



© Н.П. Беляк<sup>1,2</sup>, Р.В. Орлова<sup>1,2</sup>, Г.А. Раскин<sup>2,3</sup>, С.И. Кутукова<sup>2,4</sup>,  
 А.В. Андросова<sup>1,2</sup>, Е.А. Каледина<sup>2</sup>, Ю.В. Пелипась<sup>2,3</sup>

## Внутриопухолевая гетерогенность рака желудка

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup>Общество с ограниченной ответственностью «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Natalia P. Belyak<sup>1,2</sup>, Rashida V. Orlova<sup>1,2</sup>, Grigoriy A. Raskin<sup>2,3</sup>, Svetlana I. Kutukova<sup>2,4</sup>,  
 Aleksandra V. Androsova<sup>1,2</sup>, Ekaterina A. Kaledina<sup>2</sup>, Yuri V. Pelipasya<sup>2,3</sup>

## Intratumor Heterogeneity of Gastric Cancer

<sup>1</sup>St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>SPb SBH «City Clinical Oncology Dispensary», St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup>Medical Institute named after Berezin Sergey, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>4</sup>First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** Гетерогенность рака желудка включает в себя не только межопухолевую гетерогенность от пациента к пациенту, но и вариации в пределах одной опухоли (внутриопухолевая гетерогенность).

**Материалы и методы.** В анализ было включено 69 пациентов с верифицированным раком желудка I–III стадий, получавших лечение и наблюдение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с января 2021 по март 2024 гг. С помощью иммуногистохимического исследования в 138 доступных послеоперационных образцах (от 69 пациентов) нами произведена оценка: уровня экспрессии HER2/neu, выявления наличие/отсутствие признаков MSI, уровня экспрессии PD-L1, уровня экспрессии рецептора/амплификация FGFR2, РНК вируса Эпштейна-Барр в первичной опухоли и в метастатически измененном регионарном лимфатическом узле.

**Результаты.** Гетерогенность по уровню экспрессии HER2/neu была зарегистрирована в 5 (7,2 %) образцах. Признаки MSI выявлены в 6/69 (8,7 %) образцах и характеризовались всегда выпадением PMS2 и MLH1. В 2 случаях наблюдалась гетерогенность. Сверхэкспрессия/амплификация FGFR2 (3+) выявлена в 5 случаях (7,2 %), гетерогенность была выявлена только в 1 образце. Случаев РНК вируса Эпштейна-Барр (EBER1) не выявлено. В 15/69 образцах (21,7 %) встречалась гетерогенность уровня экспрессии PD-L1. Как в образцах первичной опухоли, так и в материале регионарных лимфатических узлов основным экспрессором PD-L1 были иммунные, а не опухолевые клетки. Многофакторный анализ показал значимое влияние уровня экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках метастатического лимфатического узла (TPS)  $\geq 1$  ( $p = 0,014$ ), уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках первичной опухоли (как % площади под позитивными иммунными клетками от площади опухоли)  $\leq 3$  ( $p = 0,009$ ), уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках метастатического лимфатического узла  $\leq 1$  ( $p = 0,044$ ).

**Introduction.** Gastric cancer heterogeneity includes not only intertumor heterogeneity from patient to patient, but also variation within a single tumor (intratumor heterogeneity).

**Materials and Methods.** The analysis included 69 patients with verified stage I-III gastric cancer who received treatment and observation at the St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary from January 2021 to March 2024. Using an immunohistochemical study in 138 available postoperative samples (from 69 patients), we assessed: HER2/neu expression level, presence/absence of MSI signs, PD-L1 expression level, FGFR2 receptor expression level/amplification, Epstein-Barr virus encoded RNAs (EBER1) in the primary tumor and in the metastatic regional lymph node.

**Results.** Heterogeneity in HER2/neu expression levels was recorded in 5 (7.2 %) samples. Signs of MSI were detected in 6/69 (8.7 %) samples and were always characterized by loss of PMS2 and MLH1. Heterogeneity was observed in 2 cases. Overexpression/amplification of FGFR2 (3+) was detected in 5 cases (7.2 %), heterogeneity was detected only in 1 sample. No cases of Epstein-Barr virus encoded RNAs (EBER1) have been identified. In 15/69 samples (21.7 %), there was heterogeneity in the level of PD-L1 expression. In both primary tumor samples and regional lymph node material, immune cells rather than tumor cells were the main PD-L1 expressors. Multivariate analysis showed a significant effect of PD-L1 expression in metastatic lymph node tumor cells (TPS)  $\geq 1$  ( $p = 0.014$ ), PD-L1 expression on immune cells of the primary tumor (as a percentage of the area under positive immune cells relative to the tumor area)  $\leq 3$  ( $p = 0.009$ ), PD-L1 expression on immune cells of metastatic lymph nodes  $\leq 1$  ( $p = 0.044$ ).

**Выводы.** Полученные данные поднимают вопрос о необходимости проведения дополнительных биопсий из первичной опухоли и метастатических очагов для корректного выявления молекулярно-генетического подтипа заболевания.

**Ключевые слова:** рак желудка; гетерогенность; безрецидивная выживаемость; PD-L1; CPS

**Для цитирования:** Беляк Н.П., Орлова Р.В., Раскин Г.А., Кутукова С.И., Андросова А.В., Каледина Е.А., Пелипась Ю.В. Внутриопухолевая гетерогенность рака желудка. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 903-909.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-903-909

✉ Контакты: Беляк Наталья Петровна, drnpb@mail.ru

## Введение

Высокая смертность от рака желудка (РЖ) в основном связана с поздней диагностикой и плохим ответом заболевания на доступные терапевтические подходы. Одной из причин, которая может объяснить неблагоприятные клинические исходы терапии РЖ, является крайне гетерогенная природа этого заболевания. Неоднородность опухоли может быть обусловлена генетическими изменениями, эпигенетическими событиями, взаимодействиями между опухолевыми клетками и микроокружением, а также взаимодействиями между различными клонами/популяциями опухолевых клеток внутри опухоли. Такая неоднородность включает в себя макроскопические и микроскопические особенности, а также молекулярные изменения. В настоящее время при клиническом ведении пациентов с РЖ принимается во внимание несколько особенностей. Адекватное хирургическое лечение или эндоскопическая резекция при ранней стадии заболевания являются основой лечебного подхода [1]. Химиотерапевтические режимы (FLOT, FOLFOX, XELOX) активно используются в качестве (нео)адьювантной терапии, а также в качестве терапии первой линии у пациентов с местно-распространенным и нерезектабельным РЖ. В целом частота объективного ответа на химиотерапию колеблется от 20 до 40 %, что указывает на различную клиническую эффективность у разных пациентов, вероятно, вызванную лежащей в основе ответа на терапию биологической гетерогенностью [2]. В дополнение к традиционным химиотерапевтическим режимам в качестве новых терапевтических стратегий появились таргетные препараты, способные влиять на специфические пути онкогенеза. Однако эти методы лечения предлагают лишь ограниченное преимущество в выживаемости в несколько месяцев (1,5–2,2 мес.) [3–6]. Другие биологические агенты (например, цетуксимаб и панитумумаб, моноклональные антитела против EGFR) не продемонстрировали улучшения выживаемости при РЖ [7–8]. Совсем недавно были исследованы иммунотерапевтические подходы, способ-

**Conclusions.** The data obtained raise the question of the need for additional biopsies from the primary tumor and metastatic lesions to correctly identify the molecular genetic subtype of the disease.

**Keywords:** gastric cancer; heterogeneity; progression-free survival; PD-L1; CPS

**For Citation:** Natalia P. Belyak, Rashida V. Orlova, Grigoriy A. Raskin, Svetlana I. Kutukova, Aleksandra V. Androsova, Ekaterina A. Kaledina, Yuri V. Pelipas. Intratumor heterogeneity of gastric cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 903-909. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-903-909

ные повлиять на уклонение опухолевых клеток от иммунного надзора и представляющие собой новые привлекательные терапевтические стратегии для пациентов с РЖ [9–12].

Рак желудка морфологически очень неоднороден. На основании этого предложено большое количество гистопатологических классификаций, однако сосуществование различных морфологических компонентов в одной и той же опухоли встречается довольно часто, что усложняет гистологическую классификацию.

Знаковое исследование молекулярной стратификации РЖ было проведено исследовательской группой Атласа генома рака (TCGA) [13], которая предложила четырехуровневую молекулярную классификацию, которая выделяет: (1) Эпштейн-Барр-положительный (EBV+) РЖ, характеризующийся мутациями PIK3CA, частой амплификации JAK2 и PD-L1 и высоким уровнем гиперметилирования ДНК, (2) РЖ с микросателлитной нестабильностью (MSI), характеризующийся гиперметилированием ДНК и выпадением белков репарации; (3) геномно-стабильный РЖ, связанный с диффузной морфологией и точечными мутациями CDH1 и RHOA, как было подтверждено предыдущими исследованиями [14–16]; и (4) РЖ с хромосомной нестабильностью (CIN), демонстрирующей кишечную морфологию, высокую частоту мутации TP53 и амплификацию тирозинкиназных рецепторов (TKR).

Фенотипическая и молекулярная гетерогенность РЖ охватывает не только межопухолевую гетерогенность, как обсуждалось выше, но и внутриопухолевую. Внутриопухолевая гетерогенность была описана как новый признак злокачественных опухолей, который позволяет опухолевым клеткам самоорганизовываться, инвазировать, метастазировать и развивать лекарственную устойчивость посредством клональной эволюции [17–18]. Внутриопухолевая гетерогенность представляет собой вариацию различных клонов в пределах одной опухоли (пространственная неоднородность) [19], между первичной опухолью и рецидивом болезни (временная неоднородность) и между первич-

ной опухолью и различными метастатическими очагами. Предполагается, что внутриопухольевая гетерогенность будет иметь важное значение для диагностики и классификации опухолей, прогноза и терапевтической резистентности [20]. Учитывая, что каждая опухоль представляет собой гетерогенное образование, ограниченное число образцов, получаемых при биопсии, поднимают важные вопросы, касающиеся репрезентативности полученных гистологических характеристик субклона и возможность их трансляции на всю опухоль в целом. Это также влияет на правильную оценку прогностических биомаркеров (например, экспрессия HER2) и даже гистологического диагноза [21]. Смешанная форма РЖ является прототипом морфологической внутриопухольевой гетерогенности, т. к. она состоит, по определению, из различных гистологических паттернов в пределах одной и той же опухоли [22]. Это яркий пример того, как внутриопухольевая гетерогенность может ограничить правильный патоморфологический диагноз и прогностическую оценку пациента.

Поскольку пластичность (адаптивность) опухоли, а также меж- и внутриопухольевая гетерогенность считаются предполагаемыми факторами неэффективности лечения, крайне важно изучить и понять влияние гетерогенности РЖ для разработки более эффективных терапевтических режимов. Поэтому в нашей работе мы попытались изучить внутриопухольевую гетерогенность РЖ с морфологической и молекулярной точек зрения, сосредоточив внимание на прогностической ее значимости. Цель нашего исследования была следующей: определить частоту встречаемости внутриопухольевой гетерогенности по HER2neu, MSI-H/dMMR, экспрессии PD-L1, экспрессии/амплификации FGFR, РНК вируса Эпштейна-Барр в первичной опухоли и метастазах в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) у пациентов с местнораспространенными стадиями первичной аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного соединения, которым

первым этапом было проведено радикальное хирургическое лечение.

### Материалы и методы

В анализ было включено 69 пациентов с верифицированным РЖ I–III стадий, получавших лечение и наблюдение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с января 2021 по март 2024 гг. Основными критериями включения были:

- 1) Возраст старше 18 лет;
- 2) Морфологически подтвержденный диагноз местнораспространенного РЖ или пищеводно-желудочного соединения (Т любое N+);
- 3) Радикальное хирургическое лечение (включая лимфодиссекцию) в анамнезе, выполненное первым этапом;
- 4) Согласие пациента предоставить блоки и стекла с последующим участием в исследовании;
- 5) Наличие минимум двух парафиновых блоков с образцом первичной опухоли и метастатически пораженными регионарными ЛУ.

Распределение по полу было следующим: 43 (62,3 %) мужчины и 26 (37,7 %) женщин, в возрасте от 32 до 82 лет (средний возраст составил  $65,2 \pm 11,5$  лет (95 % ДИ 62,4–67,9)). Доля пациентов с кишечным типом аденокарциномы желудка по классификации Laurén's составила 49 (71,0 %), с диффузным типом — 20 (29,0 %).

С помощью иммуногистохимического исследования в 136 доступных образцах (от 69 пациентов) нами произведена оценка:

- уровня экспрессии рецептора эпидермального фактора роста 2 типа (HER2/neu);
- выявления наличие/отсутствие признаков микросателлитной нестабильности;
- уровня экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 типа (PD-L1);
- уровня экспрессии рецептора/амплификация гена фактора роста фибробластов 2 типа (FGFR2);

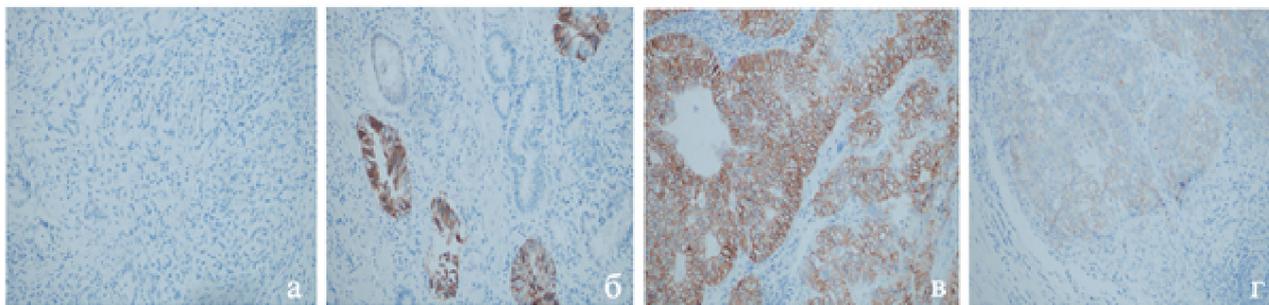


Рис. 1. Гетерогенность сверхэкспрессии HER2:

а-б. Случай 1 с гетерогенностью экспрессии в первичной опухоли (б), но мтс в ЛУ — HER2-отриц.; в-г. Случай 2 с низкой экспрессией (1+, г) в первичной опухоли и высокой экспрессией HER2 в метастазе (в) (Ув. 200)

Fig. 1. Heterogeneity of HER2 overexpression:

а-б. Case 1 with heterogeneity of expression in the primary tumor (б), but metastasis in the lymph node is HER2-negative; в-г. Case 2 with low expression (1+, г) in the primary tumor and high expression of HER2 in the metastasis (в) (× 200)

– определение РНК вируса Эпштейна-Барр методом хромогенной гибридизации *in situ* (EBER1).

С целью выявления признаков внутриопухолевой гетерогенности анализу были подвергнуты: материал первичной опухоли; материал метастатически измененных регионарных ЛУ.

### Результаты

Наличие экспрессии HER2/neu было выявлено в 9 первичных опухолях (13,0 %), 8 образцах метастаза в ЛУ (11,6 %). Гетерогенность по уровню экспрессии HER2/neu была зарегистрирована

в 5 (7,2 %) образцах. В двух образцах уровень экспрессии HER2/neu 2+ был зарегистрирован в ткани первичной опухоли, с отсутствием экспрессии в метастатически измененных регионарных ЛУ. В одном случае в первичной опухоли присутствовало 2 клон: как с наличием HER2/neu экспрессии, так и с ее отсутствием HER2/neu (2 % клеток имели гиперэкспрессию 3+), при этом в метастазе регионарного ЛУ определялся только клон с гиперэкспрессией HER2/neu. В двух случаях гиперэкспрессия HER2/neu определялась только в опухолевых клетках регионарного ЛУ при полном отсутствии признаков экспрессии в первичной опухоли.

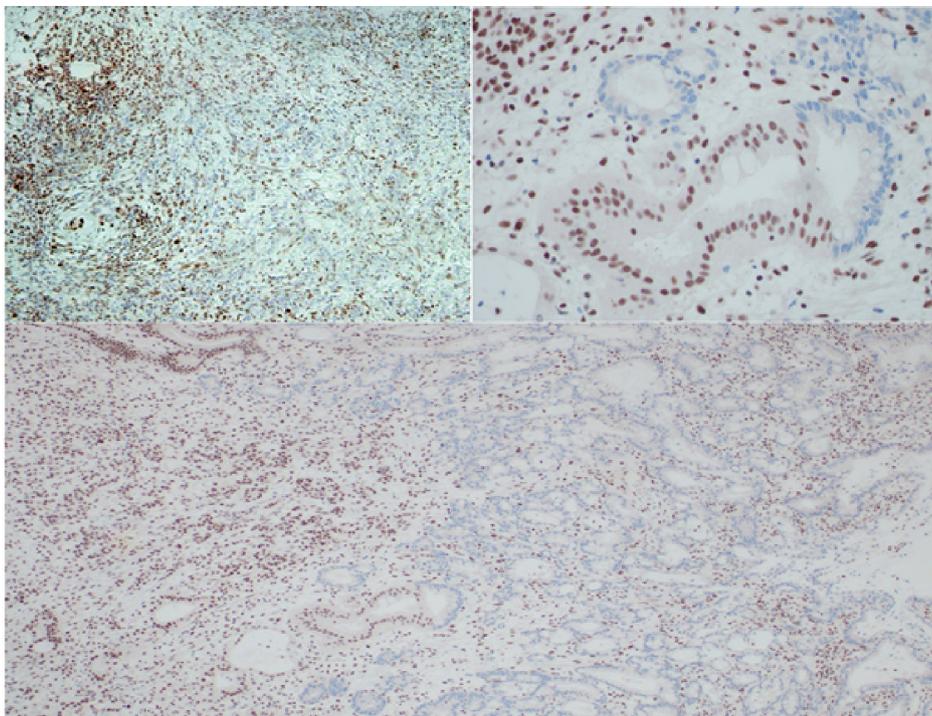


Рис. 2. Случай внутриопухолевой гетерогенности по MSI-H/dMMR (Ув. 200)  
Fig. 2. Case of intratumor heterogeneity according to MSI-H/dMMR ( $\times 200$ )

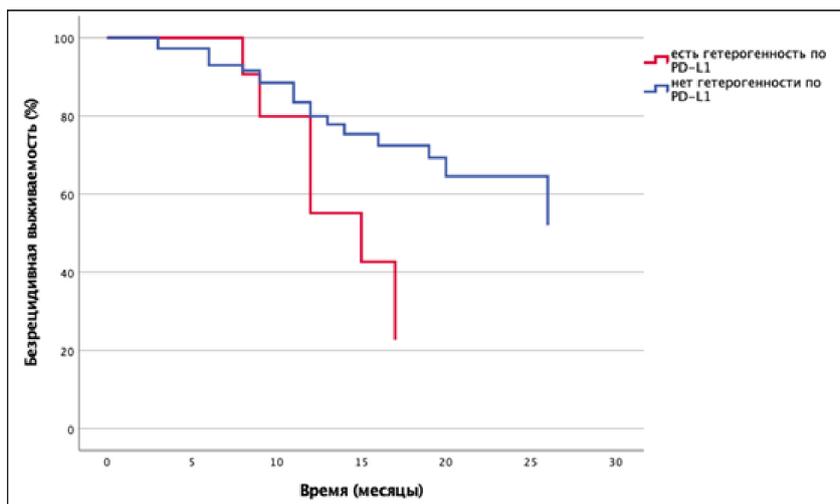


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в зависимости от наличия гетерогенности по PD-L1 в первичной опухоли и лимфатическом узле (результаты многофакторного анализа)  
Fig. 3. PFS based on the presence of PD-L1 heterogeneity in the primary tumor and lymph node (results of multifactorial analysis)

Нарушение компонентов белков системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК, обеспечивающих микросателлитную стабильность, были выявлены в 6/69 (8,7 %) образцах и характеризовались всегда выпадением PMS2 и MLH1. В двух случаях наблюдалась гетерогенность. Первый случай: только первичная опухоль характеризовалась dMMR (10 % клеток характеризовались выпадением PMS2 и MLH1), а метастазы в лимфоузлах — pMMR (рис. 2).

Второй случай: как первичная опухоль, так и метастаз в регионарный ЛУ характеризовались гетерогенным статусом dMMR (40 % клеток с признаками MMR-дефицита — выпадением PMS2 и MLH1).

Наиболее часто в 15/69 образцах (21,7 %) встречалась гетерогенность уровня экспрессии PD-L1. Как в образцах первичной опухоли, так и в материале регионарных ЛУ основным экспрессором PD-L1 были иммунные, а не опухолевые клетки. А в большинстве образцов показатель CPS был значимо выше в материале первичной опухоли. Уровень CPS = 0 встречался в 14 случаях первичной опухоли и 19 случаях метастатического поражения ЛУ. Уровень CPS до 5 встречался в 43 случаях первичной опухоли и 44 случаев метастазов в ЛУ. Уровень CPS 6–10 встречался в 15 образцах первичной опухоли и в 15 образцах метастатической опухоли. Уровень CPS более 11 встречался в 10 образцах первичной опухоли и в 8 образцах метастатической.

Медиана уровня CPS составила 3,0 как в первичной опухоли [1,5; 5,0], так и в метастатически измененном ЛУ [1,0; 7,0]. Уровни CPS в первичной опухоли и метастазах в ЛУ значимо не различались ( $p = 0,576$ ).

Сверхэкспрессия/амплификация FGFR2 (3+) выявлена в 5 случаях (7,2 %). В одном случае амплификация гена была обнаружена в первичной опухоли, которая «потерялась» в метастазах.

Случаев обнаружения РНК вируса Эпштейна-Барр (EBER1) не выявлено.

Медиана БРВ в группе пациентов с отсутствием экспрессии PD-L1 как в опухолевых, так и в иммунных клетках первичной опухоли (CPS = 0) составила 14,0 мес. (95 % ДИ 9,7–18,3). В группе больных с CPS = 1–5 в первичной опухоли медиана БРВ составила 26,0 мес. Медианы безрецидивной выживаемости в группах пациентов с уровнем CPS = 6–10 и превышающим 10 в первичной опухоли на момент среза данных еще не достигнуты. Значимой разницы при сравнении кривых безрецидивной выживаемости в зависимости от уровня CPS в первичной опухоли мы не получили ( $p = 0,179$ ).

Показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от уровня CPS в метастатически измененном лимфатическом узле аналогичны

показателям БРВ в зависимости от уровня CPS в первичной опухоли.

Медиана БРВ в группе больных с отсутствием экспрессии PD-L1 как в опухолевых, так и в иммунных клетках первичной опухоли CPS = 0 составила 14,0 мес. (95 % ДИ 6,3–21,7). В группе больных с CPS = 1–5 медиана БРВ составила 20,0 мес. (95 % ДИ 10,6–29,4). Медианы безрецидивной выживаемости в группах пациентов с уровнем CPS = 6–10 и превышающим 10 в метастазе на момент среза данных еще не достигнуты. Статистически значимой разницы при сравнении кривых выживаемости получено не было ( $p = 0,188$ ).

Медиана безрецидивной выживаемости в группе больных с наличием гетерогенности по экспрессии PD-L1 в опухоли и в метастатическом очаге составила 17,0 мес., что на 9 мес. меньше, чем в группе больных без признаков гетерогенности опухоли по экспрессии PD-L1, где БРВ составила 26,0 мес. (95 % ДИ 16,3–35,7), но выявленные различия были статистически незначимы ( $p = 0,705$ ).

В группе больных без признаков гетерогенности по экспрессии HER2/neu медиана безрецидивной выживаемости составила 26,0 мес., что на 10,0 мес. превысило медиану безрецидивной выживаемости в группе больных, где в первичной опухоли и метастатически измененном ЛУ были признаки наличия гетерогенности, в которой медиана БРВ составила 16,0 мес. (95 % ДИ 10,0–22,0). Данные различия были статистически незначимы ( $p = 0,943$ ).

Наличие гетерогенности dMMR, напротив, показывало обратную тенденцию: у больных без признаков гетерогенности по dMMR медиана БРВ составила 20,0 мес. (95 % ДИ 11,4–28,6), а в группе больных, в опухоли которых была выявлена гетерогенность по dMMR, медиана БРВ на момент среза данных не достигнута (средняя БРВ составила 39,0 мес. (95 % ДИ 28,3–49,7), однако данные различия также были статистически незначимы ( $p = 0,164$ ).

На следующем этапе исследования, с целью выявления независимых факторов, влияющих на риск прогрессирования заболевания нами проведен многофакторный анализ путем построения регрессионной модели Кокса (с использованием метода пошагового исключения Вальда). В анализ были включены пол, возраст пациентов, стадия опухолевого процесса, тип опухоли по Laurén's, уровень экспрессии PD-L1 на мембране опухолевых клеток в первичной опухоли (TPS), уровень экспрессии PD-L1 на мембране опухолевых клеток в метастатическом ЛУ (TPS), уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках в первичной опухоли (IC, оцениваемый как % площади под позитивными иммунными клетка-

**Таблица 1. Многофакторный анализ влияния уровней экспрессии PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках местнораспространенного рака желудка на выживаемость без прогрессирования больных**  
**Table 1. Multifactorial analysis of the impact of PD-L1 expression levels in tumor and immune cells of locally advanced gastric cancer on progression-free survival of patients**

Показатель	Exp (B)	95 % ДИ	p-value
Уровень экспрессии PD-L1 опухолевых клеток метастатического ЛУ $\geq 1$	0,11	0,02–0,63	0,014
Уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках первичной опухоли $\leq 3$	0,24	0,08–0,70	0,009
Уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках метастатического ЛУ $\leq 1$	0,42	0,81–0,98	0,044

ми от площади опухоли), уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках в метастатическом ЛУ (IC, оцениваемый как % площади под позитивными иммунными клетками от площади опухоли), уровень CPS в первичной опухоли и уровень CPS в метастатическом ЛУ.

Независимыми факторами, оказывающими значимое влияние на выживаемость без прогрессирования пациентов с местнораспространенным РЖ, явились следующие показатели, представленные в табл. 1.

В целом построенная модель обладала статистической значимостью ( $p = 0,001$ ), что свидетельствует о независимом значимом влиянии гетерогенности по уровню экспрессии PD-L1 у больных местнораспространенным РЖ (рис. 3).

### Заключение

Частота встречаемости внутриопухолевой гетерогенности составила 45,5 % (5/11 случаев) по экспрессии HER2/neu, 33,3 % (2/6 случаев) — по dMMR/ MSI-H, 22,4 % (15/67) — по уровню экспрессии PD-L1 (CPS). Полученные данные поднимают вопрос о необходимости проведения дополнительных биопсий из первичной опухоли для корректного выявления молекулярно-генетического подтипа заболевания.

Кроме того, на основании описанных выше результатов можно сделать вывод и о негативном влиянии наличия экспрессии PD-L1 на иммунных клетках первичной опухоли, и опухолевых и иммунных клетках метастатически измененного регионарного ЛУ на безрецидивную выживаемость пациентов с местно-распространенным РЖ и пищеводно-желудочного соединения.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия

на лечение. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом ГКОд, протокол № 04/21 от 06.04.2021 г. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures involving human participants were conducted in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients included in the study received treatment as part of routine practice after signing informed consent for treatment. The conduct of this study was approved by the ethics committee, protocol No 04/21 dated 06.04.2021. Personal data of patients were not used in the study.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Financing

The work was performed without external funding.

#### Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

#### Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, drafting and editing the manuscript, and reviewing and approving the the version to be published.

All authors have approved the final version of the article before publication and agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Smyth E.C., Verheij M., Allum W., et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27: v38-49.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>.
2. Tan I.B., Ivanova T., Lim K.H., et al. Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. *Gastroenterology.* 2011; 141: 476-485.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.042>.
3. Bang Y.J., van Cutsem E., Feyereislova A., et al. 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. *Lancet* (London). 2010; 376: 687-697.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X).
4. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* (London) 2014; 383: 31-39.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5).
  5. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 1224-1235.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6).
  6. Fuchs C.S., Taberero J., Tomasek J., et al. Biomarker analyses in REGARD gastric/GEJ carcinoma patients treated with VEGFR2-targeted antibody ramucirumab. *Br J Cancer.* 2016; 115: 974-982.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.293>.
  7. Lordick F., Janjigian Y.Y. Clinical impact of tumour biology in the management of gastro-oesophageal cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016; 13: 348-360.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.15>.
  8. Lordick F., Kang Y.K., Chung H.C., et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 490-499.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70102-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70102-5).
  9. Ralph C., Elkord E., Burt D.J., et al. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: a phase II trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2010; 16: 1662-1672.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2870>.
  10. Muro K., Chung H.C., Shankaran V., et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 717-726.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00175-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00175-3).
  11. Alsina M., Moehler M., Hierro C., et al. Immunotherapy for gastric cancer: a focus on immune checkpoints. *Target Oncol.* 2016; 11: 469-477.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11523-016-0421-1>.
  12. Silva R., Gullo I., Carneiro F. The PD-1/PD-L1 immune inhibitory checkpoint in *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: a comprehensive review and future perspectives. *Porto Biomed J.* 2016; 1: 4-11.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbj.2016.03.004>.
  13. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med.* 2015; 21: 449-456.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3850>.
  14. Kakiuchi M., Nishizawa T., Ueda H., et al. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. *Nat Genet.* 2014; 46: 583-587.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.2984>.
  15. Lee Y.S., Cho Y.S., Lee G.K., et al. Genomic profile analysis of diffuse-type gastric cancers. *Genome Biol.* 2014; 15: 1-15.-DOI: <https://doi.org/10.1186/gb-2014-15-4-r55>.
  16. Wang H.H., Wu M.S., Shun C.T., et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the stomach: a subset of gastric carcinoma with distinct clinicopathological features and high prevalence of Epstein-Barr virus infection. *Hepatogastroenterology.* 1999; 46: 1214-1219.
  17. Klein C.A. Selection and adaptation during metastatic cancer progression. *Nature.* 2013; 501: 365-372.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12628>.
  18. Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S., et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med.* 2012; 366: 883-892.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113205>.
  19. Meric-Bernstam F., Mills G.B. Overcoming implementation challenges of personalized cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012; 9: 542-548.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.127>.
  20. Ryska A. Molecular pathology in real time. *Cancer Metastasis Rev.* 2016; 35: 129-140.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9607-3>.
  21. Stelzner S., Emmrich P. The mixed type in Laurén's classification of gastric carcinoma: histologic description and biologic behavior. *Gen Diagn Pathol.* 1997; 143: 39-48.
  22. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer.* 2011; 14: 101-112.
- Поступила в редакцию / Received / 14.05.2024  
 Прошла рецензирование / Reviewed / 05.06.2024  
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

**Сведения об авторах / Author Information / ORCID**

Наталья Петровна Беляк / Natalia P. Belyak / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0402-6067>, SPIN: 2937-4858.  
 Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>, SPIN: 9932-6170.  
 Григорий Александрович Раскин / Grigoriy A. Raskin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7522-6552>, SPIN: 4569-9756.  
 Светлана Игоревна Кутукова / Svetlana I. Kutukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>, SPIN: 6735-6556.  
 Александра Валерьевна Андросова / Aleksandra V. Androsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7111-1507>, SPIN: 8552-6219.  
 Екатерина Александровна Каледина / Ekaterina A. Kaledina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9628-7098>, SPIN: 8925-3320.  
 Юрий Васильевич Пелипась / Yury V. Pelipas / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3647-0445>, SPIN: 3549-5476.

