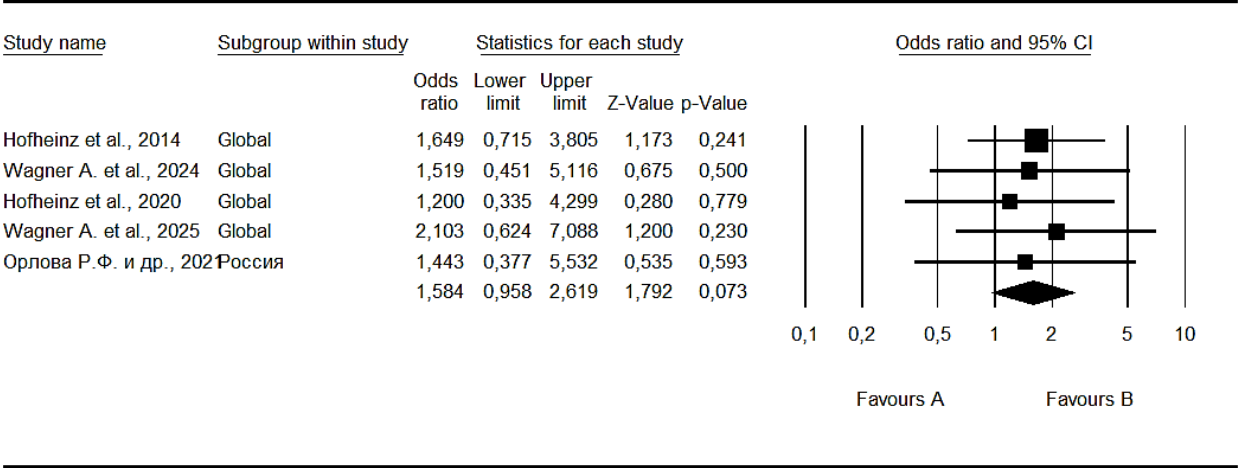


Рисунок 8 – Результаты мета-анализа эффективности применения таргетной терапии наряду со стандартной в исследуемой группе по сравнению с контрольной у больных с HER2-позитивным раком желудка

Таблица 23 – Показатели выживаемости без прогрессирования у пациентов с Her2neu-позитивным раком желудка в группе со стандартной химиотерапией и группе с применением дополнительного таргетного лечения

№	Author, year	Clinical Trials	Country	Cases (n/N), (n%), pCR	Treatment regimen, cases	Controls (n/N), (n%), pCR	Treatment regimen, controls	Median PFS, months; cases	Median PFS, months; controls	HR	lower limit	upper limit
1	Bang Y, 2010	ToGA	Global	294	ПХТ+таргет	290	ПХТ	18,6	17,1	-	-	-
2	Wagner A, 2025	EORTC-1203	Global	35	ПХТ+таргет	67	ПХТ	63,6	64	0,88	0,51	1,53
3	Taberno J., 2023	Jacob	Global	388	ПХТ+таргет	392	ПХТ	17,5	14,2	0,73	0,62	0,85
4	Tobias J., 2024	Herizon	Global	17	ПХТ+таргет	19	ПХТ	13,9	8,3	0,6	0,38	0,957
5	Liu, 2019		China	82	ПХТ+таргет	81	ПХТ	18,7	16,1	0,85	0,6	1,21
6	Satoh T, 2014,	TyTAN	China	261	ПХТ+таргет	260	ПХТ	11	8,9	0,85	0,63	1,13
7	Nishikawa K., 2017	JFMC45-1102	Japan	16	ПХТ+таргет	31	ПХТ	17,1	5,7	-	3,8	6,5
8	Shen.L, 2013	-	China	36	ПХТ+таргет	48	ПХТ	12,6	9,7	-	-	-
9	Rivera F., 2019	-	Spain	23	ПХТ+таргет	22	ПХТ	13,8	7,1	-	-	-
10	Rivera F., 2023	-	Spain	14	ПХТ+таргет	18	ПХТ	79	60	-	-	-

№	Author, year	Clinical Trials	Country	Cases (n/N), (n%), pCR	Treatment regimen, cases	Controls (n/N), (n%), pCR	Treatment regimen, controls	Median PFS, months; cases	Median PFS, months; controls	HR	lower limit	upper limit
11	Sawaki A., 2012	-	Japan	51	PIXT+target	50	PIXT	17,7	15,9	1	0,59	1,69
12	Veer E., 2018	-	Global	200	PIXT+target	183	PIXT	19,1	13,4	0,64	0,45	0,91
13	Liu, 2025	-	China	46	PIXT+target	57	PIXT	9,4	7,4	-	5,6	13,2
14	Qin S., 2021	-	China	173	PIXT+target	113	PIXT	8,2	6,9	-	6,8	10,1
15	Li.Q., 2016		China	32	PIXT+target	27	PIXT	3,1	2	-	1,3	4,8

Для сравнительного анализа по представленным данным был применен метод взвешивания разницы медиан по размерам выборок исследований. Это позволило получить обобщенную оценку изменения медианы выживаемости между исследуемыми и контрольными группами. Для этого был проведен анализ разницы медиан (d) для каждого исследования, а также вес каждого исследования (W) (пропорционален сумме размеров групп) (таблица 24).

Таблица 24 – Анализ разницы медиан (d), вес каждого исследования (W)

№	Автор, год	$d_i =$ $\frac{n_{\text{исследование}} - n_{\text{контроль}}}{n_{\text{исследование}} + n_{\text{контроль}}}$	$W_i =$ $\frac{n_{\text{исследование}} + n_{\text{контроль}}}{n_{\text{исследование}} + n_{\text{контроль}}}$	Расчет взвешенной средней разницы медиан ($W_i * d_i$)
1	Bang Y, 2010	1,5	584	876
2	Wagner A, 2025	-0,4	102	-40,8
3	Taberno J., 2023	3,3	780	2574
4	Tobias J., 2024	5,6	36	201,6
5	Liu, 2019	2,6	163	423,8
6	Satoh T, 2014,	2,1	521	1094,1
7	Nishikawa K., 2017	11,4	47	535,8
8	Shen.L, 2013	2,9	84	243,6
9	Rivera F., 2019	6,7	45	301,5
10	Rivera F., 2023	19	32	608
11	Sawaki A., 2012	1,8	101	181,8
12	Veer E., 2018	5,7	383	2183,1
13	Liu, 2025	2	103	206
14	Qin S., 2021	1,3	286	371,8
15	Li.Q., 2016	1,1	59	64,9
			3326	9825,2

Далее, средняя взвешенная разница с учетом веса исследований рассчитывалась по формуле (6):

$$d_{\text{средняя}} = \frac{\sum W_i * d_i}{W_{\text{общее}}} \quad (6)$$

Полученные данные свидетельствуют, что применение таргетной терапии в комбинации со стандартной химиотерапией ассоциировано со средним увеличением выживаемости без прогрессирования (ВБП) на 3 месяца по сравнению с контролем. Кроме этого, на 7 исследований были получены данные об отношении рисков в доверительном интервале при сравнении медианы выживаемости без прогрессирования в группе исследования против контрольной группы. С учетом этих данных проведен более детальный сравнительный анализ медиан выживаемости. Для этого необходимо получить среднее взвешенное отношение рисков для всех исследований.

В первую очередь необходимо рассчитать следующие показатели:

1. Стандартные ошибки (SE) для каждого HR (7):

$$SE_i = \frac{\ln(\text{upper CI}) - \ln(\text{lower CI})}{2 * Z} \quad (7)$$

где: Upper CI - верхняя граница доверительного интервала; Lower CI — нижняя граница доверительного интервала; Z - значение z для выбранного уровня доверия (для 95 % - 1,96). Вес каждого исследования на основе стандартной ошибки (SE):

$$W_i = \frac{1}{(SE_i)^2} \quad (8)$$

В результате проведенного анализа получили для каждого исследования следующие данные (таблица 25).

Таблица 25 – Анализ данных исследований

№	Автор, год	SE _i	W _i	ln (HR _i)
1	Wagner A, 2025	0,2803	12,7316	-0,12783
2	Taberno J., 2023	0,0805	154,3572	-0,31471
3	Tobias J., 2024	0,2356	18,0125	-0,51083
4	Liu, 2019	0,1789	31,2308	-0,16252
5	Satoh T, 2014,	0,1490	45,0163	-0,16252
6	Sawaki A., 2012	0,2685	13,8753	0
7	Veer E., 2018	0,1796	30,9873	-0,44629

Для вычисления взвешенного среднего логарифма HR (lnHR) использовалась формула (9):

$$\ln HR_{\text{общее}} = \frac{\sum W_i \cdot \ln(HR_i)}{W_{\text{общее}}} \quad (9)$$

Взвешенное логарифмическое HR равно:

$$\ln HR_{\text{общее}} = -85,6275 / 306,2 = -0,2796.$$

Итоговое общее отношение шансов для всех исследований рассчитывается как степень основания натурального логарифма ($e = 2,71828$) в числе $\ln HR_{\text{общее}}$ и составляет 0,756. Это означает, что в целом наблюдается снижение риска прогрессирования и улучшение выживаемости на 24,4% в группе исследования по сравнению с контролем. Расчет уровня значимости можно осуществить через стандартизованную оценку числа Z (10):

$$P(Z > |Z|) = 1 - \Phi(|Z|) \quad (10)$$

где:

$$Z = \frac{\ln HR_{\text{общее}}}{SE_{\text{общее}}} \quad (11)$$

$$SE_{\text{общее}} = \sqrt{\frac{1}{\sum W_i}} \quad (12)$$

Таким образом, значение $SE_{\text{общее}}$ равно 0,0571. Стандартизованная оценка числа Z равна как отношению -0,2796 и 0,0571 и равно -4,8933. Из

этого следует, что уровень значимости равен: $p = 2 * P (Z < -4,8933) = 2 * 5,07 \times 10^{-7} = 1,014 \times 10^{-6}$.

Таким образом, проведенный обобщенный анализ данных медиан выживаемости без прогрессирования показал, что добавление таргетной терапии к стандартному лечению снижает шанс прогрессирования на 24 %, что статистически значимо, по сравнению с применением стандартной химиотерапии у пациентов с Her2neu позитивных раком желудка. Получавших совместно со схемой FLOT 8+ таргетную терапию препаратом трастузумабом – в 2 (25,0 %) случаях. Таким образом, результаты исследования, проведенного нами, сопоставимы со схожими работами по комбинированному лечению Her2neu-позитивного РЖ.

ГЛАВА 6

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ИХ СВЯЗЬ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ

6.1 Экспрессия транскрипционных, ростовых факторов, компонентов АКТ/mTOR сигнального каскада, AMPK в ткани опухоли в зависимости от схемы лечения

Добавление к стандартной цитостатической терапии иммуно- и таргетной терапии, согласно молекулярно-генетическим характеристикам опухоли в последние годы широко изучается в литературе [7, 18, 19, 60, 62]. Применение иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, является одним из наиболее перспективных методов лечения онкологических заболеваний, в том числе и рака желудка. Наше исследование продемонстрировало хорошие показатели по непосредственной эффективности данного вида лечения, а также значимое увеличение частоты полных патоморфологических регрессий опухоли.

Помимо данных клинических исследований, O'Malley и соавт. [160] изучили результаты определения экспрессии PD-L1 в различных опухолях, в том числе при РЖ и отметили, что доля положительных тестов может достигать 82,2 %. К. Yamashita и соавт. [241] в 39 (20,4 %) случаях из 191 выявили положительный PD-L1-статус опухоли на основании TPS и в 137 (71,7 %) случаях – на основании CPS. Данные, опубликованные в литературе, достаточно спорны. Возможно, что кардинальные различия в частоте положительных тестов обусловлено высокой степенью гетерогенности опухолевой ткани. По нашим данным уровень экспрессии PDL-1 у больных операбельным РЖ в изучаемых группах составил 15,4 %.

Положительные результаты HER2-тестирования в исследовании MAGIC [94] были получены у 15 пациентов (6,9 %). После проведённого

оперативного лечения статус HER2neu при анализе парных образцов до и после терапии выявил высокую конкордантность статуса у 93 % пациентов (145/156). Несмотря на стабильность маркера у подавляющего большинства пациентов, в 7 % случаев отмечена смена статуса, что имеет значение для тактики последующего лечения.

В литературе известно о нескольких генетических изменениях, которые могут привести к развитию рака желудка, таких как мутация гена TP53, которая составляет наиболее частую аберрацию (40 % случаев), мутация *ARID1A* и мутация *BRCA2* [7, 162, 165]. В этой связи, в нашем исследовании была изучена экспрессия транскрипционных и ростовых факторов в ткани больных РЖ. Данные показатели изучались до начала лечения (биопсийный материал, полученный при гастрокоспии), а также после завершения всех курсов лекарственной терапии (операционный материал) в трёх основных группах и представлены в таблице 26. Продемонстрированы особенности экспрессии молекулярных маркеров опухоли у больных в зависимости от применяемой схемы лечения. При сравнении экспрессии транскрипционных, ростовых факторов и их рецепторов в ткани опухоли в трех исследуемых группах значимых различий не было выявлено. Во второй основной группе, где применялась схема FLOT8+иммуно/таргетная терапия были отмечены самые высокие показатели экспрессии c-RAF и 70S 6 киназы. У пациентов, получивших полихимиотерапии по схеме FLOT 4+4 были отмечены высокие показатели GSK-3 β , что может свидетельствовать о более агрессивном характере опухоли в этой группе пациентов.

Исследование экспрессии транскрипционных и ростовых факторов позволяет лучше понять биологические свойства опухоли и её чувствительность к различным схемам лечения. Полученные данные могут быть использованы для разработки более эффективных методов терапии рака желудка.

Высокие показатели экспрессии определённых факторов (c-RAF и 70S 6 киназа) могут указывать на большую вероятность опухолевой прогрессии.

Дальнейшие исследования в этом направлении позволят разработать методы прогнозирования течения заболевания и выбора оптимальной схемы терапии для каждого пациента.

Неoadъювантная терапия оказывает значимое влияние на молекулярные показатели опухоли. Отмечено, что после проведенного лечения у пациентов второй основной группы (получивших схему FLOT8+ИТ/ТТ) происходило увеличение экспрессии *VEGF* в 7,25 и *CAIX* в 5,1 раза в ткани опухоли желудка по сравнению с первоначальными значениями. Данные показатели определялись у пациентов, у которых не удалось достичь полного лекарственного патомофоза. В тех случаях, когда макроскопически, после операции, опухоль в желудке не определялась, забор материала для биохимического исследования не проводился. Анализ молекулярных маркеров выявил динамику компонентов пути PI3K/AKT/mTOR в ответ на терапию: снижение уровня p-AKT и p-mTOR в опухоли ассоциировалось с достижением полного патологического ответа (pCR), тогда как сохранение активации каскада наблюдалось у пациентов с минимальным регрессом опухоли (таблица 26).

Таблица 26 – Экспрессия компонентов АКТ/mTOR сигнального каскада при РЖ в зависимости от схемы лекарственной терапии

Показатель Усл. ЕД.	До лечения			После лечения		
	1 группа (n = 35)	2 группа (n = 30)	3 группа (n = 32)	1 группа (n = 35)	2 группа (n = 30)	3 группа (n = 32)
NF-κBp65	1,08 (0,76; 2,81)	0,76 (0,23; 2,26)	0,52 (0,23; 1,08)	0,63 (0,20; 1,93)	1,93 (0,78; 10,68)	0,76 (0,23; 2,26)
NF-κBp50	1,11 (0,51; 7,41)	0,6 (0,38; 10,26)	0,99 (0,38; 5,10)	1,08 (0,32; 4,46)	1,33 (0,24; 10,34)	0,6 (0,38; 10,26)
HIF-1	0,64 (0,16; 1,02)	2,02 (0,54; 9)	0,71 (0,12; 1,73)	1,01 (0,18; 2,20)	8,12 (0,77; 60,49)	2,02 (0,54; 9)
HIF-2	0,50 (0,20; 1,69)	1,37 (0,09; 4,5)	0,91 (0,09; 1,69)	0,64 (0,09; 2,43)	0,89 (0,4; 6,31)	1,37 (0,09; 4,5)
VEGF	0,98 (0,32; 1,46)	0,32 (0,03; 2,13)#	0,93 (0,27; 1,35)	0,96 (0,30; 3,14)	2,32 (0,4; 10,75)#	0,32 (0,03; 2,13)
CAIX	1,06 (0,88; 6,47)	0,51 (0,13; 1,46)	0,88 (0,13; 2,30)	0,99 (0,48; 7,17)	2,57 (0,56; 7,04) *	0,51 (0,13; 1,46)
VEGFR2	1,21 (0,61; 6,92)	0,78 (0,2; 5,31)	0,73 (0,20; 2,17)	1,09 (0,25; 3,34)	1,7 (0,33; 2,59)	0,78 (0,2; 5,31)
PDK	1,10 (0,99; 2,87)	1,54 (0,35; 6,89)	0,97 (0,24; 1,73)	0,67 (0,24; 4,92)	1,25 (0,06; 9,49)	1,54 (0,35; 6,89)
АКТ	0,30 (0,00; 0,86)	0,99 (0,21; 2,21)	1,54 (0,86; 1,64)	1,96 (1,54; 7,11)	1,95 (1,58; 76,00)	0,99 (0,21; 2,21)
c-RAF	0,61 (0,33; 299,65)*	6,77 (1,27; 29,60)*	0,72 (0,61; 1,41)*	0,72 (0,07; 1,06)	15,07 (6,57; 120,76)	6,77 (1,27; 29,60)

До лечения				После лечения		
Показатель Усл. ЕД.	1 группа (n = 35)	Показатель Усл. ЕД.	1 группа (n = 35)	Показатель Усл. ЕД.	1 группа (n = 35)	Показатель Усл. ЕД.
GSK-3β	0,05 (0;1,27)*	1,95 (0,30; 16,84)*	16,11 (4,72;32,22)*	0,61 (0,33; 299,65)*	1,12 (0,02; 2,29)	1,95 (0,30; 16,84)
PTEN	2,28 (2,13; 8,28)	2,13 (0,20; 9,78)	1,44 (0,2; 9,78)	2,28 (1,44;8,28)	7,18 (0,00; 29,82)	2,13 (0,20; 9,78)
mTOR	0,19 (0,19; 5,7)	0,99 (0,19; 1,62)	0,66 (0,3; 1,28)	0,19 (0,19; 5,7)	4,74 (0,15; 6,83)	0,99 (0,19; 1,62)
4EBP1	4,56 (0,45; 376,21)	3,1 (0,45; 56,87)	1,24 (0,52; 12,82)	4,56 (0,45; 376,21)	1,41 (0,48; 15,62)*	3,1 (0,45; 56,87)
70s 6 киназа	0,02 (0;0,54)*	3,92 (0,54; 15,40)*	15,40 (4,06;43,71)*	0,19 (0,19; 5,7)*	8,02 (0,26; 32,66)	3,92 (0,54; 15,40)
АМРК	0,19 (0,19; 5,7)	1,45 (0,11; 7,95)	0,26 (0,3; 1,28)	0,28 (0,66;5,70)	11,10 (0,07; 65,38)	1,45 (0,11; 7,95)

Примечания:
1 * значимость различий, $p < 0,05$;
2 Критерий Крускала-Уоллиса;
3 # - значимость различий по сравнению с показателем до лечения, $p < 0,05$.

6.2 Определение экспрессии ростовых, транскрипционных, факторов, компонентов АКТ/mTOR сигнального пути и рецепторов PD-1, PD-L1, PD-L2 в ткани рака желудка в зависимости от статуса PD-L1 и Her2neu

Молекулярные особенности опухоли были изучены в работе в зависимости от статуса PD-L1 и Her2neu опухоли. Отмечено, что рост экспрессии VHL в ткани опухоли желудка был характерен при PD-L1 положительном злокачественном процессе (рисунок 9). Так же в этой группе выявлено снижение экспрессии PDK1, c-RAF, 4E-BP1 в 2,5 раза, соответственно, по сравнению с опухолями, которые имели отрицательный PD-L1 статус (рисунок 11). Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий в экспрессии компонентов АКТ/mTOR сигнального пути от Her2neu статуса опухоли (рисунки 10, 12).

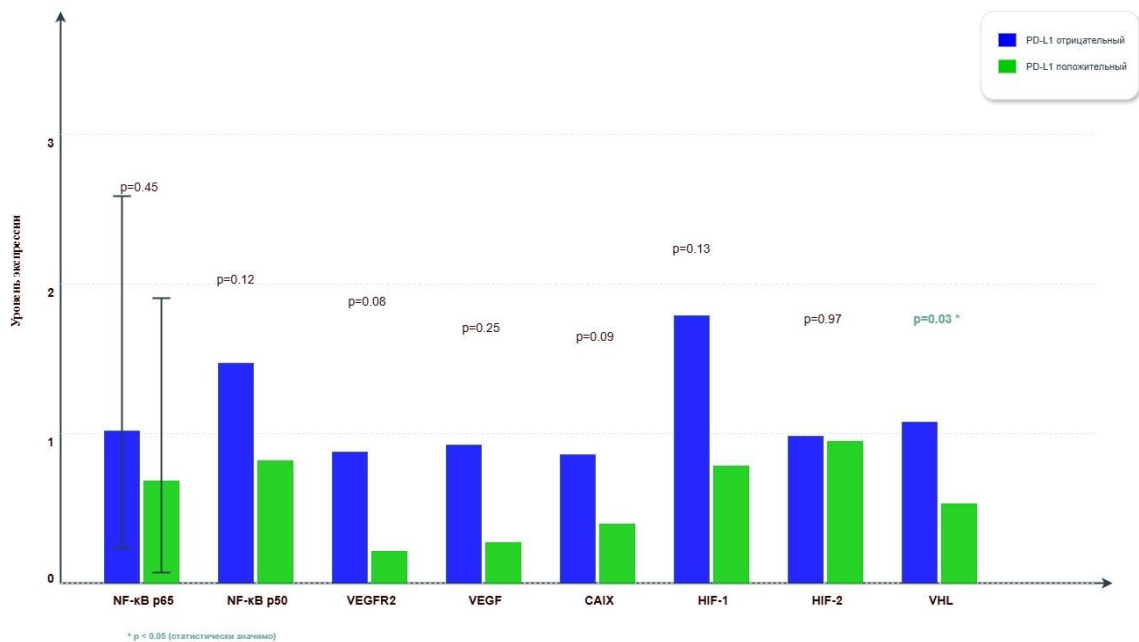


Рисунок 9 – Экспрессия транскрипционных и ростовых факторов в ткани рака желудка в зависимости от статуса PD-L1

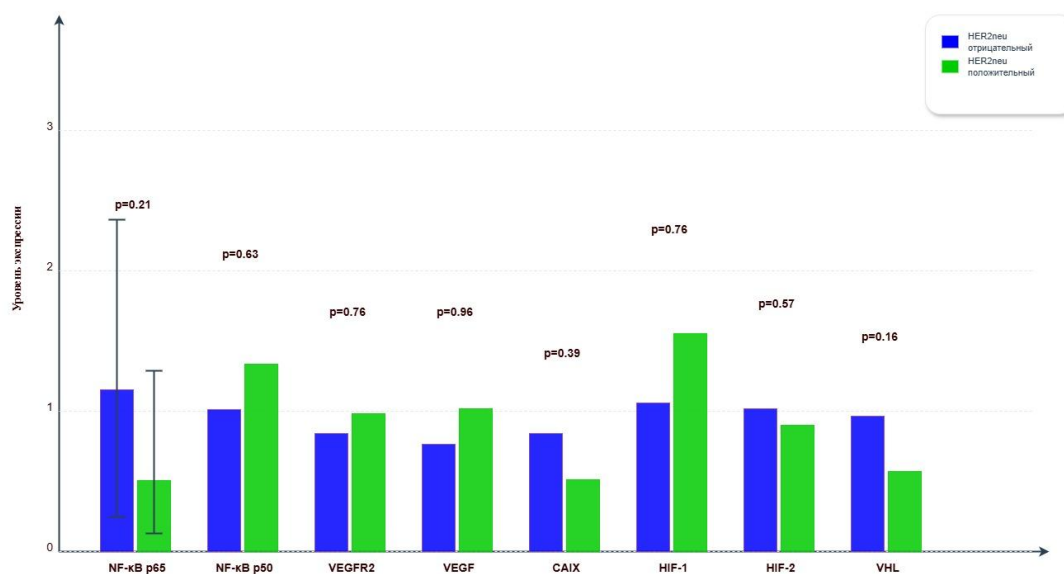


Рисунок 10 – Экспрессия транскрипционных и ростовых факторов в ткани рака желудка в зависимости от статуса Her2neu

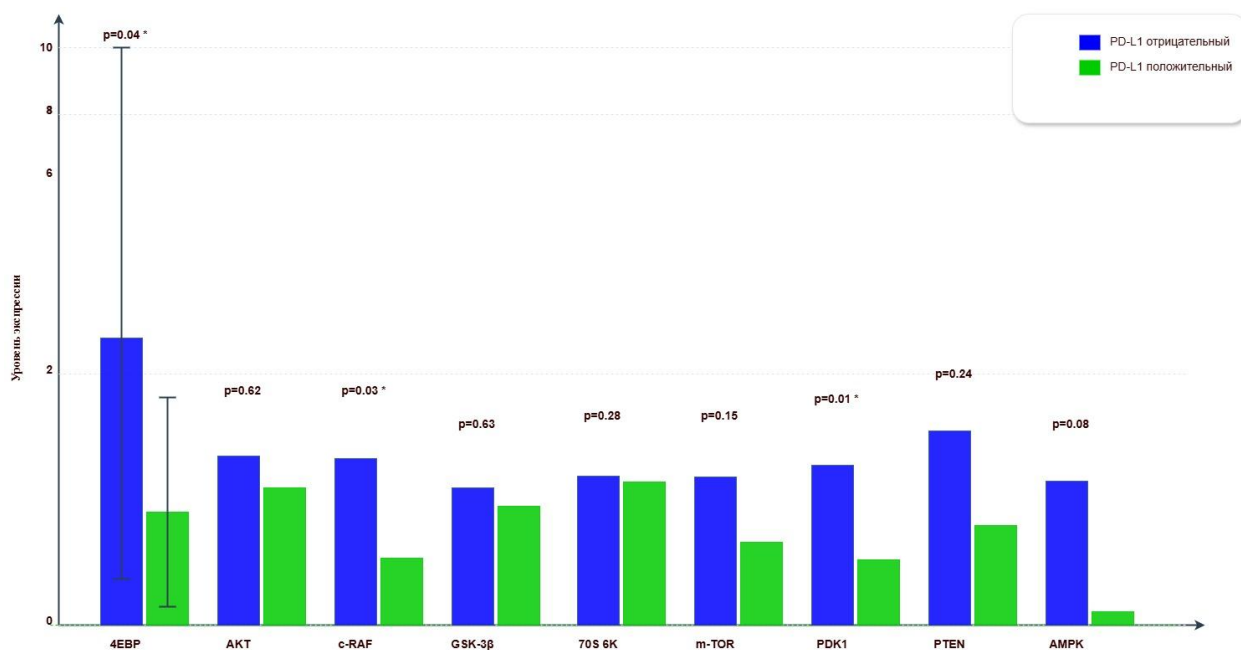


Рисунок 11 – Экспрессия компонентов АКТ/mTOR сигнального пути в ткани рака желудка в зависимости от статуса PD-L1

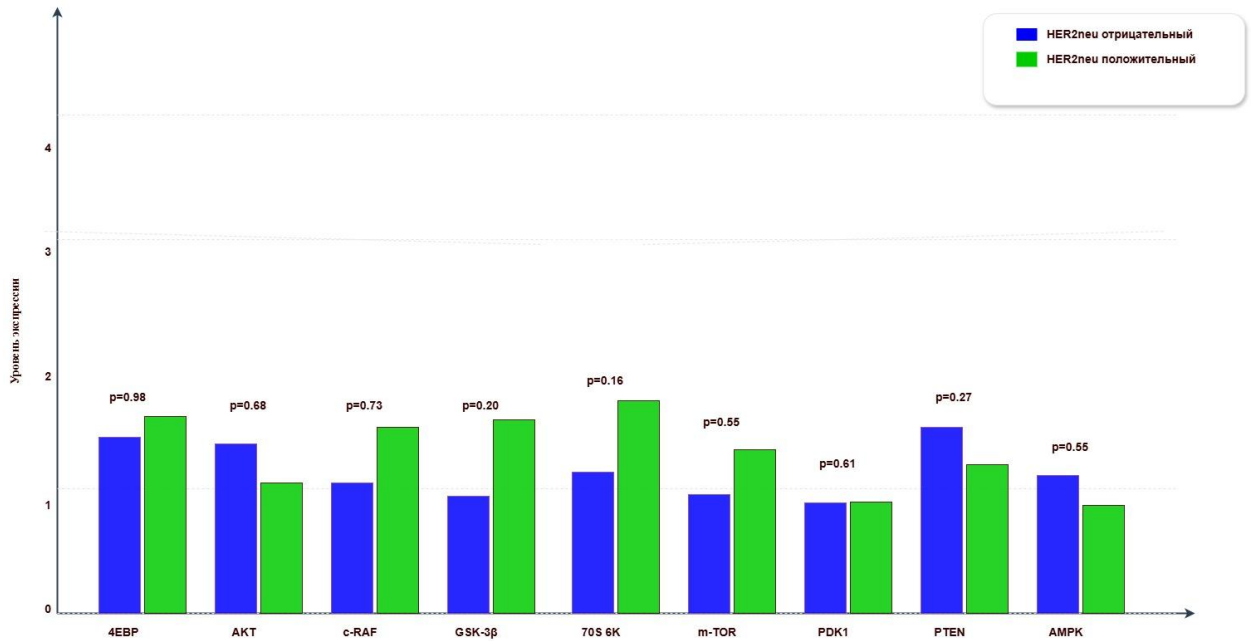


Рисунок 12 – Экспрессия компонентов АКТ/mTOR сигнального пути в ткани рака желудка в зависимости от статуса Her2neu

Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий в экспрессии иммунных контрольных точек (PD-1, PD-L1, PD-L2) в опухолевой ткани желудка между подгруппами пациентов с различным статусом HER2 и разной экспрессией PD-L1. Полученные данные свидетельствуют о независимости базовой экспрессии этих маркеров от молекулярно-генетических характеристик опухоли (рисунки 13, 14).

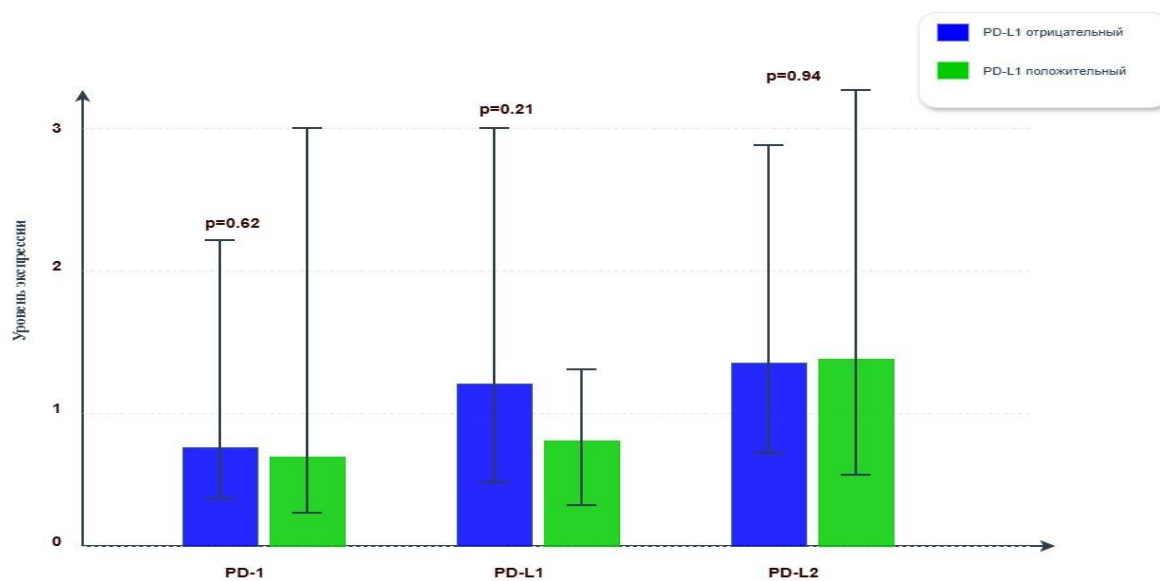


Рисунок 13 – Экспрессия PD-1, PD-L1, PD-L2 в ткани рака желудка в зависимости от статуса PD-L1

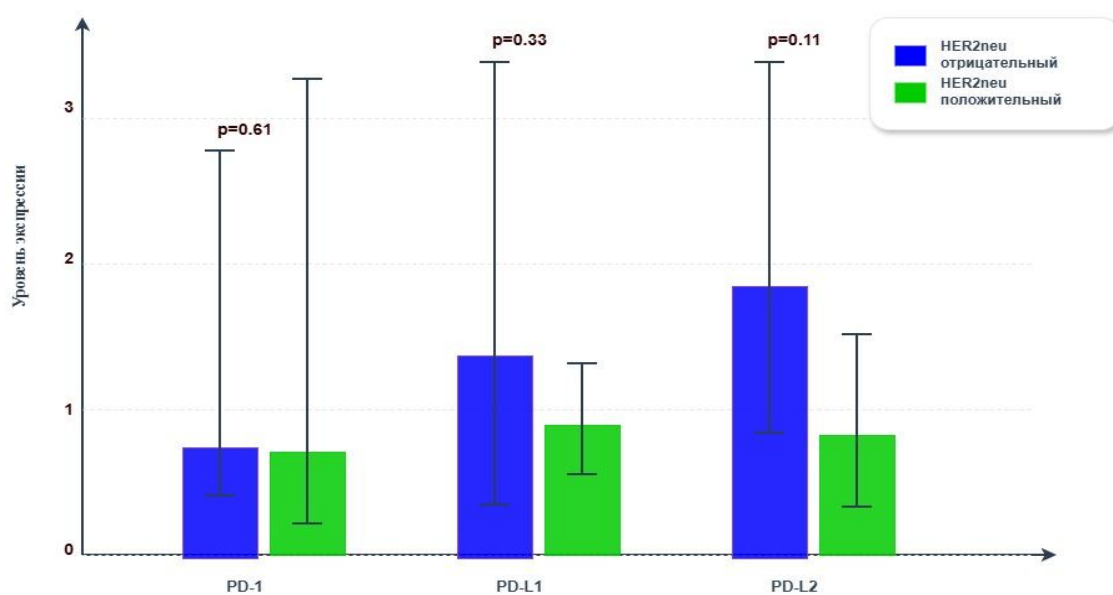


Рисунок 14 – Экспрессия PD-1, PD-L1, PD-L2 в ткани рака желудка в зависимости от статуса Her2neu

Проведенное исследование показало, что молекулярные особенности рака желудка в значительной степени ассоциированы со статусом PD-L1, тогда как HER2-статус не оказывает существенного влияния на экспрессию изученных сигнальных молекул.

Установлено, что PD-L1-положительные опухоли характеризуются изменением экспрессии ключевых регуляторов клеточных сигнальных путей, включая повышение уровня VHL и снижение экспрессии компонентов АКТ/mTOR каскада (PDK1, c-RAF, 4EBP1). Данные изменения могут отражать особенности регуляции клеточной пролиферации и метаболизма в условиях активного иммунного взаимодействия и формирования иммуносупрессивного микроокружения.

В то же время анализ не выявил статистически значимых различий в экспрессии компонентов АКТ/mTOR сигнального пути в зависимости от HER2-статуса опухоли, что свидетельствует о независимости данных молекулярных механизмов от HER2-опосредованной активации опухолевого роста.

Показано также, что базовый уровень экспрессии иммунных контрольных точек (PD-1, PD-L1, PD-L2) не зависит от HER2-статуса опухоли, что подтверждает относительную автономность иммунорегуляторных механизмов от классических онкогенных драйверов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что PD-L1-статус опухоли отражает не только иммунологические характеристики, но и сопряжен с изменениями внутриклеточных сигнальных путей, тогда как HER2-статус преимущественно определяет особенности опухолевого роста, не влияя на исследованные молекулярные параметры. Это подчеркивает необходимость комплексной оценки как иммунологических, так и молекулярно-генетических характеристик опухоли при выборе тактики лечения.

6.3 Влияние тотальной предоперационной терапии на экспрессию молекулярных маркеров в ткани рака желудка

Изменение экспрессии компонентов АКТ/mTOR сигнального каскада в ткани опухоли желудка также было выявлено в исследовании. А именно зафиксировано снижение экспрессии 4BP1 в 2,2 раза в ткани опухоли после проведённой терапии. На рисунке 15 представлены уровни экспрессии факторов роста и транскрипционных регуляторов в зависимости от степени ответа опухоли на тотальную неоадьювантную терапию. Статистически значимых различий между группами пациентов с различным ответом выявлено не было.

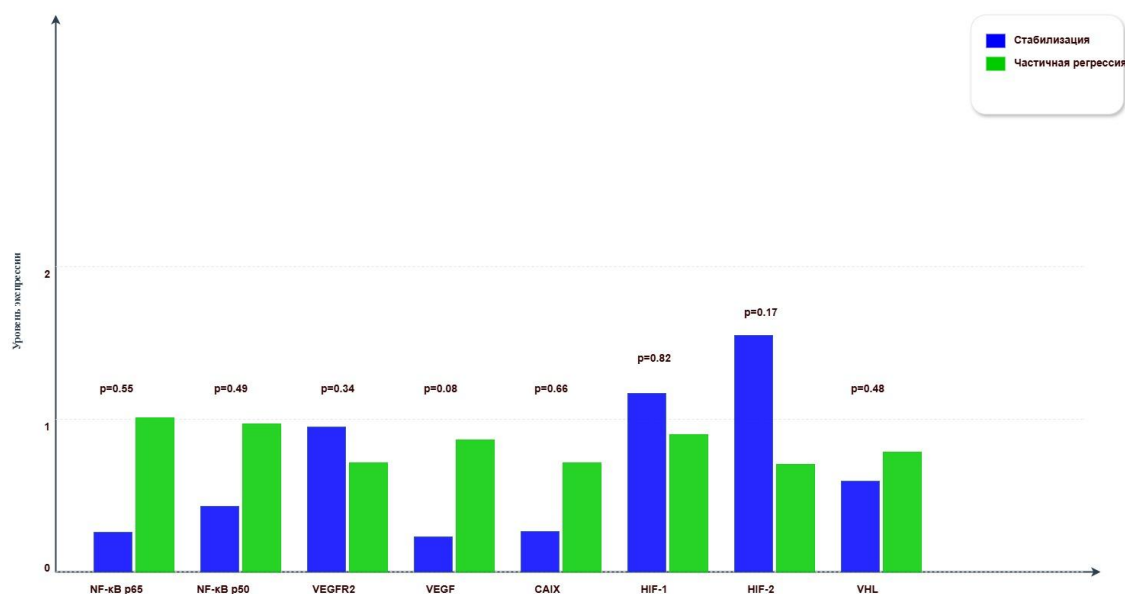


Рисунок 15 – Экспрессия транскрипционных и ростовых факторов в ткани рака желудка в зависимости от эффективности лечения

В зависимости от клинического ответа опухоли на проводимую терапию выявлены изменения экспрессии 4EBP, mTOR, AMPK в основных группах пациентов (таблица 27).

Таблица 27 – Экспрессия компонентов АКТ/mTOR сигнального пути и АМРК в ткани опухоли желудка до лечения в зависимости от эффективности терапии

Показатель Усл. ЕД.	полная патоморфологическая регрессия	частичная регрессия	стабилизация	прогрессирование
PDK	0,07 (0,06; 0,09)	0,86 (0,01; 5,17)	3,15 (0,30; 7,11)	14,18 (1,64; 25,72)
Kruskal-Wallis test: p >0,05; Median Test: p >0,05				
АКТ	0,10 (0,10; 0,15)	0,99 (0,61; 1,06)	0,89 (0,03; 38,59)	0,74 (0,07; 1,42)
Kruskal-Wallis test: p >0,05; Median Test: p >0,05				
c-RAF	17,25 (15,5; 17,8)	6,77 (1,27; 32,20)	16,32 (0,05; 133,77)	2,70 (0,69; 4,72)
Kruskal-Wallis test: p >0,05; Median Test: p >0,05				
GSK-3 β	18,20 (18,30; 18,6)	1,95 (0,14; 2,19)	10,54 (0,72; 36,43)	0,64 (0,16; 1,13)
PTEN	5,56 (5,57; 5,80)	8,28 (0,20; 8,52)	2,20 (0,04; 9,78)	22,57 (1,44; 43,71)
Kruskal-Wallis test: p >0,05; Median Test: p >0,05				
mTOR	12,2 (12,30; 12,50)	0,99 (0,64; 5,70)	0,24 (0,19; 1,60)	0,75 (0,22; 1,28)
Kruskal-Wallis test: p <0,05; Median Test: p <0,05				
4E-BP1	400,00 (200,00; 450,00)	1,24 (0,42; 4,56)	1,88 (0,45; 56,89)	76,9 (0,52; 153,28)
Kruskal-Wallis test: p <0,05; Median Test: p <0,05				
70s киназа	6,90 (6,5; 6,8)	3,92 (0,54; 4,06)	3,54 (0,02; 15,40)	51,88 (43,41; 60,35)
Kruskal-Wallis test: p >0,05; Median Test: p >0,05				
АМРК	11,45 (10,45; 14,50)	1,45 (0,11; 9,25)	1,30 (0,01; 4,06)	5,36 (2,77; 7,95)
Kruskal-Wallis test: p <0,05; Median Test: p <0,05				

По литературным данным показано, что экспрессия mTOR сигнального является важным прогностическим показателем, регулирующий клеточный рост [176, 282, 303]. Активация аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК) приводит к ингибированию сигнального пути mTORC1 с последующей дефосфорилизацией его рибосомальной киназы p70S6K и фактора инициации трансляции 4E-BP1. Данная молекулярная каскадная реакция сопровождается подавлением синтеза белка, пролиферации

опухолевых клеток и индукцией аутофагии, что продемонстрировано в культурах клеток рака желудка [176, 303]. Формирование лекарственной устойчивости при раке желудка обусловлено динамической перестройкой внутриклеточных сигнальных каскадов, регулирующих баланс между пролиферацией и адаптивным выживанием. На фоне комбинированной терапии активируется протеинкиназа (АМРК) - ключевой показатель энергетического статуса клетки. Активация АМРК ингибирует АКТ/mTORC1 сигнальный путь, что активирует аутофагию и стимулирует конверсию LC3В-I в LC3В-II - маркер формирования аутофагосом. Возникающая адаптация позволяет опухолевым клеткам поддерживать жизнеспособность в условиях терапии возникновению резистентности [181].

Современные исследования показывают, что экспрессия и фосфорилирование компонентов пути АМРК/mTOR/4E-ВР1 коррелируют со степенью патологического регресса опухоли и чувствительностью к неoadьювантной терапии. В частности, уровень дефосфорилированной формы 4E-ВР1 рассматривается как потенциальный прогностический маркер ответа на лечение.

6.4 Содержание белков, ассоциированных с аутофагией, в ткани опухоли желудка в зависимости от эффективности лечения, а также HER2neu PD-L1 статуса

На рисунке 16 представлены данные о связи эффективности комбинированного лечения и содержанием белков, ассоциированных с аутофагией в ткани опухоли. Отмечен увеличение содержания индуктора Beclin-1 в 1,4 раза у пациентов, у которых на основании предоперационного обследования имелась стабилизация опухолевого процесса по сравнению с пациентами, у которых отмечалась частичная ответ опухоли на терапию.

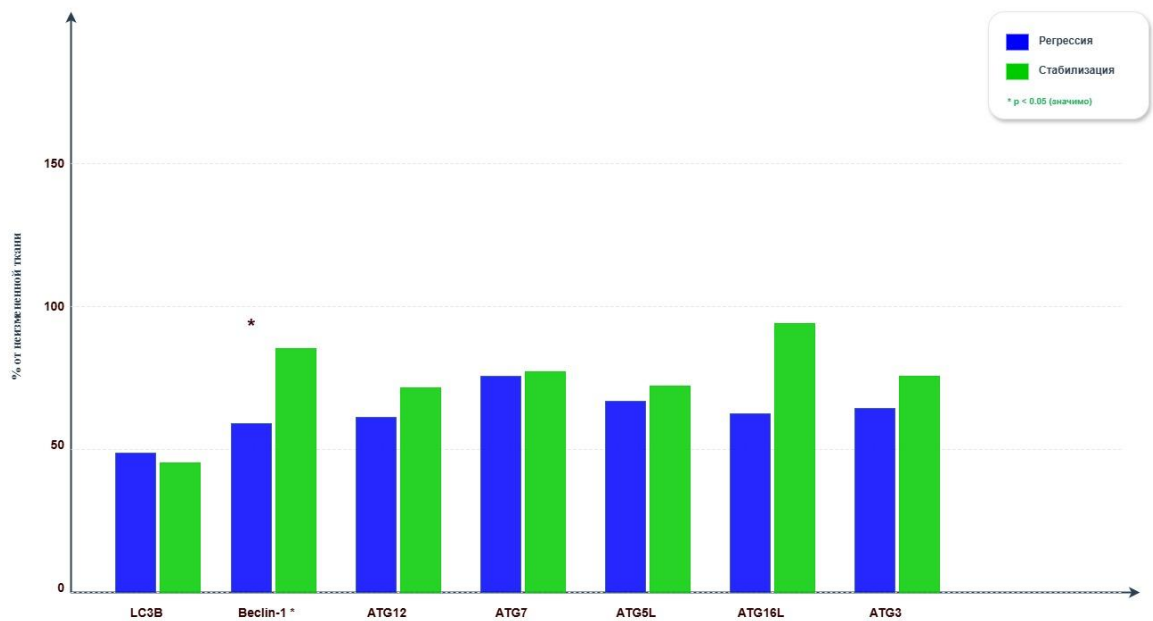


Рисунок 16 – Содержание белков LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3 в ткани опухоли желудка в зависимости от эффективности комбинированного лечения у больных с раком желудка

Примечание - * - значимость различий по сравнению с больными с регрессией опухоли, $p < 0,05$.

У пациентов с HER2-позитивным раком желудка отмечено достоверное повышение экспрессии ключевых белков аутофагии по сравнению с HER2-негативными случаями: содержание LC3B увеличилось в 2,8 раза, ATG7 - в 1,3 раза, ATG5 - в 1,2 раза (рисунок 17). Аналогичная закономерность выявлена для PD-L1-позитивных опухолей ($CPS \geq 10$): уровень белка LC3B был повышен в 2,4 раза относительно PD-L1-негативных опухолей ($CPS < 1$) (рисунок 18).

Согласно литературным данным, положительный статус HER2 ассоциирован с активацией аутофагического потока в клеточных линиях рака желудка, экспрессирующих данный рецептор [269]. Полученные нами результаты дополняют эти наблюдения: у пациентов с HER2-позитивными опухолями выявлено достоверное повышение экспрессии ключевых белков

аутофагии (LC3B, ATG5, ATG7). В работе Wang X. и соавт. (2019) продемонстрировано, что индукция аутофагии модулирует экспрессию белков, регулирующих программированную клеточную гибель; аналогичные закономерности подтверждены в нашем исследовании. Дополнительно установлена взаимосвязь между позитивной экспрессией PD-L1 ($CPS \geq 10$) и повышением уровня белка LC3B - маркёра аутофагосом, что может отражать адаптивный ответ опухоли на иммунный стресс.

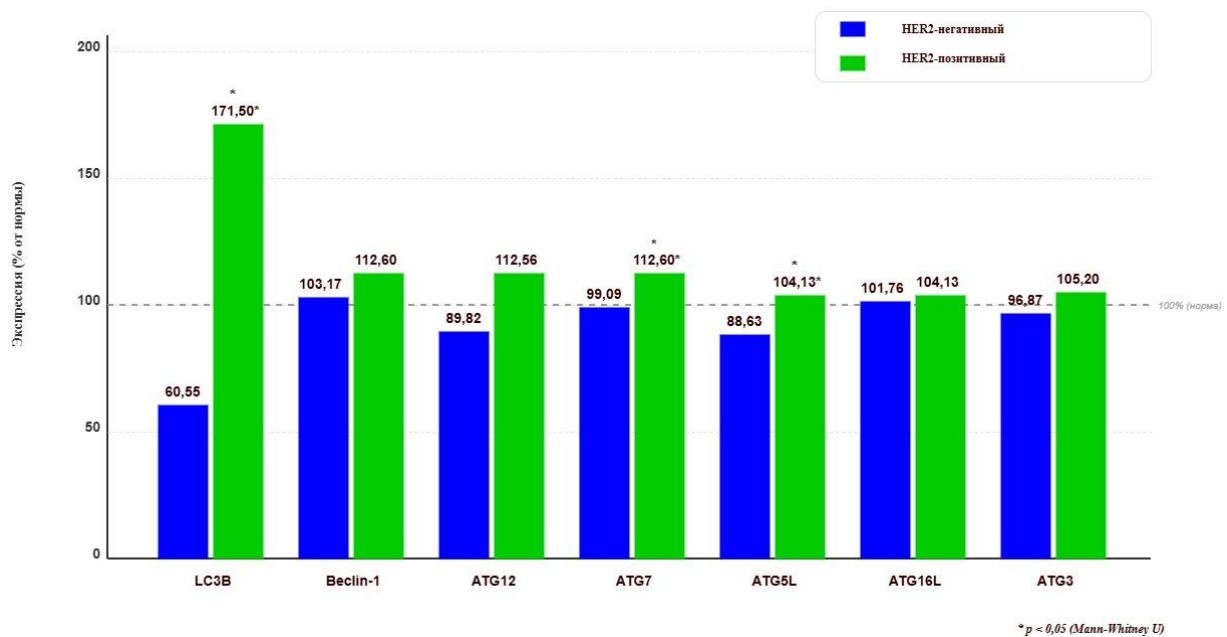


Рисунок 17 – Содержание белков LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3 в ткани опухоли желудка в зависимости от HER2 статуса опухоли

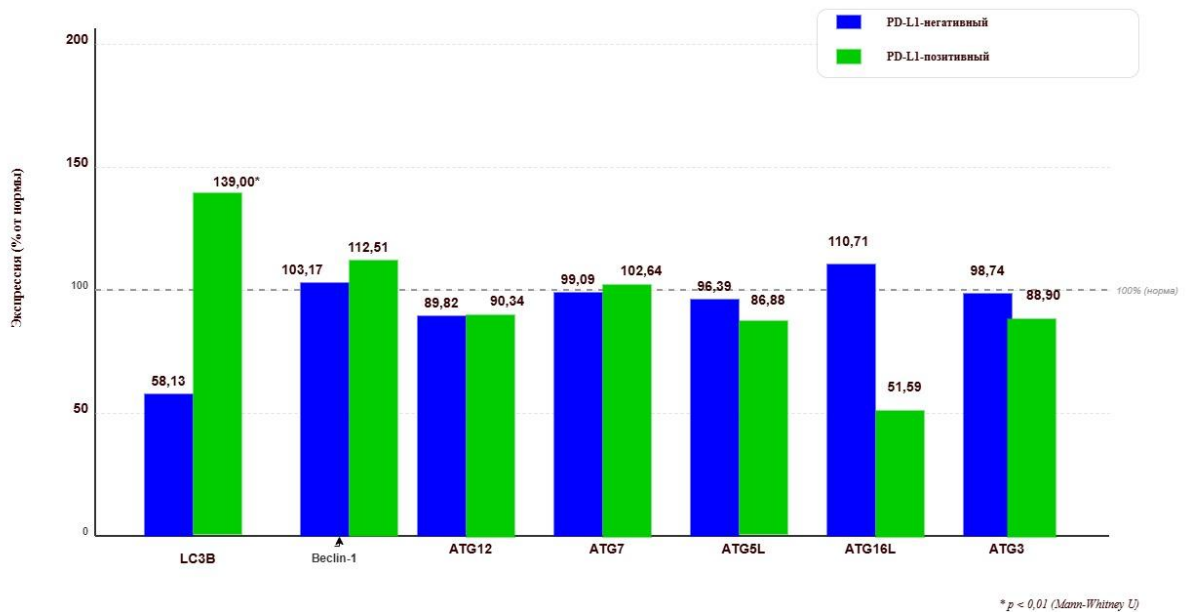


Рисунок 18– Содержание белков LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3 в ткани опухоли желудка в зависимости от PD-L1 статуса опухоли

Полученные данные подчёркивают прогностическую и предиктивную значимость аутофагии при раке желудка. Уровень экспрессии ключевых белков аутофагии (LC3B, Beclin-1, ATG5) ассоциирован с характером патологического ответа на неоадьювантную терапию и может служить молекулярным маркером для стратификации пациентов по риску неэффективности лечения. Роль аутофагического потока в модуляции ответа опухоли на цитотоксическую и таргетную терапию подтверждена в ряде исследований [85, 169, 200]. Эти данные создают предпосылки для двух направлений клинического применения: (1) использования компонентов аутофагии в качестве терапевтических мишеней (например, ингибиторы аутофагии в комбинации с химиотерапией); (2) включения белков аутофагии в прогностические модели для персонализации тактики лечения.

6.5 Исследование экспрессии транскрипционных, ростовых факторов, компонентов АКТ/mTOR сигнального пути, белка LC3B в зависимости от инфицирования *Helicobacter pylori* и вируса Эпштейн-Барр

Особый интерес представляет EBV-позитивный рак желудка – он встречается примерно в 10 % случаев кишечной аденокарциномы (по Lauren), демонстрирует высокий уровень микросателлитной нестабильности и ассоциируется с более благоприятным течением заболевания относительно диффузного и смешанного типов. А одной из причин РЖ является *H. pylori*. Проведение эрадикации *H. pylori* у здоровых инфицированных лиц и инфицированных пациентов с дисплазией или ранним РЖ, подходящим для эндоскопических резекций, приводит к значительному снижению заболеваемости и смертности, связанной с РЖ. В связи с чем, в нашей работе проведено исследование *Helicobacter pylori* и вируса Эпштейн-Барр, оно выполнено пациентам трёх основных групп.

В результате показано, что у 87 пациентов ДНК *H. pylori* не выявлена, у 10 человек была обнаружена ДНК *H. pylori*. У пяти пациентов зафиксирована ДНК ВЭБ, у остальных пациентов ДНК вируса не обнаружено. Также у четырёх пациентов выявлена сочетанная инфекция ДНК *H. pylori* и ВЭБ. В работе проведена оценка экспрессии транскрипционных факторов и факторов роста в опухолевой ткани желудка в зависимости от наличия ДНК вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и *Helicobacter pylori*. Исследование выявило статистически значимое повышение экспрессии карбоангидразы IX (CAIX) у пациентов, у которых в опухолевой ткани была обнаружена ДНК *H. pylori* (рисунок 19). Уровень экспрессии CAIX в группе *H. pylori*-позитивных пациентов был в 7,41 раза выше, чем в группе пациентов без выявления ДНК данного микроорганизма. Это связано прежде всего тем, что *H. pylori* напрямую увеличивает экспрессию CAIX через активацию HIF-1 α . Уреаза *H. pylori* критически важна для этого процесса. CAIX служит маркером гипоксии и

способствует инвазивному росту опухолевых клеток. Комбинированная инфекция (*H. pylori* + EBV) усиливает этот эффект.

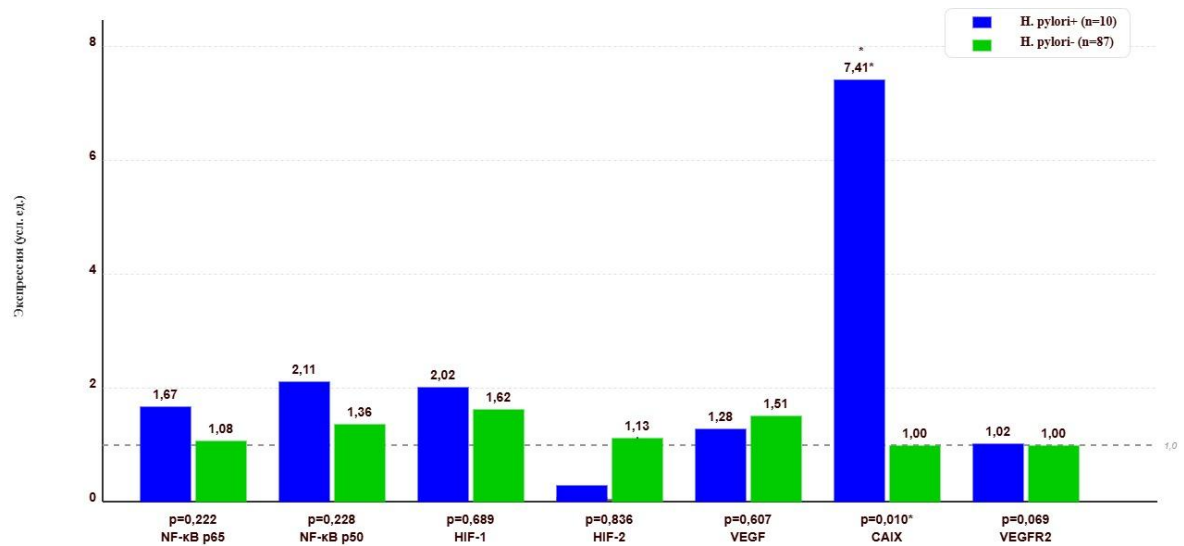


Рисунок 19 – Экспрессия транскрипционных и ростовых факторов в ткани рака желудка в зависимости от присутствия ДНК *Helicobacter pylori*

Примечание - * - значимость различий между группами пациентов, в тканях которых обнаружена ДНК *H. pylori* и в которых она отсутствует, $p < 0,05$.

В работе проведена оценка экспрессии транскрипционных факторов и факторов роста в опухолевой ткани желудка в зависимости от наличия ДНК вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ). Установлено статистически значимое снижение экспрессии транскрипционного фактора HIF-2α в группе ВЭБ-положительных пациентов: уровень белка был в 7,06 раза ниже, чем в группе ВЭБ-негативных больных (рисунок 20). При анализе экспрессии компонентов сигнального пути PI3K/AKT/mTOR в опухолевой ткани желудка в зависимости от наличия ДНК *Helicobacter pylori* и ДНК ВЭБ статистически значимых различий выявлено не было (рисунки 21, 22, 23).

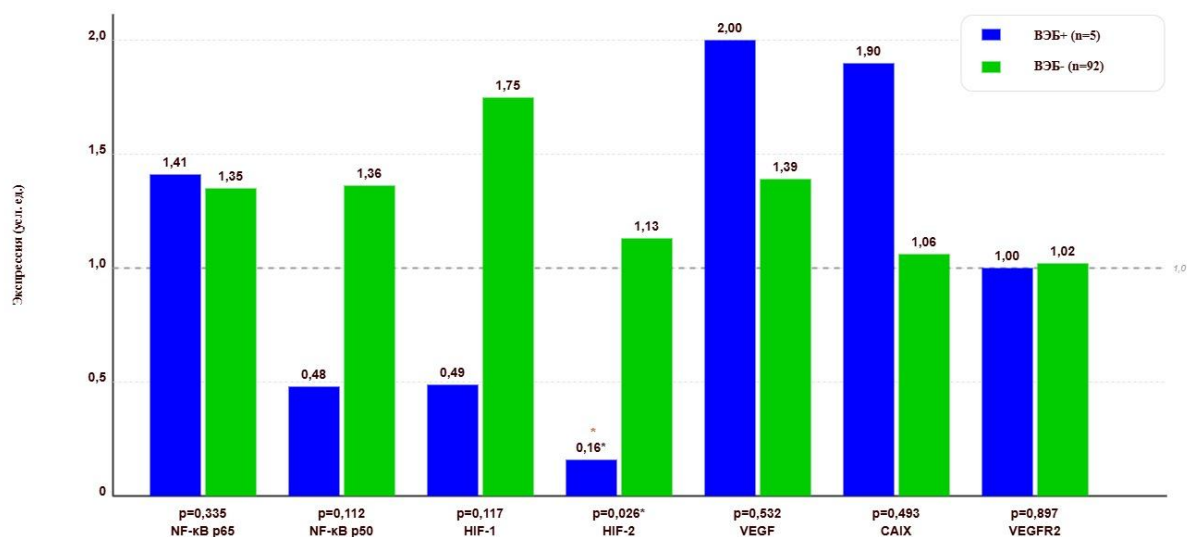


Рисунок 20 – Экспрессия транскрипционных и ростовых факторов в ткани рака желудка в зависимости от присутствия вируса Epstein-Barr (Me; Q1:Q3)

Примечание - * - значимость различий между группами пациентов, в тканях которых обнаружена ДНК ВЭБ и в которых она отсутствует, $p < 0,05$.

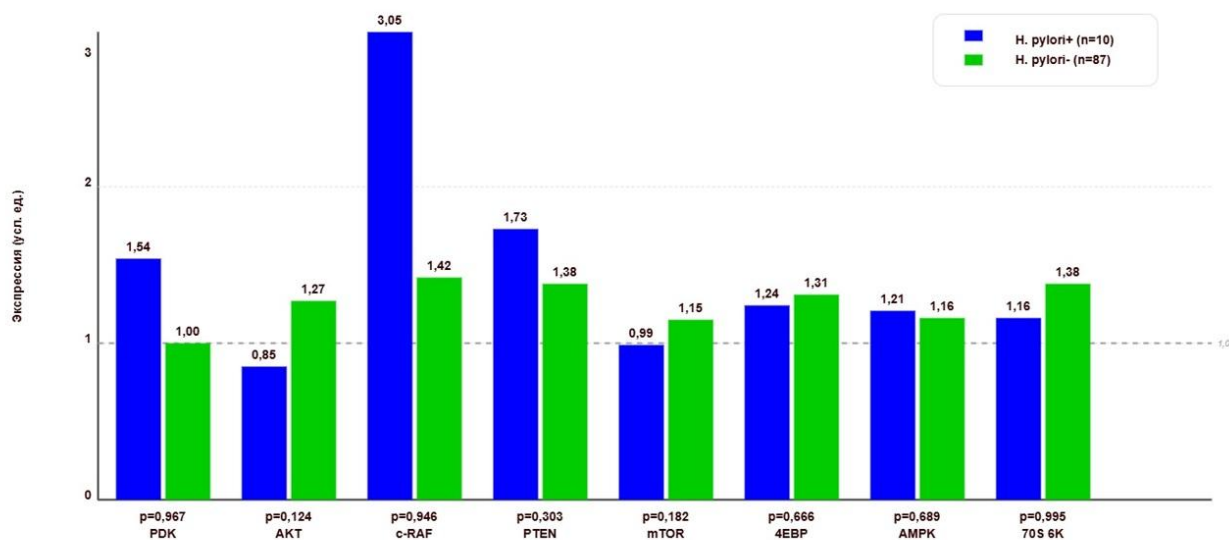


Рисунок 21 – Экспрессия компонентов АКТ/mTOR сигнального каскада в ткани рака желудка в зависимости от присутствия ДНК *Helicobacter pylori*

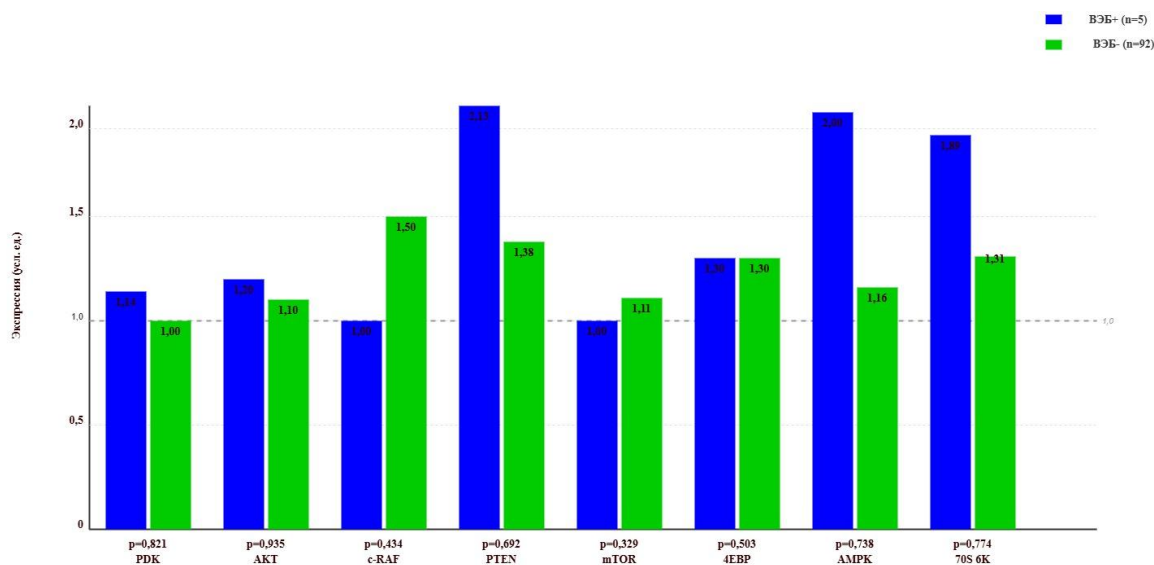


Рисунок 22 – Экспрессия компонентов АКТ/mTOR сигнального каскада в ткани рака желудка в зависимости от присутствия ДНК ВЭБ

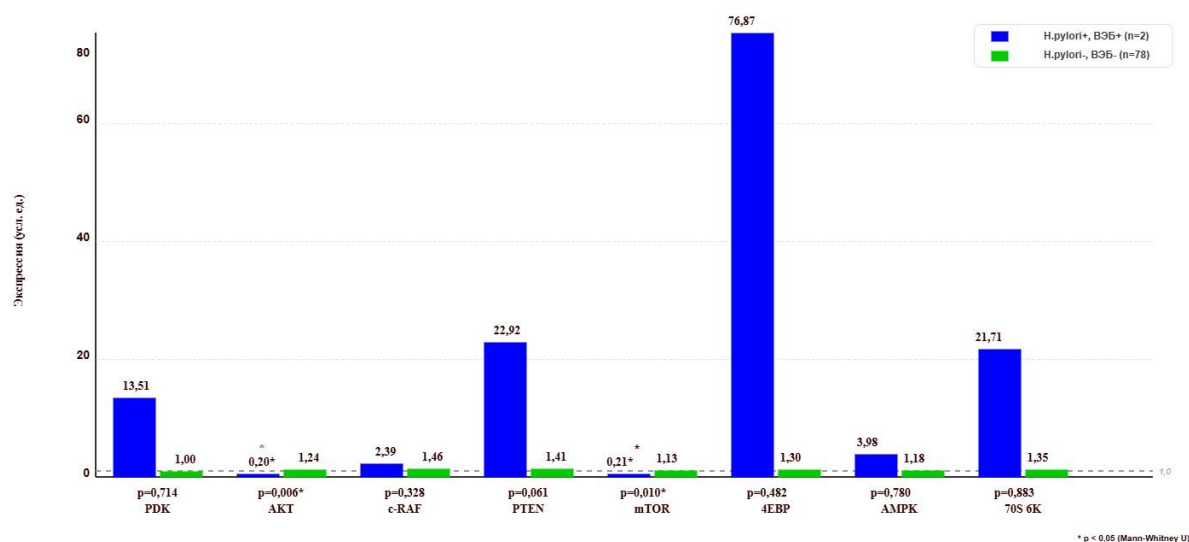


Рисунок 23 – Экспрессия компонентов АКТ/mTOR сигнального каскада в ткани рака желудка в зависимости от совместного обнаружения ДНК *H. Pylori* и ВЭБ (Me; Q1:Q3)

Примечание - * - значимость различий группы пациентов, в тканях которых обнаружены ДНК *H. pylori* и ДНК ВЭБ по сравнению с группой, у которых выявлена либо ДНК *H. pylori* или ВЭБ, либо ДНК не обнаружена, $p < 0,05$.

Экспрессия PD, PD-L1, PD-L2 в ткани рака желудка в зависимости от присутствия ДНК *Helicobacter pylori* и ВЭБ. Была проведена оценка уровня экспрессии PD-1, PD-L1, PD-L2 в ткани РЖ относительно присутствия ДНК *Helicobacter pylori*, ДНК ВЭБ. Значимым результатом являлось повышение уровня экспрессии PD-L1 в группе пациентов, в тканях которых выявлялась ДНК *H. pylori* в 1,93 раз по сравнению с группой, в которых она не была выявлена (таблица 28).

Таблица 28 – Экспрессия PD-1, PD-L1, PD-L2 в ткани рака желудка в зависимости от присутствия ДНК *Helicobacter pylori* (Me; Q1:Q3)

Показатель, Усл. Ед.	<i>H. pylori</i> + (n = 10)	<i>H. pylori</i> - (n = 87)
PD-1	1,65 (0,11; 9,47)	1,00 (0,41; 3,96)
	U = 1810, p = 0,541965	
PD-L1	1,93 (0,60; 5,54)*	1,00; (0,38; 2,22)
	U = 1498, p = 0,048405	
PD-L2	1,70 (0,49; 7,40)	1,21 (0,54; 2,84)
	U = 1678, p = 0,284332	
Примечание - * - значимость различий между группами пациентов, в тканях которых обнаружена ДНК <i>H. pylori</i> и в которых она отсутствует, p < 0,05.		

В группе пациентов, у которых была обнаружена ДНК вируса Epstein-Barr в ткани рака желудка, не наблюдалось статистически значимых различий по сравнению с группой, у которых её не было обнаружено (таблица 29).

Таблица 29 – Экспрессия PD-1, PD-L1, PD-L2 в ткани рака желудка в зависимости от присутствия ДНК ВЭБ (Me; Q1:Q3)

Показатель, Усл. Ед.	ВЭБ+ (n = 5)	ВЭБ- (n = 92)
PD-1	1,50 (0,50; 26,34)	1,07 (0,38; 4,27)
	U = 854, p = 0,311793	
PD-L1	1,62 (0,84; 6,63)	1,00 (0,38; 2,22)
	U = 834, p = 0,257534	
PD-L2	1,00 (0,29; 3,33)	1,41 (0,54; 4,17)
	U = 946, p = 0,706702	

При оценке экспрессии PD-1, PD-L1, PD-L2 в ткани рака желудка у пациентов с совместным обнаружением ДНК *H. Pylori* и ДНК ВЭБ было выявлено статистически значимое увеличение PD-1 в 5,1 раз по сравнению с группой, у которых не было выявлено, по крайней мере, одной из ДНК (таблица 30).

Таблица 30 – Экспрессия PD-1, PD-L1, PD-L2 в ткани рака желудка в зависимости от совместного обнаружения ДНК *H. pylori* и ВЭБ (Me; Q1:Q3)

Показатель, Усл. Ед.	<i>H. pylori</i> +, ВЭБ+ (n = 2)	<i>H. pylori</i> -, ВЭБ- (n = 78)
PD-1	33,63 (0,08; 67,18)	1,08 (0,40; 4,59)
	U = 280, p = 0,730645	
PD-L1	5,20 (3,76; 6,63)*	1,02 (0,38; 2,22)
	U = 124, p = 0,040442	
PD-L2	46,03 (0,29; 91,77)	1,38 (0,54; 3,47)
	U = 268, p = 0,661953	
Примечание - * - значимость различий группы пациентов, в тканях которых обнаружены ДНК <i>H. pylori</i> и ДНК ВЭБ по сравнению с группой, у которых выявлена либо ДНК <i>H. pylori</i> или ВЭБ, либо ДНК не обнаружена, p < 0,05.		

Экспрессия и содержание белка LC3В в ткани рака желудка в зависимости от присутствия ДНК *Helicobacter pylori* и вируса Epstein-Barr. В ткани рака желудка с наличием ВЭБ и *Helicobacter pylori* также проведена оценка экспрессии и содержания белка LC3В. Стоит отметить, что не было выявлено статистически значимых различий по сравнению с группами, у которых они не были обнаружены (таблицы 31, 32).

Таблица 31 – Экспрессия и содержание белка LC3В в ткани рака желудка в зависимости от присутствия ДНК *Helicobacter pylori* (Me; Q1:Q3)

Показатель, Усл. Ед.	<i>H. pylori</i> +	n	<i>H. pylori</i> -	n
Экспрессия LC3В, Усл. Ед.	0,43 (0,40; 0,65)	10	1,08 (0,42; 3,85)	87
U = 396, p = 0,127018				
Содержание LC3b % от неизменённой ткани	125,28 (84,00; 166,56)	2	75,50 (24,86; 139,00)	34
U = 96, p = 0,0331524				

Таблица 32 – Экспрессия и содержание белка LC3В в ткани рака желудка в зависимости от присутствия ДНК ВЭБ (Me; Q1:Q3)

Показатель, Усл. Ед.	ВЭБ+	n	ВЭБ-	n
Экспрессия LC3В, Усл. Ед.	1,27 (0,33; 2,99)	5	1,00 (0,42; 3,80)	92
U = 442, p = 0,888954				
Содержание LC3b, % от неизменённой ткани	84,41 (20,90; 189,89)	4	83,50 (26,08; 146,66)	32
U = 248, p = 0,893097				

Проведенное исследование показало, что инфицирование *Helicobacter pylori* и ВЭБ оказывает разнонаправленное влияние на молекулярные характеристики опухолевой ткани при раке желудка. Установлено, что наличие ДНК *Helicobacter pylori* в опухолевой ткани сопровождается значимым повышением экспрессии карбоангидразы IX (CAIX), что отражает активацию гипоксических механизмов и свидетельствует об усилении инвазивного потенциала опухоли. Данный эффект, вероятно, реализуется через активацию HIF-зависимых путей, что согласуется с современными представлениями о роли *H. pylori* в канцерогенезе желудка.

Показано, что инфицирование *Helicobacter pylori* ассоциировано с повышением экспрессии PD-L1, что указывает на формирование

иммуносупрессивного микроокружения опухоли и может рассматриваться как один из механизмов уклонения опухоли от иммунного ответа.

В то же время наличие вируса Эпштейна–Барр характеризуется снижением экспрессии HIF-2 α , что свидетельствует о возможных отличиях в механизмах регуляции гипоксического ответа при EBV-ассоциированном раке желудка.

Особый интерес представляет сочетанная инфекция *Helicobacter pylori* и вируса Эпштейна–Барр, при которой выявлено усиление экспрессии PD-1 и PD-L1, что указывает на синергичное влияние инфекционных факторов на иммунные механизмы опухолевого микроокружения.

При этом значимых изменений экспрессии компонентов сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR и уровня белка LC3B в зависимости от инфекционного статуса выявлено не было, что свидетельствует о преимущественном влиянии инфекционных агентов на гипоксические и иммунные, а не на пролиферативные сигнальные механизмы.

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что инфекционные факторы, в частности *Helicobacter pylori* и вирус Эпштейна–Барр, играют важную роль в формировании молекулярного фенотипа рака желудка, влияя на процессы гипоксии и иммунного ответа, что должно учитываться при разработке персонализированных подходов к терапии данной категории пациентов.

6.6 Распределение генетических маркеров, их связь с клинικο-морфологическими характеристиками опухоли и эффективностью проводимого лечения

В последние годы все большее влияние в онкологии уделяется таргетному секвенированию. Данный метод анализа ДНК, позволяет изучить конкретные, заранее определённые участки генома, что в свою очередь поможет выбрать персонализированное лечение для пациента. В настоящее

время существует несколько, хорошо изученных методик секвенирования. В нашей работе для определения генетических маркеров были отобраны 23 пациента из первой и второй основных групп до начала комбинированного лечения. Выбор пациентов был обусловлен прежде всего тем, что именно в этих группах мы получили максимальный патоморфологический ответ опухоли на проводимую терапию, а также наличием достаточного количества гистологического материала, необходимого для исследования.

Таргетное секвенирование с использованием панели из 48 генов, ассоциированных с канцерогенезом желудка, выполнено у 23 пациентов. У двух пациентов (8,7 %) не выявлено драйверных мутаций или других генетических вариантов с установленной прогностической или предиктивной значимостью. Среди 21 пациента с выявленными мутациями у 14 (66,7 %) отмечен частичный патологический ответ на неоадьювантную терапию (TRG 2,3), у двух пациентов (9,5 %) зафиксирован полный патологический ответ (TRG1). У 8 из 14 пациентов (57,1 %) с частичным патологическим ответом на неоадьювантную терапию выявлены драйверные мутации с установленной прогностической или предиктивной значимостью. У двух пациентов обнаружены множественные мутации (две и три мутации одновременно). Среди выявленных вариантов преобладали: мутация *TP53* - у 4 пациентов (28,6 %); мутация *PIK3CA* (chr3:g.178936091G>A, p.E545K) - у 2 пациентов (14,3 %); мутации *PTEN*, *KRAS* и *BRAF* - по 1 случаю (7,1 %) каждый (таблица 33).

Таблица 33 – Связь эффективности предоперационной терапии с генетическими маркерами

Признак		Эффективность лечения			
		Регрессия (n = 14)		Стабилизация (n = 7)	
		абс.	отн.	абс.	отн.
мутация <i>KRAS</i> (chr12:g.25398284C>T)	Нет	14	100	6	85,7
	Есть	0	0	1	14,3*
мутация <i>PIK3C</i> (chr3:g.178952085A>G chr3:g.178936091G>A)	Нет	12	85,7	5	71,4
	Есть	2	14,3	2	28,6
мутация <i>TP53</i>	Нет	10	71,4	3	42,9
	Есть	4	28,6	4	57,1
мутация <i>PI3K</i>	Нет	13	92,9	5	71,4
	Есть	1	7,1	1	28,6
мутация <i>PTEN</i>	Нет	13	92,9	6	85,7
	Есть	1	7,1	1	14,3
мутация <i>ERBB2</i>	Нет	14	100	6	85,7
	Есть	0	0	1	14,3*
мутация <i>MAPK</i>	Нет	13	92,9	7	100
	Есть	1	7,1	0	0
мутация <i>SMAD4</i>	Нет	14	100	6	85,7
	Есть	0	0	1	14,3*
мутация <i>CTNNB</i>	Нет	14	100	6	85,7
	Есть	0	0	1	14,3*
Примечание - * - значимость различий по сравнению с пациентами с регрессией опухоли, $p < 0,05$.					

У пациентов с минимальным патологическим ответом на тотальную предоперационную терапию (стабилизация процесса) выявлено 13 драйверных мутаций. У двух пациентов обнаружены двойные мутации, у двух других -

тройные мутации. Распределение мутаций было следующим: *TP53* у 4 пациентов (57,1 %); *PIK3CA* у 2 пациентов (28,6 %): мутации chr3:g.178952085A>G (p.H1047R) и chr3:g.178936091G>A (p.E545K); *KRAS* (chr12:g.25398284C>T, p.G12D) у 1 пациента (14,3 %); *PTEN* у 1 пациента (14,3%); *ERBB2* у 1 пациента (14,3 %); *SMAD4* у 1 пациента (14,3 %); *CTNNB1* у 1 пациента (14,3%) (таблица 33).

Более того, статистически значимо различался ответ на проводимое лечение в зависимости от наличия следующих генетических вариантов: мутации *KRAS*, связанной с ответом на терапию, и мутаций *ERBB2*, *SMAD4*, *CTNNB*, связанных с фенотипом опухоли ($\chi^2 = 4,20$, $p = 0,04$). При наличии вышеперечисленных мутаций в 100 % случаев отмечен клинический ответ в виде стабилизации опухолевого процесса.

Также у данной когорты пациентов, в 100% случаев имелаась одиночная мутация *TP53*, в том случае, когда отмечалась регрессия опухолевого процесса одиночная мутация встретила в 67 % случаев, на рисунке 24 представлены встретившиеся патологические варианты этого гена.

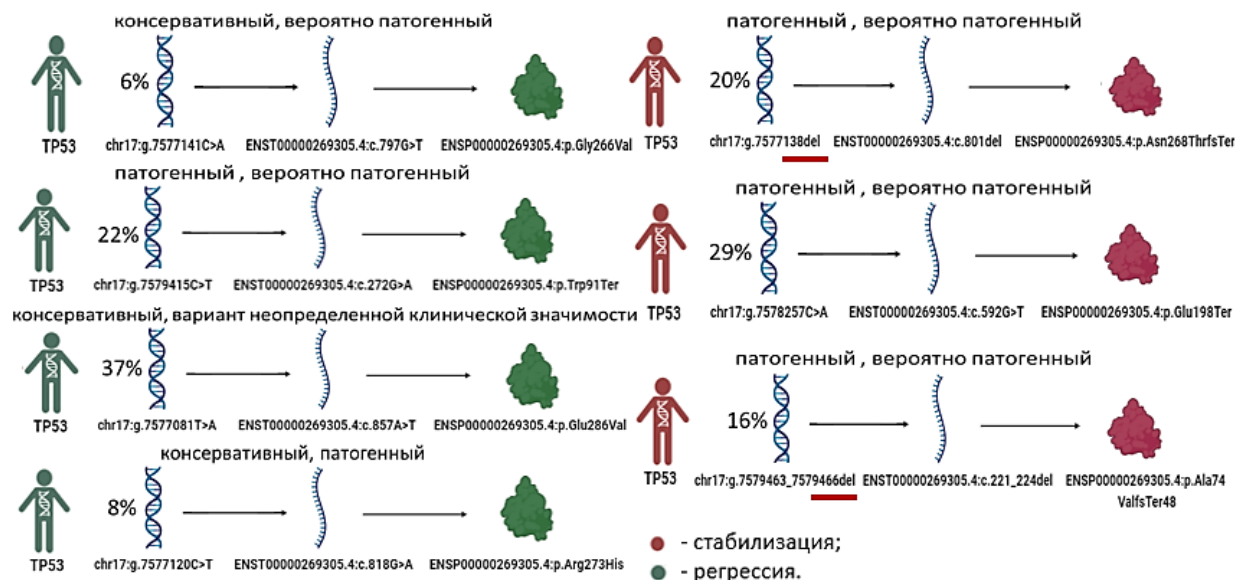


Рисунок 24 – Пациенты с раком желудка, имеющие мутацию гена *TP53*

По данным литературы, мутации в гене *TP53* играют ключевую роль и в патогенезе развития опухоли, наличие мутации часто ассоциируются с

агрессивным клиническим течением онкологического процесса, а также устойчивостью опухоли к терапии и неблагоприятным прогнозом [134, 292]. По данным The Cancer Genome Atlas (TCGA) *TP53* является наиболее часто мутирующим геном, мутации выявляются в более чем 50 % случаев у пациентов с опухолевым поражением поджелудочной железы, яичников, пищевода, желудка, а также при меланоме, остеосаркомах, глиобластомах, немелкоклеточном раке лёгкого, тройном негативном раке молочной железы. Кроме того, мутации гена *TP53* являются предикторами резистентности к лекарственной терапии и часто ассоциированы с отсутствием эффекта на терапию особенно в опухолях с высокой пролиферативной активностью. Поэтому определение статуса *TP53* является важным прогностическим фактором и возможно в будущем будет рекомендовано к определению, особенно при назначении иммунотерапии и таргетной терапии.

В нашем исследовании генетические варианты *KRAS* и *ERBB* наблюдались только у PD-L1 (рисунок 25) положительных пациентов с размером опухоли cT3 - cT4. Положительный PD-L1 статус был выявлен у 5 из исследуемых пациентов. На рисунке 26 показано распределение мутации больных раком желудка в зависимости от PD-L1 статуса.

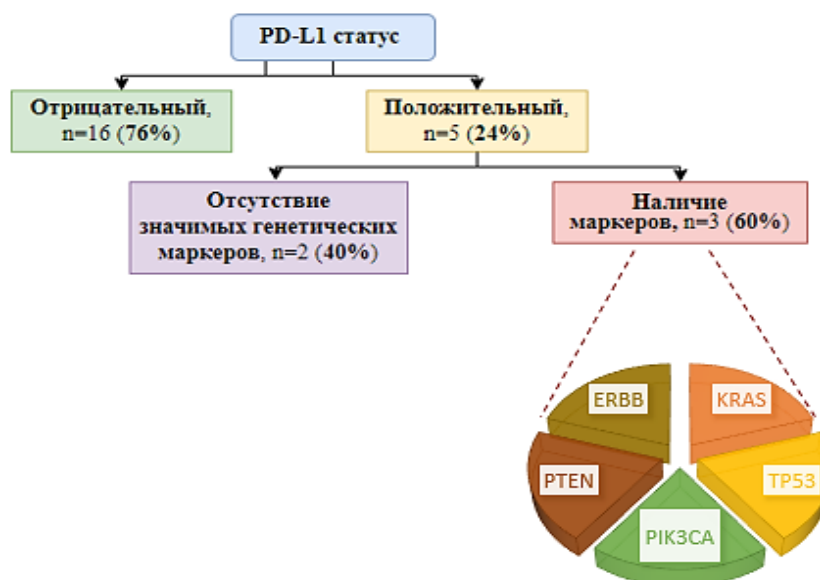


Рисунок 25 – Распределение мутаций в зависимости от PD-L1 статуса опухоли у больных раком желудка

Хочется отметить, что у одного пациента мутация *KRAS* сочеталась с мутацией *ERBB2*.

У пациентов, имеющих положительный PD-L1 статус, мутации генов *KRAS*, *PIK3C*, *TP5*, *PTEN*, *ERBB* встретились в 20 % случаев. Так же было обнаружено, что статистически значимо различается PD-L1 статус в зависимости от наличия генетических вариантов *ERBB2*, имеющей отношение к фенотипу опухоли и *KRAS*, связанной с ответом опухоли на терапию ($\chi^2 = 6,72$, $p = 0,01$). При наличии этих мутаций во всех случаях у пациентов был диагностирован положительный PD-L1 статус опухоли (рисунок 26, таблица 34).

Таблица 34 – Связь PD-L1 статуса опухоли с генетическими маркерами

Признак		PD-L1 статус			
		Отрицательный (n = 16)		Положительный (n = 5)	
		абс.	отн.	абс.	отн.
мутация <i>KRAS</i> (chr12:g.25398284C>T)	Нет	16	100	4	80
	Есть	0	0	1	20*
мутация <i>PIK3C</i> (chr3:g.178952085A>G chr3:g.178936091G>A)	Нет	13	81,3	4	80
	Есть	3	18,7	1	20
мутация <i>TP53</i>	Нет	9	56,3	4	80
	Есть	7	43,7	1	20
мутация <i>PIK3C</i>	Нет	14	87,5	4	80
	Есть	2	12,5	1	20
мутация <i>PTEN</i>	Нет	15	93,7	4	80
	Есть	1	6,3	1	20
мутация <i>ERBB2</i>	Нет	16	100	4	80
	Есть	0	0	1	20*
мутация <i>MAPK</i>	Нет	15	93,7	5	100
	Есть	1	6,3	0	0
мутация <i>SMAD4</i>	Нет	15	93,7	5	100
	Есть	1	6,3	0	0
мутация <i>CTNNB</i>	Нет	15	93,7	5	100
	Есть	1	6,3	0	0
Примечание - * - значимость различий по сравнению с пациентами с PD-L1 отрицательным статусом опухоли, $p < 0,05$.					

По данным литературы, опухоли с положительным PD-L1 статусом имеют высокую мутационную нагрузку и сопровождается дефектами в системе репарации ДНК. Данный факт согласуется с полученными нами данными, когда положительный PD-L1 статус опухоли характеризуется гетерогенностью и разнообразием спектра мутаций в опухоли.



Рисунок 26 – Случаи множественных (тройных) генетических мутаций у больных с раком желудка

Гетерогенность рака желудка является основной причиной развития неблагоприятного исхода заболевания. В настоящее время происходит накопление знаний о связи генетического ландшафта опухоли с ее клиническими особенностями и эффективностью лечения. Вероятно, ответ на противоопухолевое лечение может быть связан с генетическим ландшафтом. В частности, лучший ответ на лечение (TRG1) был отмечен у пациентов, у которых отсутствовали значимые мутации.

Положительный HER2neu статус выявлен у 4 пациентов (по критериям ASCO/CAP: IHC 3+ или IHC 2+/FISH+). У двух из них дополнительные

драйверные мутации не обнаружены. У оставшихся двух пациентов выявлены мутации гена *TP53* (рисунок 27, таблица 35).

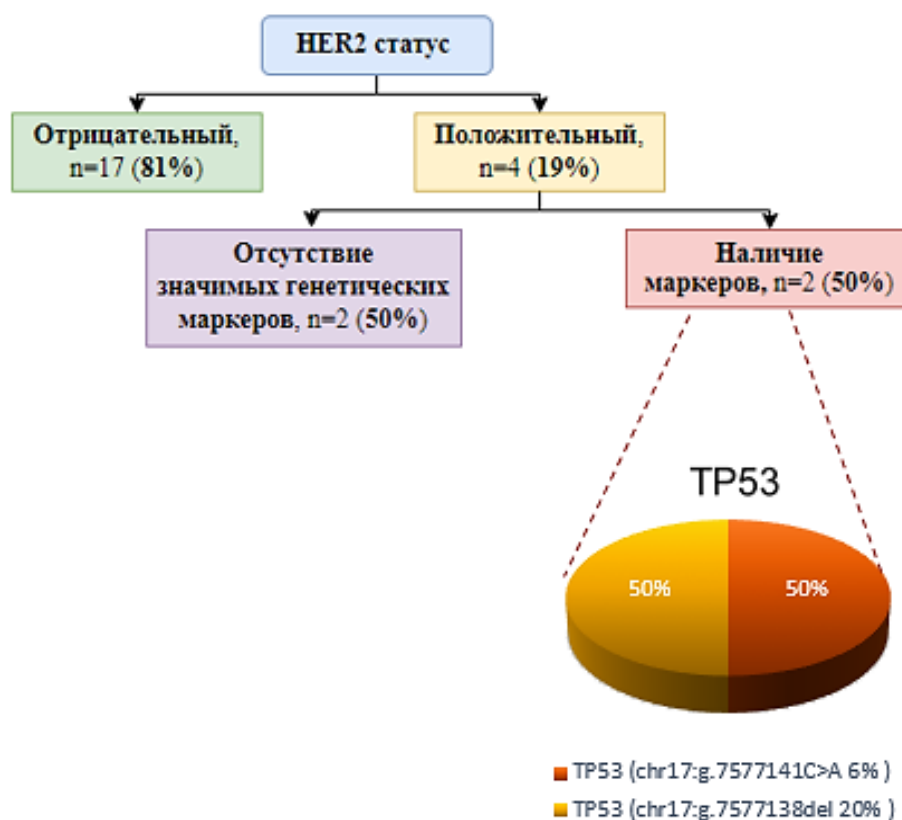


Рисунок 27 – Распределение мутаций гена *TP53* в зависимости от HER2-статуса опухоли желудка

Согласно литературным данным, позитивный статус HER2 ассоциируется с определёнными клинико-патологическими характеристиками рака желудка: преимущественно интестинальным типом по Лаурену, локализацией в кардиальном отделе и желудочно-пищеводном соустье [21]. Вопрос о прогностическом значении статуса HER2 остаётся дискутируемым: часть исследований указывает на связь с более высокой частотой лимфогенного метастазирования и местных рецидивов, тогда как другие работы не выявляют достоверной корреляции с общей выживаемостью [21, 158, 204]. В таблице 35 представлены данные о связи экспрессии Her2neu с генетическими маркерами.

Таблица 35 – Связь HER2neu статуса опухоли с генетическими маркерами

Признак		HER2 статус			
		Отрицательный (n =17)		Положительный (n = 4)	
		абс.	отн.	абс.	отн.
мутация <i>KRAS</i> (chr12:g.25398284C>T)	Нет	16	94,1	4	100
	Есть	1	5,9	0	0
мутация <i>PIK3C</i> (chr3:g.178952085A>G chr3:g.178936091G>A)	Нет	13	76,5	4	100
	Есть	4	23,5	0	0
мутация <i>TP53</i>	Нет	11	64,7	2	50
	Есть	6	35,3	2	50
мутация <i>PIK3C</i>	Нет	14	82,4	4	100
	Есть	3	17,6	0	0
мутация <i>PTEN</i>	Нет	14	83,3	4	100
	Есть	3	16,7	0	0
мутация <i>ERBB2</i>	Нет	16	94,1	4	100
	Есть	1	5,9	0	0
мутация <i>MAPK</i>	Нет	16	94,1	4	100
	Есть	1	5,9	0	0
мутация <i>SMAD4</i>	Нет	16	94,1	4	100
	Есть	1	5,9	0	0
мутация <i>CTNNB</i>	Нет	16	94,1	4	100
	Есть	1	5,9	0	0

По количеству мутаций, встречающихся у больных с разным статусом HER2 и PD-L1, значимых различий выявлено не было, однако имеются различия по распределению единичных мутаций среди больных в зависимости от ИГХ статуса опухоли. В случае положительного HER2 статуса опухоли показано увеличение количества пациентов с мутациями *TP53*.

Отмечена связь распространённости опухоли и наличия метастазов в региональных лимфоузлах в зависимости от присутствия мутации в гене *TP53*, связанной с фенотипом опухоли ($\chi^2 = 9,99$, $p = 0,01$; $\chi^2 = 10,4$, $p = 0,01$ соответственно). В новообразованиях, имеющих стадию cT2, обнаружена данная мутация в 100 % случаев, при стадии cT3 - 41,7 % случаев (таблица 36).

Таблица 36 – Связь распространённости опухоли с генетическими маркерами опухоли

Признак		Местная распространённость опухоли					
		сТ2 (n = 2)		сТ3 (n = 12)		сТ4 (n = 7)	
		абс.	отн.	абс.	отн.	абс.	отн.
мутация <i>KRAS</i> (chr12:g.25398284C>T)	Нет	2	100	11	91,7	7	100
	Есть	0	0	1	8,3	0	0
мутация <i>PIK3C</i> (chr3:g.178952085A>G chr3:g.178936091G>A)	Нет	2	100	9	75	6	85,7
	Есть	0	0	3	25	1	14,3
мутация <i>TP53</i>	Нет	0	0	7	58,3	6	85,7
	Есть	2	100	5	41,7	1	14,3*
мутация <i>PIK3C</i>	Нет	2	100	10	83,3	6	85,7
	Есть	0	0	2	16,7	1	14,3
мутация <i>PTEN</i>	Нет	2	100	10	83,3	7	100
	Есть	0	0	2	16,7	0	0
мутация <i>ERBB2</i>	Нет	2	100	11	91,7	7	100
	Есть	0	0	1	8,3	0	0
мутация <i>MAPK</i>	Нет	2	100	11	91,7	7	100
	Есть	0	0	1	8,3	0	0
мутация <i>SMAD4</i>	Нет	2	100	11	91,7	7	100
	Есть	0	0	1	8,3	0	0
мутация <i>CTNNB</i>	Нет	2	100	12	100	6	85,7
	Есть	0	0	0	0	1	14,3
Примечание - * - значимость различий в группах пациентов в зависимости от размера первичной опухоли, $p < 0,05$.							

Опухоли без региональных метастазов имели мутацию *TP53* в 54,5 % случаев, при с наличием метастазов в региональных лимфоузлах при N1-100 %, N2 в 50 % случаев (таблица 37, рисунок 28).

Функциональная целостность *TP53* необходима для поддержания стабильности генома, поэтому потеря его активности закономерно ведёт к накоплению генетических нарушений. В ряде исследований показано, что мутантный статус *TP53* может служить предиктором неблагоприятного исхода и сниженного ответа опухоли на терапию [118]. Вместе с тем, клиническая интерпретация изменений *TP53* при раке желудка остаётся дискуссионной:

Что касается других значимых мутаций, связанных с фенотипом опухоли, они присутствовали у больных с размером опухоли cT4 и высокой генетической нагрузкой: мутация *SMAD4* сочеталась с мутациями *PI3K* (chr3:g.178936091G>A) и *TP53*; мутация *CTNNB* была выявлена совместно с мутацией *PI3K*.

Таблица 37 – Связь наличия метастазов в региональных л/у с генетическими маркерами опухоли

Признак		N					
		cN0 (n =11)		cN1 (n = 6)		cN2 (n = 4)	
		абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.
мутация <i>KRAS</i> (chr12:g.25398284C>T)	Нет	10	90,9	6	100	4	100
	Есть	1	9,1	0	0	0	0
мутация <i>PIK3C</i> (chr3:g.178952085A>G chr3:g.178936091G>A)	Нет	8	72,7	5	83,3	4	100
	Есть	3	27,3	1	16,7	0	0
мутация <i>TP53</i>	Нет	5	45,5	6	100	2	50
	Есть	6	54,5	0	0	2	50*
мутация <i>PIK3C</i>	Нет	9	81,8	5	83,3	4	100
	Есть	2	18,2	1	16,7	0	0
мутация <i>PTEN</i>	Нет	10	90,9	5	83,3	4	100
	Есть	1	9,1	1	16,7	0	0
мутация <i>ERBB2</i>	Нет	10	90,9	6	100	4	100
	Есть	1	9,1	0	0	0	0
мутация <i>MAPK</i>	Нет	11	100	5	83,3	4	100
	Есть	0	0	1	16,7	0	0
мутация <i>SMAD4</i>	Нет	10	90,9	6	100	4	100
	Есть	1	9,1	0	0	0	0
мутация <i>CTNNB</i>	Нет	10	90,9	6	100	4	100
	Есть	1	9,1	0	0	0	0

Примечание - * - значимость различий в группах пациентов в зависимости от наличия регионарных метастазов, $p < 0,05$.

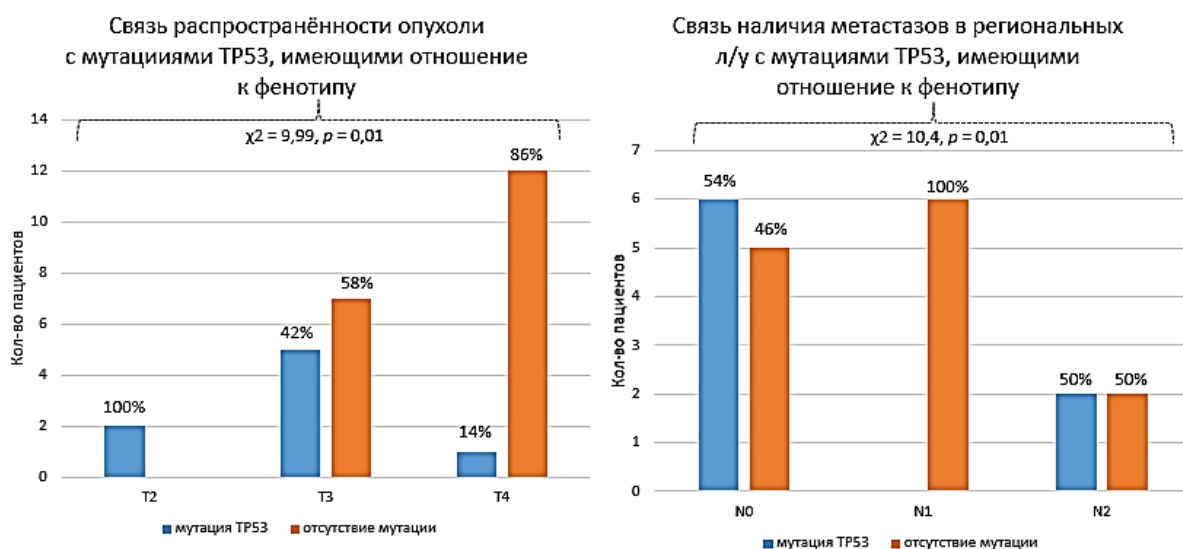


Рисунок 28 – Связь мутаций *TP53* с клинико-морфологическими особенностями опухоли желудка

Проведенное исследование показало, что генетический ландшафт рака желудка характеризуется выраженной гетерогенностью и оказывает существенное влияние как на клинико-морфологические характеристики опухоли, так и на эффективность проводимой терапии.

Установлено, что наличие драйверных мутаций ассоциировано с менее выраженным патологическим ответом на неоадьювантную терапию, тогда как наилучшие результаты лечения, включая достижение полного морфологического ответа, наблюдаются у пациентов при отсутствии значимых генетических изменений. При этом увеличение количества мутаций (двойные и тройные варианты) сопровождается снижением эффективности терапии, что свидетельствует о кумулятивном эффекте генетических нарушений и формировании резистентного опухолевого фенотипа.

Показано, что мутации в генах *KRAS*, *ERBB2*, *SMAD4* и *CTNNB1* статистически значимо ассоциированы со стабилизацией опухолевого процесса и могут рассматриваться как маркеры неблагоприятного ответа на лечение. Особое значение имеет мутация *TP53*, которая демонстрирует связь с распространенностью опухолевого процесса, метастатическим поражением

регионарных лимфатических узлов и неблагоприятными клинико-морфологическими характеристиками, что подтверждает ее ключевую роль в прогрессировании заболевания.

Выявлена взаимосвязь между генетическими нарушениями и иммунологическими характеристиками опухоли: положительный статус PD-L1 ассоциирован с наличием мутаций *KRAS* и *ERBB2*, а также с более высоким уровнем генетической гетерогенности, что отражает сложное взаимодействие между мутационной нагрузкой и иммунным микроокружением опухоли.

Дополнительно установлено, что статус HER2 сопровождается определенными особенностями распределения мутаций, в частности увеличением частоты мутаций *TP53*, что может свидетельствовать о формировании специфических молекулярных подтипов опухоли.

Таким образом, полученные данные подтверждают, что генетические изменения при раке желудка не только отражают биологические свойства опухоли, но и определяют ее чувствительность к терапии, формируя основу для персонализированного подхода к лечению. Учет генетического профиля опухоли позволяет более точно прогнозировать ответ на терапию и обосновывать выбор оптимальной лечебной стратегии.

6.7 Связь экспрессии молекулярных маркеров в опухоли в зависимости от наличия мутаций, ассоциированных с фенотипом опухоли

В результате проведенного исследования РЖ выявлены драйверные мутации в генах, кодирующих компоненты сигнального пути PI3K/AKT/mTOR. (таблицы 38, 39).

Таблица 38 – Связь экспрессии транскрипционных, ростовых факторов и компонентов АКТ/mTOR сигнального пути в опухоли с генетическими маркерами опухоли

Показатель	Мутация <i>PIK3CA</i> (chr3:g.178952085A>G chr3:g.178936091G>A)		Мутация <i>TP53</i>	
	нет, n =17	есть, n = 4	нет, n = 13	есть, n = 8
4EBP1, Усл. Ед.	0,5 (0,24; 9,25)	14,50 (0,27; 18,18)	0,50 (0,24; 9,25)	0,86 (0,25; 4,46)
АКТ, Усл. Ед.	0,66 (0,45; 43,08)	3,57 (0,60;128,00)*	0,63 (0,48; 65,08)	1,8 (0,46; 3,51)
c-RAF, Усл. Ед.	0,73 (0,22; 1,30)	1,00 (0,24; 1,88)	0,73 (0,22; 1,30)	1,14 (0,54; 1,78)
GSK-3 β , Усл. Ед.	0,69 (0,18; 4,17)	0,97 (0,13; 16,39)	0,69 (0,18; 4,17)	0,86 (0,16; 2,00)
70S 6 киназа, Усл. Ед.	1,03 (0,48; 1,34)	0,98 (0,47; 2,40)	1,03 (0,48; 1,34)	0,96 (0,33; 2,25)
m-TOR, Усл. Ед.	1,13 (0,60; 1,92)	1,32 (0,50; 3,95)	1,13 (0,60; 1,92)	1,43 (0,17; 5,12)
PDK1, Усл. Ед.	0,84 (0,14; 2,42)	2,20 (0,25; 4,55)	0,84 (0,14; 2,42)	1,06 (0,47; 2,10)
PTEN, Усл. Ед.	0,44 (0,13; 2,82)	3,97 (0,16; 8,00)	0,44 (0,13; 2,82)	0,17 (0,01; 3,21)
NF-kB p65, Усл. Ед.	0,28 (0,11; 1,06)	1,37 (0,13; 1,53)	0,28 (0,11; 1,06)	0,78 (0,12; 1,90)
NF-kB p50, Усл. Ед.	1,21 (0,25; 6,85)	5,70 (0,16; 8,00)	1,21 (0,25; 6,85)	0,60 (0,13; 4,56)
VEGFR2, Усл. Ед.	0,74 (0,12; 2,33)	2,00 (1,07; 2,21)	1,02 (0,18; 2,21)	2,00 (0,78; 4,54) **
VEGF, Усл. Ед.	0,72 (0,02; 1,09)	2,00 (1,04; 4,48)*	0,99 (0,37; 1,84)	0,46 (0,02; 6,11)
CAIX, Усл. Ед.	0,64 (0,20; 6,44)	4,00 (0,19; 8,88)	0,64 (0,20; 6,44)	0,36 (0,23; 2,60)
HIF-1, Усл. Ед.	0,88 (0,27; 14,01)	7,59 (0,13; 23,63)	0,88 (0,27; 14,01)	0,98 (0,08; 1,45)
HIF-2, Усл. Ед.	0,43 (0,11; 2,37)	1,13 (0,13; 4,51)	0,43 (0,11; 2,37)	0,66 (0,09; 2,77)
VHL, Усл. Ед.	0,55 (0,21; 1,26)	0,25 (0,24; 6,00)	0,55 (0,21; 1,26)	0,19 (0,05; 1,12)**
PD-1, Усл. Ед.	0,66 (0,70; 1,11)	2,58 (0,50; 32,00)*	0,75 (0,29; 1,95)	0,38 (0,06; 1,04)**

Показатель	Мутация <i>PIK3CA</i> (chr3:g.178952085A>G chr3:g.178936091G>A)		Мутация <i>TP53</i>	
	нет, n = 17	есть, n = 4	нет, n = 13	есть, n = 8
PD-L1, Усл. Ед.	0,44 (0,33; 0,93)	3,87 (0,50; 7,79)	0,44 (0,33; 0,93)	2,21 (0,58; 5,66)**
PD-L2, Усл. Ед.	0,37 (0,22; 1,05)	3,47 (0,25; 5,47)	0,39 (0,25; 1,44)	0,78 (0,38; 11,96)**
АМРК, Усл. Ед.	0,68 (0,19; 1,67)	1,27 (0,47; 4,00)	0,68 (0,19; 1,67)	1,29 (0,30; 1,66)
LC3В, Усл. Ед.	0,57 (0,16; 4,95)	1,89 (0,12; 8,00)	0,57 (0,16; 4,95)	0,38 (0,10; 3,23)
Примечания: 1 * - значимость различий по сравнению с опухолями без мутации PI3K (chr3:g.178952085A>G chr3:g.178936091G>A), $p < 0,05$; 2 ** - значимость различий по сравнению с опухолями без мутации TP53, $p < 0,05$.				

При наличии мутации *PTEN* отмечено 4-кратное увеличение экспрессии mTOR, что показывает повышение процессов пролиферации, то есть активации АКТ/mTOR пути и снижение уровня мРНК VEGFR2 в 3 раза ($U = 36,0$, $p = 0,02$; $U = 24,0$, $p = 0,004$ соответственно).

Таблица 39 – Связь экспрессии транскрипционных, ростовых факторов и компонентов АКТ/mTOR сигнального пути в опухоли с генетическими маркерами опухоли

Показатель	Мутация <i>PIK3CA</i> (chr10:g.89653814C>T)		Мутация <i>PTEN</i>	
	нет, n = 18	есть, n = 3	нет, n = 18	есть, n = 3
4EBP1, Усл. Ед.	0,80 (0,27; 4,56)	0,32 (0,18; 4,00)	0,80 (0,27; 4,35)	0,32 (0,18; 14,50)
АКТ, Усл. Ед.	0,99 (0,50; 3,10)	0,30 (0,18; 128,00)	0,66 (0,50; 2,64)	128,00 (0,18; 200,00)

Показатель	Мутация PIK3CA (chr10:g.89653814C>T)		Мутация PTEN	
	нет, n = 18	есть, n = 3	нет, n = 18	есть, n = 3
c-RAF, Усл. Ед.	1,00 (0,41; 1,42)	0,13 (0,12; 1,44)	0,88 (0,30; 1,27)	1,44 (0,13; 1,88)
GSK-3 β , Усл. Ед.	0,79 (0,18; 1,74)	0,23 (0,01; 52,00)	0,75 (0,18; 1,19)	16,39 (0,01; 512,00)
70S 6 киназа, Усл. Ед.	1,07 (0,54; 1,87)	0,27 (0,13; 1,44)	0,98 (0,47; 1,38)	1,44 (0,13; 2,40)
m-TOR, Усл. Ед.	1,11 (0,50; 1,84)	2,00 (1,15; 48,39)	1,11 (0,50; 1,53)	3,95 (2,00; 47,39)**
PDK1, Усл. Ед.	1,24 (0,76; 2,20)	0,03 (0,01; 0,71)	0,93 (0,71; 2,01)	0,03 (0,01; 4,55)
PTEN, Усл. Ед.	0,54 (0,16; 3,73)	0,01 (0,01; 0,33)	0,33 (0,16; 2,69)	0,01 (0,01; 3,97)
NF-kB p65, Усл. Ед.	0,73 (0,13; 1,44)	0,01 (0,00; 0,29)*	0,33 (0,13; 1,44)	0,0028 (0,00; 1,37)
NF-kB p50, Усл. Ед.	1,00 (0,19; 5,70)	0,38 (0,13; 23,19)	0,68 (0,19; 2,95)	5,70 (0,13; 23,19)
VEGFR2, Усл. Ед.	1,73 (0,46; 2,65)	0,06 (0,00; 3,48)	2,00 (0,46; 3,48)	0,06 (0,00; 1,07)**
VEGF, Усл. Ед.	0,88 (0,03; 1,71)	0,93 (0,01; 2,00)	0,88 (0,03; 1,09)	2,00 (0,01; 4,48)
CAIX, Усл. Ед.	0,47 (0,20; 4,00)	0,35 (0,19; 11,51)	0,37 (0,20; 2,44)	8,88 (0,19; 11,51)
HIF-1, Усл. Ед.	0,96 (0,13; 7,59)	0,72 (0,03; 2,30)	0,96 (0,13; 2,30)	0,72 (0,03; 23,63)
HIF-2, Усл. Ед.	0,61 (0,09; 3,36)	0,36 (0,20; 0,50)	0,20 (0,09; 2,17)	0,50 (0,36; 4,51)
VHL, Усл. Ед.	0,38 (0,12; 1,36)	0,36 (0,16; 1,15)	0,38 (0,12; 1,15)	0,36 (0,16; 6,00)
PD-1, Усл. Ед.	0,68 (0,07; 1,15)	0,50 (0,18; 1,32)	0,68 (0,07; 1,15)	0,50 (0,18; 2,58)
PD-L1, Усл. Ед.	0,84 (0,35; 3,01)	0,53 (0,06; 0,81)	0,81 (0,35; 1,41)	0,53 (0,06; 7,79)

Показатель	Мутация PIK3CA (chr10:g.89653814C>T)		Мутация PTEN	
	нет, n = 18	есть, n = 3	нет, n = 18	есть, n = 3
PD-L2, Усл. Ед.	0,60 (0,33; 2,46)	0,18 (0,13; 2,14)	0,60 (0,33; 1,79)	0,18 (0,13; 5,47)
AMPK, Усл. Ед.	1,21 (0,47; 1,87)	0,29 (0,09; 1,44)	1,21 (0,29; 1,87)	0,47 (0,09; 1,44)
LC3B, Усл. Ед.	0,60 (0,12; 3,97)	0,18 (0,13; 0,30)	0,50 (0,12; 3,97)	0,18 (0,13; 1,89)
Примечания: 1 * - значимость различий по сравнению с опухолями без мутаций PIK3CA, $p < 0,05$; 2 ** - значимость различий по сравнению с опухолями без мутации PTEN, $p < 0,05$.				

При наличии мутации PIK3CA (chr3:g.178936091G>A, p.E545K) выявлено 73-кратное снижение экспрессии субъединицы p65 транскрипционного фактора NF-κB по данным Вестерн-блоттинга и 44-кратное снижение - *PDK1* ($U = 46,0$, $p = 0,047$; $U = 16,0$, $p = 0,002$ соответственно). Данный феномен может отражать компенсаторную обратную связь между сигнальными путями PI3K/AKT/mTOR и NF-κB в условиях конститутивной активации первого каскада. Эта мутация играет важную роль в развитии РЖ, активируя сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, что в свою очередь приводит неконтролируемое деление клеток. Эта мутация, чаще всего указывает на неблагоприятный прогноз течения заболевания.

Проведенное исследование продемонстрировало, что наличие драйверных мутаций в генах, ассоциированных с сигнальными путями PI3K/AKT/mTOR, оказывает существенное влияние на экспрессию ключевых регуляторов клеточной пролиферации, ангиогенеза и иммунного ответа в опухолевой ткани при раке желудка.

Показано, что мутации в генах *PIK3CA* и *PTEN* сопровождаются изменением активности компонентов сигнального каскада AKT/mTOR, что

отражает его функциональную активацию и приводит к усилению пролиферативного потенциала опухолевых клеток. В частности, при мутации *PTEN* выявлено значимое повышение экспрессии mTOR, что подтверждает утрату его супрессорной функции и активацию пролиферативных процессов.

Установлено, что мутации в гене *TP53* ассоциированы с изменением экспрессии факторов ангиогенеза и иммунной регуляции, включая *VEGFR2*, *PD-1*, *PD-L1* и *VHL*, что свидетельствует о комплексном влиянии данного гена на формирование опухолевого микроокружения и иммунного ответа.

Особый интерес представляет выявленная взаимосвязь между мутациями *PIK3CA* и снижением экспрессии компонентов NF-κB сигнального пути, а также *PDK1*, что может отражать наличие компенсаторных механизмов регуляции сигнальных каскадов в условиях их конститутивной активации.

Таким образом, полученные данные подтверждают, что молекулярно-генетические изменения при раке желудка формируют сложную сеть взаимосвязанных сигнальных нарушений, определяющих биологические свойства опухоли, ее прогрессирование и потенциальную чувствительность к терапии.

Учет выявленных закономерностей имеет принципиальное значение для разработки персонализированных подходов к лечению и прогнозированию течения заболевания.

6.8 Прогнозирование непосредственной эффективности комбинированного лечения у больных раком желудка на основе определения молекулярно-генетических маркеров

Прогнозирование непосредственной эффективности комбинированного лечения у больных РЖ является важной задачей современной онкологии. Однако, на данный момент отсутствуют значимые маркеры, которые могли бы точно предсказать ответ опухоли на терапию. Это затрудняет персонализированный подход и оптимизацию стратегии лечения. Исследования

в этой области продолжают, и разработка таких маркеров в будущем может существенно улучшить результаты лечения, тем самым, повысить выживаемость пациентов. На сегодняшний день при назначении терапии врачи опираются на комплексные клинические данные и индивидуальные особенности каждого пациента для выбора наиболее эффективной схемы лечения.

Многофакторный анализ показал, что наиболее значимыми факторами более низкой безметастатической выживаемости у больных РЖ, получающих курсы персонализированной терапии, являлись экспрессия гена *PD-L1* (OR = 4,497; 95 % ДИ 1,614 - 14,02; p = 0,0055) и уровень экспрессии гена *PDK1* (OR = 4,744; 95 % ДИ 0,974 - 18,81; p = 0,0321). В проведенном исследовании была рассчитана математическая модель прогнозирования непосредственной эффективности комбинированного лечения у больных раком желудка с учетом этих факторов. А также определено значение регрессионной функции F.

Значение регрессионной функции (F) определялось по формуле (1):

$$F(x_1, x_2) = -2,8432 + b_1x_1 + b_2x_2 \quad (1)$$

где коэффициенты регрессионной функции: $b_1 = 0,1699$; $b_2 = -0,1243$; x_1 – уровень экспрессии гена *PD-L1*; x_2 – уровень экспрессии гена *PDK1*.

В последующем, используя значение регрессионной функции и основание натурального логарифма (e), рассчитывалась математическая модель в виде формулы для прогнозирования эффективности комбинированного лечения у больных операбельным раком желудка.

Общий вид математической модели (2):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-F}} \quad (2)$$

где P – вероятность наступления благоприятного исхода; $e = 2,718$ – основание натурального логарифма; F – регрессионная функция.

При $P < 0,061$ – благоприятный исход, а при $P > 0,061$ – неблагоприятный исход. Чувствительность модели составила 96 %, специфичность – 60 %.

Для оценки качества логистической модели использовалась характеристика площади под ROC-кривой – AUC (Area Under Curve). Значение параметра AUC для данной модели составило 0,7351.

В качестве оптимального порога отсечения, позволяющего отнести полученные результаты к одному из двух классов, выбрано требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели (3):

$$\text{Optimal cut-off value} = \max |Se + Sp| \quad (3)$$

где Se – чувствительность модели; Sp – специфичность модели.

Значение пороговой величины было определено на основании результатов вычислений координат ROC-кривой. Максимальное суммарное значение чувствительности и специфичности составило 1,2167, что соответствует порогу отсечения, равному 0,0612. Результаты построения ROC-кривой для данной модели отображены на рисунке 29.

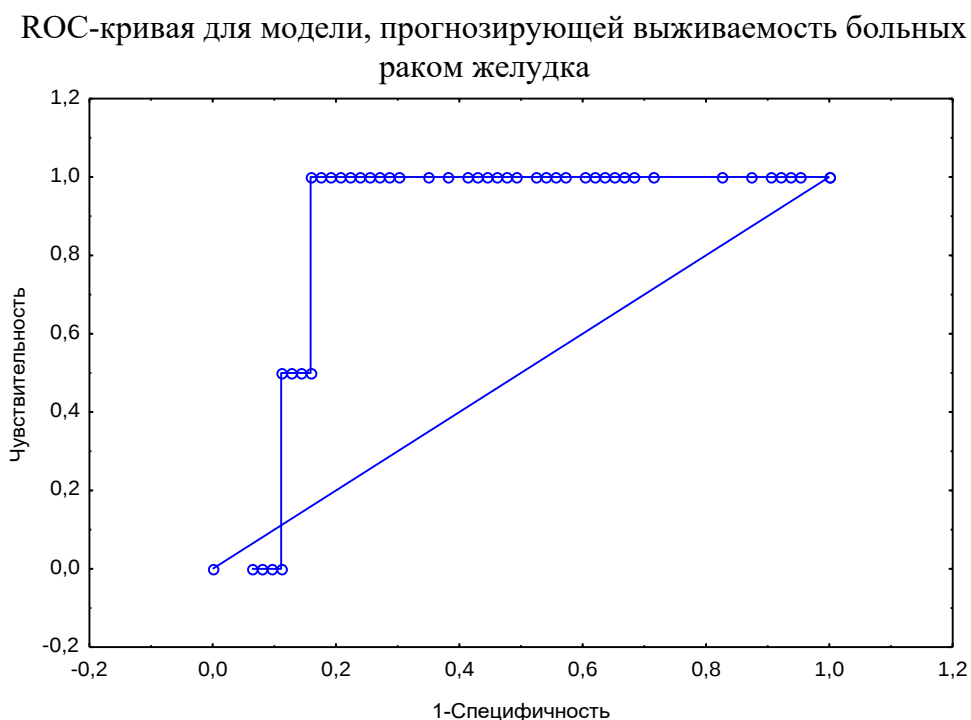


Рисунок 29 – ROC-кривая для модели, прогнозирующей выживаемость больных операбельным раком желудка

Клинический случай 1

Больная К., 63 года, была госпитализирована в абдоминальное отделение клиник НИИ онкологии, филиала Томского НИМЦ с диагнозом рак желудка $cT_3N_1M_0/pT_2N_0M_0$. По результатам патолого-морфологического исследования была верифицирована аденокарцинома high grade. Имелся положительный статус HER2 по ИГХ, статус PD-L1 – отрицательный. При проведении молекулярного исследования было установлено, что экспрессия PDK1 и PD-L1 была равна 0,77 усл. ед и 0,47 усл.ед соответственно. Значение регрессионной функции, $F=-2,86$, следовательно, вероятность наступления благоприятного исхода (P) составляет 0,054215. Выявлена высокая вероятность наступления благоприятного исхода заболевания ($P < 0,061$). По результатам клинко-анамнестического наблюдения выявлено, что у пациентки была зафиксирована стабилизация опухолевого процесса после проведенного предоперационной тотальной химиотаргетной терапии. В настоящее время пациентка находится под наблюдением в течение 24 месяцев, без признаков прогрессирования.

Клинический случай 2

Больной Т., 69 лет, находился на лечении в отделении абдоминальной онкологии клиники НИИ онкологии - филиала Томского национального исследовательского медицинского центра (Томский НИМЦ). По данным инструментальных и патоморфологических исследований установлен диагноз: рак желудка $cT_3N_0M_0/pT_1N_0M_0$. Гистологически верифицирована аденокарцинома, low grade. Зафиксирован отрицательный статус HER2 и PD-L1 по ИГХ. При проведении молекулярного исследования было установлено (ПЦР в режиме реального времени), что экспрессия генов PDK1 и PD-L1 была равна 0,1 усл. ед. и 0,97 усл. ед. соответственно. Значение регрессионной функции: $F=-2,69$, следовательно, вероятность наступления благоприятного исхода (P), вычисленная по формуле составляет 0,064. Выявлен высокий риск наступления неблагоприятного исхода заболевания ($P > 0,061$). По результатам проведенного предоперационного лечения у пациента была зафиксирована частичная регрессия, пациент находился под динамическим наблюдением, на

очередном контрольном осмотре, проведенным через один год после завершения терапии зафиксировано прогрессирование опухолевого процесса в виде метастатического поражения брюшине. Таким образом, особенности генетического ландшафта определяют биологические свойства опухоли. Считается, что измененные гены в опухоли желудка потенциально могут менять биологические процессы и пролиферативный потенциал рака. Мутации в генах пути PI3K/АКТ и амплификации *PIK3CA* связаны с паттернами рецидивирования при РЖ [257]. Потеря *PTEN* играет важную роль в канцерогенезе желудка, ее влияние на путь PI3K/АКТ приводит к аутофагии, активации клеточного цикла и метастазированию [181].

Наиболее агрессивное поведение при раке желудка ассоциировано с мутациями гена *TP53* и активирующими мутациями гена *RHOA*, тогда как мутации *KRAS* встречаются редко (5-10 % случаев) и их прогностическое значение остаётся неоднозначным [181]. Что касается гена *CTNNB1*, то патогенные мутации приводят не к снижению, а к стабилизации и накоплению β-катенина в цитоплазме и ядре вследствие нарушения его деградации. [100]. Не было обнаружено связи между статусом *HER2* и мутацией *ERBB* в опухоли. Более того, пациенты с мутацией *KRAS*, имели положительный PD-L1 статус, гиперэкспрессию CD8 и более высокий уровень TMB.

Взаимосвязь между геномом опухоли и ее биологическим поведением еще до конца не изучена. Активация измененных сигнальных каскадов, в частности PI3K/АКТ/mTOR, сочетается с выявленными изменениями, что делает их потенциальными мишенями для противоопухолевой терапии. В исследовании Т. Таһага было отмечено, что при наличии мутации *PIK3CA* наблюдается увеличение экспрессии рецептора PD-1, что может сопровождаться изменениями иммуногенных свойств опухоли.

Изменение молекулярных факторов, связанных с неоангиогенезом, показано в случае мутации *TP53*, мутации *PTEN*. Известно, что наиболее тяжелые клинические проявления при раке являются следствием существенных генетических дефектов. Мы обнаружили зависимость от мутации *TP53*

активацию скорости пролиферации и ангиогенеза. Потеря PTEN является предсказуемым результатом изменения генов, приводящего к сверхэкспрессии АКТ/mTOR. Значимым результатом является связь распространённости опухоли и наличия метастазов в региональных лимфоузлах в зависимости от присутствия мутации *TP53*. ($\chi^2 = 9,99$, $p = 0,01$; $\chi^2 = 10,4$, $p = 0,01$ соответственно). Т.е. пациенты с распространенными опухолями чаще имели мутации *TP53*, что еще раз подтверждает значимый вклад онкогенной мутации в развитии заболевания.

Пролиферация и метастазирование опухолевых клеток значительно усиливались эктопической экспрессией *RPS15A* как *in vitro*, так и *in vivo*. Сверхэкспрессия *RPS15A* также способствовала формированию фенотипа эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) опухолевых клеток. Было обнаружено, что *RPS15A* активирует сигнальный путь NF- κ B, запуская ядерную транслокацию и фосфорилирование субъединицы p65 NF- κ B, с помощью репортера NF- κ B и повышая активность генов-мишеней этого пути. Сверхэкспрессия *RPS15A* приводила к активации Akt/IKK-сигнальной оси в клетках РЖ, в то время как нокдаун *RPS15A* предотвращал Akt/IKK-сигнальную ось. Полученные результаты указывают на то, что *RPS15A* активирует путь NF- κ B через АКТ/mTOR сигнальный каскад.

Отмечено, что ранний рецидив заболевания, более плохой прогноз течения новообразования вызваны активацией каскада ERK-P65-miR23a/27a/24, что приводит к избыточному росту опухоли и неблагоприятному прогнозу для пациентов с РЖ. Гастрин действует как регулятор роста рака желудка и активирует путь ERK-P65-miR23a/27a/24 [229].

На эффективность комбинированного лечения при РЖ не влияет наличие значимых генетических маркеров, но существуют различия в спектре мутаций. У пациентов без мутаций в панели генов-мишеней наблюдался более выраженный ответ опухоли на лечение, в том числе полная регрессия процесса. Распространенность мутаций гена *TP53* была выявлена в HER2-положительных опухолях. Также обнаружено, что одна разновидность мутаций связана с

положительным статусом PD-L1. Важные генетические маркеры могут влиять на биологические свойства злокачественного процесса и оказывать существенное влияние на эффективность противоопухолевой терапии. Выявлено волнообразное изменение уровня мРНК PDK1, NF- κ B p65, LC3B, сочетающееся с повышением глубины инвазии первичной опухоли. Также отмечена взаимосвязь молекулярных особенностей опухоли с HER2, PD-L1 статусом опухоли. Так, уровень мРНК PDK1, VEGFR2, VEGF, HIF-1 β был повышен в опухоли с PD-L1 отрицательным статусом по сравнению с пациентами, имеющих положительный статус. Отмечено повышение экспрессии 4EBP1 и 70S 6 киназы в опухоли с положительным HER2 статусом по сравнению с пациентами, имеющими отрицательным HER2 статусом. Выявлено, что экспрессия *AKT*, *PD-L2* и *4EBP1* повышалась у пациентов, у которых наблюдалась стабилизация опухолевого процесса по сравнению с пациентами с частичной регрессией, что подтверждает факт гиперэкспрессии AKT/mTOR сигнального каскада в онкогенезе.

Таким образом, наличие в опухоли желудка значимых генетических маркеров не оказывает влияния на эффективность комбинированного лечения. Наблюдался различный спектр мутаций, пациенты с отсутствием известных онкогенных маркеров показали лучший ответ на лечение, в том числе полную регрессию опухоли. Прогноз персонализированной терапии зависит прежде всего от иммуногистохимического статуса опухоли, исследования подтвердили ассоциацию HER2 с мутацией гена *TP53*, а также иммуногенность опухоли со статусом PD-L1 и высоким мутационным разнообразием. Выявленные факты согласуются с представлениями о вкладе транскрипционных, ростовых факторов, компонентов внутриклеточного сигналинга в процессы опухолевой прогрессии.

ГЛАВА 7

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

Прослежены отдалённые результаты лечения у всех пациентов, включённых в исследование. Все больные находились под диспансерным наблюдением поликлинического отделения НИИ онкологии Томского НИМЦ. Показатели были проанализированы нами в зависимости от схемы лечения. Медиана наблюдения за больными составила $26,29 \pm 6,68$ месяца, максимальный срок наблюдения составил 48 месяцев.

Проведён сравнительный анализ общей выживаемости между четырьмя группами пациентов: (1) тотальная неоадьювантная терапия по схеме FLOT8 (8 циклов до операции); (2) FLOT8 в комбинации с иммунотерапией (пембролизумаб) или таргетной терапией (трастузумаб); (3) стандартная периоперационная терапия FLOT 4 + 4 (4 цикла до и 4 цикла после операции); (4) хирургическое лечение (контрольная группа). Общая трехлетняя выживаемость составила 71,9 % и 81,7 %, 42,8 %, 17,5 %, соответственно по данным log-rank теста различия между группами статистически значимы ($\chi^2 = 46,5$, $df = 3$, $p < 0,0001$, рисунок 30).

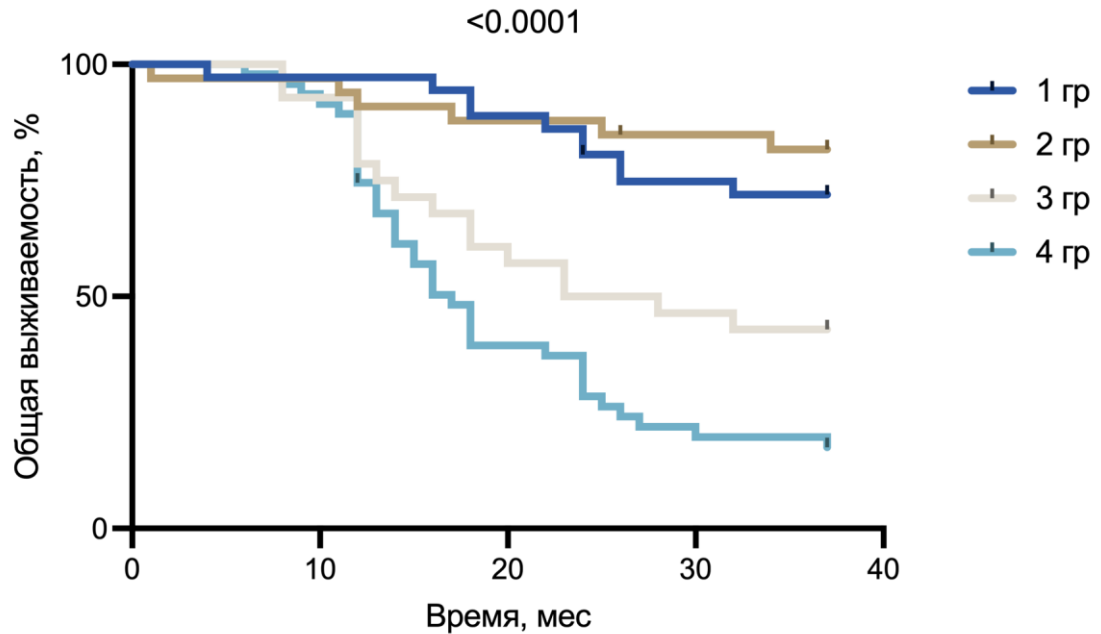


Рисунок 30 – Общая трехлетняя выживаемость больных раком желудка в зависимости от схемы комбинированного лечения

Таким образом, перенос всех курсов лекарственной терапии на предоперационный этап, статистически значительно увеличивает общую выживаемость пациентов операбельным РЖ.

При анализе кривых выживаемости без прогрессирования (ВБП) по методу Каплана–Мейера установлено, что трёхлетняя ВБП составила 64,1% в первой основной группе (FLOT8), 78,1 % во второй основной группе (FLOT8 в комбинации с иммуно-/таргетной терапией), 40,8 % в третьей основной группе (стандартная схема FLOT 4 + 4) и 31,3 % в контрольной группе. Различия между группами были статистически значимыми по лог-ранговому критерию ($\chi^2 = 27,3$, $df = 3$, $p < 0,0001$) (рисунок 31).

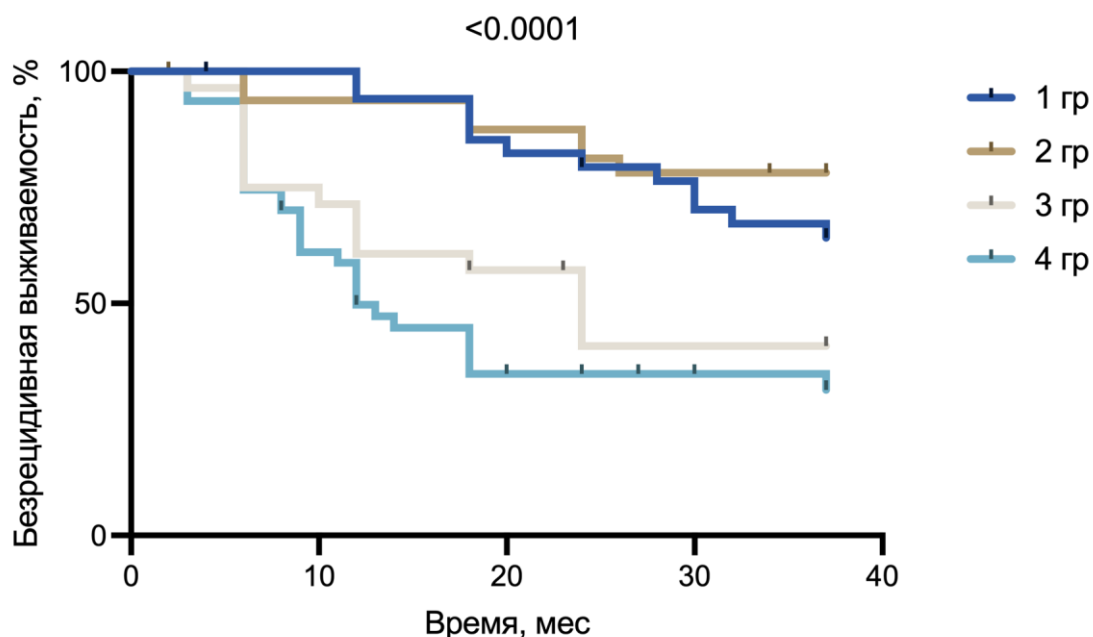


Рисунок 31 – Безрецидивная трехлетняя выживаемость больных раком желудка в зависимости от схемы лечения

Увеличение как общей, так и безрецидивной выживаемости связано прежде всего с тем, что большинство пациентов получают весь запланированный объем лекарственной терапии (на дооперационном этапе), а также с назначением персонифицированного лечения, на основе молекулярно-биологических особенностей опухоли.

У пяти пациентов первой основной группы прогрессирование опухолевого процесса выявлено в виде поражение регионарных лимфатических узлов; одного пациента (2,8 %) со стадией опухолевого процесса pT4N3M0 – на третий год наблюдения; у четырех пациентов (11,7 %) в виде появления отдалённых метастазов (брюшина, кости скелета) – на четвёртый год наблюдения.

Основной задачей тотальной предоперационной химиотерапии является прежде всего уменьшение размеров первичной опухоли, а также воздействие на микрометастазы, что позволяет улучшить прогноз течения заболевания. Кроме того, проведение предоперационной терапии, у условно операбельных больных позволяет достичь регрессии опухоли для последующего выполнения

радикального оперативного вмешательства в объёме R0. Перенос всех курсов лекарственной терапии на предоперационный этап позволил улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости по сравнению со стандартной периоперационной терапией.

Во второй основной группе (FLOT8+иммуно/таргетная терапия) прогрессирование опухолевого процесса выявлено у четырёх пациентов, имевших положительный HER2neu статус. У пациентов, имевших положительный PD-L1 статус и получавших на предоперационном этапе иммунотерапию, прогрессирование опухолевого процесса не отмечено. У всех больных второй основной группы прогрессирование опухолевого процесса манифестировало в виде метастатического поражения брюшины.

По данным многих исследований, уровень гиперэкспрессии белка HER2 у больных метастатическим раком желудка составляет от 6,2 до 22,5 %. В проведённом исследовании частота встречаемости гиперэкспрессии Her2neu составила 5,3 % (8 пациентов из 149). В литературе наличие положительного Her2neu-статуса связывают с неблагоприятным течением заболевания. В настоящее время не решен вопрос приведёт ли добавление антиHer2ингибиторов при периоперационной химиотерапии к улучшению результатов лечения больных операбельным раком желудка. Ряд ведущих российских учёных (Бесова Н. С., Орлова Р. Ш.) [8,34] пытаются ответить на этот вопрос. В рекомендациях российского общества онкологов RUSSCO (2024) указано, что в состав предоперационной терапии может быть включён трастузумаб при выявлении гиперэкспрессии Her2neu в опухоли. Согласно данным немецкого исследования HER-FLOT [106, 107], добавление трастузумаба к неоадьювантной схеме FLOT у пациентов с HER2-позитивным РЖ позволило достичь R0-резекции у 93 % пациентов и патологического полного ответа (pCR) - у 23 %. В испанском исследовании NEONX комбинация трастузумаба со схемой XELOX (кселода + оксалиплатин) у пациентов с операбельным HER2-позитивным раком желудка обеспечила объективный

ответ по критериям RECIST у 39 % пациентов и патологический полный ответ (pCR) - у 8 %.

В исследовании, опубликованном Орловой Р.Ф. и соавт. в 2020 году [21], была поставлена задача оценить эффективность и безопасность применения трастузумаба в комбинации со схемами FLOT/FOLFOX в периоперационном лечении резектабельного локально-распространённого HER2-позитивного рака желудка. В исследование были включены 17 пациентов с подтверждённым статусом HER2 (IHC 3+ или IHC 2+/FISH+) и операбельным раком желудка. Полученные результаты продемонстрировали, что комбинация трастузумаба с режимами FLOT/FOLFOX может рассматриваться в качестве неоадьювантной стратегии лечения данной категории пациентов. Применение комбинированной терапии сопровождалось регрессом опухоли у значительной части пациентов. Авторы отмечают, что малый размер выборки ($n = 17$) обусловлен низкой частотой выявления HER2-позитивных опухолей среди пациентов с операбельным раком желудка (около 10-15 % случаев). Для подтверждения полученных результатов необходимы проспективные рандомизированные исследования с участием большего числа пациентов.

В настоящее время проведены исследования INNOVATION и PETRARCA, и др. [34, 266], результаты которых, позволяют более точно сформулировать показания для данного вида терапии.

В настоящее время, в литературе, активно изучается влияние экспрессии PD-L1 на прогноз течение злокачественного процесса. По данным ряда авторов наличие экспрессия PD-L1 у пациента, в том числе РЖ, ассоциируется с плохим прогнозом течения злокачественного заболевания [91, 262], однако есть и противоположная точка зрения, говорящая о благоприятном влиянии экспрессии PDL1 на исход течения онкологического процесса [76, 178]. В исследовании, опубликованном в 2023 году группой российских авторов [223] показано, что положительная экспрессия PD-L1 связана с лучшим прогнозом у пациентов с раком желудка, а увеличение уровня экспрессии PDL1 клонов SP263 (CPS, TPS) и SP142 (CPS) является значимым прогностическим

признаком, уменьшающим вероятность летального исхода у данной группы пациентов. Наше исследование также показало, что экспрессия PDL1 была связана с лучшим прогнозом течения заболевания у пациентов операбельным раком желудка. В исследование мы включали пациентов с положительным PDL1 статусом ($\text{CPS} \geq 10$), основываясь на данных исследования KEYNOTE-859 [198]. В данном исследовании показано, что добавление пембролизумаба к режиму оксалиплатин+капецитабин в качестве первой линии терапии у пациентов с распространённым HER2 негативным РЖ при экспрессии PDL1 ($\text{CPS} \geq 10$) увеличило частоту объективных ответов, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость. В исследовании Keynote-061 [269] изучалась эффективность иммунотерапии при РЖ и не было показано преимущества применения пембролизумаба по сравнению с паклитакселом у пациентов, имеющих положительный PDL1 статус ($\text{CPS} \geq 1$), в тоже время в группе больных с положительным PDL1-статусом ($\text{CPS} \geq 10$) наблюдался более продолжительный ответ на лечение. В исследовании KEYNOTE-062 [270], проведённом у пациентов с метастатическим раком желудка и КЭР, сравнивали эффективность пембролизумаба в монорежиме, пембролизумаба в комбинации с химиотерапией и стандартной химиотерапии (капецитабин/5-ФУ + цисплатин) в качестве терапии первой линии. В общей популяции пациентов с $\text{CPS} \geq 1$ исследование не достигло статистически значимого улучшения общей выживаемости при применении пембролизумаба в монорежиме по сравнению со стандартной химиотерапией. Однако в подгруппе пациентов с высокой экспрессией PD-L1 ($\text{CPS} \geq 10$) отмечено клинически значимое улучшение общей выживаемости: медиана ОВ составила 17,4 мес в группе пембролизумаба против 10,8 мес в группе химиотерапии ($\text{HR} = 0,69$; 95 % ДИ 0,49-0,97).

7.1 Отдаленные результаты лечения в зависимости от основных клинико-морфологических характеристик опухоли и схемы лечения

Оценка значимости клинико-морфологических параметров опухоли с общей и безрецидивной выживаемостью проведена с помощью Сох-регрессионного анализа.

По результатам проведенного однофакторного анализа, в нашем исследовании возраст, степень дифференцировки опухоли, её локализация в желудке, размер первичной опухоли по критерию T, а также объем операции, не оказало существенное влияние на вероятность возникновения рецидива. Было показано, что наличие метастатического поражение лимфатических узлов ассоциировалось с низкой безрецидивной и общей выживаемостью (таблица 40).

Таблица 40 – Сох–регрессионный анализ безрецидивной выживаемости у больных, получавших комбинированное лечение

Фактор	Однофакторный			Многофакторный		
	HR	95 % CI	P value	HR	95 % CI	P value
пол	0,7354	0,430-1,216	0,2434			
локализация опухоли	1,209	0,712-2,105	0,4896	0,6367	0,3028 to 1,351	0,2351
	0,4036	0,181-0,8364	0,0182	0,3563	0,1478 to 0,8010	0,0157
гистотип	2,240	0,832-9,165	0,1722			
Объем операция	1,049	0,639-1,761	0,8513			
pT1	2,807	0,359-56,72	0,3714	0,9156	0,101-19,71	0,9421
pT2	6,130	1,151 to 113,0	0,0855	1,594	0,224-32,42	0,6859
pT3	27,62	5,893-492,6	0,0011	7,811	1,275-151,1	0,0623

Фактор	Однофакторный			Многофакторный		
	HR	95 % CI	P value	HR	95 % CI	P value
pT4	23,58	4,967-422,0	0,0020	6,724	0,959-137,8	0,0994
pN1	7,544	3,813-15,20	<0,0001	4,161	1,817-10,02	0,0010
pN2	11,41	5,578-23,64	<0,0001	8,549	3,482 - 21,16	<0,0001
pN3	24,55	11,47-53,07	<0,0001	9,840	3,847-26,54	<0,0001
TRG2	3,797	0,612-72,71	0,2233			
TRG3	9,589	1,704-179,3	0,0345			
TRG4	16,46	3,348-297,4	0,0066			
TRG5	31,27	5,260-594,0	0,0015			
LV инвазия	9,417	4,988-19,74	<0,0001	5,136	0,262-32,75	0,1426
Pn инвазия	8,622	4,664-17,49	<0,0001	0,2783	0,046-5,365	0,2437
FLOT8	0,6173	0,2297-1,535	0,3106	2,040	0,68-5,706	0,1821
FLOT8+и/т	2,344	1,113-5,075	0,0260	1,768	0,816-3,935	0,1513
FLOT4+4	3,565	1,873-7,249	0,0002	4,072	1,890-9,231	0,0005

Общая трехлетняя выживаемость в зависимости от поражения лимфоузлов составила 74,6 % при N0, 33,8 % при N1, 10,5 % при N2 и 5,5 % при N3 по данным log-rank теста различия статистически значимы ($p < 0,0001$, рисунок 32).

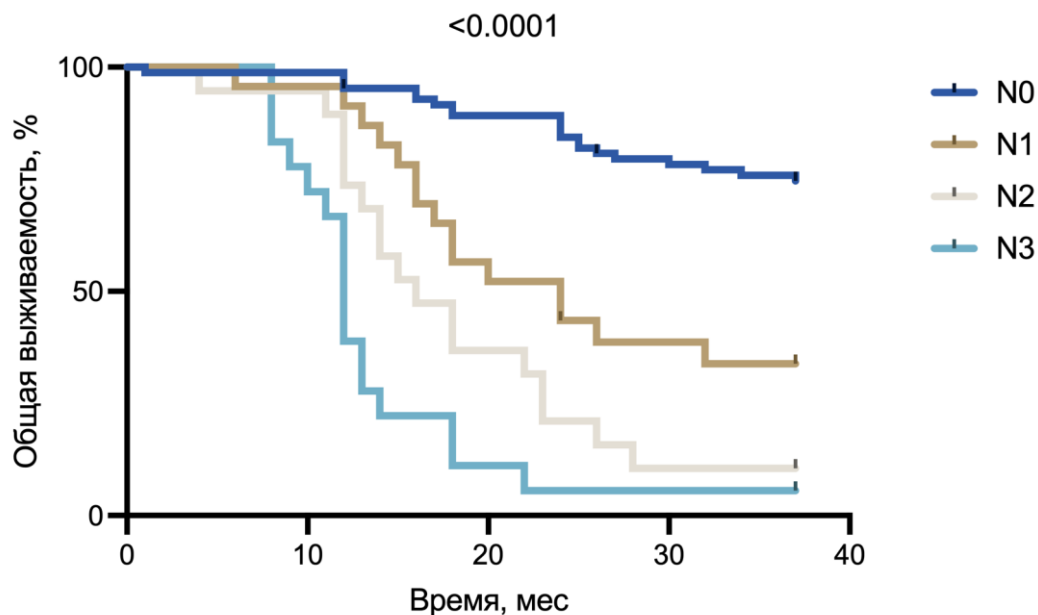


Рисунок 32 – Общая трехлетняя выживаемость больных раком желудка в зависимости от критерия N

Безрецидивная трехлетняя выживаемость в зависимости от поражения лимфоузлов составила 82,3 % при N0, 17,3 % при N1, при поражении лимфоузлов N2, N3 все пациенты имели признаки рецидива в течение трёх лет по данным log-rank теста различия статистически значимы ($p < 0,0001$), рисунок 33).

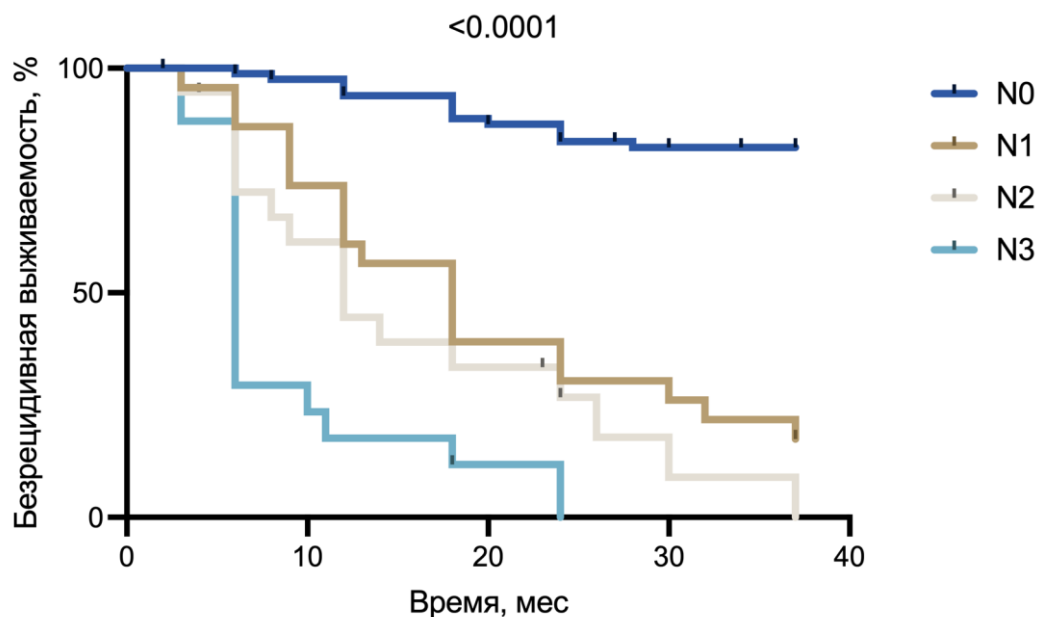


Рисунок 33 – Безрецидивная трехлетняя выживаемость больных раком желудка в зависимости от критерия T

При проведении многофакторного анализа методом логистической регрессии не удалось выявить взаимосвязи между достижением полного патологического ответа (pCR) в зависимости от клинико-морфологических характеристик опухоли. Данное наблюдение может свидетельствовать о том, что ответ опухоли на комбинированное лечение определяется сложным взаимодействием множества биологических факторов, не поддающихся выделению в условиях ограниченного размера выборки. При однофакторном и многофакторном анализах выявлено, что достижение TRG1 статистически значимо не оказало влияние на показатели трёхлетней общей и безрецидивной выживаемости (таблицы 41, 42).

Таблица 41 – Сох–регрессионный анализ безрецидивная выживаемость у больных получавших комбинированное лечение, с оценкой патоморфоза

Фактор	Однофакторный			Многофакторный		
	HR	95 % CI	P value	HR	95 % CI	P value
пол	0,9190	0,4423-1,814	0,8126			
локализация опухоли	2,363	0,981-7,006	0,0796			
гистотип	826,0	0,559-971,3	0,9999			
объём операции	1,745	0,826-4,126	0,1686			
pT1	2,834	0,271-60,94	0,3950	1,626	0,147-35,99	0,6978
pT2	4,603	0,742-88,15	0,1635	2,529	0,331-52,07	0,4269
pT3	16,04	3,110-293,3	0,0079	6,208	0,948-122,3	0,1036
pT4	21,64	4,391-391,2	0,0029		0,865- 126,5	0,1149
pN1	8,933	3,498-23,57	<0,0001	5,199	1,907 - 15,02	0,0015
pN2	17,70	6,660 - 48,99	<0,0001	13,30	4,764-39,38	<0,0001

Фактор	Однофакторный			Многофакторный		
	HR	95 % CI	P value	HR	95 % CI	P value
pN3	37,93	12,23-116,9	<0,0001	19,54	5,584- 70,29	<0,0001
TRG2	3,797	0,612-72,71	0,2233	2,519	0,372- 49,77	0,4122
TRG3	9,589	1,704-179,3	0,0345	5,035	0,728-100,4	0,1547
TRG4	16,46	3,348 -297,4	0,0066	2,940	0,405-59,74	0,3501
TRG5	31,27	5,260-594,0	0,0015	3,003	0,343-66,12	0,3706
LV инвазия	15,28	6,386-45,25	<0,0001	5,644	1,248-22,70	0,0157
Рп инвазия	15,28	6,386 -45,25	<0,0001	5,921	1,256- 24,67	0,0156
FLOT8+и/т	0,6101	0,227-1,517	0,2988	2,040	0,683-5,706	0,1821
FLOT4+4	2,464	1,167-5,343	0,0187	1,768	0,816-3,935	0,1513

Таблица 42 – Соx –регрессионный анализ общей выживаемость у больных получавших комбинированное лечения, с оценкой патоморфоза

Фактор	Однофакторный			Многофакторный		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
пол	0,9681	0,593-1,549	0,8941			
локализация опухоли	0,4716	0,239-0,8897	0,0235	0,6531	0,309-1,326	0,2482
гистотип	1,340	0,597-3,825	0,5283			
операция	0,9333	0,581-1,521	0,7772			
pT1	4,602	0,74-88,14	0,1635	1,633	0,232-32,73	0,6673
pT2	8,879	1,768 -161,2	0,0354	2,549	0,4011 to 50,00	0,4017
pT3	24,11	5,147 -429,8	0,0018	7,181	1,213-137,6	0,0712
pT4	20,08	4,225 -359,4	0,0033	5,881	0,872-118,8	0,1210
pN1	3,606	1,827 -6,926	0,0001	3,212	1,406-7,388	0,0055

Фактор	Однофакторный			Многофакторный		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
pN2	7,621	3,982-14,41	<0,0001	9,308	4,039-21,46	<0,0001
pN3	15,16	7,558-29,79	<0,0001	11,42	4,479-30,08	<0,0001
TRG2	2,186	0,280- 44,17	0,4982			
TRG3	6,225	1,003- 119,2	0,0951			
TRG4	13,80	2,788 -249,6	0,0111			
TRG5	28,03	4,939- 525,7	0,0019			
LV инвазия	5,114	2,987- 9,263	<0,0001	4,741	0,6895-19,96	0,0570
Pn инвазия	4,497	2,674 -7,923	<0,0001	0,1893	0,04350 - 1,331	0,0459
FLOT8+	0,6478	0,2204 - 1,745	0,4005	2,035	0,626-6,185	0,2157
FLOT8+и/т	2,780	1,278- 6,348	0,0113	2,421	1,066-5,850	0,0392
FLOT4+4	5,507	2,848-11,72	<0,0001	6,950	3,126-16,93	<0,0001

Результаты многофакторного анализа показали, что проведение тотальной предоперационной лекарственной терапии с добавлением иммунной и таргетной терапии, согласно молекулярно-генетическим особенностям опухоли, достоверно снижает риск развития рецидива по сравнению со стандартной периоперационной терапией, а также значительно улучшает отдаленные результаты лечения.

В таблице 43 показано, что применения ТНТ у пациентов операбельным РЖ позволяет снизить риск развития рецидива у 72 % пациентов ($p = 0,0002$), а добавление персонифицированной терапии у 83 % пациентов ($p < 0,0001$).

Таблица 43 – Трехлетняя безрецидивная выживаемость больных раком желудка в зависимости от схемы комбинированного лечения

Фактор	оценка	95 % CI (profile likelihood)	P value
FLOT8	0,2805	0,138-0,533	0,0002
FLOT8+и/т	0,1732	0,069-0,372	<0,0001
FLOT 4+4	0,6576	0,351-1,183	0,1727

Перенос всех курсов терапии на предоперационный этап позволяет снизить риск прогрессирования у 82 % пациентов, а добавление к тотальной предоперационной терапии иммуно/таргетной терапии у 89 % пациентов ($p < 0,0001$), таблица 44.

Таблица 44 – Трёхлетняя общей выживаемости больных раком желудка в зависимости от схемы комбинированного лечения

Фактор	оценка	95% CI (profile likelihood)	P value
FLOT8	0,1816	0,085-0,351	<0,0001
FLOT8+и/т	0,1176	0,044- 0,259	<0,0001
FLOT4+4	0,5047	0,273-0,886	0,0215

Проведенный анализ продемонстрировал, что среди клинимо-морфологических факторов наибольшее влияние на отдаленные результаты лечения больных операбельным раком желудка оказывает статус регионарных лимфатических узлов. Наличие метастатического поражения лимфатических узлов ассоциировано со значимым снижением показателей общей и безрецидивной выживаемости, что подтверждается результатами как однофакторного, так и многофакторного анализа.

В то же время такие параметры, как возраст, локализация опухоли, степень ее дифференцировки и объем хирургического вмешательства, не

продемонстрировали самостоятельного прогностического значения в отношении риска рецидива, что подчеркивает ограниченность традиционных клинико-морфологических критериев при оценке эффективности лечения.

Установлено, что достижение полного патологического ответа (TRG1) не оказывает статистически значимого влияния на показатели трехлетней общей и безрецидивной выживаемости, что свидетельствует о сложной, многофакторной природе противоопухолевого ответа и необходимости учета дополнительных биологических характеристик опухоли.

Показано, что применение тотальной предоперационной терапии, особенно в сочетании с иммуно- и таргетными препаратами с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли, сопровождается снижением риска рецидива и улучшением отдаленных результатов лечения по сравнению со стандартной периоперационной химиотерапией. Данный эффект подтвержден результатами многофакторного анализа и свидетельствует о клинической целесообразности внедрения персонализированного подхода в лечении больных операбельным раком желудка.

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что прогноз у больных операбельным раком желудка определяется не только традиционными клинико-морфологическими параметрами, но и в значительной степени зависит от биологических особенностей опухоли и выбранной стратегии лекарственного воздействия, что обосновывает необходимость перехода к персонализированным схемам комбинированного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной целью данной работы было улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с операбельным РЖ. В настоящее время стандартом лечения больных операбельным раком желудка в России является периоперационная полихимиотерапия. Золотым стандартом периоперационного лечения локально-распространенного рака желудка и гастроэзофагеального соустья у пациентов с хорошим функциональным статусом (ECOG 0–1) является схема FLOT в режиме 4+4 [21, 71]. Согласно протоколу исследования FLOT4-AIO, пациентам назначают 4 цикла неoadъювантной химиотерапии (5-фторурацил 2600 мг/м², лейковорин 200 мг/м², оксалиплатин 85 мг/м², доцетаксел 50 мг/м² каждые 2 недели), после чего через 4-6 недель выполняют радикальную операцию. При отсутствии противопоказаний (тяжелые послеоперационные осложнения, отказ пациента) через 4-8 недель после хирургического вмешательства проводят 4 цикла адъювантной терапии той же схемой. Решение о проведении адъювантной фазы принимают индивидуально с учетом послеоперационного восстановления пациента, а не исключительно на основании степени патологического регресса опухоли.

Согласно литературным данным и собственным наблюдениям, неoadъювантная химиотерапия, в том числе по схеме FLOT, не оказывает негативного влияния на течение раннего послеоперационного периода и частоту послеоперационных осложнений [136]. Вместе с тем периоперационная химиотерапия имеет существенное ограничение, связанное с низкой завершенностью адъювантного этапа лечения. По данным исследования FLOT4-AIO более 40 % пациентов не завершают запланированные 4 цикла адъювантной терапии [53, 55]. Основными причинами являются функциональные нарушения после хирургического вмешательства, особенно после гастрэктомии, снижение функционального статуса пациентов (ECOG $\geq$ 2) в раннем послеоперационном периоде, а также кумулятивная токсичность

химиотерапии, включающая миелосупрессию, нейропатию и астению. В результате значительная часть пациентов отказывается от завершения адъювантного этапа либо получает терапию с редукцией дозы, что потенциально снижает онкологическую эффективность периперационного подхода.

С клинко-патофизиологических позиций данное ограничение имеет принципиальное значение. Невозможность реализации полного объема лекарственного лечения после хирургического этапа означает не только уменьшение суммарной дозовой интенсивности терапии, но и сохранение условий для персистенции минимальной остаточной опухолевой болезни. Послеоперационный период сопровождается системным воспалительным ответом, нарушением нутритивного статуса, активацией репаративных процессов, изменением цитокинового и метаболического профиля, что в совокупности может формировать благоприятную среду для выживания остаточных опухолевых клеток и микрометастатических очагов. В этой связи низкая завершенность адъювантного этапа следует рассматривать не только как организационно-клиническую проблему, но и как биологически значимый фактор, потенциально способствующий прогрессированию опухолевого процесса.

В последние годы возрастает интерес к стратегии переноса всего курса периперационной химиотерапии в неoadъювантный период. В англоязычной литературе данный подход обозначают термином «total neoadjuvant therapy» (TNT) – «полная неoadъювантная терапия». Концепция TNT получила доказательную базу при локально-распространенном раке прямой кишки (исследования RAPIDO, PRODIGE 23) и трижды негативном раке молочной железы, где полностью неoadъювантные режимы продемонстрировали преимущества по патологическому ответу и выживаемости. При раке желудка данная стратегия находится на стадии клинических испытаний (например, исследование FLOT5), поскольку вопросы безопасности и оптимального объема предоперационного лечения требуют дополнительной верификации.

С патофизиологической точки зрения перенос всего объема системной терапии на предоперационный этап представляется обоснованным. Воздействие на опухоль и потенциальные микрометастазы осуществляется до хирургической травмы и до развития послеоперационных метаболических и иммуновоспалительных сдвигов, которые могут ухудшать переносимость лечения и способствовать опухолевой прогрессии. Кроме того, предоперационное лекарственное воздействие реализуется в условиях сохраненного сосудистого русла опухоли, что теоретически может улучшать доставку препаратов и, соответственно, повышать вероятность достижения выраженного патоморфологического ответа.

В нашем исследовании высокую завершенность терапии (93,9 %) удалось достичь за счет двух ключевых подходов: (1) переноса всех 8 циклов химиотерапии в неоадьювантный период; (2) персонализации лечения на основании молекулярно-генетического профилирования – назначения таргетной терапии (трастузумаб) пациентам с HER2-позитивными опухолями и иммунотерапии (пембролизумаб) пациентам с экспрессией PD-L1 ($\text{CPS} \geq 10$). Благодаря проведению всего курса лечения до операции пациенты сохраняли более высокий функциональный статус (ECOG 0-1), что обеспечило возможность получения запланированного объема терапии без дозовой редукции или прерываний.

Вероятно, более низкая завершенность терапии в исследовании FLOT4-AIO связана с включением пациентов с местнораспространенным процессом, а также с кардиогастральной и гастроэзофагеальной локализацией опухоли, которые изначально ассоциированы с менее благоприятным прогнозом. В рандомизированном исследовании FLOT4-AIO [72] выявлена существенная разница в завершенность неоадьювантной и адьювантной фаз лечения: 90 % пациентов завершили 4 цикла предоперационной химиотерапии, тогда как полный курс периоперационной терапии (8 циклов) получили лишь 56 % участников. Следует отметить, что в указанное исследование были включены пациенты с функциональным статусом ECOG 0-2. В нашем исследовании

критерием отбора являлся более строгий функциональный статус ECOG 0–1, что, вероятно, способствовало достижению высокой завершенности терапии (93,9 %).

В исследовании NeoFLOT [53], где пациенты получали 6 циклов неоадьювантной терапии по схеме FLOT, 86,2 % участников завершили все запланированные циклы, что сопоставимо с результатами нашего исследования. Переносимость схемы FLOT, частота и выраженность нежелательных явлений были детально изучены в исследованиях FLOT4-AIO и NeoFLOT и оказались приемлемыми при соблюдении критериев отбора пациентов по функциональному статусу.

Данные этих исследований сопоставимы с нашими результатами. Наиболее частыми нежелательными явлениями практически во всех исследованиях являлась гематологическая токсичность в виде нейтропении. Данный вид токсических реакций чаще отмечался на этапе проведения 4-8 циклов лекарственной терапии, что, вероятнее всего, было связано с накопительным эффектом действия препаратов. Во всех случаях диагностировалась нейтропения различной степени, частота которой в среднем составила 30 %. Несмотря на увеличение продолжительности лекарственного лечения на предоперационном этапе до 8 курсов и дополнительное назначение таргетных препаратов или ингибиторов контрольных точек в нашем исследовании, частота нейтропении была аналогичной результатам, полученным другими авторами. Так, по данным исследования FLOT4-AIO частота нейтропении у больных РЖ после 4 курсов неоадьювантной химиотерапии по схеме FLOT в среднем составила 51 %. В исследовании NeoFLOT пациенты получали модифицированную схему, предполагавшую проведение 6 курсов ПХТ, при этом на предоперационном этапе комбинированного лечения нейтропения встречалась у 29,3 % пациентов. В исследовании, проведенном в МНИОИ им. П.А. Герцена и посвященном изучению эффективности неоадьювантной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX (исследование mFOLFIRINOX), данный вид осложнений не

зафиксирован, вероятнее всего, потому, что пациенты до начала ПХТ получали первичную профилактику нейтропении Г-КСФ [28, 177].

После гематологической токсичности следующим распространенным нежелательным явлением стала периферическая нейропатия. В нашем исследовании данный вид осложнений встречался несколько реже (27,4 %) по сравнению с исследованиями FLOT4-AIO, NeoFLOT, mFOLFIRINOX, в которых частота периферической нейропатии достигала 71 %, 63,8 % и 31,7 % соответственно. Вероятнее всего, это связано с тем, что в указанные исследования включались пациенты старше 70 лет; в частности, их доля в FLOT4-AIO составила 24 %. Риск развития периферической нейропатии с возрастом, как правило, увеличивается. Согласно нашему протоколу исследования, большинство пациентов, включенных в исследование, были в возрасте до 70 лет, что, возможно, повлияло на более низкую частоту возникновения нейропатий [56, 57, 58].

Что касается оперативного этапа лечения, то частота послеоперационных осложнений и летальности не различалась между исследованиями. Проведенный анализ показал, что тотальная предоперационная терапия не оказывает негативного влияния на течение периоперационного периода. Общее число послеоперационных осложнений IIIb степени и более по классификации Clavien–Dindo составило в нашем исследовании 6,8 %, уровень послеоперационной летальности – 2,0 %. Полученные результаты не превышают среднестатистический уровень послеоперационных осложнений при комбинированном и хирургическом лечении операбельного рака желудка, который, по данным отечественной и зарубежной литературы, колеблется от 3 до 24 % [136].

Таким образом, перенос всего объема лекарственной терапии на предоперационный этап не привел к ухудшению хирургической переносимости лечения и не сопровождался ростом частоты тяжелых послеоперационных осложнений. Это имеет важное значение не только с практической, но и с патофизиологической точки зрения, поскольку свидетельствует об отсутствии

критического негативного влияния интенсифицированной предоперационной терапии на репаративные процессы, тканевую регенерацию и функциональную готовность пациента к выполнению радикального хирургического вмешательства.

Частота полной морфологической регрессии опухоли чаще наблюдалась у пациентов, получивших весь запланированный этап лекарственной терапии перед операцией, и в среднем по группам составила 28,4 %.

По данным опубликованных результатов клинических исследований, в которых больные РЖ получали от 4 до 6 курсов предоперационной химиотерапии, при оценке выраженности ЛП полный патоморфологический ответ первичной опухоли (TRG1) наблюдался реже: в исследовании FLOT4-AIO этот показатель составил 16 %, в NeoFLOT – 20 %, в FOLFIRINOX – 24 % соответственно [28, 53, 54]. Таким образом, перенос всех курсов полихимиотерапии на предоперационный этап, а также дополнительное назначение иммунной и/или таргетной терапии с учетом индивидуальных молекулярно-генетических параметров первичной опухоли увеличивает частоту полных морфологических ответов опухоли на лечение.

Следует подчеркнуть, что увеличение частоты полного патоморфологического ответа отражает не только более выраженный цитотоксический эффект проводимой терапии, но и, вероятно, более глубокое воздействие на ключевые механизмы опухолевой прогрессии, включая пролиферативную активность, ангиогенез, адаптацию к гипоксии и иммунное уклонение. Иными словами, достижение полной морфологической регрессии в данном контексте может рассматриваться как интегральный показатель эффективности терапии, реализуемой на разных уровнях опухолевого процесса – клеточном, тканевом и микроокруженческом.

При анализе отдаленных онкологических результатов в зависимости от режима системной терапии установлено, что показатели трехлетней общей выживаемости (ОВ) у пациентов с раком желудка, получавших интенсифицированную неоадьювантную терапию (все циклы до операции),

достоверно превышали таковые при стандартной периоперационной терапии и монохирургическом лечении. Применение персонализированного подхода с назначением таргетной терапии (трастузумаб) пациентам с HER2-позитивными опухолями и иммунотерапии (пембролизумаб) пациентам с экспрессией PD-L1 ($\text{CPS} \geq 1$) позволило достичь следующих показателей трехлетней ОВ: 71,9 % в группе FLOT8 (8 циклов неоадьювантно), 81,7 % в группе FLOT8 в комбинации с таргетной/иммунотерапией, 42,8 % в группе стандартной схемы FLOT 4 + 4, 17,5 % в контрольной группе (хирургическое лечение). Различия между группами были статистически значимыми по лог-ранговому критерию ($\chi^2 = 27,3$; $p < 0,001$).

В марте 2025 году опубликованы данные III фазы исследования MATTERHORN (948 пациентов из 20 стран) в котором показано, что комбинация иммунотерапии препаратом дурвалумаб с химиотерапией по схеме FLOT значимо увеличивает частоту полного патоморфологического ответа, а также улучшает показатели общей выживаемости.

Таким образом, результаты нашего исследования согласуются с данными международных исследований, в работе удалось достичь существенного повышения показателей трехлетней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования за счет двух ключевых стратегий: (1) переноса всех циклов системной терапии в неоадьювантный период; (2) персонализации лечения путем добавления к стандартной химиотерапии таргетных препаратов (трастузумаб у пациентов с HER2-позитивными опухолями) и иммунотерапии (пембролизумаб у пациентов с экспрессией PD-L1, $\text{CPS} \geq 10$). Данный подход обеспечил эффективный контроль опухолевого процесса как на локорегионарном уровне, так и в плане профилактики отдаленного метастазирования в течение всего периода наблюдения.

С позиций онкологии и патологической физиологии данный результат представляется закономерным. Раннее системное воздействие на опухоль позволяет уменьшить объем жизнеспособной опухолевой массы до хирургического этапа, снизить вероятность лимфогенного и гематогенного

диссеминации, а также воздействовать на субклинические очаги метастазирования в тот период, когда общесоматическое состояние пациента еще позволяет реализовать полноценную программу лечения. Кроме того, включение таргетной и иммунной терапии в персонализированных подгруппах обеспечивает влияние не только на опухолевую клетку как таковую, но и на ключевые механизмы опухолевой прогрессии - HER2-зависимую активацию пролиферативных сигнальных путей и PD-1/PD-L1-опосредованное иммунное уклонение.

Однако при лечении операбельного РЖ остается достаточно большое количество нерешенных вопросов. Все чаще возникают сомнения, необходимо ли назначение лекарственной терапии при РЖ со стадией T2 или в данной клинической ситуации достаточно лишь оперативного вмешательства [22]. Это, вероятнее всего, зависит от многих факторов, одним из которых являются возраст, соматическое состояние пациента и выраженность сопутствующей патологии. В последние годы РЖ все чаще диагностируется у молодых больных, а это, в свою очередь, имеет ряд клинико-морфологических особенностей по сравнению с пациентами старческого и пожилого возраста. Прежде всего, опухолевый процесс характеризуется более агрессивным клиническим течением, повышенным риском лимфогенного метастазирования; нередко заболевание имеет отягощенный семейный анамнез и диагностируется на поздних стадиях [21].

Кроме того, в работе изучены молекулярно-генетические и биохимические особенности опухоли, а также их взаимосвязь с эффективностью проводимой терапии.

Было отмечено, что на эффективность комбинированного лечения при РЖ не влияет наличие значимых генетических маркеров как таковое, однако существуют различия в спектре мутаций. У пациентов без мутаций в панели генов-мишеней наблюдался ответ опухоли на лечение, в том числе полная регрессия. Центральную роль в патогенезе рака желудка играет дисфункция белка p53, кодируемого геном-супрессором *TP53*. Мутации в этом локусе

регистрируются, по данным литературы [118], у 40 % пациентов и приводят к нарушению регуляции апоптоза и репарации ДНК. Исследования подтверждают редукцию экспрессии *TP53* в опухолевых клетках по сравнению с неизмененным эпителием. Эти данные позволяют рассматривать мутацию *TP53* как раннее событие в каскаде канцерогенеза, причем мутационная нагрузка ассоциирована с более агрессивным течением и худшим прогнозом.

С патофизиологической точки зрения нарушение функции *TP53* имеет принципиальное значение, поскольку сопровождается не только утратой контроля над клеточным циклом, но и снижением эффективности элиминации генетически поврежденных клеток, нарушением механизмов апоптоза и усилением геномной нестабильности. Это создает предпосылки для клональной эволюции опухоли, накопления дополнительных молекулярных нарушений и формирования фенотипа, устойчивого к проводимой терапии.

Распространенность мутаций в гене *TP53* нами была выявлена в HER2-положительных опухолях. Учитывая статус *TP53* и связанную с ним хромосомную нестабильность, можно предположить, что добавление ингибиторов PARP к стандартной анти-HER2-терапии позволит повысить эффективность лечения, в том числе у больных РЖ. Полученные данные требуют проведения мультицентровых исследований на репрезентативных выборках пациентов, что позволит уточнить прогностическую роль изучаемых молекулярных маркеров.

Кроме того, важные генетические маркеры могут влиять на биологические свойства злокачественного процесса и оказывать влияние на эффективность противоопухолевой терапии. Выявлено волнообразное изменение уровня мРНК PDK1, NF- κ B p65, LC3B, сочетающееся с глубиной инвазии первичной опухоли. Также отмечена взаимосвязь молекулярных особенностей опухоли с HER2- и PD-L1-статусом опухоли. Так, уровень мРНК PDK1, VEGFR2, VEGF, HIF-1 был повышен в опухоли с PD-L1-отрицательным статусом по сравнению с пациентами, имеющими положительный статус. Отмечено повышение экспрессии 4EBP1 и 70S 6-киназы в опухоли с

положительным HER2-статусом по сравнению с пациентами с отрицательным статусом. Установлено, что экспрессия АКТ, PD-L2 и 4EBP1 повышалась у пациентов, у которых зафиксирована стабилизация процесса, по сравнению с пациентами с регрессией опухолевого процесса, что подтверждает факт гиперэкспрессии АКТ/mTOR сигнального каскада в онкогенезе.

Полученные результаты имеют существенное значение для патологической физиологии опухолевого процесса. Активация сигнального каскада АКТ/mTOR отражает переход опухоли к состоянию усиленного клеточного выживания, метаболической адаптации и устойчивости к повреждающему воздействию. Повышение экспрессии PDK1, VEGF, VEGFR2 и HIF-1 указывает на тесную связь сигнальных и метаболических перестроек с ангиогенезом и адаптацией к гипоксии. В этих условиях опухолевая ткань приобретает способность поддерживать пролиферацию и выживание даже на фоне лекарственного воздействия. Отмеченная ассоциация между активацией данных молекулярных путей и отсутствием регрессии опухоли позволяет рассматривать их как функциональные маркеры терапевтической устойчивости.

В исследовании выявлена ассоциация между экспрессией белков аутофагии и исходами лечения рака желудка. У пациентов с хорошим патологическим ответом на неоадьювантную терапию отмечена достоверно более высокая экспрессия белка Beclin-1 в опухолевой ткани по сравнению с группой прогрессирования/стабилизации заболевания ($p = 0,032$). Полученные данные указывают на двойственную роль аутофагии в патогенезе рака желудка: с одной стороны, индукция аутофагического потока может усиливать цитотоксический эффект химиотерапии, способствуя регрессу опухоли; с другой стороны, хроническая активация аутофагии в условиях терапевтического стресса может опосредовать адаптивную резистентность. Выявленные закономерности расширяют фундаментальные представления о молекулярно-генетических и биохимических особенностях рака желудка и открывают перспективы для разработки комбинированных стратегий с модуляцией аутофагии.

Таким образом, данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о том, что чувствительность опухоли к терапии определяется не только клиническими характеристиками процесса и режимом лекарственного воздействия, но и глубинными особенностями молекулярной организации опухоли. Именно сочетание клинической интенсификации лечения с биологически обоснованной персонализацией позволяет рассчитывать на достижение максимального противоопухолевого эффекта.

И, несмотря на то, что терапия рака желудка несколько отстает от других нозологий в процессе внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов, в настоящее время РЖ является одной из тех локализаций, на которой испытывают новые варианты персонализированного лечения [103, 105, 124, 125, 170-174]. С целью уточнения и расширения показаний к назначению лекарственной терапии у больных операбельным РЖ необходимо продолжить набор клинического материала, возможно, путем проведения многоцентровых рандомизированных исследований. На основании проведенного исследования был разработан алгоритм лечения операбельного РЖ, со стадией процесса cT2-4N0-3M0 (рисунок 34).

В целом результаты проведенного исследования позволяют заключить, что интенсификация неоадьювантного этапа лечения в сочетании с персонализацией системной терапии на основе молекулярно-генетических характеристик опухоли является обоснованным и перспективным направлением лечения операбельного рака желудка. Предложенный подход обеспечивает не только повышение непосредственной эффективности терапии и увеличение частоты полного патоморфологического ответа, но и сопровождается улучшением отдаленных онкологических результатов без существенного увеличения токсичности и без ухудшения течения хирургического этапа. С позиций онкологии и патологической физиологии это подтверждает, что индивидуализация лечения должна базироваться не только на клинической стадии процесса, но и на молекулярных механизмах

опухолевой прогрессии, лекарственной чувствительности и терапевтической резистентности.

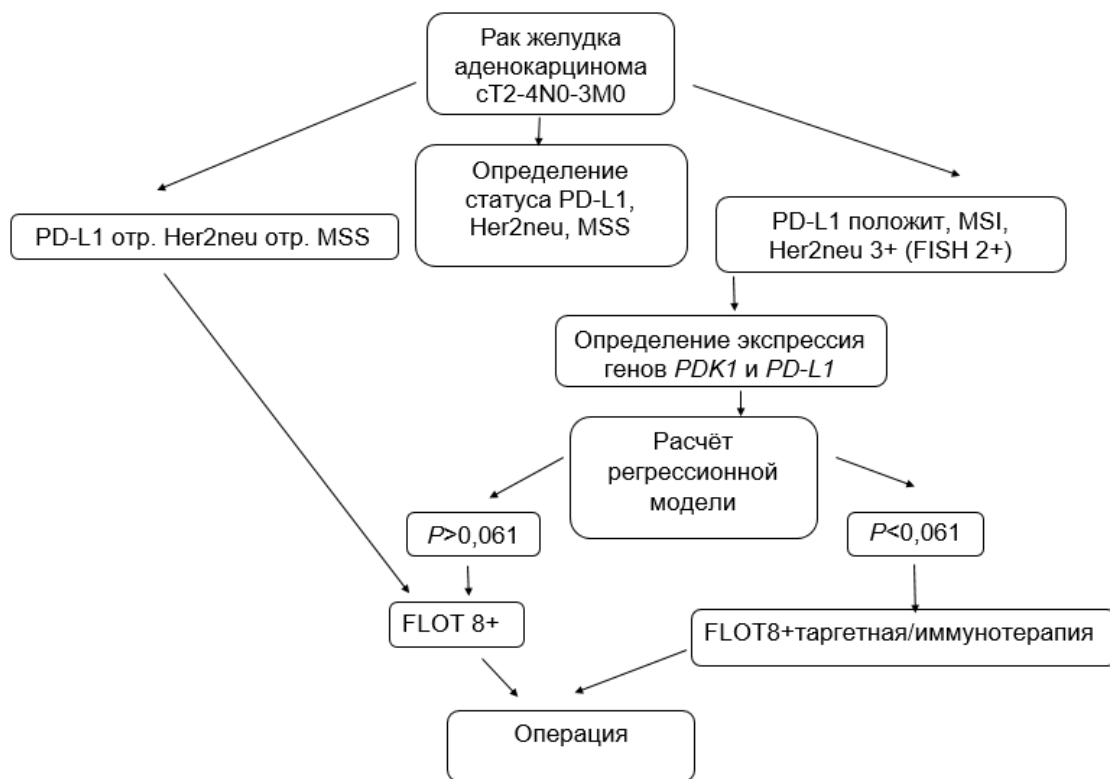


Рисунок 34 – Алгоритм комбинированного лечения больных операбельным раком желудка

ВЫВОДЫ

1. Разработаны и внедрены в клиническую практику новые схемы комбинированного лечения больных операбельным раком желудка с применением тотальной предоперационной терапии с учетом молекулярно-генетического профиля первичной опухоли.
2. При сравнении переносимости схем FLOT8, FLOT8 в сочетании с иммуно- или таргетной терапией и FLOT 4 + 4 установлено, что уровень токсичности и спектр нежелательных явлений являются сопоставимыми. Персонализированная тотальная предоперационная терапия не оказывает отрицательного влияния на течение периоперационного периода. Перенос всех курсов лекарственной терапии на предоперационный этап сопровождается повышением комплаентности лечения до 93,9 %.
3. Частота полного морфологического ответа после проведения тотальной предоперационной терапии составила 14,7 % и 30,2 % в группах FLOT8 и FLOT8 в сочетании с иммуно- или таргетной терапией соответственно.
4. Общая трехлетняя выживаемость составила 71,9 % и 81,7 % в группах FLOT8 и FLOT8 в сочетании с иммуно- или таргетной терапией соответственно, по сравнению с 42,8 % – в группе FLOT 4+4 и 17,5 % – в группе контроля. Различия между группами статистически значимы (log-rank тест, $\chi^2 = 46,5$; $df = 3$; $p < 0,0001$).
5. Установлено, что с увеличением глубины инвазии первичной опухоли наблюдается повышение уровня PDK, c-RAF и p70S6-киназы в 6,5; 322 и 770 раз соответственно. При увеличении количества пораженных регионарных лимфатических узлов отмечено повышение экспрессии c-RAF и PTEN, а также снижение уровня мРНК mTOR. У пациентов с положительным PD-L1-статусом выявлено снижение экспрессии 4EBP1, c-RAF и PDK1 в 2,5 раза, а также уменьшение экспрессии VHL и содержания белка LC3B в 2,0 и 4,5 раза соответственно по сравнению с пациентами с отрицательным PD-L1-статусом.

6. В процессе проведения тотальной предоперационной терапии выявлено снижение экспрессии 4EBP1 в 2,2 раза, а также увеличение экспрессии VEGF в 7,25 раза и CAIX в 5,1 раза. У пациентов со стабилизацией опухолевого процесса отмечено повышение содержания Vescin-1 в 1,4 раза по сравнению с больными с частичной регрессией опухоли.
7. Установлена связь между распространенностью опухолевого процесса, метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов и наличием мутации гена *TP53* ($\chi^2 = 9,99$, $p = 0,01$; $\chi^2 = 10,4$, $p = 0,01$ соответственно). Показано, что мутации гена *TP53* чаще выявляются у пациентов с положительным HER2-статусом (в 50 % случаев).
8. Показано, что лучший ответ на лечение наблюдается у пациентов без значимых мутаций: полная регрессия опухоли достигается в 33 % случаев, частичная - в 64 %. У пациентов с единичными мутациями частичная регрессия отмечена в 75 % случаев. При наличии двух и более мутаций частота частичной регрессии составляет 33 %, что в два раза ниже по сравнению с пациентами с единичными мутациями.
9. Установлено, что наличие ДНК *Helicobacter pylori* ассоциировано с увеличением экспрессии CAIX в 7,4 раза и повышением уровня PTEN в 1,6 раза. При наличии ДНК вируса Эпштейна–Барр отмечено снижение экспрессии mTOR в 6,2 раза, а при сочетанном инфицировании – снижение экспрессии АКТ в 5,38 раза по сравнению с пациентами без выявленных инфекционных агентов.
10. Разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать непосредственную эффективность комбинированной терапии, включающей тотальную предоперационную лекарственную терапию и последующее хирургическое лечение у больных раком желудка.
11. Разработан персонифицированный алгоритм комбинированного лечения больных операбельным раком желудка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе тактики комбинированного лечения больных операбельным раком желудка необходимо, помимо оценки распространенности опухолевого процесса, проводить определение молекулярно-биологических характеристик опухоли, включая PD-L1-статус, MSI-статус и HER2-статус, с целью обоснования возможности включения иммуно- и таргетной терапии.
2. Больным операбельным раком желудка целесообразно проведение тотальной предоперационной лекарственной терапии с последующим выполнением радикального хирургического вмешательства, что обеспечивает высокую комплаентность лечения и улучшение отдаленных результатов.
3. Для прогнозирования ответа опухоли на проводимую терапию у больных операбельным раком желудка следует использовать математическую модель, основанную на определении экспрессии PD-L1 и PDK1. Применение модели позволяет прогнозировать эффективность лечения с чувствительностью 96 % и специфичностью 60 %.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПХТ	– адьювантная полихимиотерапия
ВБП	– выживаемость без прогрессирования
ВОЗ	– всемирная организация здравоохранения
ВЭБ	– вирус Эпштейна-Барр
Г-КСФ	– гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ИГХ	– иммуногистохимическое исследование
ЛД	– лимфодиссекция
ЛП	– лекарственный патоморфоз
МНТ	– молекулярно-направленная терапия
НАХТ	– неоадьювантная химиотерапия
ОР	– отношение рисков
ПХТ	– полихимиотерпия
ПР	– полная регрессия
РЭА	– раковый эмбриональный антиген
РЖ	– рак желудка
РФ	– Российская Федерация
СДРЖ	– субтотальная дистальная резекция желудка
СКТ	– спиральная компьютерная томография
СОЖ	– слизистая оболочка желудка
Томский НИМЦ	– Томский Национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
ТНТ	– тотальная неоадьюватная терапия
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФДТ	– фотодинамическая терапия
ЧО	– частичный ответ
ЭРС	– эндоскопическая резекция слизистой
CTLA-4	– цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген
dMMR	– дефицит системы репарации неспаренных

оснований

ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная кооперативная онкологическая группа) EGFR – рецептор эпидермального фактора роста
FISH	– флюоресцентная гибридизация in situ
JGCA	– Японского исследовательского общества по изучению рака желудка (Japanese Research Society for Gastric Cancer)
HER2	– human epidermal receptor 2 (рецептор эпидермального фактора роста)
MSI-H	– микросателлитная нестабильность высокой степени (high level microsatellite instability)
NCI CTCAE	– стандартные терминологические критерии нежелательных явлений (common terminology criteria for adverse events)
PD-L1	– programmed death-ligand 1 (лиганд рецептора программируемой клеточной гибели)
PD-1	– programmed death 1 (рецептор программируемой клеточной гибели)
RECIST	– критерии оценки эффективности лечения солидных опухолей (response evaluation criteria in solid tumors)
TRG	– степень регрессии опухоли по Mandard
VEGF	– vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)
UICC	– union for international cancer control (Международный противораковый союз)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдюхин, И. Г. Перииперационная химиотерапия в режиме FLOT у больных операбельной аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеального перехода (I-III тип по классификации SIEWERT). Опыт НМИЦ онкологии ИМ. НН Блохина / И. Г. Авдюхин, И. Н. Перегородиев, А. Е. Калинин [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 5-13. – DOI 10.1802/2224-5057-2022-12-4-5-13
2. Алиева, М. У. Персонализированный подход в лечении рака молочной железы / М. У. Алиева // Журнал современной медицины. – 2025. – Т. 11, №. 4. – С. 85-88.
3. Амелина, И. Д. Визуализация рака желудка: компьютерно-томографическая пневмогастрография / И. Д. Амелина, Л. Н. Шевкунов, А. М. Карачун // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2021. – Т. 102, №. 3. – С. 155-165. – DOI 10.20862/0042-4676-2021-102-3-155-165
4. Андабеков, Т. Т. Персонализированный подход в лечении мелкоклеточного рака легкого / Т. Т. Андабеков, Е. В. Напольская // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12, №. 3S1. – С. 110-111.
5. Анохин, А. Ю. Эффективность полной неоадьювантной химиотерапии в режиме FLOT у пациентов с местно-распространенным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода: результаты исследования II фазы / А. Ю. Анохин, П. В. Кононец, Д. Ю. Каннер [и др.] // Хирургия и онкология. – 2024. – Т. 14, №. 1. – С. 62-71. – DOI 10.17650/2949-5857-2024-14-1-62-71
6. Багрова, С.Г., Анемия в онкологической практике. Эральфон–оптимальная возможность персонификации лекарственной терапии / С.Г. Багрова, Е.В. Артамонова // Медицинский алфавит. – 2024. – Т. 1, №. 27. – С. 8-17. – DOI 10.33667/2078-5631-27-8-17
7. Бесова, Н. С. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка / Н. С. Бесова, А. А. Трякин, Е. В. Артамонова [и др.]

// Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, №. 3S2-1. – С. 314-329. – DOI 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-21

8. Бордин, Д. С. Современные стратегии профилактики рака желудка / Д. С. Бордин, К. А. Никольская, М. В. Чеботарёва [и др.] // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, №. 12. – С. 1115-1120. – DOI 10.26442/00403660.2024.12.203080

9. Бриштель, М. В. Применение препарата L-орнитинаL-аспартат (Гепа-Мерц) для терапии гепатотоксичности при лечении злокачественных новообразований / М. В. Бриштель // Медицинские новости. – 2024. – Т 354, №. 3. – С. 68-70.

10. Владимирова, Л. Ю. Тошнота и рвота / Л. Ю. Владимирова, О. А. Гладков, И. А. Королёв [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, №. 3s2-2. – С. 29-43. – DOI 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-29-43

11. Волков, Н. М. Лекарственная терапия метастатического рака желудка / Н. М. Волков // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, №. 1. – С. 41-48.

12. Волков, Н. М. Резистентность к химиотерапии-исчерпаны ли возможности? / Н. М. Волков // Практическая онкология. – 2021. – Т. 22, №. 2. – С. 99-109.– DOI 10.31917/2202099

13. Геворкян, Ю. А. Молекулярные особенности злокачественных опухолей желудка / Ю. А. Геворкян, А. В. Дашков, Н. В. Солдаткина [и др.] // Южно-российский онкологический журнал. – 2023. – Т. 4, №. 1. – С. 65-78. – DOI 10.37748/2686-9039-2023-4-1-7

14. Гомболевский, В. А. Применение критериев ответа солидных опухолей на химиотерапевтическое лечение (RECIST 1.1) / В. А. Гомболевский, А. Ш. Лайпан [и др.]– 2018.

15. Городнова, Т. В. и др. Платинорезистентность после неоадьювантной химиотерапии / Т. В. Городнова, А. П. Соколенко, Х. Б. Котив и [др.] // Вопросы онкологии. – 2024. – Т. 70, № 1. – С. 83-88. – DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-1-82-87

16. Гусакова, М. С. Терапия HER2-положительного рака желудка- обзор молекулярно-генетических особенностей сигнального пути, результатов клинических исследований / М. С. Гусакова, А. В. Чайка, В. М. Хомяков [и др.] // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 1. – С. 45-54. – DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-1-45-54
17. Давыдов, М. И. Энциклопедия хирургии рака желудка / М. И. Давыдов, И. Н. Туркин, М. М. Давыдов. – Москва: ЭКСМО, 2011. – С. 536.
18. Джикия, Е. Л. и др. Мутации NRAS, KRAS, BRAF при раке желудка: комплексный анализ российских и международных данных / Е. Л. Джикия, А. А. Ряйдян, Ф. М. Довгань [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2025. – Т. 25, № 4. – С. 117-129. – DOI – 10.24412/1999-7264-2025-4-117-129
19. Дятлов, А. П. Неоадьювантная полихимиотерапия в комплексном лечении рака желудка / А. П. Дятлов, И. В. Михайлов, В. А. Кудряшов [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 14-21. – DOI 10.51523/2708-6011.2023-20-2-02
20. Игнатова, Е. О. Молекулярный портрет рака желудка, ассоциированного с вирусом Эпштейна-Барр / Е. О. Игнатова, Д. А. Серяк, М. Ю. Федянин [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. – 2020. – Т. 7, № 3. – С. 27-36. – DOI 10.17650/2313-805X-2020-7-3-27-36
21. Каприн, А. Д., Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова – 2023
22. Клинические рекомендации. Рак желудка. – Текст: электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/574_1 (дата обращения 10.01.2026).
23. Климин, С. А. Периоперационная химиотерапия и морфологический ответ в лечении рака желудка / С. А. Климин, Н. М. Киселёв,

Я. И. Колесник [и др.] // Современная онкология. – 2024. – Т. 26, № 3. – С. 276-283. – DOI 10.26442/18151434.2024.3.202978

24. Киселев, Г. Ю. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении хеликобактерной инфекции / Г. Ю. Киселев, К. М. Горленко, Я. А. Эль-тарави и [др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т.193, № 9. – С. 15-26. – DOI 10.31146/1682-8658-esg-193-9-15-26

25. Красильникова, Н. Е. Влияние неоадьювантной химиотерапии на безрецидивную выживаемость при раке желудка / Н. Е. Красильникова, Е. А. Киселев // Уральский медицинский журнал. – 2024. – Т. 23, № 4. – С. 86-93. – DOI 10.52420/umj.23.4.86

26. Кузнецова, О. А. Применение панелей комплексного молекулярного профилирования при опухолях желудочно-кишечного тракта. Обзор литературы и собственные результаты / О. А. Кузнецова, М. Ю. Федянин, А. А. Иванов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, № 3s1. – С. 7-17. – DOI 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-7-17

27. Кузнецова, О. А. Лекарственная терапия метастатического рака желудка / О. А. Кузнецова, М. Ю. Федянин, Г. М. Найдин [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12, № 3S1. – С. 17-26.

28. Лядов, В. К. Дистанционная мультимодальная преабилитация при наличии кахексии и резектабельного рака желудка: клиническое наблюдение / В. К. Лядов, Т. С. Болдырева, Е. Е. Ачкасов [и др.] // Современная онкология. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 464-467. – DOI 10.26442/18151434.2022.4.201986

29. Лядова, М. А. Клинический случай осложнения иммунотерапии-энцефалит / М. А. Лядова, О. А. Кучевская, Е. А. Куликова // Современная онкология. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 140-144. – DOI 10.26442/18151434.2022.4.201986

30. Молчанов, А. Д. Роль циркулирующей вирусной ДНК вируса Эпштейна-Барр в диагностике рака желудка при помощи ПЦР в реальном

времени / А. Д. Молчанов, А. С. Васильева, К. В. Смирнова // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № S3. – С. 332-333.

31. Неред, С. Н. Полная патоморфологическая регрессия опухоли после неоадьювантной иммунохимиотерапии у больной раком желудка с микросателлитной нестабильностью без экспрессии PD-L1 (CPS-0). Клинический случай / С. Н. Неред, Р. Н. Джамалиддинова, Хунянь Сунь [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2025. – Т. 14, № 4. – С. 77-83.– DOI 10.18027/2224-5057-2024-022

32. Немцова, М. В. Молекулярные классификации рака желудка и их клинический потенциал / М. В. Немцева, А. Д. Молчанов, Е. Б. Кузнецова [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. – 2024. – Т. 11, № 2. – С. 40-49.– DOI 10.17650/2313-805X-2024-11-2-40-49

33. Нуралиева, Н. Ф. Поражение желез внутренней секреции как осложнение иммунотерапии в практике онколога / Н. Ф. Нуралиева, Е. А. Трошина, Г. А. Мельниченко // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 174-182. – DOI 10.14341/ket9875

34. Орлова, Р. В. Трастузумаб+ FOLFOX6/FLOT в качестве периоперационной терапии HER2-позитивного резектабельного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода: исследование RussTrastPractik (промежуточный анализ) / Р. В. Орлова, Н. П. Бялин, С. И. Кутукова // Медицинский алфавит. – 2021, № 38. – С. 46-51. – DOI 10.33667/2078-5631-2020-38-46-51

35. Паронян, М. А. Рак желудка у пациентов молодого возраста: клинические и эндоскопические особенности / М. А. Паронян, С. С. Пирогов, В. И. Рябцева [и др.] // Клиническая эндоскопия. – 2025. – Т. 67, № 3. – С. 67-73. – DOI 10.31146/2415-7813-endo-67-3-67-73

36. Пугаев, Д. М. Результаты лечения рака желудка у больных молодого возраста / Д. М. Пугаев, А. Б. Рябов, В. М. Хомяков [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2024. – Т. 23, № 6. – С. 7-21. – DOI 10.21294/1814-4861-2024-23-6-7-21

37. Пугаев, Д. М. Рак желудка у больных молодого возраста. Литературный обзор / Д. М. Пугаев, Л. Н. Любченко, А. Б. Рябов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22, № 6. – С. 153-171. – DOI 10.21294/1814-4861-2023-22-6-153-171

38. Райс, А. Б. Эффективность иммунотерапии при распространенном раке желудка: предварительные результаты многоцентрового наблюдательного исследования / А. Б. Райс, М. Ю. Федянин, Д. В. Попов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 9-18 – DOI 10.18027/2224-5057-2024-006

39. Савчук, С. А. Клиническая характеристика больных местнораспространенным раком желудка в процессе проведения периоперационной (неoadъювантной) химиотерапии (ретроспективный анализ электронной медицинской информационной системы) / С. А. Савчук, Г. Н. Хрыков, А. Ю. Навматуля [и др.] // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № S3. – С. 45-46.

40. Сапожников, К. В. Профилактика фебрильной нейтропении у онкологических пациентов: данные реальной клинической практики / К. В. Сапожников, И. В. Сорокина, А. В. Гусев [и др.] // Современная онкология. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 115-122. – DOI 10.26442/18151434.2023.1.202138

41. Саевец, В. В. и др. Анализ экономической эффективности терапии железодефицитной анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями / В. В. Саевец, А. П. Алексеева, А. В. Торотонов [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 59-63. – DOI 10.52420/2071-5943-2021-20-2-59-63

42. Свистунов, А. А. Инфекция *Helicobacter pylori* как фактор риска рака органов пищеварения / А. А. Свистунов, М. А. Осадчук, Е. Д. Миронова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 11. – С. 105-111. – DOI 10.17116/profmed202124111105

43. Седова, М. В. Тотальная неoadъювантная химиотерапия по схеме FOLFIRINOX при местнораспространенной аденокарциноме желудка и

кардиоэзофагеального перехода: промежуточные результаты / М. В. Седова, М. А. Батов, А. А. Коломейцева // Research'n Practical Medicine Journal. – 2023. – Т. 10, № 3. – С. 8-20. – DOI 10.17709//2410-1893-2023-10-3-1

44. Седова, М. В. Эволюция лекарственной терапии у пациентов с резектабельным раком желудка и пищеводно-желудочного перехода / М. В. Седова, М. А. Батов, В. С. Третьяк // Research'n Practical Medicine Journal. – 2023. – Т. 10, № 2. – С. 80-93. – DOI 10.17709/2410-1893-2023-10-2-8

45. Семёнов, Н. Н. Результаты применения ингибиторов контрольных точек (ИКТ) Пембролизумаб и Ниволумаб в III линии лечения у пациентов с метастатическим раком желудка. Опыт онкологической службы г. Москвы / Н. Н. Семёнов, М. Ю. Федянин, Л. Г. Жукова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2025. – Т. 24, № 3. – С. 93-102. – DOI 10.21294/1814-4861-2025-24-3-93-102

46. Семёнов, Н. Н. Оценка эффективности второй линии терапии при метастатическом раке желудка в реальной клинической практике—результаты многоцентрового ретроспективного исследования: опыт онкологической службы Москвы / Н. Н. Семёнов, М. Ю. Федянин, И. Е. Хатьков // Вопросы онкологии. – 2024. – Т. 70, № 6. – С. 1189-1198. – DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1189-1198

47. Сивцев, В. С. Роль инфекции *Helicobacter pylori* в патогенезе рака желудка / В. С. Сивцев, П. М. Иванов, В. А. Аргунов // Якутский медицинский журнал. – 2025, № 3. – С. 60-62.

48. Силантьева, Н. К. Задачи компьютерной томографии при обследовании больных раком желудка в онкорadiологической клинике / Н. К. Силантьева, Т. А. Агабян, В. Ю. Скоропад [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2015, № 5. – С. 5-13.

49. Скоропад, В. Ю. Полный лечебный патоморфоз рака желудка после одного цикла неoadъювантной химиотерапии по схеме FLOT (клиническое наблюдение) / В. Ю. Скоропад, Д. Д. Кудрявцев, В. Н. Шитарева // Сибирский

онкологический журнал. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 164-169. – DOI 10.21294/1814-4861-2022-21-6-164-169

50. Скоропад, В. Ю. Выраженный клинико-морфологический ответ у больного местнораспространенным раком желудка после проведения неоадьювантной химиотерапии с последующей химиолучевой терапией (клиническое наблюдение) / В. Ю. Скоропад, Д. Ю. Миронова, И. В. Колобаев [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 153-161. – DOI 10.21294/1814-4861-2023-22-3-153-161

51. Смирнова, Т. Л. Диагностика и лечение рака желудка / Т. Л. Смирнова // Инновационная наука. – 2024, № 12-1-2. – С. 170-172.

52. Соболев, М. М. То, что скрыто от глаз. Проблема хронической и отсроченной токсичности на фоне иммунотерапии на примере клинических случаев и обзора литературы / М. М. Соболев, И. А. Покатаев, Е. С. Кузьмина Е.С. // Malignant tumours. – 2024. – Т. 14, № 3. – С. 86-91. – DOI 10.18027/2224-5057-2024-023

53. Сунь Х., Прогностическая значимость микросателлитной нестабильности у больных раком желудка, получающих неоадьювантную терапию / Х. Сунь, С. Н. Неред, А. А. Трякин [и др.] // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 2. – С. 275-284. – DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284

54. Тер-Ованесов М. Д. Факторы прогноза хирургического лечения рака проксимального отдела желудка: дис. – Российский онкологический научный центр им. НН Блохина Российской академии медицинских наук, 2007.

55. Тер-Ованесов, М. Д. Современное состояние проблемы комбинированного лечения местнораспространенного рака желудка. достижения и неудачи: основные тенденции клинической онкологии / М. Д. Тер-Ованесов // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 329-338.

56. Тесленко, К. Н. Жизнеугрожающие осложнения иммунотерапии: синдром стивенса-джонсона и токсический эпидермальный некролиз / К. Н. Тесленко, Р. В. Орлова // Клинический случай в онкологии. – 2024. – Т. 2, № 2. – С. 39-47. – DOI 10.62546/3034-1477-2024-2-2-39-47

57. Трякин, А. А. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии / А. А. Трякин, М. Ю. Федянин, А. С. Цуканов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 58-68. – DOI 10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69

58. Трякин, А. А. Рак пищевода и пищеводно-желудочного перехода / А. А. Трякин, Н. С. Бесова, Н. М. Волков [и др.] // Malignant tumours. – 2024. – Т. 14, № 3s2-1. – С. 221-240. – DOI 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-12

59. Федоринов, Д. С. Переносимость периоперационной химиотерапии при раке желудка в реальной клинической практике: проспективное исследование / Д. С. Федоринов, М. А. Лядова, В. К. Лядов // Современная онкология. – 2024. – Т. 26, № 3. – С. 291-295. – DOI 10.26442/18151434.2024.3.202954

60. Федоринов, Д. С. Фармакогенетические маркеры токсичности химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта: предварительный анализ / Д. С. Федоринов, Р. Н. Гейдаров, И. А. Шашков [и др.] // Современная онкология. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 314-318. – DOI 10.26442/18151434.2021.2.200890

61. Федянин, М. Ю. Мета-анализ исследований эффективности добавления анти-PD1 антител к химиотерапии первой линии распространённого рака пищевода / М. Ю. Федянин, А. А. Трякин, А. Б. Райс [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 29-55. – DOI 10.18027/2224-5057-2023-13-2-3

62. Федянин, М. Ю. Венозные тромбозы во время системной противоопухолевой терапии: риски, прогноз, лечение / М. Ю. Федянин, А. А. Румянцев, А. А. Трякин // Современная онкология. – 2024. – Т. 26, № 1. – С. 12-19. – DOI 10.26442/18151434.2024.1.202618

63. Цыганов, М. М. Оценка прогностической значимости экспрессии генов монорезистентности в опухоли больных немелкоклеточным раком легкого после предоперационной химиотерапии / М. М. Цыганов, Е. Л.

Родионов, И. В. Дерюшева [и др.] // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 1. – С. 122-127. – DOI 10.37469/0507-3758-2017-63-1-122-127

64. Чиж, Г. А. Существующие проблемы профилактики и лечения химиоиндуцированной периферической нейропатии: мировой опыт и собственные данные / Г. А. Чиж, И. В. Рыков, Д. С. Орлова [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14, № 1. – С. 74-82. – DOI 10.18027/2224-5057-2024-14-1-74-82

65. Чиждова, Ю. С. Пневмонит как осложнение иммунотерапии онкологических заболеваний: сложности диагностики и лечения / Ю. С. Чиждова, В. Д. Федотов, Е. М. Захарова // Клиническая практика. – 2025. – Т. 16, № 2. – С 90-96. – DOI 10.17816/clinpract655829

66. Ahn, S. PD-L1 expression in gastric cancer: interchangeability of 22C3 and 28-8 pharmDx assays for responses to immunotherapy / S. Ahn, K. M. Kim // Modern Pathology. – 2021. Vol. 34. – № 9. – P. 1719-1727. – DOI 10.1038/s41379-021-00823-9

67. Ahmad, H. Response rate of MSI-high/dMMR upper and lower GI cancers to neoadjuvant immunotherapy: A systematic review / H. Ahmad, T. Hartshorne, D. Battepati // Journal of Clinical Oncology. – 2026. – Vol. 44. – № 2_suppl. – P. 403-403. – DOI 10.1200/JCO.2026.44.2_suppl.403

68. Alagesan, P. Cancer progress and priorities: gastric cancer / P. Alagesan, J. S. Goodwin, K. Garman [et al.] // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. – 2023. – Vol. 32. – № 4. – P. 473-486. – DOI 10.1158/1055-9965.EPI-22-0994

69. Alipour, M. Molecular mechanism of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer / M. Alipour // Journal of gastrointestinal cancer. – 2021. – Vol. 52. – P.23-30. – DOI 10.1007/s12029-020-00518-5

70. Al-Batran, S.E. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial / S. E. Al-Batran

[et al.] // The Lancet Oncology. – 2016. – Vol 12, № 17. – P.1697-1708. – DOI 10.1016/S1470-2045(16)30531-9.

71. Al-Batran, S.E. 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 adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial / S. E. Al-Batran [et al.] // The Lancet. – 2019. – Vol. 10184 (393). – P.1948-1957. – DOI 10.1016/S0140-6736(18)32557-1

72. Al-Batran, S.E. Perioperative atezolizumab in combination with FLOT versus FLOT alone in patients with resectable esophagogastric adenocarcinoma: DANTE, a randomized, open-label phase II trial of the German Gastric Group of the AIO and the SAKK / S. E. Al-Batran, C. Pauligh, R. Hofheinz R. [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2019. – Vol. 15, № 37. - P.4142–4142.

73. Al-Batran, S.E. 1424MO Perioperative FLOT plus ramucirumab versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma – Updated results and subgroup analyses of the randomized phase II/III trial RAMSES/FLOT7 of the German AIO and Italian GOIM / S. E. Al-Batran [et al.] // Annals of Oncology. – 2020. –Vol. 31. – P.901.

74. Aliyev, A. Impact of Body Composition on Dose Modifications and Prognosis in Locally Advanced Gastric Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy / A. Aliyev, J. Kok, E. Ahmadov [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2025. – P. 102087. – DOI 10.1016/j.gassur.2025.102087

75. André, T. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in localized deficient mismatch repair/microsatellite instability–high gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma: the GERCOR NEONIPIGA phase II study / T. André, D. Tougeron, G. Piessen [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41. – № 2. – P. 255-265. – DOI 101200/JCO.22.00686

76. Akbari, A. Autophagy induced by Helicobacter Pylori infection can lead to gastric cancer dormancy, metastasis, and recurrence: new insights / A. Akbari, S.

Varnosfaderani, M. Haeri [et al.] // Human Cell. – 2024. – Vol. 37. – № 1. – P. 139-153. – DOI 10.1007/s13577-023-00996-2.

77. Bang, Y. J. et al. CLASSIC trial investigators: Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): A phase 3 open-label randomised controlled trial / Y. J. Bang, Y. Kim, H. Yang [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 379. – № 9813. – P. 315-321. – DOI 10.1016/S0140-6736(11)61873-4

78. Bang, Y. J. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial / Y. J. Bang, E. Castem, A. Fyereislova [et al.] // The Lancet. – 2010. – Vol. 376. – № 9742. – P. 687-697. – DOI 10.1016/S0140-6736(10)61121-X

79. Bonenkamp, J. J. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients / J. J. Bonenkamp, I. Songun, J. Hermans [et al.] // The Lancet. – 1995. – Vol. 345. – № 8952. – P. 745-748. – DOI 10.1016/s0140-6736(95)90637-1

80. Bintintan, V. Predictive Factors of Immunotherapy in Gastric Cancer: A 2024 Update / V. Bintintan, C. Burz, I. Pinteia [et al.] // Diagnostics. – 2024. – Vol. 14. – № 12. – P. 1247. – DOI 10.3390/diagnostics14121247

81. Bispo, I. M. C. Systems biology and OMIC data integration to understand gastrointestinal cancers / I. M. C. Bispo, H. Granger, P. Almeida [et al.] // World Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 13. – № 10. – P. 762. – DOI 10.5306/wjco.v13.i10.762.

82. Buckarma, E. L. N. Total neoadjuvant therapy (TNT) improves completion rates of intended therapy and oncologic outcomes in locally advanced gastric cancer / E. L. N. Buckarma, R. Vierkant, E. Siegler // Surgical Oncology Insight. – 2025. – P. 100173. – DOI 10.1016/j.soi.2025.100173

83. Businello, G. Current molecular biomarkers evaluation in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: pathologist does matter / G. Businello, V. Angerilli, S. Lonardi [et al.] // Updates in Surgery. – 2023. – Vol. 75. – № 2. – P. 291-303. – DOI 10.1007/s13304-022-01330-5

84. Cammarota, A. Targeting HER2 in Gastroesophageal Cancer: A New Appetite for an Old Plight / A. Cammarota, R. Woodford, E.C. Smyth // *Drugs*. – 2025. – P. 1-23. – DOI 10.1007/s40265-024-02132-2
85. Cao Y. Autophagy and its role in gastric cancer / Y. Cao, Y. Luo, J. Zou [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2019. – Vol. 489. – P.10-20. – DOI 10.1016/j.cca.2018.11.028
86. Chao J., Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability–high gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 clinical trials / J. Chao, C. Fusch , K. Shitara [et al.] // *JAMA oncology*. – 2021. – Vol. 7. – № 6. – P. 895-902. – DOI 10.1001/jamaoncol.2021.0275
87. Chen, M. PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy versus PD-1/PD-L1 inhibitor in microsatellite instability gastrointestinal cancers: a multicenter retrospective study / M. Chen, Z. Wang, Z. Liu [et al.] // *JCO Precision Oncology*. – 2023. – Vol. 7. – P. 2200463. – DOI 10.1200/PO.22.00463
88. Chen, Y. C. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection and incidence of gastric cancer between 1980 and 2022 / Y. C. Chen, P. Malfertheiner, H.Yu [et al.] // *Gastroenterology*. – 2024. – Vol. 166. – № 4. – P. 605-619. – DOI 10.1053/j.gastro.2023.12.022
89. Chung, H. C. First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811 / H. C. Chung, Y. Bang, C. Fush [et al.] // *Future Oncology*. – 2021. – Vol. 17. – № 5. – P. 491-501. – DOI 10.2217/fon-2020-0737
90. Clavien, P. A. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: fiveClav-year experience / P. A. Clavien, J. Barkun, M. Oliveira [et al.] // *Annals of surgery*. – 2009. – Vol. 250. – № 2. – P. 187-196. DOI 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
91. Clements, H. A. Total neoadjuvant therapy in oesophageal and gastro-oesophageal junctional adenocarcinoma / H. A. Clements, T. J. Underwood, R. D.

Petty // *British Journal of Cancer*. – 2024. – Vol. 130. – № 1. – P. 9-18. – DOI 10.1038/s41416-023-02458-w

92. Cocconi, G. PELF is more active than FAMTX in metastatic gastric carcinoma (MGC) / G. Cocconi, C. Carlini, A. Gamboni [et al.] // *Proc. ASCO*. – 2001. – Vol. 20. – P. 501. – DOI 10.1093/annonc/mdg329

93. Conti, C. B. Early gastric cancer: update on prevention, diagnosis and treatment / C. B. Conti, S. Agnesy, M. Scaravaglio [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2023. – Vol. 20. – № 3. – P. 2149. – DOI 10.3390/ijerph20032149

94. Cunningham, D. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: final results of a randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971) / D. Cunningham, W. Allum, S. Stanning [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23. – № 16_suppl. – P. 4001-4001. – DOI 10.1056/NEJMoa055531

95. Danpanichkul, P. Epidemiology of gastrointestinal cancers: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021 / P. Danpanichkul, K. Suparan, P. Tothananarungroy [et al.] // *Gut*. – 2025. – Vol. 74. – № 1. – P. 26-34. – DOI 10.1136/gutjnl-2024-333227

96. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. A. Clavien // *Annals of surgery*. – 2004. – Vol. 240. – № 2. – P. 205-213. – DOI 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.

97. Díaz Del Arco C. Molecular classifications in gastric cancer: A call for interdisciplinary collaboration / C. Díaz Del Arco, M. J. Fernández Aceñero, L. Ortega Medina // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25. – № 5. – P. 2649. – DOI 10.3390/ijms25052649

98. De Manzoni, G. Envahissement des ganglions para-aortiques dans les adénocarcinomes de l'estomac / G. De Manzoni // *Annales de chirurgie (Paris)*. – 2001. – Vol. 126. – № 4. – P. 302-307.

99. Deeks E. D. Pembrolizumab: a review in advanced melanoma / E. D. Deeks // *Drugs*. – 2016. – Vol. 76. – № 3. – P. 375-386. – DOI 10.1007/s40265-016-0543-x
100. Dehghanzadeh, R. MicroRNA-induced drug resistance in gastric cancer / R. Dehghanzadeh, F. Jadidi-Niaragh, T. Gharibi [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2015. – Vol. 74. – P. 191-199. – DOI 10.1016/j.biopha.2015.08.009
101. Dos, Santos M. 1520P Perioperative treatment in resectable gastric cancer with spartalizumab combined with fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT): The GASPARE phase II trial / M. Dos Santos, J. Lequence, G. Piessen [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2023. – Vol. 34. – P. S856. – DOI 10.1016/j.ejca.2026.116258
102. Eom, S. S. A Comprehensive and Comparative Review of Global Gastric Cancer Treatment Guidelines: 2024 Update / S. S. Eom, K. Ruy, H. Han [et al.] // *Journal of Gastric Cancer*. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – P. 153. – DOI 10.5230/jgc.2025.25.e10
103. Emiloju, O. The evolving role of immunotherapy for gastroesophageal malignancies / O. Emiloju, R. Miao, O. Alese // *Annals of surgical oncology*. – 2025. – P. 1-18. – DOI 10.1245/s10434-025-17386-7
104. Eshmuminov, D. FOLFIRINOX or gemcitabine-based chemotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: a multi-institutional, patient-level, meta-analysis and systematic review / D. Eshmuminov, B. Aminjonov, R. Palm [et al.] // *Annals of surgical oncology*. – 2023. – Vol. 30. – № 7. – P. 4417-4428. – DOI 10.1245/s10434-023-13353-2
105. Farooq, A. M. Efficacy of neoadjuvant HER-2-targeted therapy in resectable HER-2-positive gastric and esophagogastric junction cancers: A meta-analytic perspective / A. M. Farooq, R. Nimmagada, A. Zainbar [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2026. – Vol. 44. – № 2_suppl. – P. 422-422. – DOI 10.1200/JCO.2026.44.2_suppl.422

106. Fong, C. HER2 inhibition in gastric cancer—Novel therapeutic approaches for an established target / C. Fong, I. Chau. // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14. – № 15. – P. 3824. – DOI 10.3390/cancers14153824
107. Frydman, A. E. Addition of trastuzumab to perioperative chemotherapy in HER2-positive gastroesophageal adenocarcinoma patients: A multicenter retrospective observational AGEO study / A. E. Frydman, A. Drouillard, E. Soulaire [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2024. – Vol. 56. – № 1. – P. 198-205. – DOI 10.1016/j.dld.2023.06.007
108. Fritsch, R. Oxaliplatin in perioperative chemotherapy for gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma / R. Fritsch, J. Hoepfner // *Expert review of gastroenterology & hepatology*. – 2019. – Vol. 13. – № 4. – P. 285-291. – DOI 10.1080/17474124.2019.1573143
109. Fong, C. Neoadjuvant and adjuvant therapy approaches to gastric cancer / C. Fong, E. Johnston, N. Starling // *Current Treatment Options in Oncology*. – 2022. – Vol. 23. – № 9. – P. 1247-1268. – DOI 10.1007/s11864-022-01004-9
110. Fuchs, C. S. Pembrolizumab (pembro) vs paclitaxel (PTX) for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Phase 3 KEYNOTE-061 trial / C. S. Fuchs, M. Orgulogly, Y. Bang [et al.] *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36. – № 15. – P. 4062-4062. – DOI 10.1200/JCO.2018.36.15suppl.4062
111. Fuchs, C. S. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial / C. S. Fuchs, J. Tomasek, S. Yong [et al.] // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 383. – № 9911. – P. 31-39. – DOI 10.1016/S0140-6736(13)61719-5
112. Fuchs, C. S. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: 2-year update of the randomized phase 3 KEYNOTE-061 trial / C. S. Fuchs, M. Orgulogly, Y. Bang [et al.] // *Gastric cancer*. – 2022. – Vol. 25. – № 1. – P. 197-206. – DOI 10.1007/s10120-021-01227-z.

113. Fukase, K. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial / K. Fukase, M. Kato, S. Kikuchi [et al.] // *The Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – № 9636. – P. 392-397. – DOI 10.1016/S0140-6736(08)61159-9
114. Gao, X. Impact of HER2 on prognosis and benefit from adjuvant chemotherapy in stage II/III gastric cancer patients: a multicenter observational study / X. Gao, L. Zhao, N. Zhang [et al.] // *International Journal of Surgery*. – 2023. – Vol. 109. – № 5. – P. 1330-1341. – DOI 10.1097/JS9.0000000000000370
115. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2024. – Vol. 74. – № 3. – P. 229-263.
116. Gianni, L. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort / L. Gianni, W. Eiermann, V. Semiglazov [et al.] // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – № 9712. – P. 377-384. – DOI 10.1016/S0140-6736(09)61964-4.
117. Goetze, T. O. Perioperative FLOT plus ramucirumab for resectable esophagogastric adenocarcinoma: A randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM / T. O. Goetze, R. Hofehein, T. Gaiser [et al.] // *International journal of cancer*. – 2023. – Vol. 153. – № 1. – P. 153-163. – DOI 10.1002/ijc.34495
118. Gu, Y. Impact of clonal *TP53* mutations with loss of heterozygosity on adjuvant chemotherapy and immunotherapy in gastric cancer / Y. Gu, M. Sun, H. Fang [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2024. – T. 131. – № 8. – C. 1320-1327.
119. Grizzi, G. Preferred neoadjuvant therapy for gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis / G. Grizzi, F. Petrelli, M. Bartolomeo [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2022. – Vol. 25. – № 5. – P. 982-987. – DOI 10.1007/s10120-022-01314-9

120. Guo, J. Genomic landscape of gastric cancer: molecular classification and potential targets / J. Guo, W. Yu, H. Su [et al.] // *Science China Life Sciences*. – 2017. – Vol. 60. – № 2. – P. 126-137. – DOI 10.1007/s11427-016-0034-1
121. Hatta, W. Recent Advances in Endoscopic Submucosal Dissection for Gastric Cancer: Focusing on Expanded Indications and Technological Innovations / W. Hatta, Y. Ogata, K. Ogasawara [et al.] // *Journal of Gastric Cancer*. – 2025. – Vol. 26. – № 1. – P. 76. – DOI 10.5230/jgc.2026.26.e6
122. Hartgrink, H. H. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial / H. H. Hartgrink, S. Velde, H. Putter [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2004. – Vol. 30. – № 6. – P. 643-649. – DOI 10.1016/j.ejso.2004.04.013
123. Hazeltine, M. Neoadjuvant chemotherapy in resectable gastric cancer: An international propensity-matched analysis of 23,805 patients from high-volume centers across three continents / M. Hazeltine, R. Aoyama, Y. Yan [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2026. – Vol. 44. – № 2. – P. 413. – DOI 10.1200/JCO.2026.44.2_suppl.413
124. Hayashi, M. Prognostic value of tumor regression grade following the administration of neoadjuvant chemotherapy as treatment for gastric/gastroesophageal adenocarcinoma: A meta-analysis of 14 published studies / M. Hayashi, T. Fujita, H. Matsushita // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2021. – Vol. 47. – № 8. – P. 1996-2003. – DOI 10.1016/j.ejso.2020.12.010
125. Heckl, S. M. Impact of adjuvant therapy on outcomes of cancer of the stomach and gastroesophageal junction in the real world / S. M. Heckl, H. Behrans, U. Ebert [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2025. – Vol. 28. – № 5. – P. 982. – DOI 10.1007/s10120-025-01624-8
126. Hermanek P. The second English edition of the Japanese classification of gastric carcinoma. A Western commentary / P. Hermanek // *Gastric Cancer*. – 1999. – Vol. 2. – P. 79-82.
127. Hiramatsu, T. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for locally recurrent early gastric cancer after endoscopic resection: analysis of a multicenter

prospective cohort study / T. Hiramatsu, N. Kukushima, H. Suzuki [et al.] // Gastric Cancer. – 2025. – P. 1-8. – DOI 10.1007/s10120-025-01684-w

128. Hirano, H. Phase II trial of nab-paclitaxel plus ramucirumab in combination with nivolumab for unresectable advanced or recurrent gastric cancer after progression on first-line treatment including fluoropyrimidine, platinum, and anti-PD-1/PD-L1 antibody (PADDLE) / H. Hirano, N. Takahashi, Y. Amanuma [et al.] // BMC cancer. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – P. 1-8. – DOI 10.1186/s12885-025-13591-5

129. Hofheinz, R. D. FLOT versus FLOT/Trastuzumab/Pertuzumab perioperative therapy of human epidermal growth factor receptor 2–positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: a randomized phase II trial of the AIO EGA study group / R. D. Hofheinz, K. Merx, G. Haag [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 40. – № 32. – P. 3750-3761. – DOI 10.1200/JCO.22.00380

130. Hofheinz, R. D. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: Final results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO / R. D. Hofheinz, G. Hang, T. Ettrich [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 38. – № 15. – P. 4502. – DOI 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4502

131. Hofmann, M. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study / M. Hofmann, O. Stoss, D. Shi [et al.] // Histopathology. – 2008. – Vol. 52. – № 7. – P. 797-805. – DOI 10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x.

132. Hofheinz, R. D. Trastuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel as perioperative treatment for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Gastric Cancer Study Group / R. D. Hofheinz, S. Hegewisch, V. Kunzmann [et al.] // International Journal of Cancer. – 2021. – Vol. 149. – № 6. – P. 1322-1331. – DOI 10.1002/ijc.33696.

133. Hu, Q. Survival outcomes of locally advanced gastric cancer cases with pathological complete response received neoadjuvant chemotherapy / Q. Hu, X. Xiang, Y. Huang [et al.] // Precision Medical Sciences. – 2021. – Vol. 10. – № 2. – P. 78-82. – DOI 10.1007/s10147-023-02369-z
134. Hwang, H. J. Prediction of TP53 mutations by p53 immunohistochemistry and their prognostic significance in gastric cancer / H. J. Hwang, S. Nam, H. Park [et al.] // Journal of pathology and translational medicine. – 2020. – Vol. 54. – № 5. – P. 378-386. – DOI 10.4132/jptm.2020.06.01
135. Ikeda, H. Cancer immunotherapy in progress—an overview of the past 130 years / H. Ikeda // International Immunology. – 2025. – Vol. 37. – № 5. – P. 253-260. – DOI 10.1093/intimm/dxaf002
136. Ilson, D. H. KEYNOTE-585 Fails While Matterhorn Succeeds in Gastric Cancer: What Lessons Can We Learn? / D. H. Ilson // Journal of Clinical Oncology. – 2025. – Vol. 43. – № 29. – P. 3141-3143. – DOI 10.1093/intimm/dxaf002
137. Jang, M. A. Next-generation sequencing-based molecular profiling using cell-free DNA: A valuable tool for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with gastric cancer / M. A. Jang // Annals of Laboratory Medicine. – 2024. – Vol. 44. – № 2. – P. 119-121. – DOI 10.3343/alm.2023.0391
138. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma—2nd English edition // Gastric cancer. – 1998. – Vol. 1. – P.10-24.
139. Japanese Gastric Cancer Association Japanese gastric cancer treatment guidelines 2021 // Gastric Cancer. – 2023. – Vol. 26. – № 1. – P. 1-25.
140. Janjigian, Y. Y. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial / Y. Y. Janjigian, K. Shitara, M. Moehler [et al.] // The Lancet. – 2021. – Vol. 398. – № 10294. – P. 27-40. – DOI 10.1016/S0140-6736(21)00797-2
141. Janjigian, Y. Y. MATTERHORN: phase III study of durvalumab plus FLOT chemotherapy in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer

/ Y.Y. Janjigian, E. Custem, K. Muro [et al.] // *Future Oncology*. – 2022. – Vol. 18. – № 20. – P. 2465-2473. – DOI 10.2217/fon-2022-0093

142. Janjigian, Y. Y. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial / Y. Y. Janjigian // *The Lancet*. – 2023. – Vol. 402. – № 10418. – P. 2197-2208. – DOI 10.1016/S0140-6736(23)02033-0

143. Jin, Z. Harnessing Exosomes: From Tumor Immune Escape to Therapeutic Innovation in Gastric Cancer Immunotherapy / Z. Jin, C. Zhang, L. Shen [et al.] // *Cancer Letters*. – 2025. – P. 217792 – DOI 10.1016/j.canlet.2025.217792

144. Jun, J. K. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in Reducing Gastric Cancer Mortality / J. K. Jun [et al.] // *Gastroenterology*. – 2017. – № 6 (152). – P.1319-1328. 79. – DOI 10.1038/s41523-021-00295-9

145. Js, M. 5-fluorouracil, mitomycin-C, and Adriamycin (FAM): a new combination chemotherapy program for advanced gastric carcinoma / Js M. // *Ann Int Med*. – 1980. – Vol. 93. – P.533-536.

146. Kang, Y. K. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial / Y. K. Kang, N. Boku, T. Satoh [et al.] // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – № 10111. – P. 2461-2471. – DOI 10.1016/S0140-6736(17)31827-5

147. Kang, Y. K. PRODIGY: a phase III study of neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, and S-1 plus surgery and adjuvant S-1 versus surgery and adjuvant S-1 for resectable advanced gastric cancer / Y. K. Kang, J. Yook, Y. Park [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 39. – № 26. – P. 2903-2913. – DOI 10.1200/JCO.20.02914

148. Kang, Y. K. Phase 2 study of neoadjuvant durvalumab plus docetaxel, oxaliplatin, and S-1 with surgery and adjuvant durvalumab plus S-1 for resectable locally advanced gastric cancer / Y. K. Kang, H. Kim, H. Cho [et al.] // *Journal for*

Immunotherapy of Cancer. – 2025. – Vol. 13. – № 3. – P. 010635. – DOI 10.1136/jitc-2024-010635

149. Kaltenmeier, C. Pathologic complete response following neoadjuvant therapy for gastric adenocarcinoma: a national cancer database analysis on incidence, predictors, and outcomes / C. Kaltenmeier, A. Althans, M. Mascara [et al.] // *The American Surgeon*. – 2021. – Vol. 87. – № 7. – P. 1145-1154. – DOI 10.1177/0003134820972083

150. Kashyap, D. Helicobacter pylori and Epstein - Barr virus coinfection stimulates aggressiveness in gastric cancer through the regulation of gankyrin / D. Kashyap, B. Baral, S. Jakhmola [et al.] // *Msphere*. – 2021. – Vol 6. – № 5. – P. 10.1128/msphere.00751-21. – DOI 10.1128/mSphere.00751-21

151. Kato, K. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial / K. Kato, B. Cho, M. Takahashi [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2019. – Vol. 20. – № 11. – P. 1506-1517. – DOI 10.1016/S1470-2045(19)30626-6.

152. Kelly, R. J. Safety and efficacy of durvalumab and tremelimumab alone or in combination in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma / R. J. Kelly, J. Lee, Y. Bang [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2020. – Vol. 26. – № 4. – P. 846-854. – DOI 10.1158/1078-0432

153. Kıkılı, C. I. Efficacy and toxicity outcomes of total neoadjuvant FLOT versus perioperative FLOT in resectable gastric cancer: Results from the Turkish Oncology Gastrointestinal Cancer Working Group / C. I. Kıkılı, M. Durukan, E. Sunger [et al.] // *Journal of Clinical Oncology* – 2026. – Vol. 4. – № 2. – P 414. – DOI 10.1200/JCO.2026.44.2_suppl.414

154. Khajouejinejad, N. Accuracy of clinical staging for intramural (T2) gastric cancer: Survival outcomes following upfront surgical resection compared to risk of overtreatment with neoadjuvant therapy / N. Khajouejinejad, S. Imtiaz, Y. Berger [et al.] // *Surgical Oncology Insight*. – 2024. – Vol. 1. – № 2. – P 57. – DOI 100038. 10.1016/j.soi.2024.100038

155. Kim, I. H. Korean practice guidelines for gastric cancer 2024: an evidence-based, multidisciplinary approach (update of 2022 guideline) / I. H. Kim, S. Kang, W. Choe [et al.] // *Journal of Gastric Cancer*. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – P. 5. – DOI 10.5230/jgc.2025.25.e11

156. Schwengber, W. Neoadjuvant immune checkpoint inhibitors (ICIs) for localized dMMR/MSI-h gastroesophageal cancers (GEC): A systematic review with meta-analysis / W. Schwengber, R. Pereira, L. Silva [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2026. – Vol. 44. – № 2_suppl. – P. 373-373. – DOI 10.1016/j.esmoop.2026.106066

157. Lang, W. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric/gastroesophageal junction cancer in the Chinese healthcare system / W. Lang, L. Deng, M. Lu [et al.] // *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. – 2024. – Vol. 24. – № 8. – P. 1027-1042. – DOI 10.1080/14737167.2024.2378983

158. Lee, J. H. Lauren histologic type is the most important factor associated with pattern of recurrence following resection of gastric adenocarcinoma / J. H. Lee, K. Chang, C. Yoon [et al.] // *Annals of surgery*. – 2018. – Vol. 267. – № 1. – P. 105-113. – DOI 10.1097/SLA.0000000000002040

159. Lauren, P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal type carcinoma: an attempt at a histoclinical classification / P. Lauren // *Acta pathologica microbiologica Scandinavica*. – 1965. – Vol. 64. – № 1. – P. 31-49.

160. Leong, T. TOPGEAR: a randomized, phase III trial of perioperative ECF chemotherapy with or without preoperative chemoradiation for resectable gastric cancer: interim results from an international, intergroup trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG / T. Leong, B. Smithers, K. Haustermans [et al.] // *Annals of surgical oncology*. – 2017. – Vol. 24. – P. 2252-2258. – DOI 10.1245/s10434-017-5830-6.

161. Levenson, G. Tumor downstaging after neoadjuvant chemotherapy determines survival after surgery for gastric adenocarcinoma / G. Levenson, T. Voron, F. Paye [et al.] // *Surgery*. – 2021. – № 6 (170). – P. 1711–1717. – DOI 10.1016/j.surg.2021.08.021
162. Lee, S. Long-term Survival Following Endoscopic Submucosal Dissection Versus Gastrectomy in Early Gastric Cancer Patients Aged 75 Years and Above: A National Retrospective Cohort Study in Korea / S. Lee, Y. Choi, B. Eom [et al.] // *Journal of Gastric Cancer*. – 2025. – Vol. 25. – № 4. – P. 569. – DOI 10.5230/jgc.2025.25. e41
163. Lee, C. Trifluridine/tipiracil and pembrolizumab combination as later-line treatment in patients with advanced gastric cancer: A multi-cohort phase II study with lead-in safety cohort (LonKey trial) / C. Lee, D. Kim, R. Kim [et al.] // *Oncologist*. – 2025. – Vol. 30. – № 12. – P. 303. – DOI 10.1093/oncolo/oyaf303
164. Leng, J. Neoadjuvant PD-1/PD-L1 inhibitors combined with chemotherapy in gastric cancer and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of single-arm studies / J. Leng, M. Liu, Q. Wang, [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1625259. – DOI 10.3389/fmed.2025.1625259
165. Liang, C. Therapeutic efficacy of multiple neoadjuvant regimens involving targeted therapy, immunotherapy and chemotherapy in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis / C. Liang, Z. Yu, S. Hou [et al.] // *BMC cancer*. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – P. 1694. – DOI 10.1186/s12885-025-15136-2
166. Liao, Y. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: A meta-analysis of randomized, controlled trials / Y. Liao, Z. Yang, J. Peng [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2013. – Vol. 28. – № 5. – P. 777-782. – DOI 10.1111/jgh.12152
167. Liu, J. Negative response to immunotherapy in dMMR or MSI-H gastric cancer with APC and PTEN mutations: a case report / J. Liu J., X. Zhang, Q. Ren [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2024. – Vol. 14. – P. 1484802. – DOI 10.3389/fonc.2024.1484802

168. Li, Y. J. Autophagy and multidrug resistance in cancer / Y. J. Li , Y. Lei, N. Yao [et al.] // Chinese journal of cancer. – 2017. – Vol. 36. – P. 1-10. – DOI 10.1186/s40880-017-0219-2
169. Li, Z. C. Efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced esophageal cancer: A systematic review and network meta-analysis / Z. C. Li, Y. Sun, M. Lai [et al.] // International Immunopharmacology. – 2022. – Vol. 109. – P. 108790. – DOI 10.1016/j.intimp.2022.108790
170. Li, S. Neoadjuvant therapy with immune checkpoint inhibitors in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis / S. Li, Q. Xu, X. Zhang [et al.] // Annals of surgical oncology. – 2023. – Vol. 30. – № 6. – P. 3594-3602. – DOI 10.1245/s10434-023-13143
171. Li, M. Biomarkers for response to immune checkpoint inhibitors in gastrointestinal cancers / M. Li, D. Kaili, L. Shi // World Journal of Gastrointestinal Oncology. – 2022. – Vol. 14. – № 1. – P. 19. – DOI 10.4251/wjgo.v14.i1.19
172. Li, Z. Evaluation of pathologic response and surgical safety of total neoadjuvant therapy for patients with clinical stage III gastric cancer in a real-world setting / Z. Li, X. Zhang, C. Sun [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2024. – Vol. 28. – № 10. – P. 1597-1604. – DOI 10.1016/j.gassur.2024.07.008
173. Li, C. Pathologic response of phase III study: perioperative camrelizumab plus rivoceranib and chemotherapy versus chemotherapy for locally advanced gastric cancer (DRAGON IV/CAP 05) / C. Li, Y. Tian, Y. Zheng [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2025. – Vol. 43. – № 4. – P. 464-474. – DOI 10.1200/JCO.24.00795
174. Li, N. Efficacy and safety of neoadjuvant sintilimab in combination with FLOT chemotherapy in patients with HER2-negative locally advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: an investigator-initiated, single-arm, open-label, phase II study / N. Li, Li Z., Zhang B. [et al.] // International Journal of Surgery. – 2024. – Vol. 110. – № 4. – P. 2071-2084. – DOI 10.1097/JS9.0000000000001119

175. Liu, Z. C. Revisiting *Helicobacter pylori* eradication: evolving evidence and global implications for gastric cancer prevention / Z. C. Liu, W.Q. Li // *Gastroenterology*. – 2025. – Vol. 169. – № 2. – P. 205-207. – DOI 10.1053/j.gastro.2025.04.024
176. Luan, M. TIPRL, a novel tumor suppressor, suppresses cell migration, and invasion through regulating AMPK/mTOR signaling pathway in gastric cancer M. Luan, S. Shi, D. Shi [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 1062. – DOI 10.3389/fonc.2020.01062
177. Luo, D. Targeted therapy and immunotherapy for gastric cancer: rational strategies, novel advancements, challenges, and future perspectives D. Luo, Y. Liu, Z. Lu [et al.] // *Molecular Medicine*. – 2025. – Vol. 31. – № 1. – P. 52. – DOI 10.1186/s10020-025-01075-y
178. Lu, Y. Global, regional, and national burdens of early onset gastric cancer aged 15–49 years from 1990 to 2021 with projections to 2035: a population-based study / Y. Lu, J. Wu, T. Yang [et al.] // *BMC cancer*. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – P. 1533. – DOI 10.1186/s12885-025-15056-1
179. Ma, C. Programmed death-ligand 1 expression is common in gastric cancer associated with Epstein-Barr virus or microsatellite instability / C. Ma, K. Patel, A. Singhi [et al.] // *The American journal of surgical pathology*. – 2016. – Vol. 40. – № 11. – P. 1496-1506. – DOI 10.1097/PAS.0000000000000698
180. Macdonald, J. S. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction / J. S. Macdonald, S. Smalley, J. Benedetty [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 345. – № 10. – P. 725-730. – DOI 10.1056/NEJMoa010187
181. Martin-Orozco, N. Cutting edge: programmed death (PD) ligand-1/PD-1 interaction is required for CD8⁺ T cell tolerance to tissue antigens / N. Martin-Orozco, Y. Wang, H. Yagita [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2006. – Vol. 177. – № 12. – P. 8291-8295. – DOI 10.4049/jimmunol.177.12.8291
182. Machlowska, J. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies / J. Machlowska,

J. Bay, M. Sitarz [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 21. – №. 11. – P. 4012. – DOI 10.3390/ijms21114012

183. Matsumoto, Y. Efficacy of D2 plus lymph node dissection for gastric cancer / Y. Matsumoto, M. Terashima, Y. Koseki [et al.] // European Journal of Surgical Oncology. – 2025. – P. 111361. – DOI 10.1016/j.ejso.2025.111361

184. Maruyama, K. Should systematic lymph node dissection be recommended for gastric cancer? / K. Maruyama, M. Sasako, T. Kinoshita [et al.] // European Journal of Cancer. – 1998. – Vol. 34. – № 10. – P. 1480-1483. – DOI 10.1016/s0959-8049(98)00201-9

185. Molena D. et al. Surgical journey for participants (pts) in the MATTERHORN trial: A global, randomized, phase 3 study of durvalumab (D) plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma / D. Molena, W. Hyung, Z. Wainberg [et al.] // Journal of Clinical Oncology . – 2026. – Vol. 44. – № 2. – P. 353. – DOI 10.1200/JCO.2026.44.2_suppl.353

186. Moore, J. L. Effect of perioperative chemotherapy regimen on survival in the treatment of locally advanced oesophago-gastric adenocarcinoma—A comparison of the FLOT and ‘MAGIC’ regimens / J. L. Moore, S. Kuman, T. Santaolalla [et al.] // European Journal of Cancer. – 2022. – Vol. 163. – P.180-188. – DOI 10.1038/s41467-022-34403-5

187. Moretto, R. Induction treatment with FOLFIRINOX or oxaliplatin-based doublet followed by long-course chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer. A systematic review and pooled analysis from phase II and III trials / R. Moretto, J. Vetro, M. Carullo [et al.] // Cancer treatment reviews. – 2024. – Vol. 130. – P. 102829. – DOI 10.1016/j.ctrv.2024.102829

188. Modi, S. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer / S. Modi, W. Jacot, T. Yamashita [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 387. – № 1. – P. 9-20. – DOI 10.1056/NEJMoa2203690

189. Nakauchi, M. Outcomes of neoadjuvant chemotherapy in clinical stage II/III gastric cancer patients: analysis of timing and site of recurrence / M. Nakauchi, E. Vos, L. Tang [et al.] // *Annals of surgical oncology*. – 2021. – Vol. 28. – № 9. – P. 4829. – DOI 10.1245/s10434-021-09624-5
190. Naseem, M. Outlooks on Epstein-Barr virus associated gastric cancer / M. Naseem, A. Barzi, C. Brezden-Masley [et al.] // *Cancer treatment reviews*. – 2018. – Vol. 66. – P.15-22. – DOI 10.1016/j.ctrv.2018.03.006
191. Nishikawa, K. Phase II study of the effectiveness and safety of trastuzumab and paclitaxel for taxane-and trastuzumab-naïve patients with HER2-positive, previously treated, advanced, or recurrent gastric cancer (JFMC45-1102) / K. Nishikawa, T. Takahashi, H. Takaishi [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2017. – Vol. 140. – № 1. – P. 188-196. – DOI 10.1002/ijc.30383
192. Nitti, D. Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience / D. Nitti, A. Marchet, M. Olivieri [et al.] // *Annals of surgical oncology*. – 2003. – Vol. 10. – P.1077-1085. – DOI 10.1245/aso.2003.03.520
193. Obarevich, E. Irinotecan, oxaliplatin, 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFIRINOX) as first-line therapy in advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal adenocarcinoma (G/GEA) / E. Obarevich [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2018. – Vol. 29. – P. 227.
194. Okadome, K. PD-L1 and PD-L2 expression status in relation to chemotherapy in primary and metastatic esophageal squamous cell carcinoma / K. Okadome, Y. Baba, N. Yasuda-Yosishara [et al.] // *Cancer Science*. – 2022. – Vol. 113. – № 2. – P. 399-410. – DOI 10.1111/cas.15198
195. Omori, T. Neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, and S-1 therapy for patients with large type 3 or type 4 gastric cancer: Final outcomes of a multicenter, phase II study (OGSG1902) / T. Omori, S. Endo, R. Tanaka [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2025. – Vol. 28. – № 4. – P. 662-672. – DOI 10.1007/s10120-025-01608-8

196. Onoyama, T. Gastric cancer and genomics: review of literature / T. Onoyama, S. Ishikawa, H. Isomoto // *Journal of Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 57. – № 8. – P. 505-516. – DOI 10.1007/s00535-022-01879-3
197. Ozer, M. Neoadjuvant immunotherapy for patients with dMMR/MSI-high gastrointestinal cancers: a changing paradigm / M. Ozer, C. Vegeninty, M. Syad [et al.] // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15. – № 15. – P. 3833. – DOI 10.3390/cancers15153833
198. O'Malley, D. P. Immunohistochemical detection of PD-L1 among diverse human neoplasms in a reference laboratory: observations based upon 62,896 cases / D. P. O'Malley, Y. Yang, S. Boisot [et al.] // *Modern Pathology*. – 2019. – Vol. 32. – № 7. – P. 929-942. – DOI 10.1038/s41379-019-0210-3
199. Pal, S. Endoscopic submucosal dissection for early gastrointestinal malignancies: Current state and future perspectives / S. Pal, G. Bhaduri // *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. – 2025. – Vol. 17. – № 9. – P. 109144. – DOI 10.4253/wjge.v17.i9.109144
200. Pan, Z. Diosmetin induces apoptosis and protective autophagy in human gastric cancer HGC-27 cells via the PI3K/Akt/FoxO1 and MAPK/JNK pathways / Z. Pan, Z. Tan, H. Li [et al.] // *Medical Oncology*. – 2023. – Vol. 40. – № 11. – P. 319. – DOI 10.1007/s12032-023-02180-w
201. Panda, A. Immune activation and benefit from avelumab in EBV-positive gastric cancer / A. Panda, J. Mehnert, K. Hirshfield [et al.] // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. – 2018. – Vol. 110. – № 3. – P. 316-320. – DOI 10.1093/jnci/djx213
202. Pape, M. A population-based study in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer aligned with CheckMate 577 / M. Pape, P. Vissers, L. Beerepoort [et al.] // *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. – 2022. – Vol. 14. – P. 17588359221075495. – DOI 10.1177/17588359221075495
203. Park, J. H. Safety and efficacy of post-anastomotic intraoperative endoscopy to avoid early anastomotic complications during gastrectomy for gastric

cancer / J. H. Park, S. Jeong, Y. Lee [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2020. – Vol. 34. – P. 5312-5319. – DOI 10.1007/s00464-019-07319-3

204. Patel, T. H. Targeted therapies in advanced gastric cancer / T. H. Patel, M. Cecchini // *Current treatment options in oncology*. – 2020. – Vol. 21. – № 9. – P. 70. – DOI 10.1007/s11864-020-00774-4

205. Pereira, M. A. Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 in gastric cancer: Prognosis and association with PD-L1 expression / M. A. Pereira, T. Castria, M. Ramos [et al.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2021. – Vol. 124. – № 7. – P. 1040-1050. – DOI 10.1002/jso.26604.

206. Peng, Z. Camrelizumab combined with chemotherapy followed by camrelizumab plus apatinib as first-line therapy for advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma / Z. Peng, J. Wey, F. Wang [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2021. – Vol. 27. – № 11. – P. 3069-3078. – DOI 10.1158/1078-0432.CCR-20-4691

207. Peng, Z. Camrelizumab combined with chemotherapy followed by camrelizumab plus apatinib as first-line therapy for advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma / Z. Peng, J. Wei, F. Wang [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2021. – Vol. 27. – № 11. – P. 3069-3078. – DOI 10.1158/1078-0432.CCR-20-4691

208. Peng, Z. Atezolizumab and Trastuzumab plus Chemotherapy for ERBB2-Positive Locally Advanced Resectable Gastric Cancer: A Randomized Clinical Trial / Z. Peng, X. Zhang, H. Liang [et al.] // *JAMA oncology*. – 2025. – DOI 10.1001/jamaoncol.2025.0522

209. Pereira, M. A. Clinicopathological and prognostic features of Epstein-Barr virus infection, microsatellite instability, and PD-L1 expression in gastric cancer / M. A. Pereira, M. Ramos, S. Faraj [et al.] // *Journal of surgical oncology*. – 2018. – Vol. 117. – № 5. – P. 829-839. – DOI 10.1002/jso.25022.

210. Pernomian, L. S. Perioperative immunotherapy in gastric cancer in the spotlight / L. S. Pernomian, M. Teixeira, R. Araujo [et al.] // *World Journal of*

Clinical Oncology. – 2025. – Vol. 16. – № 12. – P. 110988. – DOI 10.5306/wjco.v16.i12.110988

211. Peters, S. Progression-free and overall survival for concurrent nivolumab with standard concurrent chemoradiotherapy in locally advanced stage IIIA-B NSCLC: results from the European thoracic oncology platform NICOLAS phase II trial (European thoracic oncology platform 6-14) / S. Peters, E. Felip, U. Dafni [et al.] // Journal of Thoracic Oncology. – 2021. – Vol. 16. – № 2. – P. 278-288. – DOI 10.1016/j.jtho.2020.10.129

212. Pietrantonio, F. INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC) / F. Pietrantonio // Journal of Thoracic Oncology. – 2021. – Vol. 16. – № 2. – P. 278-288.

213. Qiu, M. Z. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial / M. Z. Qiu, D. Oh, K. Kato [et al.] // BMJ – 2024. – Vol. 385. – DOI 10.1136/bmj-2023-078876

214. Qin S. First-Line Pembrolizumab plus Chemotherapy for HER2-Negative Advanced Gastric Cancer: China Subgroup Analysis of the Randomized Phase 3 KEYNOTE-859 Study / S. Qin, Y. Bai, J. Li [et al.] // Advances in Therapy. – 2025. – Vol. 42. – № 4. – P. 1892-1906. – DOI 10.1007/s12325-024-03069-4.

215. Rabalais, M. Imaging of Gastric Cancer: An Update / M. Rabalais, J. Likhari, C. Jensen [et al.] // Seminars in Roentgenology. – WB Saunders, 2025. – Vol. 60. – № 1. – P. 19-30. – DOI 10.1053/j.ro.2024.11.003

216. Raimondi, A. Genomic markers of resistance to targeted treatments in gastric cancer: potential new treatment strategies / A. Raimondi, F. Nichetti, G. Peverelli [et al.] // Pharmacogenomics. – 2018. – Vol. 19. – № 13. – P. 1047-1068. – DOI 10.2217/pgs-2018-0077

217. Ramaswamy, A. Perioperative modified FLOT versus EOX in locally advanced resectable gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: results of a matched-pair analysis / A. Ramaswamy, P. Bhargava, S. Srinivas [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Cancer*. – 2023. – Vol. 54. – № 3. – P. 820-828. – DOI 10.1007/s12029-022-00867-3

218. Ramirez R. et al. Tumor regression grade after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer treated with modern chemotherapy (FLOT): Experience in patients in Guatemala / R. Ramirez, D. Rosales-Lopez, J. Dominguez [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 42. – № 3. – P. 287. – DOI 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.287

219. Randon, G. Ramucirumab plus paclitaxel as switch maintenance versus continuation of first-line oxaliplatin-based chemotherapy in patients with advanced HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ARMANI): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial / G. Randon, S. Lonardi, M. Fassan [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2024. – Vol. 25. – № 12. – P. 1539-1550. – DOI 10.1016/S1470-2045(24)00580-1

220. Ratti, M. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches / M. Ratti, A. Lampis, G. Hahne [et al.] // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2018. – Vol. 75. – № 22. – P. 4151-4162. – DOI 10.1007/s00018-018-2906-9.

221. Reddavid, R. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Is it a must or a fake? / R. Reddavid, S. Sofia, P. Chiaro [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2018. – Vol. 24. – № 2. – P. 274. – DOI 10.3748/wjg.v24.i2.274

222. Rencuzogullari, A. The New Era of Total Neoadjuvant FLOT Therapy for Locally Advanced, Resectable Gastric Cancer: A Propensity-Matched Comparison with Standard Perioperative Therapy / A. Rencuzogullari, S. Karahan, F. Selcukbiricik [et al.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2025. – Vol. 131. – № 3. – P. 417-426. – DOI 10.1002/jso.27934

223. Rha, S. Y. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a

multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial / S. Y. Rha, D. Oh, P. Yanes [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2023. – Vol. 24. – № 11. – P. 1181-1195. – DOI 10.1016/S1470-2045(23)00515-6

224. Ribas, A., Cancer immunotherapy using checkpoint blockade / A. Ribas, J.D. Wolchok // *Science*. – 2018. – Vol. 359. – № 6382. – P. 1350-1355. – DOI 10.1126/science.aar4060

225. Rivera, F. NEOHX study: Perioperative treatment with trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin (XELOX-T) in patients with HER-2 resectable stomach or esophagogastric junction (EGJ) adenocarcinoma—18 m DFS analysis / F. Rivera, M. Izquierdo-Majuel, P. Garcia-Alfonso [et al.] // *European Journal Cancer* – 2021. – Vol. 145. – P.158-167. – DOI 10.1016/j.ejca.2020.12.005

226. Saito, M. Landscape of EBV-positive gastric cancer / M. Saito, K. Kono // *Gastric Cancer*. – 2021. – Vol. 24. – № 5. – P. 983-989. – DOI 10.1007/s10120-021-01215-3

227. Satake, H. Pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy versus standard of care chemotherapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Asian subgroup analysis of KEYNOTE-062 / H. Satake, K. Lee, H. Chung [et al.] // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 53. – № 3. – P. 221-229. – DOI 10.1093/jjco/hyac188.

228. Scheck, M. K. Gastroesophageal Oncology Highlights from the European Society for Medical Oncology Annual Meeting 2023 / M. K. Scheck, I. Ekmekciu, G. Sommerhauser [et al.] // *Oncology Research and Treatment*. – 2024. – Vol. 47. – № 5. – P. 224-228. – DOI 10.1159/000538324

229. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2024 / R. L. Siegel, A. N. Giaquinto, A. Jemal // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2024. – Vol. 74. – № 1. – P. 12-49. – DOI 10.3322/caac.21820

230. Sexton, R. E. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies / R. E. Sexton, M. Hallak, M. Diad [et al.] // *Cancer and Metastasis Reviews*. – 2020. – Vol. 39. – № 4. – P. 1179-1203. – DOI 10.1007/s10555-020-09925-3

231. Schulz, C. Neo FLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma – Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors / C. Schulz, F. Kullmann, V. Kunzmann [et al.] // International journal of cancer. – 2015. – Vol. 137. – № 3. – P. 678-685. – DOI 10.1002/ijc.29403

232. Shigemori, T. Soluble PD-L1 expression in circulation as a predictive marker for recurrence and prognosis in gastric cancer: direct comparison of the clinical burden between tissue and serum PD-L1 expression / T. Shigemori, V. Toiyama, Y. Okugawa [et al.] // Annals of surgical oncology. – 2019. – Vol. 26. – P.876-883. – DOI 10.1245/s10434-018-07112-x

233. Shitara, K. Trastuzumab deruxtecan or ramucirumab plus paclitaxel in gastric cancer / K. Shitara, E. Cutsen, M. Gumus [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2025. – Vol. 24. – № 393. – P.336-348. – DOI 10.1056/NEJMoa2503119

234. Shitara, K. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced gastric cancer: exploratory biomarker analysis of the randomized, phase 2 DESTINY-Gastric01 trial / K. Shitara, Y. Bang, S. Iwasa [et al.] // Nature medicine. – 2024. – Vol. 30. – № 7. – P. 1933-1942. – DOI 10.1038/s41591-024-02992-x

235. Shitara, K. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18. 2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial / K. Shitara, F. Lordick, Y. Bang [et al.] // The Lancet. – 2023. – Vol. 401. – № 10389. – P. 1655-1668. – DOI 10.1016/S0140-6736(23)00620-7

236. Shitara, K. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study / K. Shitara, S. Rha, L. Wyrwicz [et al.] // The Lancet Oncology. – 2024. – Vol. 25. – № 2. – P. 212-224. – DOI 10.1016/S1470-2045(23)00541-7

237. Shitara, K. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as perioperative therapy in locally advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: final analysis of the randomized, phase III KEYNOTE-585 study / K. Shitara [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2025. – Vol. 43. – № 29. – P. 3152-3159. – DOI 10.1200/JCO-25-00486

238. Sinnamon, A. J. Tumor regression grade and overall survival following gastrectomy with preoperative therapy for gastric cancer / A. J. Sinnamon, M. Savoldy, R. Mehta [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2023. – Vol. 30. – № 6. – P. 3580-3589. – DOI 10.1245/s10434-023-13151-w

239. Slagter, A. E. CRITICS-II: a multicentre randomised phase II trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemotherapy and subsequent chemoradiotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in resectable gastric cancer / A. E. Slagter, E. Jansen, W. Laarhoven [et al.] // *Bmc Cancer*. – 2018. – Vol. 18. – P. 1-12. – DOI 10.1186/s12885-018-4770-2

240. Smyth, E. C. Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival: an exploratory analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) trial / E. C. Smyth, A. Wotherspoon, C. Peckitt [et al.] // *JAMA oncology*. – 2017. – Vol. 3. – № 9. – P. 1197-1203. – DOI 10.1001/jamaoncol.2016.6762

241. Smyth, E. C. Analysis of 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) administration in MATTERHORN: A randomized, phase 3 study of durvalumab (D) plus FLOT in resectable gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma / E. C. Smyth, E. Custen, S. Al-Batran [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2026. – Vol. 44. – № 2. – P. 243. – DOI 10.1200/JCO.2026.44.2_suppl.343

242. Song, Y. Survival outcomes in patients with resectable gastric cancer treated with total neoadjuvant therapy / Y. Song, Y. Hirata, J. Ajani [et al.] // *Annals of surgical oncology*. – 2024. – Vol. 31. – № 10. – P. 6918-6930. – DOI 10.1245/s10434-024-15893-7

243. Sotnikova, T. N. Prognostic significance of PD-L1 expression as a potential predictor of survival in gastric cancer / T. N. Sotnikova, N. Danilova, T. Polushkina [et al.] // *Arkhiv Patologii.* – 2023. – Vol. 85. – № 4. – P. 18-23. – DOI 10.17116/patol20238504118
244. Su, H. Research progress of minimally invasive surgery for gastric cancer / H. Su, Z. Bu // *Chinese Journal of Cancer Research.* – 2023. – Vol. 35. – № 4. – P. 343. – DOI 10.21147/j.issn.1000-9604.2023.04.02
245. Su, L. POF (paclitaxel/oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin) vs. SOX/CAPOX/FOLFOX as a postoperative adjuvant chemotherapy for curatively resected stage III gastric cancer: Study protocol for a randomized controlled trial, FNF-014 trial / L. Su, S. Zhao, Y. Yin [et al.] // *Frontiers in Medicine.* – 2022. – Vol. 9. – P. 861777. – DOI 10.3389/fmed.2022.861777
246. Su, P. F. Progress in neoadjuvant therapy for gastric cancer / P. F. Su, J.C. Yu // *Oncology Letters.* – 2022. – Vol. 23. – № 6. – P. 172. – DOI 10.3892/ol.2022.13292
247. Sun, W. A phase II study of perioperative mFOLFOX chemotherapy plus pembrolizumab combination in patients with potentially resectable adenocarcinoma of the esophageal, gastroesophageal junction (GEJ), and stomach / W. Sun, N. Veeramachaneni, R. Al-Rajabi [et al.] // *Cancer Medical.* – 2023. – Vol. 12. – № 15. – P. 16098-16107. – DOI 10.1002/cam4.6263
248. Sun, S. Potential mechanism of traditional Chinese medicine intervention in gastric cancer: targeted regulation of autophagy / S. Sun, W. Yu, G. Zhang [et al.] // *Frontiers in Pharmacology.* – 2025. – Vol. 16. – P. 1548672. – DOI 10.3389/fphar.2025.1548672
249. Sung, H. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, G. Ferlay, R. Seigel [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians.* – 2021. – Vol. 71. – № 3. – P. 209-249. – DOI 10.3322/caac.21660

250. Sundar, R. Gastric cancer / R. Sundar, I. Nakayama, S. Markar [et al.] // The Lancet. – 2025. – Vol. 405. – № 10494. – P. 2087-2102. – DOI 10.1016/S0140-6736(25)00052-2
251. Tabernero, J. KEYNOTE-859: a Phase III study of pembrolizumab plus chemotherapy in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma / J. Tabernero, Y. Bang, E. Custem [et al.] // Future Oncology. – 2021. – Vol. 17. – № 22. – P. 2847-2855. – DOI 10.2217/fon-2021-0176
252. Tabernero, J. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study / J. Tabernero, P. Hoff, L. Shen [et al.] // The Lancet Oncology. – 2018. – Vol. 19. – № 10. – P. 1372-1384. – DOI 10.1016/S1470-2045(18)30481-9
253. Tan, P. Single-cell profiling of gastric cardia adenocarcinoma reveals drivers of cancer stemness and therapeutic targets / P. Tan, Y. Chu // Gut. – 2024. – T. 73. – № 1. – C. 1-2. – DOI 10.1136/gutjnl-2023-329887
254. Tang, J. ATG16L2 overexpression is associated with a good prognosis in colorectal cancer / J. Tang, D. Wang, Y. Shen [et al.] // Journal of gastrointestinal oncology. – 2021. – Vol. 12. – № 5. – P. 2192. – DOI 10.21037/jgo-21-495
255. Takahari, D. Phase 2 study of trastuzumab deruxtecan in the neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma (EPOC2003) / D. Takahari, A. Kawazoe, N. Machida [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 40. – № 16. – P. 4161. – DOI 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS4161
256. Terashima, M. ATTRACTION-5: A phase 3 study of nivolumab plus chemotherapy as postoperative adjuvant treatment for pathological stage III (pStage III) gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer / M. Terashima, Y. Kang, Y. Kim [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41. – № 16. – P. 4100. – DOI 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4000
257. The Cancer Genome Atlas-NCI and the NHGRI 2006.

258. Tie, J. et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer / J. Tie, Y. Wang, S. Lo [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 386. – № 24. – P. 2261-2272. – DOI 10.1038/s41591-025-03579-w
259. Tintelnot, J. Pembrolizumab and trastuzumab in combination with FLOT in the perioperative treatment of HER2-positive, localized esophagogastric adenocarcinoma—a phase II trial of the AIO study group (AIO STO 0321) / J. Tintelnot, A. Stein, S. Al-Batran [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1272175. – DOI 10.3389/fonc.2023.1272175
260. Tonutti, M. The role of technology in minimally invasive surgery: state of the art, recent developments and future directions / M. Tonutti, D. Elson, G. Yang [et al.] // *Postgraduate medical journal*. – 2017. – Vol. 93. – №. 1097. – P. 159-167. – DOI 10.1136/postgradmedj-2016-134311
261. Ueno, M. Pembrolizumab for advanced biliary adenocarcinoma: Results from the multicohort, phase II KEYNOTE-158 study / M. Ueno, S. Paul, D. Oh [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2018. – Vol. 29. – P. 210. – DOI 10.1002/ijc.33013
262. Valkema, M. J. The effectivity of targeted therapy and immunotherapy in patients with advanced metastatic and non-metastatic cancer of the esophagus and esophago-gastric junction / M. J. Valkema, B. Mostert, S. Lagarde [et al.] // *Updates in Surgery*. – 2023. – Vol. 75. – № 2. – P. 313-323. – DOI 10.1007/s13304-022-01327-0
263. Van Cutsem, E. Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-gastrointestinal cancer group / E. Van Cutsem, C. Velde, A. Roth [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2008. – Vol. 44. – № 2. – P. 182-194. – DOI 10.1016/j.ejca.2007.11.001
264. Wagner, A. D. EORTC-1203-GITCG-the “INNOVATION”-trial: Effect of chemotherapy alone versus chemotherapy plus trastuzumab, versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab, in the perioperative treatment of HER2 positive, gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma on pathologic response rate: a

randomized phase II-intergroup trial of the EORTC-Gastrointestinal Tract Cancer Group, Korean Cancer Study Group and Dutch Upper GI-Cancer group / A. D. Wagner, H. Grabsch, M. Mauer [et al.] // BMC cancer. – 2019. – Vol. 19. – P. 1-9. – DOI 10.1186/s12885-019-5675-4

265. Wang, X. Autophagy inhibition enhances PD-L1 expression in gastric cancer / X. Wang, W. Wu, J. Gao [et al.] // Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. – 2019. – Vol. 38. – P. 1 – 14. – DOI 10.1186/s13046-19-1148-5

266. Wagner A. D. et al. Integration of trastuzumab (T), with or without pertuzumab (P), into perioperative chemotherapy (CT) of HER-2 positive gastric (GC) and esophagogastric junction cancer (EGJC): First results of the EORTC 1203 INNOVATION study, in collaboration with the Korean Cancer Study Group, and the Dutch Upper GI Cancer group / A. D. Wagner, H. Grabch, M. Mauer [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41. – № 16. – P. 4057. – DOI 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4057

267. Wainberg, Z. A. Event-free survival as a surrogate for overall survival in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a meta-analysis in the neoadjuvant±adjuvant setting / Z. A. Wainberg, J. Xie, A. Valderrama [et al.] // Clinical Cancer Research. – 2023. – Vol. 29. – № 7. – P. 1360-1367. – DOI 10.1158/1078-0432.CCR-22-2920

268. Wakatsuki, K. Clinical impact of tumor-infiltrating CD45RO+ memory T cells on human gastric cancer / K. Wakatsuki, M. Sho, I. Yamato [et al.] // Oncology reports. – 2013. – Vol. 29. – № 5. – P. 1756-1762. – DOI 10.3892/or.2013.2302

269. Wang, K. Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer / K. Wang, J. Kan, C. Yuen [et al.] // Nature genetics. – 2011. – Vol. 43. – № 12. – P. 1219-1223. – DOI 10.1038/ng.982

270. Wang, H. Long-term outcomes after endoscopic submucosal dissection for relative indication early gastric cancer in nonsurgical candidates / H. Wang, M. Nguyen, S. Gupta [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. – 2024. – Vol. 100. – № 4. – P. 647-659.– DOI 10.1016/j.gie.2024.03.032

271. Wang, P. Prognostic and predictive factors in advanced upper gastrointestinal cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis of the current evidence / P. Wang, P. Chen, V. Yang [et al.] // BMC cancer. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 1249. – DOI 10.1186/s12885-024-12998-w
272. Wang, F. H. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2023 / F. H. Wang, X. Zhang, L. Tang [et al.] // Cancer Communications. – 2024. – Vol. 44. – № 1. – P. 127-172. – DOI 10.1002/cac2.12516
273. Wu, Y. A systematic review of the latest progress of drug resistance and clinical application of immunotherapy in renal cell carcinoma in the past five years based on bibliometrics / Y. Wu, J. Liang, Y. Liang [et al.] // Human Vaccines & Immunotherapeutics. – 2025. – Vol. 21. – № 1. – P. 2532954. – DOI 10.1080/21645515.2025.2532954
274. Xu, Y. Rapamycin promotes the intestinal barrier repair in ulcerative colitis via the mTOR/PBLD/AMOT signaling pathway / Y. Xu, J. Ou, C. Zhang [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. – 2024. – Vol. 1870. – № 7. – P. 167287. – DOI 10.1016/j.bbadis.2024.167287
275. Yang, J. H. Discordancy and changes in the pattern of programmed death ligand 1 expression before and after platinum-based chemotherapy in metastatic gastric cancer / J. H. Yang, K. Taylor, O. Bayer [et al.] // Gastric Cancer. – 2019. – Vol. 22. – P.147-154. – DOI 10.3205/000339
276. Yamashita, K. Prognostic impacts of the combined positive score and the tumor proportion score for programmed death ligand-1 expression by double immunohistochemical staining in patients with advanced gastric cancer / K. Yamashita, M. Iwatsuki, K. Harada [et al.] // Gastric Cancer. – 2020. – Vol. 23. – P. 95-104. – DOI 10.1007/s10120-019-00999-9
277. Yanai, H. Endoscopic ultrasonography and endoscopy for staging depth of invasion in early gastric cancer: a pilot study / H. Yanai, Y. Matsumo, T. Harada

[et al.] // Gastrointestinal endoscopy. – 1997. – Vol. 46. – № 3. – P. 212-216. – DOI 10.1016/s0016-5107(97)70088-9

278. Yang, H. Long-term efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for the treatment of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: the NEOCRTEC5010 randomized clinical trial / H. Yang, H. Liu, Y. Chen [et al.] // JAMA surgery. – 2021. – Vol. 156. – № 8. – P. 721-729. – DOI 10.1001/jamasurg.2021.2373

279. Yap, D. Effectiveness of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis including low PD-L1 subgroups / D. Yap, L. Leone, N. Wong [et al.] // JAMA oncology. – 2023. – Vol. 9. – № 2. – P. 215-224. – DOI 10.1001/jamaoncol.2022.5816

280. Ychou, M. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial / M. Ychou, V. Boige, G. Pignon [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 29. – № 13. – P. 1715-1721. – DOI 10.1200/JCO.2010.33.0597

281. Yeh, J. H. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced gastric cancer: where are we at? / J. H. Yeh, Y. Yeh, H. Tsai [et al.] // Cancers. – 2022. – Vol. 14. – № 12. – P. 3026. – DOI 10.3390/cancers14123026

282. Ying, J. The expression of the PI3K/AKT/mTOR pathway in gastric cancer and its role in gastric cancer prognosis / J. Ying, Q. Xu, B. Liu [et al.] // OncoTargets and therapy. – 2015. – Vol. 1. – № 8. – P. 2427-2433. – DOI 10.2147/OTT.S88592

283. Yonemura, Y. Postoperative results of left upper abdominal evisceration for advanced gastric cancer / Y. Yonemura, N. Nojima, E. Bandou [et al.] // Hepato-gastroenterology. – 2000. – Vol. 47. – № 32. – P. 571-574.

284. Yoon, H. LBA-1 RATIONALE-306: Randomized, global, placebo-controlled, double-blind phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous

cell carcinoma (ESCC) / H. Yoon, J. Xu, K. Kato [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2022. – Vol. 33. – P. S375. – DOI 10.1016/S1470-2045(23)00108-0

285. Yoshinami, Y. 415P Safety and short-term efficacy of neoadjuvant FLOT therapy in patients with resectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma / Y. Yoshinami, S. Yamamoto, K. Shiraishi [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2024. – Vol. 35. – P. S168. – DOI 10.1007/s10388-025-01160-5

286. Yu, J. Effect of S-1 plus oxaliplatin compared with fluorouracil, leucovorin plus oxaliplatin as perioperative chemotherapy for locally advanced, resectable gastric cancer: a randomized clinical trial / J. Yu, Y. Gao, L. Chen [et al.] // *JAMA network open*. – 2022. – Vol. 5. – № 2. – P. 220426-220426. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2022.0426

287. Yu, P. Deep targeted sequencing and its potential implication for cancer therapy in Chinese patients with gastric adenocarcinoma / P. Yu, Y. Wang, Y. Yu [et al.] // *The Oncologist*. – 2021. – Vol. 26. – № 5. – P. 756-768. – DOI 10.1002/onco.13695

288. Yu, R. TP53 Co-Mutational Features and NGS-Calibrated immunohistochemistry threshold in gastric cancer / R. Yu, T. Sun, X. Zhang [et al.] // *OncoTargets and therapy*. – 2021. – P. 4967-4978. – DOI 10.2147/OTT.S321949

289. Yu, L. Attacking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for targeted therapeutic treatment in human cancer / L. Yu, J. Wei, P. Liu // *Seminars in cancer biology*. – Academic Press – 2022. – Vol. 85. – P. 69-94. – DOI 10.1016/j.semcancer.2021.06.019

290. Yuan, S. Q. Perioperative toripalimab and chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer: a randomized phase 2 trial / S. Yuan, R. Nia, Y. Jin [et al.] // *Nature Medicine*. – 2024. – Vol. 30. – № 2. – P. 552-559. – DOI 10.1038/s41591-023-02721-w

291. Zhang, J. In silico and in vitro assessment of TP53, ATM, RAD51, and BAX genes in gastric cancer and their contribution to radiotherapy resistance / J. Zhang, P. He // *Hereditas*. – 2025. – Vol 162. – № 1. – P. 125. – DOI 10.1186/s41065-025-00496-3

292. Zhang, J. Correction: Targeting the autophagy promoted antitumor effect of T-DM1 on HER2-positive gastric cancer / J. Zhang, J. Fan, X. Zeng [et al.] // *Cell Death & Disease*. – 2023. – Vol. 14. – № 9. – P. 633. – DOI 10.1038/s41419-023-06061-y

293. Zhang, X. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial / X. Zhang, H. Liang, Z. Li [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2021. – Vol. 22. – № 8. – P. 1081-1092. – DOI 10.1016/S1470-2045(21)00297-7

294. Zhang, H. Endoscopic submucosal dissection with adjuvant chemotherapy for early gastric cancer: Unnecessary complexity or added benefit? A real-world data analysis / H. Zhang, S. Zheng // *World Journal Gastrointestinal Oncology*. – 2026. – Vol. 18. – № 1. – P. 1081-1092.

295. Zhang, X. Next-generation sequencing identifies potential mechanisms of primary resistance to trastuzumab-containing therapies in HER2-positive gastric cancer: Analysis based on real-world data and online databases / X. Zhang, N. Lui, S. Song [et al.] // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. – 2025. – Vol. 21. – № 1. – P. 2555502. – DOI 10.1080/21645515.2025.2555502

296. Zhang, L. Xenophagy in *Helicobacter pylori* and Epstein–Barr virus-induced gastric cancer / L. Zhang, J. Sung, J. Yu [et al.] // *The Journal of pathology*. – 2014. – Vol. 233. – №. 2. – P. 103-112. – DOI 10.1002/path.4351

297. Zeng, Y. Molecular pathogenesis, targeted therapies, and future perspectives for gastric cancer / Y. Zeng, R. U. Jin // *Seminars in cancer biology*. – Academic Press, 2022. – Vol. 86. – P. 566-582. – DOI 10.1016/j.semcancer.2021.12.004

298. Zeng, Z. Progress and prospects of biomarker-based targeted therapy and immune checkpoint inhibitors in advanced gastric cancer / Z. Zeng, Q. Zhu // *Frontiers in Oncology*. – 2024. – Vol. 14. – P. 1382183. – DOI 10.3389/fonc.2024.1382183

299. Zheng, Z. Pembrolizumab combined with chemotherapy versus placebo combined with chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer in China: a cost-effectiveness analysis / Z. Zheng, X. Song, H. Cai [et al.] // *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. – 2024. – Vol. 24. – № 8. – P. 1017-1025. – DOI 10.1080/14737167.2024.2378986

300. Zheng, X. Curcumin induces autophagy-mediated ferroptosis by targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in gastric cancer / X. Zheng, J. Liu, W. Hu [et al.] // *The Turkish Journal of Gastroenterology*. – 2024. – Vol. 35. – № 8. – P. 625. – DOI 10.5152/tjg.2024.23526

301. Zeng, H. Induction Chemotherapy Followed by Immunotherapy Increases Pathological Complete Response Rate in dMMR/MSI-H Gastric Cancer: A Retrospective Cohort Study / H. Zeng, Y. Wu, Z. Zhang [et al.] // *ImmunoTargets and Therapy*. – 2026. – Vol. 9. – № 15. – P. 1-11. – DOI 10.2147/ITT.S564230

302. Zheng, S. A two centers study of postoperative adjuvant chemotherapy with S-1 versus SOX/XELOX regimens for gastric cancer after D2 resection: a cohort study / S. Zheng, Y. Zhou, Y. Sun [et al.] // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2019. – Vol. 84. – № 4. – P. 819-827. – DOI 10.1007/s00280-019-03911-5

303. Zhou, H. Synergistic induction of autophagy in gastric cancer by targeting CDK4/6 and MEK through AMPK/mTOR pathway / H. Zhou, G. Li, L. Kan [et al.] // *Heliyon*. – 2024. – Vol. 10. – № 9. – DOI 10.1016/j.heliyon.2024.e30475

304. Zhou, L. STROBE-clinical characteristics and prognosis factors of gastric cancer in young patients aged ≤ 30 years / L. Zhou, Z. Jiang, W. Gu [et al.] // *Medicine*. – 2021. – Vol. 100. – № 26. – P. 26336. – DOI 10.1097/MD.00000000000026336

305. Zhou, H. Autophagy regulation and its role in gastric cancer and colorectal cancer / H. Zhou, M. Yuan M, Q. Yu [et al.] // *Cancer Biomarkers*. – 2016. – Vol. 17. – № 1. – P. 1-10. – DOI 10.3233/CBM-160613

306. Zhu, M. Pembrolizumab in combination with neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction / M. Zhu, C. Chen, N. Foster [et al.] // Clinical Cancer Research. – 2022. – Vol. 28. – № 14. – P. 3021-3031. – DOI 10.1158/1078-0432.CCR-22-0413