

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ / LECTURES AND REVIEWS

УДК 616.33-006.6

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-7-17>

ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ПРЕДИКТИВНЫХ МАРКЕРОВ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА ПО ЭНДОСКОПИЧЕСКИМ БИОПТАТАМ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Н.Е. Огурченок, ¹М.Ю. Агапов, ^{1,2,3}Г.А. Раскин

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

Россия, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56

²ООО «Медицинский институт имени Березина Сергея»;

Россия, 191144, Санкт-Петербург, ул. 6-я Советская, д. 24–26

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-линия В.О., д. 8а

Контакты: Огурченок Нонна Евгеньевна, e-mail: nonnapathologist@yandex.ru

Аннотация

Важным аспектом лечения пациентов с раком желудка (РЖ) является точное определение статуса рецептора эпидермального фактора роста человека 2 (HER2). HER2-позитивный рак желудка и гастроэзофагеального соединения представляет собой агрессивный молекулярный подтип опухоли, выявляется в 5–20% случаев аденокарциномы данной локализации.

Некоторые проблемы могут возникнуть при неправильном или неточном способе забора биоптатов из опухоли и фиксации биоптата в формалине, что может быть обозначено как один из ключевых факторов, которые влияют на достоверность оценки HER2.

В данной статье рассмотрены следующие аспекты:

- 1) забор биопсийного материала в ходе эндоскопического исследования с учетом локализации;
- 2) алгоритм, по которому происходит маршрутизация материала в учреждении;
- 3) ключевые моменты при анализе сроков фиксации материалов;
- 4) понимание и оценка значения экспрессии HER2 в биоптатах с РЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак желудка, эндоскопия, иммуногистохимия, HER2, фиксация, формалин, гетерогенность

Для цитирования: Огурченок Н.Е., Агапов М.Ю., Раскин Г.А. Проблемные аспекты оценки предиктивных маркеров при раке желудка по эндоскопическим биоптатам. Обзор литературы // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 3. С. 7–17, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-7-17>.

PROBLEMATIC ASPECTS OF ASSESSING PREDICTIVE MARKERS FOR GASTRIC CANCER BASED ON ENDOSCOPIC BIOPSY SAMPLES. REVIEW

¹Nonna E. Ogurchenok, ¹Mikhail Yu. Agapov, ^{1,2,3}Grigory A. Raskin

¹St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary;

56 Veteranov Ave., St. Petersburg 193318, Russia

²Dr. Berezin Medical Institute;

24–26 6th Sovetskaya street, St. Petersburg, 191144, Russia

³St. Petersburg State University;

7/9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg 199034, Russia

Contacts: Ogurchenok Nonna Evgenyevna, e-mail: nonnapathologist@yandex.ru

Annotation

An important aspect of the treatment of patients with gastric cancer (GC) is the accurate determination of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status. HER2-positive cancer of the stomach and gastroesophageal junction

tion is an aggressive molecular subtype of the tumor, detected in 5–20% of cases of adenocarcinoma of this localization.

Some problems may arise from incorrect or inaccurate methods of tumor biopsy and formalin fixation, which can be identified as one of the key factors that affect the reliability of HER2 assessment.

This article will cover the following aspects:

- 1) biopsy of histological tissue during endoscopic examination, taking into account localization;
- 2) the algorithm by which histological tissue is routed in the institution;
- 3) key points when analyzing the timing of fixation of histological tissue;
- 4) understanding and assessing the significance of HER2 expression in GC biopsies.

KEYWORDS: Gastric cancer; endoscopy; immunohistochemistry; HER2; fixation; formalin; heterogeneity

For citation: Ogurchenok N.E., Agapov M.Yu., Raskin G.A. Problematic aspects of assessing predictive markers for gastric cancer based on endoscopic biopsy samples. Review // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 3. P. 7–17, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-7-17>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время существует множество анатомических и патоморфологических классификаций РЖ, тем не менее они не имеют достаточной клинической и прогностической ценности [1–3].

Кроме того, РЖ является сложным, гетерогенным и многофакторным заболеванием [4], отчего важно рассматривать его не как единый процесс, а как совокупность взаимосвязанных молекулярных изменений, изучение которых может помочь установить различные терапевтические стратегии и цели [5], для персонализации пациентов [6–8].

В 2013 г. группа Singapore-Duke выделила три типа РЖ [9], а в 2014 г. The Cancer Genome Atlas (TCGA) определила уже четыре молекулярных варианта РЖ: с хромосомной нестабильностью (CIN), микросателлитной нестабильностью (MSI), геномно стабильный (GS) и ассоциированный с вирусом Эпштейна–Барр (EBV) [10].

Эта классификация стала прорывным достижением, отражающим биологию опухоли и взаимосвязь с клинико-патологическими данными. Вскоре после этого Азиатская группа по исследованию рака (ACRG) выделила [11] четыре типа РЖ: мезенхимальный, MSI, микросателлитный стабильный (MSS) TP53+ и микросателлитный стабильный TP53-, которые коррелируют с прогнозом, а также с различными молекулярными и патологическими моделями прогрессирования заболевания [12, 13].

Несмотря на многочисленные обзоры биомаркеров рака желудка [14, 15], на сегодняшний день, к сожалению, только оценка HER2, MMR/MSI и PD-L1 (лиганд программируе-

мой смерти 1) способны предсказать ответ опухоли на лечение [12, 16].

КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Как пищеводный (аденокарцинома при пищеводе Барретта), так и желудочный (аденокарцинома кишечного типа) канцерогенез основан на многоступенчатом процессе, в котором главную роль играет длительное воспаление с дальнейшей метаплазией.

В данной ситуации кишечная метаплазия представляет собой «канцерогенное поле», в котором может развиваться неоплазия (интраэпителиальная и инвазивная аденокарцинома) [17, 18].

Имеются всесторонние и исчерпывающие данные анализа статуса HER2 в многоступенчатом процессе канцерогенеза пищевода (цилиндроклеточная метаплазия, кишечная метаплазия, интраэпителиальная неоплазия низкой степени — LGD, интраэпителиальная неоплазия высокой степени — HGD и аденокарцинома) и желудка (антральная кишечная метаплазия, LGD, HGD и аденокарцинома кишечного типа) [19, 20].

В частности, амплификация HER2 наблюдалась в 2 из 25 LGD, 5 из 25 HGD и 7 из 25 случаев аденокарцином пищевода и в 1 из 25 LGD, 4 из 25 HGD и 8 из 25 случаев аденокарцином желудка, в то время как нативная слизистая оболочка пищевода и желудка и метапластические поражения были отрицательными. Прогрессивное увеличение скорости амплификации HER2 от LGD до HGD и аденокарциномы свидетельствует о возможном раннем участии HER2 в канцерогенезе пищевода и желудка. Недавние исследования роли микроРНК (miRNA) еще больше

подтверждают гипотезу о том, что нарушение регуляции HER2 является ранним событием в этих канцерогенных каскадах [21].

HER2 и MSI

HER2 (neu/c-erbb-2) — рецептор к тирозинкиназе, кодируемый геном *ERBB2*, локализованным на 17-й хромосоме (17q11.2-q12; 17q21.1), принадлежащей к семейству рецепторов EGF (эпидермальный фактор роста), в которое также входят HER1, HER3, HER4 [22]. Данные рецепторы имеют общую структуру, состоящую из внеклеточного лиганд-связывающего домена, трансмембранного липофильного сегмента и внутриклеточного белкового домена с тирозинкиназной активностью, обладающего карбоксильным терминальным сегментом. Только два рецептора из семейства HER имеют отличительные свойства. Один из них — HER2, не имеющий собственных лигандов. Другие три члена HER имеют множество лигандов (факторы роста), которые могут связываться с внеклеточным доменом и приводить к активации рецепторов. Физиологическая функция ErbB сигнальной сети — это регуляция клеточного роста и дифференцировки в мезенхимально-эпителиальном взаимодействии, а также в связи между нервной и мышечной тканями, глией и шванновскими клетками. Однако повышение экспрессии некоторых рецепторов HER семейства или повышенная секреция их лигандов может способствовать злокачественному перерождению клетки [23].

Некоторые опухолевые клетки имеют чрезвычайно высокий уровень HER2 на клеточной поверхности, в тысячи раз превышая его в нормальных клетках, и HER2 в таком случае постоянно активирован/фосфорилирован. Во многих опухолях человека встречается сверхэкспрессия и активация HER2 [24]. Наиболее подробно это было изучено в отношении рака молочной железы. Сверхэкспрессия HER2 также отмечается во многих других опухолях, таких как рак яичника, желудка, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого. Однако сверхэкспрессия HER2 в опухолях данных локализаций отмечается в значительно меньшем проценте случаев, чем в раке молочной железы. Так, в колоректальном раке она встречается в 1,3–5% случаев [25].

Димеризация рецепторов вызывает активацию тирозинкиназной активности внутриклеточного домена HER, что приводит к ауто-

фосфорилированию рецептора. Эти события ведут к изменениям биохимических и физиологических функций клетки, регулирующих пролиферацию, выживание клетки, ангиогенез и инвазивность. Каждый рецепторный комплекс может активировать различные киназные каскады, приводя к специфическому клеточному ответу. Формирование специфических комплексов HER и последующая стимуляция различных внутриклеточных сигнальных путей является, вероятно, индивидуальным свойством отдельной клетки экспрессировать определенные рецепторы семейства HER и лиганды к ним.

Существует много киназных каскадов, активируемых HER димерами, такие как Ras-Raf-MAPK, PI3K-Akt, PLC- γ 1, Src, STATs и другие. Наиболее хорошо изучен путь Ras-Raf-MAPK. Активация Ras приводит к возбуждению многих фосфорилирующих киназных каскадов, результатом чего является активация MAPK. MAPK киназы ERK1 и ERK2 активируются двойным фосфорилированием по тирозиновому и треониновому остаткам киназами с двойной специфичностью. MAPK непосредственно регулируют транскрипцию и связаны с клеточной пролиферацией, выживанием клетки и трансформацией, что ранее было показано в лабораторных исследованиях и позднее в опухолях человека [26].

Другой киназный каскад, активируемый HER2, — это PI3K-Akt, играющий важную роль в выживании клетки. Фосфотидилинозитол-3-киназа (PI3K) представляет собой липид-киназу, которая активируется HER2/HER3 димером и другими рецепторными комплексами, фосфорилирующими фосфоинозитидазу. Этот фосфорилированный липид в дальнейшем взаимодействует и подводит к клеточной мембране прото-онкоген Akt с помощью плекстрин-гомологичного домена. Эти события приводят к активированию Akt киназы через ее фосфорилирование по Thr 308 и Ser 473. Было доказано, что эти изменения критичны для выживания клетки *in vivo* в развитии опухоли. Akt может также иметь значение в пролиферации клетки. Например, Akt фосфорилирует и ингибирует гликоген-синтетазу 3, что приводит к увеличению циклина D1 и вхождению в клеточный цикл. HER2 также является важным регулятором CDK ингибиторов, таких как p21 и p27. Исследования показали, что Akt фосфорилирует p27 и направляет его в цитоплазму, лишая тем самым p27 ингибирующей способности [27].

Таким образом, сверхэкспрессия HER2 приводит к высокой пролиферативной активности рака как через образование гомодимеров при высоком уровне сверхэкспрессии, так и через образование гетеродимеров при умеренном уровне сверхэкспрессии HER2 [26]. HER2-положительный РЖ встречается в вариабельном проценте (5–20%) и чаще всего ассоциируется с проксимальным расположением новообразования, кишечным типом, мужским полом и пожилым возрастом на момент постановки диагноза [15, 29].

HER2 был первоначально выявлен при раке молочной железы, но впоследствии его прогностическая ценность также была установлена и при РЖ [14, 28]. Помимо трастузумаба, изучаются и другие ингибиторы HER2 для предотвращения резистентности [30].

Хотя большинство исследований указывают на худший прогноз при HER2-положительном РЖ, этот аспект остается спорным [31].

В процессе жизнедеятельности нормальные клетки организма претерпевают множество делений, что сопровождается многократной репликацией ДНК. Во время репликации спонтанно либо под действием различных экзогенных воздействий (ультрафиолет, рентгеновские лучи, химические соединения и т.д.) ежедневно в каждой клетке человека возникают множественные повреждения и ошибки в синтезируемой цепи ДНК. Этот процесс не приводит к фатальным последствиям за счет функционирующих в норме в организме человека систем репарации ДНК, обеспечивающих генетическую стабильность.

Одной из главных систем является система репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (Mismatch Repair System — MMR), ключевую роль в функционировании которой играют четыре гена: *MLH1* (mutL homologue 1), *MSH2* (mutS homologue 2), *MSH6* (mutS homologue 6) и *PMS2* (postmeiotic segregation increased 2). Эти гены кодируют одноименные белки — MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, существующие в виде гетеродимеров MLH1-PMS2 и MSH2-MSH6. Часть опухолей имеет нарушение функционирования одного из этих генов из-за спорадических или герминальных (наследственных) мутаций, что приводит к нарушению MMR (dMMR). При этом следует отметить, что мутации в генах *MLH1* и *MSH2* приводят к протеолитической деградации второго белка-партнера, в отличие от мутации в генах *PMS2* и *MSH6*, сопровождающихся деградацией только одноименного белка. Это про-

исходит за счет того, что белки MLH1 и MSH2 могут образовывать гетеродимеры с другими белками системы репарации, такими как MSH3, MLH3, PMS1, таким образом, MSH6 может быть замещен в гетеродимере на MSH3, а PMS2 на PMS1 либо MLH3. В ДНК имеются участки, где нуклеотиды образуют повторы от 1 до 6 оснований, так называемые микросателлиты. В процессе репликации ДНК могут происходить изменения в данных последовательностях в результате инсерции (вставки) оснований. В норме данные мутации устраняются MMR. Накопление таких изменений в микросателлитах приводит к возникновению состояния генетической нестабильности — генетической гипермутабельности, или микросателлитной нестабильности (Microsatellite Instability — MSI).

Таким образом, MSI является фенотипическим свидетельством того, что система репарации (MMR) не функционирует нормально. Опухоли, характеризующиеся наличием микросателлитной нестабильности, принято обозначать как MMR-дефицитные опухоли (dMMR/MSI-H). Опухоли, не имеющие мутаций, генетически стабильные, принято обозначать как MMR-профицитные опухоли (pMMR/MSS). Обозначение MSI-H (High) связано с выделением до недавнего времени высокого (high) и низкого (low) уровня микросателлитной нестабильности, основанного на количестве генов, подверженных мутации, определяемых методом ПЦР. В настоящее время, согласно рекомендациям ESMO от 2019 года, MSI-Low опухоли включены в группу микросателлитно стабильных (MSS) [32].

MSI составляет 10–30% РЖ, встречается в основном при кишечном типе, в пожилом возрасте, у женщин и в дистальном отделе желудка. Он связан с низкой дифференцировкой опухоли, ограниченным поражением лимфатических узлов, отсутствием метастазов и более длительной выживаемостью, чем при опухолях MSS [33]. Определение MSI используется в прогностических и терапевтических целях [3]. Сообщалось, что выживаемость при MSI РЖ выше у пациентов, получавших только хирургическое вмешательство, и ниже у пациентов, получавших неоадьювантную химиотерапию [34, 35].

Имеется предположение, что новые молекулярные классификации РЖ в сочетании с клинико-патологическими параметрами позволят различать разные группы пациен-

тов, улучшая диагностику желудочно-кишечного тракта и приближая нас к прецизионной медицине [6].

Эндоскопия

Эндоскопия с последующим проведением биопсии является основным способом первичной диагностики РЖ и кардиоэзофагеального перехода. Более того, в случае метастатического рака желудка эти биоптаты зачастую являются единственным материалом, имеющимся у врача-патоморфолога [36, 37].

Согласно Российским клиническим рекомендациям «Рак желудка», опубликованным на сайте Министерства здравоохранения, всем пациентам с диагнозом РЖ рекомендовано выполнять эндоскопическое исследование с мультифокальной биопсией опухоли в 6–8 участках с целью определения локализации первичной опухоли в желудке и получения морфологической верификации [38].

Однако оценка HER2 статуса по данным эндоскопической биопсии связана с целым рядом проблем, способных оказать существенное влияние на результат исследования [36].

Необходимое количество биоптатов

В первую очередь возникает вопрос о необходимом количестве эндоскопических биоптатов для достоверной оценки HER2 статуса всей опухоли. Это особенно важно, учитывая гетерогенность его гиперэкспрессии, встречающейся по крайней мере в 30–38% опухолей [37].

Экспериментальная работа, проведенная группой авторов, показала, что 5 биоптатов позволят выявить гиперэкспрессию HER2 с чувствительностью 91,9% и специфичностью 97,0% [39]. В случае взятия одного биоптата чувствительность составила всего 61,5%.

N. Tomioka и соавт. также указывают, что 5 биоптатов, взятых с проксимальной (оральной) части опухоли, достаточно для достоверной оценки HER2-статуса [40].

По другим данным количество ≥ 4 биоптатов, содержащих опухолевую ткань, является оптимальным [41].

Наконец, в Австралийском исследовании частота HER2-позитивных случаев при наличии 5 и более фрагментов опухоли существенно превышала таковую при взятии менее 5 кусочков (29,3% и 13,7% соответственно) [42].

Однако мы должны понимать, что далеко не каждый биоптат с новообразования содержит опухолевую ткань. Необходимо взятие

минимум 8 биоптатов для обеспечения 4 репрезентативных фрагментов опухолевой ткани в $>90\%$ случаев и 10 биоптатов для 5 фрагментов [43].

Таким образом мы считаем, что для оценки HER2-статуса необходимо брать не менее 8–10 биоптатов.

Локализация взятия биоптатов

Гиперэкспрессия HER2 чаще наблюдается в кишечном и смешанном типе рака по классификации Laugen.

В крупном исследовании, включавшем 594 пациента, частота HER2-позитивных случаев составила 22,11%, в опухолях кишечного типа — 31,8%, в опухолях диффузного типа — 6,1% [44].

Японскими авторами опубликована работа, демонстрирующая, что в инвазивной части опухоли гиперэкспрессия HER2 наблюдалась в 46% случаев, в неинвазивном компоненте опухоли — в 100% [45].

Соответственно, для биопсии лучше выбирать периферическую часть опухоли и, по возможности, участки, характерные для кишечного типа. Приоритет в биопсии периферической части опухоли также позволит избежать забора ткани, представленной полями некротизированной ткани и/или фибринозно-лейкоцитарного детрита [45].

ОБРАЩЕНИЕ С БИОПТАТАМИ В ОТДЕЛЕНИИ ЭНДСКОПИИ

Достоверная интерпретация HER2 базируется на оптимальном объеме материала опухоли и рациональных критериях оценки. Основные проблемы касаются преаналитических переменных, выбора наиболее подходящих блоков с тканью опухоли для проведения анализа HER2, дискордантности в первичной опухоли и гетерогенности между первичной опухолью и метастазами [46].

Длительный промежуток (более 120 минут) до помещения препарата в 10% забуференный формалин является фактором риска более редкого выявления положительного HER2 статуса в хирургическом препарате удаленного желудка, ввиду холодовой ишемии [47].

Вследствие небольших размеров эндоскопического биоптата (до 5 мм) он еще более подвержен риску холодной ишемии, соответственно биоптат необходимо сразу после взятия поместить в 10% забуференный формалин, осторожными движениями, придерживая пинцетом за самый край, в одном и том же

месте [48]. Также необходимо обратить внимание на предотвращение попадания посторонних химических агентов на образцы тканей, ввиду чего не следует использовать для фиксации и/или транспортировки материала контейнеры, содержащие остатки посторонних веществ (инъекционные флаконы и др.). Контейнеры с фиксирующей жидкостью рекомендуется подготовить заранее, так как имеется возможность погружения биоптата в нефиксирующую, случайную жидкость, располагающуюся в манипуляционном кабинете [48].

Однако слишком долгая фиксация также может оказывать негативное влияние на корректную оценку гиперэкспрессии HER2. Так, частота выявления HER2-позитивных опухолей по эндоскопическим биоптатам составила 24,7% в рабочие дни и только 11,1% — в выходные дни, причем средняя длительность фиксации препарата составляла 7,8 и 25,4 часа соответственно [49].

Таким образом, фиксированный в формалине биопсийный материал должен быть направлен в лабораторию в тот же день вскоре после его забора, в заранее подготовленном чистом контейнере, с обозначением не только даты, но и времени взятия.

РАБОТА С БИОПТАТАМИ

В ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ

Биоптаты необходимо доставить в лабораторию в течение 20–30 минут. Рекомендованное в литературе время фиксации тканевых образцов (хирургический материал) 24–72 часа, при этом биопсийный материал должен фиксироваться не более 24 часов [50].

Однако, по нашему мнению, при условии инфильтрации ткани формалином 1 мм за 1 час можно получить «перификсированный» материал, ввиду чего, учитывая средний размер биоптата 3–5 мм, считаем возможным фиксировать биоптаты до 6 часов, после чего запускать в гистологическую проводку [51].

Тестирование HER2 должно проводиться в лаборатории стандартизированными наборами для иммуногистохимического тестирования, на свежеприготовленных срезах, хранение которых ограничено ввиду разрушения антигенов [52].

Методология выявления HER2, что лучше?

Статус HER2 можно оценить с помощью различных методов, таких как иммуногисто-

химический (ИГХ), гибридизация *in situ* (ISH) и секвенирование следующего поколения (NGS).

ИГХ наиболее часто используемый и относительно недорогой, доступный для медицинского учреждения метод оценки экспрессии белка HER2 на поверхности опухолевых клеток, с простой трехступенчатой шкалой оценки: 0 и 1+ отрицательный результат; 2+ сомнительный результат; 3+ гиперэкспрессия.

При исследовании ISH используют зонды ДНК, чтобы отразить уровень амплификации гена *HER2*. ДНК-зонды могут быть флуоресцентно помечены (флуоресцентный ISH — FISH) или помечены DNP в сочетании с центромерными зондами с хромогенным обнаружением (Dual SISH — BDISH). Исследования соответствия результатов интерпретации между FISH, хромогенной (CISH) или гибридизацией *in situ* на основе серебра (SISH) показали уровень соответствия 91–100%, что делает все эти методики надежными для тестирования амплификации *HER2* [53].

Из вышесказанного можно сделать вывод, что применение ИГХ в качестве метода тестирования первой линии позволяет идентифицировать пациентов с *HER2* (3+), которые являются кандидатами на назначение анти-*HER2* препаратов, и исключить пациентов с *HER2*-негативной опухолью (0/1+). Параллельно образцы опухоли ИГХ 2+ должны быть повторно протестированы на амплификацию гена *HER2* с помощью FISH или Dual SISH, чтобы гарантировать, что выявлены все пациенты, которым могут быть показаны анти-*HER2* препараты [54].

Высокопроизводительное секвенирование (NGS) является методом выбора определения мутаций в гене *HER2*, что уже вошло в стандарты исследования при раке легкого [55].

Гетерогенность HER2

Проблема гетерогенности РЖ чрезвычайно актуальна в настоящее время. В литературе приводится широкий диапазон случаев, демонстрирующих гетерогенность, от 5% до 69%. Возможная причина такого расхождения заключается в отсутствии общепринятого определения гетерогенности и использовании в исследованиях разных критериев. Например, Hofmann и соавт. [56] определили гетерогенность как <10% опухолевых клеток с положительной экспрессией или только очаговое окрашивание опухоли. Van Cutsem и соавт. [57] определили пороговое значение

<30%, а Ahn и соавт. [58] определили его как паттерн окрашивания между 10% и 90% опухолевых клеток, что привело к заметным различиям в оценке частоты гетерогенности (4,8–68,6%).

Механизмы, приводящие к гетерогенности экспрессии HER2, до сих пор в значительной степени неизвестны, но возможные причины включают несколько неопластических клонов, с позитивным и негативным статусом HER2, или подавление экспрессии HER2 в области опухоли с однородной амплификацией HER2.

Важный вопрос, который вытекает из гетерогенности статуса HER2, заключается в том, являются ли эндоскопические биоптаты достаточными для оценки HER2.

Кластер из 5 неопластических клеток с экспрессией HER2 3+ считается достаточным для определения биопсии как HER2-положительной [59].

Одна из исследовательских групп [60] проанализировала когорту из 103 сопоставленных биопсийных и хирургических фрагментов ткани для оценки экспрессии HER2 с помощью ИГХ и FISH, и соответствие между двумя типами образцов составило 89%. Большинство случаев были отрицательными по ИГХ HER2 при биопсии, но оказались позитивными при исследовании операционного материала, причем данные различия были подтверждены FISH-методом. Вероятным объяснением ложноотрицательного статуса HER2 при биопсии является гетерогенность экспрессии [61], тогда как позитивность HER2 при биопсии, а не в хирургическом материале может быть связана с длительной холодовой ишемией и/или чрезмерной или недостаточной фиксацией в более крупных фрагментах [62]. Другие исследования обнаружили различные уровни соответствия между биопсией и соответствующим хирургическим материалом в диапазоне от 45,5% до 94% [63–65], что ставит под сомнение надежность определения статуса HER2 в материале биопсии.

Выводы

Для оценки статуса HER2 необходимое количество биоптатов должно быть не менее 8–10. Для биопсии лучше выбирать периферическую часть опухоли и, по возможности, участки, характерные для кишечного типа. Фиксированный в формалине биопсийный материал должен быть направлен в лабораторию в тот же день, вскоре после его забора, в заранее подготовленном чистом контейнере, с обозначением даты и времени взятия. Биопсийный материал должен фиксироваться в 10% забуференном формалине не более 24 часов. Необходимо использовать ИГХ в качестве метода тестирования первой линии. Параллельно образцы опухоли ИГХ 2+ должны быть повторно протестированы на амплификацию гена *HER2* с помощью FISH или Dual ISH.

Заключение

Оценка HER2 при РЖ надежна только после стандартизации преаналитических переменных и технических процессов; эндоскопическая биопсия может обеспечить надежную оценку статуса HER2 при наличии достаточного количества образцов и взятых не хаотично, а из участков с кишечным типом; оценки ИГХ и ISH надежны, но подтверждение ISH является обязательным в случаях сомнительного ИГХ; гетерогенность опухоли является серьезной проблемой, которую необходимо учитывать как при выборе материала для ИГХ, так и для клинического прогноза, одним из решений которой может явиться взятие большего количества биоптатов из различных отделов опухоли; соответствие между статусом HER2 в первичной опухоли и в отдаленных метастазах также весьма относительно и может потребовать повторное исследование статуса HER2, что, в свою очередь, повлечет увеличение финансовой и материально-технической нагрузки на медицинское учреждение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Garattini S.K., Basile D., Cattaneo M., Fanotto V., Ongaro E. et al. Molecular classifications of gastric cancers: Novel insights and possible future applications // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2017. Vol. 9. P. 194–208. doi: 10.4251/wjgo.v9.i5.194.
2. Gullo I., Carneiro F., Oliveira C., Almeida G.M. Heterogeneity in Gastric Cancer: From Pure Morphology to Molecular Classifications // *Pathobiology*. 2017. Vol. 85. P. 50–63. doi: 10.1159/000473881.
3. Chivu-Economescu M., Matei L., Necula L.G., Dragu D.L., Bleotu C., Diaconu C.C. New therapeutic options opened by the molecular classification of gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 24. P. 1942–1961. doi: 10.3748/wjg.v24.i18.1942.

4. Hess T., Maj C., Gehlen J., Borisov O., Haas S.L. et al. Dissecting the genetic heterogeneity of gastric cancer // *EBioMedicine*. 2023. Vol. 92. P. 104616. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104616>.
5. Zu M., Hao X., Ning J., Zhou X., Gong Y. et al. Patient-derived organoid culture of gastric cancer for disease modeling and drug sensitivity testing // *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2023. Vol. 163. P. 114751. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114751>.
6. Fiorillo C., Laterza V., Quero G., Menghi R. et al. From biology to surgery: One step beyond histology for tailored surgical treatments of gastric cancer // *Surg. Oncol.* 2020. Vol. 34. P. 86–95. doi: 10.1016/j.suronc.2020.04.004.
7. Ho S.W.T., Tan P. Dissection of gastric cancer heterogeneity for precision oncology // *Cancer Sci.* 2019. Vol. 110. P. 3405–3414. doi: 10.1111/cas.14191.
8. Owen G.I., Pinto M.P., Retamal I.N., Fernández M.F., Cisternas B. et al. Chilean Gastric Cancer Task Force. A study protocol to obtain a clinical and molecular classification of a cohort of gastric cancer patients // *Medicine*. 2018. Vol. 97. P. 16. doi: 10.1097/MD.00000000000010419.
9. Lei Z., Tan I.B., Das K., Deng N., Zouridis H. et al. Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil // *Gastroenterology*. 2013. Vol. 145. P. 554–565. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.010.
10. Bass A.J., Thorsson V., Shmulevich I., Reynolds S.M., Miller M., Bernard B., Hinoue T. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma // *Nature*. 2014. Vol. 513. P. 202–209. doi: 10.1038/nature13480.
11. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., Kim K.M., Ting J.C., Wong S.S. et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes // *Nat. Med.* 2015. Vol. 21. P. 449–456. doi: 10.1038/nm.3850.
12. Kankeu Fonkoua L., Yee N.S. Molecular Characterization of Gastric Carcinoma: Therapeutic Implications for Biomarkers and Targets // *Biomedicines*. 2018. Vol. 6. P. 32. doi: 10.3390/biomedicines6010032.
13. Ichikawa H., Nagahashi M., Shimada Y., Hanyu T., Ishikawa T. et al. Actionable gene-based classification toward precision medicine in gastric cancer // *Genome Med.* 2017. Vol. 9. P. 93. doi: 10.1186/s13073-017-0484-3.
14. Carlomagno N., Incollingo P., Tammara V., Peluso G., Rupealta N. et al. Diagnostic, Predictive, Prognostic, and Therapeutic Molecular Biomarkers in Third Millennium: A Breakthrough in Gastric Cancer // *Biomed. Res. Int.* 2017. Vol. 2017. P. 7869802. doi: 10.1155/2017/7869802.
15. Matsuoka T., Yashiro M. Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective // *World J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 24. P. 2818–2832. doi: 10.3748/wjg.v24.i26.2818.
16. Guan W.L., He Y., Xu R.H. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives // *Journal of hematology & oncology*. 2023. Vol. 16, No. 1. P. 57. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01451-3>.
17. Saraggi D., Fassan M., Bornschein J., Farinati F., Realdon S., Valeri N., Rugge M. From Barrett metaplasia to esophageal adenocarcinoma: the molecular background // *Histol. Histopathol.* 2016. Jan. Vol. 31, No. 1. P. 25–32. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26334343.
18. Sugano K., Moss S.F., Kuipers E.J. Gastric Intestinal Metaplasia: Real Culprit or Innocent Bystander as a Precancerous Condition for Gastric Cancer? // *Gastroenterology*. 2023. Vol. 165, No. 6. P. 1352–1366.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.08.028>.
19. Fassan M., Mastracci L., Grillo F., Zagonel V., Bruno S. et al. Early HER2 dysregulation in gastric and oesophageal carcinogenesis // *Histopathology*. 2012. Nov. Vol. 61, No. 5. P. 769–776. doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04272.x. Epub 2012 Aug 9. PMID: 22882541.
20. Qiao J., Feng M., Zhou W., Tan Y., Yang S. et al. YAP inhibition overcomes adaptive resistance in HER2-positive gastric cancer treated with trastuzumab via the AKT/mTOR and ERK/mTOR axis // *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2024. Vol. 27, No. 4. P. 785–801. <https://doi.org/10.1007/s10120-024-01508-3>.
21. Fassan M., Pizzi M., Realdon S., Balistreri M., Guzzardo V. et al. The HER2-miR125a5p/miR125b loop in gastric and esophageal carcinogenesis // *Hum. Pathol.* 2013. Sep. Vol. 44. No. 9. P. 1804–1810. doi: 10.1016/j.humpath.2013.01.023. Epub 2013 Apr 22. PMID: 23618359.
22. Yarden Y., Sliwkowski M.X. Untangling the ErbB signaling network // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001. V. 2. P. 127–135.
23. Olayiloye M.A., Neve R.M., Lane H.A. et al. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer // *EMBO J.* 2000. Vol. 19. P. 3159–3167.
24. Thor A.D., Liu S., Edgerson S. et al. Activation (tyrosine phosphorylation) of ErbB2 (HER2/neu): a study of incidence and correlation with outcome in breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. P. 3230–9;
25. Djaballah S.A. et al. HER2 in Colorectal Cancer: The Long and Winding Road From Negative Predictive Factor to Positive Actionable Target // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ Book*. 2022. Vol. 42. P. 219–232. doi: 10.1200/EDBK_351354.
26. Bai X., Sun P., Wang X. et al. Structure and dynamics of the EGFR/HER2 heterodimer // *Cell Discov.* 2023. Vol. 9, No. 18. <https://doi.org/10.1038/s41421-023-00523-5>.

27. Guo L.W., Li X.G., Yang Y.S., Lu X.X., Han X.C. et al. Large-scale genomic sequencing reveals adaptive opportunity of targeting mutated-PI3K in early and advanced HER2-positive breast cancer // *Clin. Transl. Med.* 2021. Nov. Vol. 11, No. 11. P. e589. doi: 10.1002/ctm2.589. PMID: 34842356; PMCID: PMC8567053.
28. Fanotto V., Ongaro E., Rihawi K., Avallone A., Silvestris N. et al. HER-2 inhibition in gastric and colorectal cancers: tangible achievements, novel acquisitions and future perspectives // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, No. 42. P. 69060–69074. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11264>.
29. Birkman E.M., Mansuri N., Kurki S., Ålgars A., Lintunen M., Ristamäki R., Sundström J., Carpén O. Gastric cancer: Immunohistochemical classification of molecular subtypes and their association with clinicopathological characteristics // *Virchows Arch.* 2018. Vol. 472. P. 369–382. doi: 10.1007/s00428-017-2240-x.
30. Wang Q., Liu G., Hu C. Molecular Classification of Gastric Adenocarcinoma // *Gastroenterology research*. 2019. Vol. 12, No. 6. P. 275–282.
31. Marano L., Roviello F. The distinctive nature of HER2-positive gastric cancers // *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015. Vol. 41, No. 3. P. 271–273. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.12.007> <https://doi.org/10.14740/gr1187>.
32. Lindor N.M., Burgart L.J., Leontovich O., Goldberg R.M., Cunningham J.M. et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 1043–1048. doi: 10.1200/JCO.2002.20.4.1043.
33. Mathiak M., Warneke V.S., Behrens H.M., Haag J., Böger C. et al. Clinicopathologic Characteristics of Microsatellite Instable Gastric Carcinomas Revisited: Urgent Need for Standardization // *Applied immunohistochemistry & molecular morphology: AIMM*. 2017. Vol. 25, No. 1. P. 12–24. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000264>.
34. Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C., Gonzalez D., Hulkki-Wilson S. et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial // *JAMA oncology*. 2017. Vol. 3, No. 9. P. 1197–1203. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6762>.
35. Choi Y.Y., Kim H., Shin S.J., Kim H.Y., Lee J. et al. Microsatellite Instability and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Stage II/III Gastric Cancer: Post Hoc Analysis of the CLASSIC Randomized Controlled study // *Annals of surgery*. 2019. Vol. 270, No. 2. P. 309–316. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002803>.
36. Grillo F., Fassan M., Sarocchi F., Fiocca R., Mastracci L. HER2 heterogeneity in gastric/gastroesophageal cancers: From benchside to practice // *World J. Gastroenterol.* 2016. Jul 14. Vol. 22, No. 26. P. 5879–5887.
37. Subasinghe D., Acott N., Kumarasinghe M.P. A survival guide to HER2 testing in gastric/gastroesophageal junction carcinoma // *Gastrointest. Endosc.* 2019. Jul. Vol. 90, No. 1. P. 44–54.
38. Бесова Н.С., Калинин А.Е., Неред С.Н., Трякин А.А., Гамаюнов С.В. и др. Рак желудка. Клинические рекомендации // *Современная онкология*. 2021. Т. 23, № 4. С. 541–571. [Besova N.S., Kalinin A.E., Nered S.N., Tryakin A.A., Gamayunov S.V. and others. Stomach cancer. Clinical recommendations. *Modern oncology*. 2021, Vol. 23, No. 4, pp. 541–571 (In Russ.)]. doi: 10.26442/18151434.2021.4.201239.
39. Gullo I., Grillo F., Molinaro L., Fassan M., De Silvestri A. et al. Minimum biopsy set for HER2 evaluation in gastric and gastro-esophageal junction cancer // *Endosc. Int. Open*. 2015. Apr. Vol. 3, No. 2. P. E165–70.
40. Tominaga N., Gotoda T., Hara M., Hale M.D., Tsuchiya T. et al. Five biopsy specimens from the proximal part of the tumor reliably determine HER2 protein expression status in gastric cancer // *Gastric Cancer*. 2016. Apr. Vol. 19, No. 2. P. 553–560.
41. Xu C., Liu Y., Ge X., Jiang D., Zhang Y. et al. Tumor containing fragment number influences immunohistochemistry positive rate of HER2 in biopsy specimens of gastric cancer // *Diagn. Pathol.* 2017. May 26. Vol. 12, No. 1. P. 41.
42. Kumarasinghe M.P., Morey A., Bilous M., Farshid G., Francis G. et al. HER2 testing in advanced gastric and gastro-oesophageal cancer: analysis of an Australia-wide testing program // *Pathology*. 2017. Oct. Vol. 49, No. 6. P. 575–581.
43. Kaye P., Lindsay D., Madhusudan S., Vohra R., Catton J., Platt C., Ragunath K. Upper GI biopsies for adenocarcinoma – how many biopsies should endoscopists take? // *Histopathology*. 2019. May. Vol. 74, No. 6. P. 959–963.
44. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H.C., Shen L. 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*. 2010. Vol. 376. P. 687–697.
45. Oono Y., Kuwata T., Takashima K., Shinmura K., Hori K. et al. Human epidermal growth factor receptor 2-, epidermal growth factor receptor-, and mesenchymal epithelial transition factor-positive sites of gastric cancer using surgical samples // *Gastric Cancer*. 2019. Mar. Vol. 22, No. 2. P. 335–343.
46. Sauter G., Lee J., Bartlett J.M., Slamon D.J., Press M.F. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009. Vol. 27, No. 8. P. 1323–1333. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.8197>.

47. Yanagimoto Y., Imamura H., Adachi S., Odagiri K., Kawase T. et al. The effect of specimen processing time on HER2 expression in gastric cancer and esophagogastric junction cancer: a single-center retrospective observational study // *BMC Cancer*. 2023. Jul. 11. Vol. 23, No. 1. P. 645.
48. Мальков П.Г., Франк Г.А., Данилова Н.В., Москвина Л.В., Завалишина Л.Э. Основы обеспечения качества в гистологической лабораторной технике: руководство / под ред. П.Г. Малькова, Г.А. Франка. М., 2011. 108 с. [Malkov P.G., Frank G.A., Danilova N.V., Moskvina L.V., Zavalishina L.E. Fundamentals of quality assurance in histological laboratory technology: a manual / ed. P. G. Malkova, G. A. Frank. Moscow., 2011. 108 p. (In Russ.)].
49. Nakamura M., Watanabe A., Yoshizawa A., Iwasaki S., Nomura A. et al. The risk of weekend biopsy: Impact of specimen source and fixation status on HER2 assessment in the treatment of advanced gastric cancer (The HER_WEEK-END study) // *Pathol. Int*. 2023. Oct. Vol. 73, No. 10. P. 509–519.
50. Bartley A.N., Washington M.K., Colasacco C., Ventura C.B., Ismaila N. et al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35, No. 4. P. 446–464. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.4836>.
51. Likhithaswamy H.R., Madhushankari G.S., Selvamani M., Mohan Kumar K.P., Kokila G., Mahalakshmi S. Assessing the Quality of Long-Term Stored Tissues in Formalin and in Paraffin-Embedded Blocks for Histopathological Analysis // *J. Microsc. Ultrastruct.* 2022. Feb 4. Vol. 10, No. 1. P. 23–29. doi: 10.4103/JMAU.JMAU_53_20. PMID: 35433260. Vol. PMCID: PMC9012411.
52. Grillo F., Pigozzi S., Ceriolo P., Calamaro P., Fiocca R., Mastracci L. Factors affecting immunoreactivity in long-term storage of formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections // *Histochem Cell Biol*. 2015. Jul. Vol. 144, No. 1. P. 93–99. doi: 10.1007/s00418-015-1316-4. Epub 2015. Mar 11. PMID: 25757745.
53. Dietel M., Ellis I.O., Höfler H., Kreipe H., Moch H. et al. Comparison of automated silver enhanced in situ hybridisation (SISH) and fluorescence ISH (FISH) for the validation of HER2 gene status in breast carcinoma according to the guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists // *Virchows Arch*. 2007. Jul. Vol. 451, No. 1. P. 9–25. doi: 10.1007/s00428-007-0424-5. Epub 2007. Jun 12. PMID: 17562074.
54. Nicole McMillian N., Lenora Pluchino M.A., Ajani J.A., D T.A., Chair V., Bentrem D.J. et al. NCCN Guidelines Version 2. 2022. Gastric Cancer. 2022.
55. Jung J., Kim S.T., Ko J., Hong J.Y., Park J.O., Ha S.Y., Lee J. Clinical Implication of HER2 Aberration in Patients With Metastatic Cancer Using Next-Generation Sequencing: A Pan-Tumor Analysis // *JCO Precis Oncol*. 2023. Jul. Vol. 7. e2200537. doi: 10.1200/PO.22.00537. PMID: 37499191.
56. Hofmann M., Stoss O., Shi D., Büttner R., van de Vijver M. et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study // *Histopathology*. 2008. Vol. 52, No. 7. P. 797–805. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x>.
57. Van Cutsem E., Bang Y.J., Feng-Yi F., Xu J.M., Lee K.W. et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer // *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2015. Vol. 18, No. 3. P. 476–484. <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0402-y>
58. Ahn S., Van Vrancken M., Lee M., Ha S.Y., Lee H. et al. Ideal number of biopsy tumor fragments for predicting HER2 status in gastric carcinoma resection specimens // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6, No. 35. P. 38372–38380. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5368>.
59. Rüschoff J., Dietel M., Baretton G., Arbogast S., Walch A. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing // *Virchows Archiv: an international journal of pathology*. 2010. Vol. 457, No. 3. P. 299–307. <https://doi.org/10.1007/s00428-010-0952-2>.
60. Grillo F., Fassan M., Ceccaroli C., Giacometti C., Curto M. et al. The Reliability of Endoscopic Biopsies in Assessing HER2 Status in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: A Study Comparing Biopsies with Surgical Samples // *Translational oncology*. 2013. Vol. 6, No. 1. P. 10–16. <https://doi.org/10.1593/tlo.12334>.
61. Yang J., Luo H., Li Y., Li J., Cai Z. et al. Intratumoral heterogeneity determines discordant results of diagnostic tests for human epidermal growth factor receptor (HER) 2 in gastric cancer specimens // *Cell biochemistry and biophysics*. 2012. Vol. 62, No. 1. P. 221–228. <https://doi.org/10.1007/s12013-011-9286-1>.
62. Kumarasinghe A.P., de Boer B., Bateman A.C., Kumarasinghe M.P. DNA mismatch repair enzyme immunohistochemistry in colorectal cancer: a comparison of biopsy and resection material // *Pathology*. 2010. Vol. 42, No. 5. P. 414–420. <https://doi.org/10.3109/00313025.2010.493862>.
63. Park S.R., Park Y.S., Ryu M.H., Ryoo B.Y., Woo C.G. et al. Extra-gain of HER2-positive cases through HER2 reassessment in primary and metastatic sites in advanced gastric cancer with initially HER2-negative primary tumours:

- Results of GASTric cancer HER2 reassessment study 1 (GASTHER1) // *European journal of cancer (Oxford, England)*. 2016. Vol. 53. P. 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.018>.
64. Lee S., de Boer W.B., Fermoye S., Platten M., Kumarasinghe M.P. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: issues related to heterogeneity in biopsies and resections // *Histopathology*. 2011. Vol. 59, No. 5. P. 832–840. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04017.x>
65. Watson S., Validire P., Cervera P., Zorkani N., Scriva A. et al. Combined HER2 analysis of biopsies and surgical specimens to optimize detection of trastuzumab-eligible patients in eso-gastric adenocarcinoma: a GERCOR study // *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013. Vol. 24, No. 2. P. 3035–3039. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt393>.

Вклад авторов:

Н. Е. Огурченок: сбор, анализ и обработка данных и т.д.

М. Ю. Агапов: разработка концепции, сбор и обработка данных.

Г. А. Раскин: разработка концепции, сбор и обработка данных, утверждение окончательного варианта статьи.

Author's contributions:

N. E. Ogurchenok: data collection, analysis and processing, etc.

M. Yu. Agapov: concept development, data collection and processing.

G. A. Raskin: concept development, data collection and processing, approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н. Е. Огурченок / N. E. Ogurchenok

<https://orcid.org/0000-0002-9299-8706>

М. Ю. Агапов / M. Yu. Agapov

<https://orcid.org/0000-0002-6322-6782>

Г. А. Раскин / G. A. Raskin

<https://orcid.org/0000-0002-7522-6552>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила в редакцию/Received to the editor: 19.07.2024 г.;

Прошла рецензирование/was reviewed: 13.08.2024 г.;

Принята в печать/accepted for publication: 15.08.2024 г.